

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke)



**Postoperativer Blutverlust, Fremdblutverbrauch und Sternuminfektion  
bei Einsatz des autologen Thrombozytengels in der Herzchirurgie**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Martin Döll  
geboren am 07.12.1968 in Ilmenau/Thüringen

Gutachter:

1. Prof. Dr. Radke (Halle)
2. Prof. Dr. Silber (Halle)
3. Prof. Dr. Hoeft (Bonn)

Verteidigung: 25.09.2000

## Referat und bibliographische Beschreibung

Zielsetzung: In dieser Studie sollte geprüft werden, ob die lokale Applikation von autologem Thrombozytengel im Vergleich zur direkten Retransfusion von Blutbestandteilen bzw. Vollblut bei herzchirurgischen Eingriffen einen fremdblutsparenden Effekt besitzt. Ebenso sollte untersucht werden, ob es durch die Applikation des autologen Thrombozytengels zu einer Reduktion von Rethorakotomien und der Inzidenz von Sternuminfektionen kommt.

Methoden: Das präoperativ, durch hypervolämische Hämodilution gewonnene Patientenblut wurde mittels Differenzialzentrifugation (Sequestra 1000, MEDTRONIC) in drei Fraktionen separiert (PRP = plättchenreiches Plasma, PAP = plättchenarmes Plasma, ERY = Erythrozytenkonzentrat). Drei randomisierte Patientengruppen wurden unterschiedlich therapiert. Gruppe A: Retransfusion des gewonnenen Vollblutes, Gruppe B: getrennte Gabe der Fraktionen, Gruppe C: lokale Applikation von Thrombozytengel, hergestellt aus PRP und Thrombin (THROMBOCOLL<sup>®</sup>) auf definierte Stellen, sowie Retransfusion von PAP und ERY. Die Retransfusion der gerinnungsaktiven Fraktionen erfolgte nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses. Die technische Durchführung der Operationen war in allen Gruppen gleich. Es kamen der postoperative Blutverlust sowie der Verbrauch homologer Blutprodukte zur Auswertung.

Wesentliche Ergebnisse: Die Studie umfaßte insgesamt 108 Patienten. Im Verlauf wurden 12 Patienten wegen eindeutig chirurgischer bzw. gerinnungsbedingter Blutung ausgeschlossen. Die Auswertung der demographischen Daten ergab keine Unterschiede. Der postoperative Gesamtblutverlust [ml] betrug in Gruppe A = 976,7; B = 906,3; C = 781,1. Der Bedarf an EK [TE] betrug in Gruppe A = 1,03; B = 1,11; C = 0,85. Der Bedarf an FFP [TE] betrug in Gruppe A = 1,21; B = 1,06; C = 0,89. In keinem Fall wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Ebenso konnten in der Inzidenz von Sternuminfektionen sowie in der Anzahl der Rethorakotomie keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Schlußfolgerung: Es zeigte sich, daß die Herstellung sowie Applikation des Thrombozytengels eine im operativen Routinebetrieb praktikable Methode darstellt. Tendenziell ist zu erkennen, daß es in der Gruppe C unter Anwendung des Gels im Vergleich zu den anderen Gruppen zu einer Reduktion der Nachblutung sowie des Verbrauches homologer Blutprodukte kommt. Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse ist auf die große Streubreite der Ergebnisse und zu geringe Probandenanzahl zurückzuführen. Umfangreichere Untersuchungen sind deshalb für eine korrekte wissenschaftliche Aussage notwendig.

Döll, Martin: Postoperativer Blutverlust, Fremdblutverbrauch und Sternuminfektion bei Einsatz des autologen Thrombozytengels in der Herzchirurgie  
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 60 Seiten, 2000

## Inhaltsverzeichnis

|     | Seite  |    |
|-----|--|----|
| 1   | Einleitung und Zielstellung                                | 1  |
| 2   | Theoretische Grundlagen                                    | 3  |
| 2.1 | Die akute normovolämische Hämodilution (ANH)               | 3  |
| 2.2 | Blutseparationsmethoden                                    | 4  |
| 2.3 | Thrombin und Thrombozytengel                               | 5  |
| 2.4 | Thrombozytenfunktionstests                                 | 6  |
| 3   | Methoden   | 7  |
| 3.1 | Auswahl der Patienten                                      | 7  |
| 3.2 | Herstellung und Applikation des autologen Thrombozytengels | 8  |
| 3.3 | Thrombozytenfunktionsmessung                               | 9  |
| 3.4 | Ablauf der Untersuchung                                    | 9  |
| 3.5 | Statistische Methoden                                      | 12 |
| 4   | Ergebnisse   | 14 |
| 4.1 | Patienten  | 14 |
| 4.2 | Art der durchgeführten Operationen                         | 16 |
| 4.3 | zusätzliche Verwendung von Fibrinkleber                    | 18 |
| 4.4 | Hämodilution und Separierung                               | 19 |
| 4.5 | Laborwerte   | 21 |
| 4.6 | Nachblutung und Blutverbrauch                              | 26 |
| 4.7 | Thrombozytenfunktionstest                                  | 30 |
| 4.8 | Rethorakotomie und Sternuminfektion                        | 31 |
| 5   | Diskussion   | 32 |
| 6   | Schlußfolgerung  | 44 |
| 7   | Zusammenfassung der Ergebnisse                             | 45 |

|    |                      |    |
|----|----------------------|----|
| 8  | Literaturverzeichnis | 46 |
| 9  | Anlagen              | 54 |
| 10 | Thesen               | 59 |

### Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole:

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| ACT               | = | activated clotting time                            |
| ACB               | = | aorto-koronarer Bypass                             |
| ACVB              | = | aorto-koronarer Venenbypass                        |
| ADP               | = | Adenosindiphosphat                                 |
| AIDS              | = | acquired immune deficiency syndrome                |
| AKE               | = | Aortenklappenersatz                                |
| ANH               | = | akute normovolämische/hypervolämische Hämodilution |
| ARDS              | = | adult respiratory distress syndrome                |
| AT III            | = | Antithrombin III                                   |
| BV                | = | Blutvolumen  |
| °C                | = | Grad Celsius                                       |
| CaCl <sub>2</sub> | = | Kalziumchlorid                                     |
| CO <sub>2</sub>   | = | Kohlendioxyd                                       |
| d                 | = | Tage   |
| EF                | = | Ejektionsfraktion                                  |
| EK                | = | Erythrozytenkonzentrat                             |
| EKG               | = | Elektrokardiogramm                                 |
| EKZ               | = | extrakorporale Zirkulation                         |
| ERY               | = | Erythrozytenfraktion                               |
| F                 | = | Faktor   |
| FFP               | = | fresh frozen plasma                                |
| g                 | = | Gramm  |
| Gpt               | = | Gigapartikel                                       |
| h                 | = | Stunden  |
| Hb                | = | Hämoglobinwert                                     |
| Hk                | = | Hämatokritwert                                     |

|      |   |  |
|------|---|--|
| HLM  | = | Herz-Lungen-Maschine                                       |
| IE   | = | internationale Einheiten                                   |
| kg   | = | Kilogramm  |
| KHK  | = | koronare Herzkrankheit                                     |
| l    | = | Liter  |
| LAD  | = | left anterior descending = R. interventricularis anterior  |
| LIMA | = | left internal mammarial artery = A. mammaria interna       |
| MG   | = | Molekulargewicht   |
| Mill | = | Millionen  |
| min  | = | Minuten  |
| MKE  | = | Mitralklappenersatz  |
| ml   | = | Milliliter   |
| mmol | = | Millimol   |
| n    | = | Anzahl   |
| NAD  | = | Nikotinamidadeninnukleotid                                 |
| NADP | = | Nikotinamidadeninnukleotidphosphat                         |
| NYHA | = | New York Heart Association                                 |
| o.g. | = | oben genannte  |
| OP   | = | Operation(s)   |
| PAF  | = | platelet activating factor                                 |
| PAP  | = | plättchenarmes Plasma                                      |
| PDGF | = | platelet-derived growth factor                             |
| PPSB | = | Prothrombin+Prokonvertin+Stuart-Faktor+Hämophilie-B-Faktor |
| PRP  | = | plättchenreiches Plasma                                    |
| PTT  | = | partielle Thromboplastinzeit                               |
| RCA  | = | rechte Koronararterie                                      |

|     |   |                        |
|-----|---|------------------------|
| sek | = | Sekunden               |
| TE  | = | Transfusionseinheit    |
| TZ  | = | Thrombinzeit           |
| TZK | = | Thrombozytenkonzentrat |

## **1 Einleitung und Zielstellung**

Bei fast allen chirurgischen Eingriffen besteht die Gefahr von Blutverlusten in unterschiedlichem Umfang. Neben dem Volumendefizit erlangen Verluste von roten Blutkörperchen und plasmatischen Gerinnungsfaktoren auch bei kleineren oder diffusen Blutungen oft klinische Relevanz. Während Volumendefizite relativ unkompliziert durch kolloidale oder kristalline Volumenersatzlösungen ausgeglichen werden können, sind für den Ersatz der anderen Qualitäten Blut oder Blutbestandteile erforderlich. Der Einsatz von Blutprodukten birgt, neben allergischen Reaktionen, die Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten wie z.B. Hepatitis oder AIDS in sich. Aus diesen Gründen wird im perioperativen Management auf die Einsparung von homologen Blutprodukten besonders geachtet. Ebenso befindet sich die großzügige routinemäßige Applikation von FFP bei herzchirurgischen Eingriffen in Diskussion (8,21,50).

Als fremdblutsparende Maßnahmen kommen die präoperative Eigenblutspende, die akute normovolämische Hämodilution, der intraoperative Einsatz von Cellsavern und postoperative Retransfusion von Wundblut in Frage (31,32,66). Der Stellenwert verschiedener Formen der autologen Hämotherapie ist weiterhin in Diskussion. Hierbei spielen insbesondere Fragen der Kostenminimierung und der Qualitätssicherung eine wesentliche Rolle. Ebenso werden Fragen der bakteriellen Kontamination von Blutprodukten diskutiert (87,89).

Hinsichtlich der präoperativen Eigenblutspende stellt sich das Problem, daß der intraoperative Blutverlust vor der Operation nicht beurteilt werden kann. Oft werden die präoperativ hergestellten autologen Erythrozytenkonzentrate verworfen, da sie nicht benötigt werden. Eine Möglichkeit, die oft unnötige Durchführung von Eigenblutspenden und das oft unbegründete Bereitstellen von Erythrozytenkonzentraten zu minimieren, besteht im Einsatz perioperativer Maßnahmen zur autologen Retransfusion. Besondere Beachtung finden dabei die akute normovolämische Hämodilution (ANH) sowie die Aufbereitung von Blut aus dem OP-Gebiet mittels Cellsaver. Es ist möglich, durch Differenzialzentrifugation das gewonnene Hämodilutionsblut in verschiedene Bestandteile zu trennen. Diese Fraktionen, plättchenarmes Plasma (PAP), plättchenreiches Plasma (PRP) sowie die Erythrozyten (EK), können gezielt nach Indikation retransfundiert werden.

Die Retransfusion von PRP befindet sich vorwiegend bei herzchirurgischen Eingriffen in Anwendung. Es ist nachgewiesen, daß es während extrakorporaler Zirkulation (EKZ) zu einer Schädigung der Thrombozyten kommt (5,6,28,44,46). Neben der

Kontaktaktivierung der Thrombozyten durch die Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine werden Defekte an den Rezeptoren der Thrombozytenmembran diskutiert (27,28). Viele Studien weisen nach, daß die Retransfusion von präoperativ gewonnenem PRP nach Ende der EKZ zu einer Reduktion des postoperativen Blutverlustes und damit zu einer Einsparung von Blutprodukten führt (20,25,30,90).

Eine weitere Methode ist die Herstellung eines sogenannten Thrombozytengels aus PRP und Thrombin (38,62). Dieses Thrombozytengel kann zur lokalen Blutstillung verwendet werden. Es bietet fast die gleichen Eigenschaften wie industriell hergestellte Fibrinkleber und ist in nahezu jeder Konsistenz herstellbar. Industriell hergestellte Fibrinkleber besitzen jedoch eine höhere Fibrinogenkonzentration pro Mengeneinheit (77). Ebenso soll es bei Einsatz des Thrombozytengels zu einer verbesserten Wundheilung kommen (38,62).

Ziel der vorliegenden Studie ist es zu prüfen, ob der Einsatz von Thrombozytengel zur lokalen Blutstillung bei herzchirurgischen Eingriffen, die in extrakorporaler Zirkulation durchgeführt werden,

- den postoperativen Fremdblutverbrauch,
- die Inzidenz von Rethorakothomien wegen Nachblutung,
- die Inzidenz von postoperativen Wundinfektionen

senken kann.

Ein Thrombozytenfunktionstest soll ausschließen, daß es durch den Entzug der Thrombozyten aus dem zirkulierenden Blut zu einem negativen Einfluß auf die perioperative Gerinnungssituation kommt.

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Die akute normovolämische Hämodilution

Die ANH ist ein wesentlicher Bestandteil im modernen Narkosemanagement zur Verringerung der Anzahl transfundierter homologer Blutprodukte auch in der Herzchirurgie. Entgegen der präoperativen Eigenblutspende kann durch die ANH kurzfristig und kostengünstig Eigenblut gewonnen werden (14,47). Sie wird mit dem Ziel durchgeführt, den intraoperativen Blutverlust vorwiegend oder sogar vollständig durch Eigenblut zu kompensieren (69). Die Indikation zur ANH ergibt sich aus dem zu erwartenden Blutverlust. Der klinische Zustand und Begleiterkrankungen der Patienten begrenzen im Einzelfall die abzunehmende Blutmenge. Ebenso ist zu berücksichtigen, daß die ANH im Notfall aufgrund zeitlicher Begrenzung nur schwer durchführbar ist.

Bei der Hämodilution zur präoperativen Gewinnung von Vollblut ist es besonders wichtig, eine Isovolämie zu garantieren, da bei elektiven Operationen durch die zumeist über mehrere Stunden vorliegenden Nüchternheit der Patienten bereits ein Volumendefizit vorliegt. Hinzu kommt die Sympathikolyse nach Beginn der Narkose. Die präoperative Hämodilution wird deshalb durch Austausch von Blut gegen ein adäquates Volumen kristalliner und/oder kolloidaler Volumenersatzmittel durchgeführt, so daß das zirkulierende Blutvolumen konstant bleibt (akute normovolämische Hämodilution).

Durch die Entfernung kolloidaler und korpuskulärer Blutbestandteile bei Isovolämie fällt der Hämatokritwert ab. Damit verbunden ist eine Reduktion der Hämoglobinkonzentration sowie des arteriellen Sauerstoffgehaltes. In tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen wird jedoch nachgewiesen, daß es unter Hämodilution bis auf einen Hämatokritwert von 30% zu keinem negativen Effekt auf die nutritive Organdurchblutung und Gewebe-Sauerstoffversorgung kommt. Selbst bei einem Hämatokrit von 20-25% liegt eine ausreichende Gewebeoxygenierung vor. Dies zeigt schon 1970 eine Studie von *Sunder-Plassmann et.al.* und bestätigt sich nachfolgend in mehreren Studien (17,18,48,71). Bei Patienten mit einem erhöhten Sauerstoffbedarf in der postoperativen Phase (ca.  $460 \text{ ml min}^{-1} \text{ m}^{-2}$ ) liegt die theoretische Grenze einer „permissiven Anämie“ nach einem theoretischen Modell bei einem Hämatokritwert von 21% (36). Aus der „Sicht des Kliniklers“ liegt die kritische Grenze bei einem Hämatokritwert von 20% (13).

Ebenso ist nachgewiesen, daß die isovolämische Hämodilution eine sichere Methode bei geriatrischen Patienten darstellt (59). Der herzchirurgische Patient profitiert durch

die Senkung des systemischen Widerstandes bei gesteigertem Schlagvolumen (60). Aufgrund der bei hypervolämischer Hämodilution gleichzeitig gesteigerten Vorlast kommt es durch die vermehrte Vordehnung des Herzmuskels zu einer positiven Inotropie (Frank-Starling-Mechanismus) und damit zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens. Die normo- und hypervolämische Hämodilution ist bei Patienten mit geplanter Bypass-und/oder Herzklappenoperation unter entsprechender Überwachung gut durchführbar. In einer entsprechenden Studie wird von einer Hämodilution von bis zu einem Hämatokrit von 15% bei Patienten vor ACVB ohne Komplikationen berichtet (51).

## 2.2 Blutseparationsmethoden

Das bei der normovolämischen Hämodilution gewonnene Blut ist Vollblut. Die gezielte Retransfusion einzelner Blutkomponenten erfordert deshalb eine Methode zur Bluttrennung. Die Idee der Plasmaseparation stammt aus dem Jahre 1914. *Abel* und *Rowntree* verwendeten die Bezeichnung „Plasmapherese“ für ein Sedimentationsverfahren, bei dem sie wiederholt Blut abnahmen und das Plasma nach Sedimentation verwarfen, um anschließend die Erythrozyten zu retransfundieren (1). Aufgrund der technischen Entwicklung kristallisierten sich zwei Prinzipien der Plasmapherese heraus. Bei der Zentrifugenplasmaseparation beruht das Trennungsprinzip auf der Zentrifugalkraft, durch die sich die einzelnen Blutkomponenten aufgrund ihrer unterschiedlichen spezifischen Gewichte schichtweise absetzen, welche dann getrennt abgesaugt werden. Bei der Membranplasmaseparation trennen mikroporöse Membranen das Plasma von dem Vollblut. Je nach Porengröße können unterschiedliche Blutbestandteile abgetrennt werden. Man unterscheidet kontinuierliche und diskontinuierliche Abläufe. Zur Herstellung von Thrombozytenkonzentraten bietet sich im operativen Bereich das Verfahren zur Auftrennung mittels Zentrifugalseparation an. Hierbei wird das Vollblut in plättchenarmes Plasma (PAP), plättchenreiches Plasma (PRP) und Erythrozytenfraktion (ERY) aufgetrennt. Dies erfolgt in mehreren Schritten mit unterschiedlichen Zentrifugengeschwindigkeiten. In einem Arbeitsgang von etwa 10 min können je nach Ausgangshämatokritwert und verwendetem Gerät etwa 350 ml Vollblut verarbeitet werden (26). Es besteht die Möglichkeit, die erhaltenen Komponenten gezielt zu retransfundieren bzw. weiterzuverarbeiten.

### 2.3 Thrombin und Thrombozytengel

Eine in der operativen Medizin angewendete Methode zur intraoperativen Blutstillung ist die Gewebeverklebung. Diese Methode wird besonders zur Abdichtung flächiger Defekte mit diffuser Blutung angewendet, wo eine chirurgische Blutstillung nicht möglich ist. Die im Handel erhältlichen Fibrinkleber enthalten die Komponenten Thrombin/Kalzium und Fibrinogen, welche vor Applikation gemischt werden. Die Fibrinogenkonzentration in den Zubereitungen ist mit 20 bis 130 mg/ml variabel (29,52,45). Die Menge pro Abpackung beträgt nur etwa 10 ml. Dem gegenüber bietet das autologe Thrombozytengel den Vorteil, daß eine nahezu beliebig große Menge in fast jeder Konsistenz hergestellt werden kann.

Neben der Eigenschaft zur lokalen Blutstillung besitzt das Thrombozytengel einen positiven Effekt auf die Wundheilung. So soll der „platelet-derived growth factor (PDGF)“, der sich in den Alpha-Granula aktiver Thrombozyten befindet und bei Anwesenheit von Thrombin freigesetzt wird, zur Steigerung der Kollagenbildung beitragen.(38,62) PDGF fördert die Fibroblasten- und Gefäßzellproliferation und damit die Vaskularisierung im Wundgebiet.(2) Dies könnte ein aktiver Schutz vor postoperativen Wundinfektionen darstellen.

Thrombin ist eine Peptidase, welche besonders aktiv Arginylbindungen spaltet und zu einer teilweisen Proteolyse der Fibrinmoleküle führt. Im plättchenreichen Plasma ist Fibrin enthalten. Fibrin besteht aus zwei gleichen Untereinheiten (MG 340000), welche aus je 3 Polypeptidketten bestehen. Thrombin spaltet in den 2-alpha und den 2-beta-Ketten 4-Arginyl-Glycin-Bindungen und setzt so die Fibrinopeptide A und B frei, welche beide vasokonstriktorisch wirken. Die nach der Abspaltung der Fibrinopeptide zurückgebliebenen Fibrinmonomere polymerisieren unter Anwesenheit von Fibrinopeptid A, eines Plasmafaktors und Kalzium. Unter der Wirkung des durch Thrombin in Gegenwart von Kalzium aktivierten fibrinstabilisierenden Faktors XIII, einer Transglutaminase, entstehen kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren, wodurch diese verfestigt werden. Faktor XIII findet sich im Zytosol der Thrombozyten. Nach Retraktion entsteht eine mechanisch belastbare Fibrinstruktur, in deren Maschenwerk die Thrombozyten eingebettet sind (88).

PRP besitzt einen geringeren Fibrinogenanteil im Vergleich zu handelsüblichen Fibrinklebern. Dies bedingt eine etwas geringere Elastizität des hergestellten Thrombozytenklebers. Das zur Zeit erhältliche Thrombin (Thrombocoll®) wird aus bovinem Material hergestellt.

## 2.4 Thrombozytenfunktionstests

Aktuelle Methoden der Thrombozytenfunktionsmessung beruhen auf unterschiedlichen Prinzipien. Bei den sogenannten Retentionstests fließt Nativ-oder Citratblut mit standardisierter Strömungsgeschwindigkeit durch ein plättchenadhärierendes Milieu, wobei die Plättchen mit der Matrix und untereinander aggregieren. Die Messung erfolgt entweder anhand der Zählung der Thrombozyten vor und nach der Passage, durch Messung eines Druckgefälles oder Änderung des Strömungsvolumens in der Kapillare infolge des sich bildenden Plättchenthrombus. Man unterscheidet den Test nach *Hellem* in der Modifikation nach *Niesser*, das Thrombometer nach *Poliwoda* und den Thrombostat nach *Kratzer* und *Born*. Bei den Plättchenaggregationstests fließt plättchenreiches Plasma in den Lichtstrahl eines Photometers und wird in Bewegung gehalten. Durch Zugabe von bestimmten Substanzen kommt es zur Aggregation der Plättchen und damit zur Abnahme der Extinktion. Die am häufigsten verwendeten Aktivatoren sind Kieselgur, Kaolin, ADP, Kollagen, Adrenalin, Arachidonsäure und Risotectin. Bei der Durchflußzytometrie mit spezifischen Antikörpern wird die Expression unterschiedlicher Plättchenoberflächenantigene gemessen. Hierzu verwendet man entweder Vollblut oder plättchenreiches Plasma. Die Plättchengröße wird mittels Betrachtung der Plättchen im Blutausschlag sowie durch Messung der Plättchengrößenverteilung mit einem automatisierten Blutzellzählgerät bestimmt. Der Thrombozytenausbreitungstest läßt vitale Thrombozyten mit einer Kunststoffoberfläche reagieren und ist morphologisches Korrelat für die Ausbreitung (Formänderung).

Einige Blutplättchenfunktionstests beruhen auf einer aktivierten Gerinnungszeit. Die Aktivierung der Koagulation wird in einer aktivierten Gerinnungszeit durch Bereitstellen einer negativ geladenen Oberfläche erreicht. Die Zeit, die erforderlich ist, um eine ausreichende Menge kontaktaktivierter Gerinnungsfaktoren zu erreichen, ist im zeitlichen Ablauf einer aktivierten Gerinnungszeit enthalten. Die Thrombozyten beeinflussen die aktivierte Gerinnungszeit. Sie haften bei hohen Scherkräften langsam und geringen schneller an den Partikeln der Aktivatoren und exprimieren entsprechend schnell die sogenannte Blutplättchenfaktor-3-Aktivität. Diese Blutplättchenfaktor-3-Aktivität, von der angenommen wird, daß sie eine selektive Phospholipidkomponente ist, entwickelt sich normalerweise auf der Membraninnenseite. Bei aktivierten Thrombozyten entfaltet sich ihre Aktivität auf der Außenseite der Thrombozytenmembran, bildet eine Oberfläche für die Entstehung von Koagulationskomplexen und beschleunigt damit den Koagulationsprozeß.

### 3. Methoden

#### 3.1 Auswahl der Patienten

In die vorliegende Studie werden Patienten aufgenommen, bei denen im Zeitraum von Februar 1997 bis Januar 1998 eine Operation am Herzen (ACB; Klappenersatz) in extrakorporaler Zirkulation (EKZ) an der Klinik für Herz-und Thoraxchirurgie der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg geplant ist. Die Durchführung hat die örtliche Ethikkommission genehmigt. Ausschlusskriterien sind:

- Anämie mit Hk unter 30%
- anamnestisch oder klinisch relevante Gerinnungsstörungen, auch Antikoagulantientherapie (wobei Quick < 50%, PTT > 60s)
- schwere respiratorische Insuffizienz
- Körpergewicht unter 35 kg
- schwere Herzinsuffizienz mit EF < 40%
- schwere KHK mit kritischer Hauptstammstenose und/ oder Ruhe-EKG mit deutlichen Ischämiezeichen
- akute Infektion, Sepsis
- Leberinsuffizienz mit deutlichen Synthesestörungen
- Notfälle
- Einwilligungserklärung liegt nicht vor.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten werden fortlaufend in eine Randomliste eingetragen, so daß die Zufälligkeit der Einteilung in die entsprechenden Gruppen gewährleistet ist. Die Patienten erhalten Kenntnis über die Zufälligkeit der Einteilung.

Die drei Patientengruppen sind

- Gruppe A: das Hämodilutionsblut wird unverändert (im Regelfall nach EKZ) retransfundiert
- Gruppe B: die separierten Komponenten (PRP; PAP, ERY) werden gezielt getrennt retransfundiert (ebenfalls möglichst nach EKZ), wobei PAP und Erythrozyten bei

- Bedarf zur Einsparung von Fremdblut während der EKZ retransfundiert werden kann.
- Gruppe C: das Thrombozytengel wird hergestellt und angewendet und die verbleibenden Fraktionen ebenfalls retransfundiert.

Für jeden Patienten existiert ein einheitliches Studienprotokoll. (siehe Anhang Studienprotokoll)

### **3.2. Herstellung und Applikation des autologen Thrombozytengels**

Zur Herstellung des Thrombozytengels kommt folgendes Verfahren zur Anwendung: 1000 IE Thrombin (Thrombocoll®) werden in 5 ml Kalziumchlorid 0,5% gelöst und von der OP-Schwester steril in eine 20 ml Spritze aufgezogen. Das bis dahin auf der Schüttelwaage gelagerte PRP wird nach Absprache mit dem Operateur etwa 5 min vor der geplanten Anwendung des Gels steril angereicht. Zur Herstellung des Gels zieht die OP-Schwester das PRP in die Spritze auf und vermischt es mit der Thrombin-Kalziumchlorid-Lösung. Das Gel kann danach vom Operateur über eine Knopfkanüle bequem auf die erforderlichen Stellen appliziert werden. Bis zur Verfestigung des Gels in der Spritze vergehen etwa 3 bis 5 Minuten. Die Zeit von etwa 3 Minuten bis zur beginnenden Verfestigung des Gels in der Applikatorspritze ist operationstechnisch gut zu tolerieren. Nach Dekanülierung, Übernähen der Dekanülierungsstellen und Protaminisierung führt der Operateur zunächst die übliche chirurgische Blutstillung durch. Die Anwendung des Thrombozytengels erfolgt kurz vor Sternumverschluß bei noch eingelegtem Thoraxsperrer. Das Thrombozytengel wird auf folgende Stellen aufgetragen:

- periphere Anastomosen
- zentrale Anastomosen
- Dekanülierungsstellen
- bei Klappenoperationen auf die Ventrikulotomie/Aortotomie
- diffuse Blutungen im Mediastinum

### **3.3 Thrombozytenfunktionsmessung**

Für die Messung der Thrombozytenfunktion findet ein von der Firma Medtronic hergestelltes Gerät (HEPCON HMS<sup>®</sup>) Verwendung. Mit diesem Gerät ist ein unter den Bedingungen der Bypasschirurgie verwendbarer Test möglich, welcher auch intraoperativ eine Aussage über den Funktionszustand der Thrombozyten treffen kann. Für die Messung ist Vollblut notwendig. Das Prinzip des hier verwendeten Tests bildet die Aktivierung der im Vollblut vorhandenen Blutplättchen durch einen Blutplättchenaktivierungsfaktor (PAF = platelet activating factor) unter Konstanthaltung aller anderen Parameter mittels Titration in einer sechskanaligen Testpatrone. Jeder Kanal enthält die gleiche Menge der Blutprobe. Somit ist die einzige Variable die PAF-Konzentration. Ist ein Blutplättchen inaktiv (geschädigt) bzw. bereits aktiviert, so kommt es bei Hinzufügen des Aktivators zu keiner beschleunigten Gerinnung. Bei Abschluß des Tests werden für jeden Kanal der Versuchspatrone drei separate Werte ausgedruckt: die Gerinnungszeiten, das Gerinnungsverhältnis und die Blutplättchenfunktion als Prozentsatz des Normalwertes (100%). Diesen Normalwert definierte die Herstellerfirma bei Entwicklung des Tests aus den Werten von 22 gesunden Probanden in bezug auf das Gerinnungsverhältnis bei maximaler Aktivität. Eine Evaluierung des Testes liegt vor (23). Als Ergebnis zählt stets das Gerinnungsverhältnis des Kanals 6, dem Kanal mit der größten Aktivatormenge.

### **3.4 Ablauf der Untersuchung**

Zur Narkoseeinleitung erhalten die Patienten standardisiert Fentanyl, Midazolam und Norcuron. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt mit Isofluran, während der EKZ mit Midazolam. Entsprechend den aktuellen hämodynamischen Werten kommen kreislaufwirksame Medikamente zur Anwendung. Die ANH beginnt nach Einleitung der Narkose über einen separaten großlumigen venösen Zugang (meist in die V. cephalica bzw. basilica). Das Patientenblut wird in einem mit Citrat-Antikoagulans gefüllten Eigenblutbeutel der Firma Baxter gesammelt und sofort vorschriftsmäßig mit dem Patientenetikett gekennzeichnet. Zeitgleich erfolgt die Substitution des entnommenen Patientenblutes über einen venösen Zugang an der gegenüberliegenden Extremität durch Plasmaexpander, vorwiegend Gelafundin, in Einzelfällen (z.B. bei allergischer Prädisposition) auch Haes 6%.

Die standardisierte ANH-Blutmenge berechnet sich mit einer modifizierten Formel von *Boldt et.al.* (11).

$$\text{ANH-BV[ml]} = \text{KG[kg]} \times 65[\text{ml/kg}] \times \{(\text{Hk}_{\text{vor}} - \text{Hk}_{\text{angest}}) / [(\text{Hk}_{\text{vor}} + \text{Hk}_{\text{angest}}) / 2]\}$$

|              |                      |   |
|--------------|----------------------|---|
| Erläuterung: | ANH-BV               | zu entziehendes Blutvolumen                   |
|              | KG                   | Körpergewicht des Patienten                   |
|              | Hk <sub>vor</sub>    | vor der Hämodilution bestimmter Hämatokrit    |
|              | Hk <sub>angest</sub> | nach der Hämodilution angestrebter Hämatokrit |

Die Überwachung wesentlicher Vitalparameter des Patienten geschieht mittels arterieller Blutdruckmessung, EKG, Pulsoximetrie und endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Konzentration. Grund für den Abbruch der ANH ist die vorher errechnete maximale Hämodilutionsblutmenge und therapeutisch relevante Herz-Kreislauf-Reaktionen des Patienten. Das abgenommene Patientenblut verbleibt bis zur Aufbereitung auf einer Schaukelwaage. Zur Separierung des Patientenblutes in die einzelnen Fraktionen (PRP; PAP; ERY) kommt das Gerät SEQUESTRA 1000 der Firma MEDTRONIC zum Einsatz. Die Separierung von Blut mittels der SEQUESTRA 1000 ist durch das EG Zertifikat Nr.: G2 95 07 17834 135 ein in Deutschland zugelassenes Verfahren und erfolgt durch einen ärztlichen Kollegen. Die benutzten Materialien sind das zugehörige Blutverarbeitungs-System (125ml-Glocke) und das zugehörige System für die Herstellung plättchenreichen Plasmas.

Das halbautomatische Programm ist zur Trennung der Blutbestandteile vorgesehen. Das Füllen der Glocke erfolgt mit einer Füllgeschwindigkeit von 100 ml/min bei einer Zentrifugengeschwindigkeit von 5600 U/min. Das an der Schulter der Glocke abfließende plättchenarme Plasma wird in den mit PAP und dem Patientenetikett gekennzeichneten Aufbewahrungsbeutel abgeleitet. Nachdem das obere Ende der Erythrozytenschicht die Schulter der Glocke erreicht hat, reduziert die Maschine automatisch die Zentrifugendrehzahl auf 2400 U/min. Nach dem Erreichen dieser Drehzahl lösen sich nach etwa 60 Sekunden die Thrombozyten und steigen an die Schulter der Glocke. Hierauf werden die Thrombozyten durch das weitere Füllen der Glocke mit einer Füllgeschwindigkeit von 50 ml/min in den dafür vorgesehenen Sammelbeutel abgepreßt. Pro Arbeitsgang erhält man etwa 50 ml plättchenreiches Plasma. Das in der Glocke verbleibende Erythrozytenkonzentrat fließt über den Modus LEEREN in den dafür vorgesehenen Sammelbeutel ab. Das hergestellte

plättchenreiche Plasma lagert nach Abschluß der Verarbeitung bei Zimmertemperatur auf der Schüttelwaage. Das plättchenarme Plasma und das Erythrozytenkonzentrat verbleibt ebenfalls bei Zimmertemperatur.

Der Zugang zum Herzen erfolgt mittels medianer Sternotomie. Vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird routinemäßig eine Antikoagulation mit Heparin in der Dosis von 350 IE/kgKG durchgeführt. Zusätzlich sind im Füllvolumen der HLM 5000 IE Heparin enthalten. Der Kardiotechniker kontrolliert den aktuellen Gerinnungszustand mit Hilfe der ACT. Bei einer ACT < 400 sek. erfolgt die Gabe von weiteren 5000 IE Heparin in die HLM. Perioperativ werden 3 x 1 Mill. IE Aprotinin appliziert, die erste Dosis vor Sternotomie, die zweite Dosis im Priming der HLM und die dritte Dosis kurz vor Sternumverschluß. Die Kardioplegie erfolgt mit 2000 ml einer auf 4°C abgekühlten Lösung nach *Bretschneider*. Zur Oxygenierung des Blutes kommen Membranoxygenatoren zum Einsatz. Ein Hämofilter ist nicht in Anwendung. Transfusionsindikation während EKZ ist ein Hämatokrit von  $\leq 20\%$ , bestimmt aus dem Blutreservoir der HLM. Die EKZ erfolgt in Normothermie. Die Antagonisierung des applizierten Heparins erfolgt mit einer der Anfangsdosis des Heparins adäquaten Dosis Protamin. Nach lokaler Blutstillung und Einlegen von einer Pericard- und Mediastinaldrainage wird das Sternum mittels achtertourig gestochenen Fäden verschlossen. Die Patienten der Gruppe A erhalten das gewonnene Hämodilutionsblut in unveränderter Form nach Bypass retransfundierte. Die Ausnahme besteht im Vorliegen eines Hämatokritwertes von < 20% sowie Volumenmangel während der EKZ. In diesem Fall wird das Hämodilutionsblut schon vor Ende Bypass in den extrakorporalen Kreislauf gegeben. Die Patienten der Gruppe B erhalten die hergestellten Fraktionen (PAP, PRP sowie ERY) ebenfalls nach Abgang von der HLM getrennt retransfundierte. Die Ausnahme bildet ebenfalls o.g. Indikation. Das plättchenreiche Plasma wird jedoch ausschließlich nach dem Abgang von der HLM retransfundierte. Die Patienten der Gruppe C erhalten das plättchenarme Plasma sowie die Erythrozyten ebenfalls nach Abgang von der HLM retransfundierte. Die Ausnahme ist gleichfalls oben genannte Transfusionsindikation. Aus dem plättchenreichen Plasma der Patienten der Gruppe C erfolgt die Herstellung des autologen Thrombozytengels. Das Thrombozytengel wird auf die im Abschnitt 3.2 genannten Stellen aufgetragen. Eine intraoperative autologe Retransfusion von Wundblut ist nicht geplant. In der Regel erfolgt ab 6 h postoperativ eine Antithromboseprophylaxe mit Heparin in der Dosierung von 9 IE/kg/h. Die Bestimmung der Nachblutung geschieht über den Blutverlust aus den Drainagen. Die Bestimmung des postoperativen Drainageverlustes sowie der Menge applizierter kolloidaler Volumenersatzmittel, homologer EK und FFP

sowie gerinnungsaktiver Substanzen (TZK, PPSB, Fibrinogen, AT III, F VIII) erfolgt zu folgenden Zeitpunkten: unmittelbar nach Eintreffen auf der Intensivstation, 4 h, 8 h, 16 h sowie 24 h postoperativ.

Als abschließendes Maß für den postoperativen Gesamtblutverlust gilt der Zeitpunkt der Entfernung der Drainagen. Ein postoperativer Blutverlust von mehr als einem Liter in den ersten 24 Stunden ergibt die Indikation für eine operative Revision. Die Messung der ACT erfolgt 30 min nach Protaminisierung sowie 4 h postoperativ. Die Datenerfassung umfaßt neben den üblichen demographischen Daten zusätzlich die OP-Dauer, Dauer der EKZ, Abnahmemenge (Patientenblut), Abnahmedauer, Zeit bis Aufbereitung (Separation) sowie die Rückgabezeiten für die einzelnen Fraktionen. Die Bestimmung der Laborwerte (Hb, Hk, Thrombozyten, Quick, PTT, TZ, Fibrinogen, AT III) erfolgt zu folgenden Zeiten: präoperativ, post ANH (nur Hb, Hk), unmittelbar postoperativ, 4 h, 8 h, 16 h sowie 24 h postoperativ. Weiterhin wird zu folgenden Zeiten ein Thrombozytenfunktionstest durchgeführt: post ANH, unmittelbar postoperativ, 16 h sowie 24 h postoperativ.

### 3.5 Statistische Methoden

Aus statistischer Sicht ist folgender methodischer Ansatz relevant. Es werden vier unabhängige Variablen „Separierung (sep)“–„keine Separierung (nsep)“ sowie „Gelherstellung (gel)“–„keine Gelherstellung (ngel)“ betrachtet. Es ergeben sich damit folgende Kombinationen:

|      |     |      |
|------|-----|------|
|      | gel | ngel |
| sep  | 1   | 2    |
| nsep | 3   | 4    |

Die Stufenkombination 3 (nsep/gel) ist nicht realisierbar, da das Thrombozytengel nur nach Separierung hergestellt werden kann. Der Faktor „Gelherstellung“ (gel) ist unter dem Faktor „Separierung“ (sep) genestet. Ein Vergleich von Kombination 1 und 2 soll zeigen, ob die Verwendung des Gels zu besseren Ergebnissen führt als die gezielte Retransfusion der Blutbestandteile. Der Vergleich der Kombination 2 mit der Kombination 4 soll zeigen, ob die gezielte Retransfusion der Blutbestandteile zu besseren Ergebnissen führt als die Retransfusion des unveränderten

Hämodilutionsblutes. Schließlich soll der Vergleich von Kombination 1 mit Kombination 4 zeigen, ob die Verwendung des Gels besser ist als die Retransfusion des unveränderten Hämodilutionsblutes. Eine  $\alpha$ -Adjustierung wird nicht angewendet, da die drei Variablen Reduktion des postoperativen Blutverlustes, Inzidenz von Sternuminfektionen sowie Anzahl von Rethorakotomien nicht zwingend als abhängig voneinander zu betrachten sind. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt  $\alpha = 0,05$ . Die Ergebnisse werden in einer Datenbank mit der Standardsoftware Excel 5.0 digitalisiert und mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Als statistische Verfahren kommen die Varianzanalyse sowie für einige Fragestellungen der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Die Studie umfaßt primär 108 Patienten. Davon sind 14 Personen weiblich und 96 Personen männlich. Im Verlauf der Studie scheiden 12 Patienten aus. Die Gründe dafür sind im einzelnen:

#### chirurgisch:

**Gruppe A:** kein Patient ausgeschieden

**Gruppe B:** 1. Nahtinsuffizienz (zentrale Anastomose) mit nachfolgender Revision und Fremdblutgabe

2. LIMA-Nahtinsuffizienz mit nachfolgender Revision

3. am 3. postoperativen Tag akute Bauchsymptomatik mit nachfolgender Sigmateilresektion wegen Infarzierung

**Gruppe C:** 1. Revision wegen chirurgischer Blutung aus dem substernalen Fettgewebe

2. am 2. postoperativen Tag Revision wegen Verdacht auf Pericardtamponade; intraoperativer Tod des Patienten infolge Kammerflimmerns

3. am 1. postoperativen Tag Revision unter dem Verdacht einer Pericardtamponade; es traten ausgiebige Blutgerinnsel wegen einer Rippenserienfraktur zutage

4. am 3. postoperativen Tag wurde eine Pleuradrainage gelegt; dabei kam es zu Blutverlusten und zu der Gabe von zusätzlich 2 Erythrozytenkonzentraten

**nicht chirurgisch:**

- Gruppe A:**
1. intraoperativer Tod des Patienten
  2. iatrogen verursachte Störung der plasmatischen Gerinnung aufgrund einer zu hohen postoperativen Heparindosis. Es wurden überdurchschnittlich viele FFP gegeben (12 TE).
  3. Daten konnten nicht archiviert werden
- Gruppe B:** kein Patient ausgeschieden
- Gruppe C:**
1. iatrogen verursachte diffuse Blutung aufgrund einer zu hohen postoperativen Heparindosis, bei der Revision konnte keine konkrete Blutungsquelle gefunden werden; Stillstand der Blutung nach Antagonisierung der Heparindosis
  2. das Thrombozytengel wurde nicht richtig angefertigt und mußte verworfen werden

Nach Ausschluß der oben genannten Patienten gehen somit 96 Patienten in die endgültige Auswertung ein. Davon sind 11 Patienten weiblich und 85 Patienten männlich. Die Randomisierung ergibt folgende Verteilung:

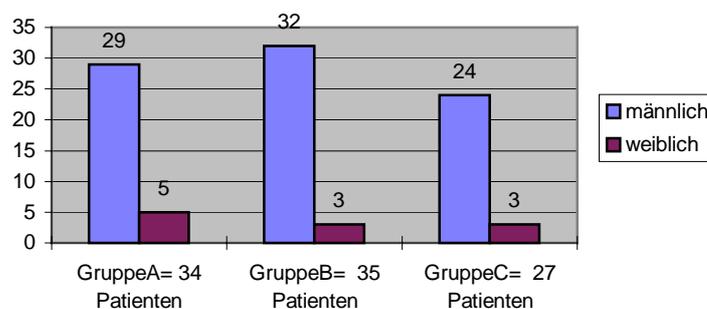


Abb. 1: Patientenanzahl und Geschlechtsverteilung in den Gruppen

Auswertung der demographischen Daten:

|                         | Durchschnitt und Standardabweichung |             |             | p-Wert |       |      |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------|-------------|--------|-------|------|
|                         | A                                   | B           | C           | AB     | AC    | BC   |
| <b>Alter</b>            | 59,6 ± 9,3                          | 59,1 ± 10,1 | 59,6 ± 9,2  | 0,828  | 0,977 | 0,81 |
| <b>Körpergewicht</b>    | 81,7 ± 11,3                         | 85,3 ± 13,4 | 81,5 ± 9,9  | 0,205  | 0,942 | 0,21 |
| <b>Körperoberfläche</b> | 1,93 ± 0,15                         | 1,99 ± 0,17 | 1,94 ± 0,14 | 0,086  | 0,829 | 0,16 |

Tab.1: Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche der Patienten  
in den Gruppen A, B, C

Zwischen den drei Gruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.2. Art der durchgeführten Operationen

Das Studienkollektiv umfaßt Patienten mit geplanter Bypass-Operation, aber auch Patienten mit anstehender Herzklappenoperation und Kombinationen aus beiden. Die genaue Verteilung der durchgeführten Operationen ist folgender Tabelle zu entnehmen:

| Durchgeführte OP's                          | Gruppe A |      | Gruppe B |      | Gruppe C |      | Gesamt |      |
|---|----------|------|----------|------|----------|------|--------|------|
|   | n        | %    | n        | %    | n        | %    | n      | %    |
| gesamt                                      | 34       | 100  | 35       | 100  | 27       | 100  | 96     | 100  |
| 1=ACVB                                      | 14       | 41,2 | 11       | 31,4 | 8        | 29,6 | 33     | 34,4 |
| 2=ACVB + LIMA                               | 15       | 44,1 | 18       | 51,4 | 11       | 40,7 | 44     | 45,8 |
| 3=AKE                                       | 5        | 14,7 | 3        | 8,6  | 3        | 11,1 | 11     | 11,5 |
| 4=MKE                                       | 0        | 0    | 2        | 5,7  | 1        | 3,7  | 3      | 3,1  |
| 5=ACVB+AKE                                  | 0        | 0    | 1        | 2,8  | 3        | 11,1 | 4      | 4,2  |
| 6=ACVB+Patchplastik<br>bei Spitzenaneurysma | 0        | 0    | 0        | 0    | 1        | 3,7  | 1      | 1    |
| Summe von 3 bis 6                           | 5        | 14,7 | 6        | 17,1 | 8        | 29,6 | 19     | 19,8 |

Tab 2: Art der durchgeführten Operationen in den einzelnen Gruppen

Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zeigt keine statistischen Unterschiede in der Verteilung der durchgeführten Operationen in den einzelnen Gruppen. (Chi-Quadrat = 3,025,  $p = 0,554$ )

Die OP-Zeiten sind folgendermaßen verteilt :

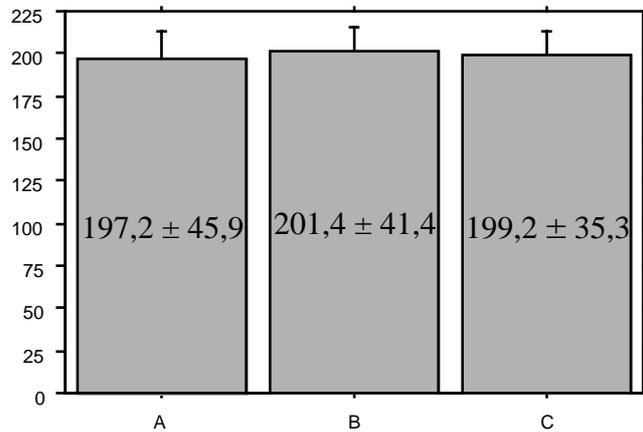


Abb. 2: OP-Dauer in den Gruppen (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) in Minuten sowie  $\frac{1}{2}$  Standardfehler für ein Vertrauensintervall von 95 %

Die Zeiten an der EKZ sind folgender Abbildung zu entnehmen:

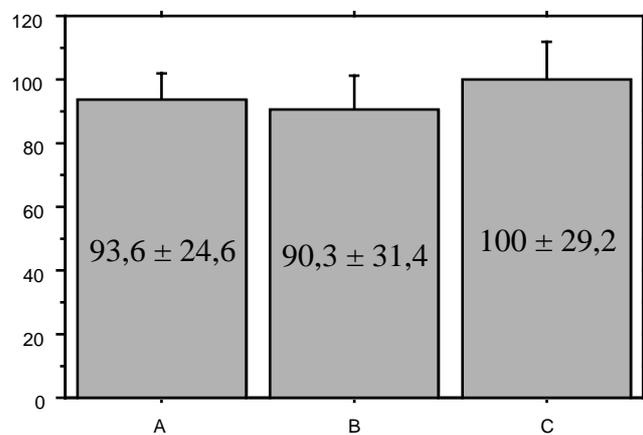


Abb. 3: Dauer der EKZ (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) in Minuten sowie  $\frac{1}{2}$  Standardfehler für ein Vertrauensintervall von 95 %

Zwischen den einzelnen Gruppen bestehen weder bei der Operationsdauer noch bei der Dauer der EKZ signifikante Unterschiede.

### 4.3 Zusätzliche Verwendung von Fibrinkleber

Bei einigen Patienten applizierte der Operateur industriell hergestellten Fibrinkleber. In der Gruppe A sind dies  $n = 13$ , in der Gruppe B  $n = 17$  und in der Gruppe C  $n = 8$  Patienten.

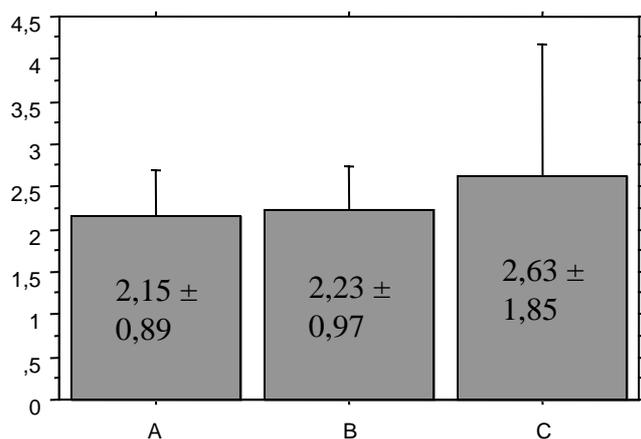


Abb.4: Durchschnittliche Menge des verwendeten Fibrinklebers [ml] in den einzelnen Gruppen, (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung) sowie  $\frac{1}{2}$  Standardfehler für ein Vertrauensintervall von 95%

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Der durchschnittliche Blutverlust beträgt in der Gesamtheit der Patienten mit Verwendung von Fibrinkleber  $915,13 \pm 544,75$  ml. Ohne Verwendung von Fibrinkleber erreicht der durchschnittliche Blutverlust  $883,5 \pm 540,01$  ml. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht nicht ( $p = 0,780$ ) Die folgende Tabelle zeigt die Blutverluste in den einzelnen Gruppen:

|                   | Gruppe A               | Gruppe B               | Gruppe C               | pAB   | pAC   | pBC   |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|
| mit Fibrinkleber  | 994,23<br>$\pm 630,22$ | 927,01<br>$\pm 598,86$ | 761,25<br>$\pm 170,08$ | 0,744 | 0,355 | 0,489 |
| ohne Fibrinkleber | 965,86<br>$\pm 642,21$ | 886,67<br>$\pm 522,54$ | 789,47<br>$\pm 435,84$ | 0,653 | 0,311 | 0,589 |

Tab.3: Durchschnittlicher Blutverlust in ml mit und ohne Fibrinkleber in den einzelnen Gruppen (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

#### 4.4 Hämodilution und Separierung

Die Abnahmemenge von Vollblut zur akuten normovolämischen Hämodilution in den Gruppen A, B und C ist aus Abbildung 4 ersichtlich. Die Abnahmemengen unterscheiden sich bei einem Signifikanzniveau von 5% signifikant voneinander.

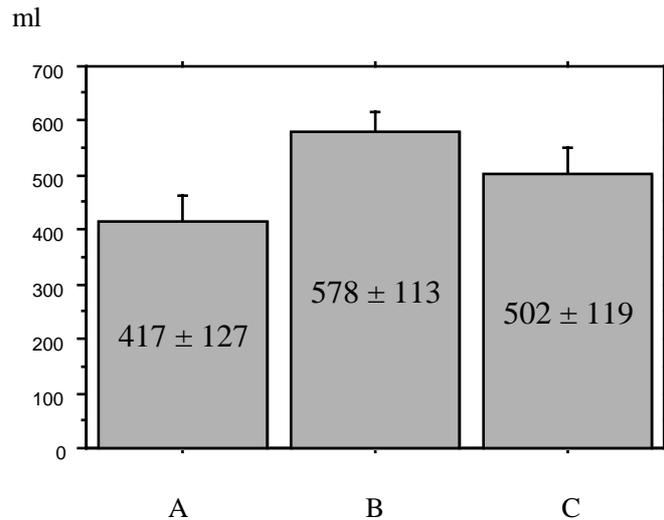


Abb. 5: Abnahmemenge während der ANH (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung in ml) sowie  $\frac{1}{2}$  Standardfehler für ein Vertrauensintervall von 95% (Balken)

Die Zeiten bis zur Aufbereitung (Separation) in den Gruppen B und C unterscheiden sich nicht signifikant. Die Zeiten betragen in der Gruppe B 30,8 min (Standardfehler 2,6) und in der Gruppe C 31,6 min (Standardfehler 3,7).

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Mengen der Fraktionen in ml. Die prozentualen Anteile der Fraktionen PAP und ERY unterscheiden sich nicht voneinander. Der prozentuale Anteil von PRP ist in der Gruppe B signifikant höher gegenüber Gruppe C. Es ist in jedem Fall möglich, mindestens 20 ml des Thrombozytengels herzustellen und dem Operateur zur Verfügung zu stellen.

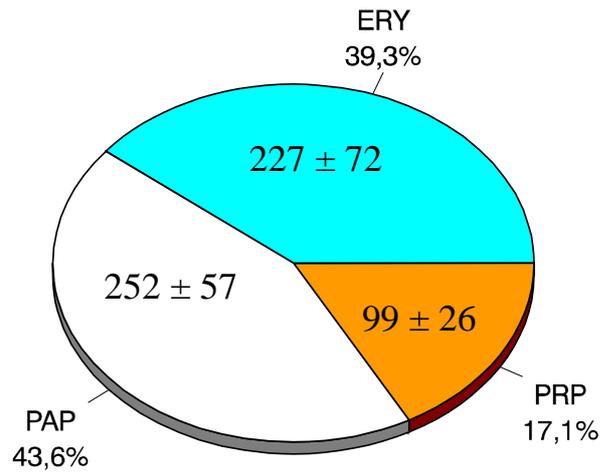


Abb.6: Anteil der einzelnen Fraktionen in ml ± Standardabweichung, Gruppe B

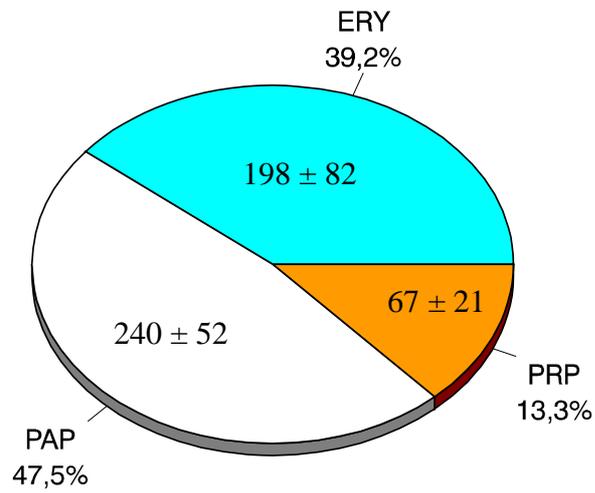


Abb.7: Anteil der einzelnen Fraktionen in ml ± Standardabweichung, Gruppe C

#### 4.5 Laborwerte

Der Hämoglobingehalt nach Hämodilution sowie die postoperativen Werte zu den entsprechenden Zeiten zeigen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich der Ausgangswert unterscheidet sich in den Gruppen B und C signifikant ( $p = 0,0325$ ). Die Hämatokritwerte unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander. Sowohl der Hämatokritwert als auch der Verlauf der Hämoglobinkonzentration zeigen einen Abfall nach Hämodilution. Der niedrigste Wert findet sich unmittelbar postoperativ. Danach kommt es zu einem stetigen Anstieg. Jedoch wird in keiner Gruppe nach 24 h der praeoperative Wert wieder erreicht. In der Anzahl der Thrombozyten kann zu den entsprechenden Zeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen A, B und C festgestellt werden. Zu dem Zeitpunkt po 8 unterscheiden sich der Quick-Wert zwischen den Gruppen AC und BC signifikant voneinander ( $p_{AC} = 0,0063$ ;  $p_{BC} = 0,0023$ ). Zu den anderen Zeitpunkten bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die PTT unterscheidet sich zu dem Zeitpunkt po 4 signifikant zwischen den Gruppen A und B ( $p=0,0305$ ). Weitere signifikanten Unterschiede ergeben sich nicht. Zu den Zeitpunkten po 16 und po 24 bestehen in der TZ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen B und C po 16 sowie A und B po 24 ( $p_{B/Cpo 16} = 0,0183$ ;  $p_{A/Bpo 24} = 0,0472$ ). Zu den übrigen Zeiten existieren keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Signifikante Unterschiede der Fibrinogenkonzentration zwischen den Gruppen existieren ebenfalls nicht. Unmittelbar postoperativ fällt die Fibrinogenkonzentration ab, mit einem nachfolgend stetigen Anstieg. Zum Zeitpunkt po 24 ist in allen Gruppen mindestens die Ausgangskonzentration wieder erreicht. Die AT III-Konzentration aller Gruppen unterscheidet sich zu allen Zeitpunkten nicht signifikant.

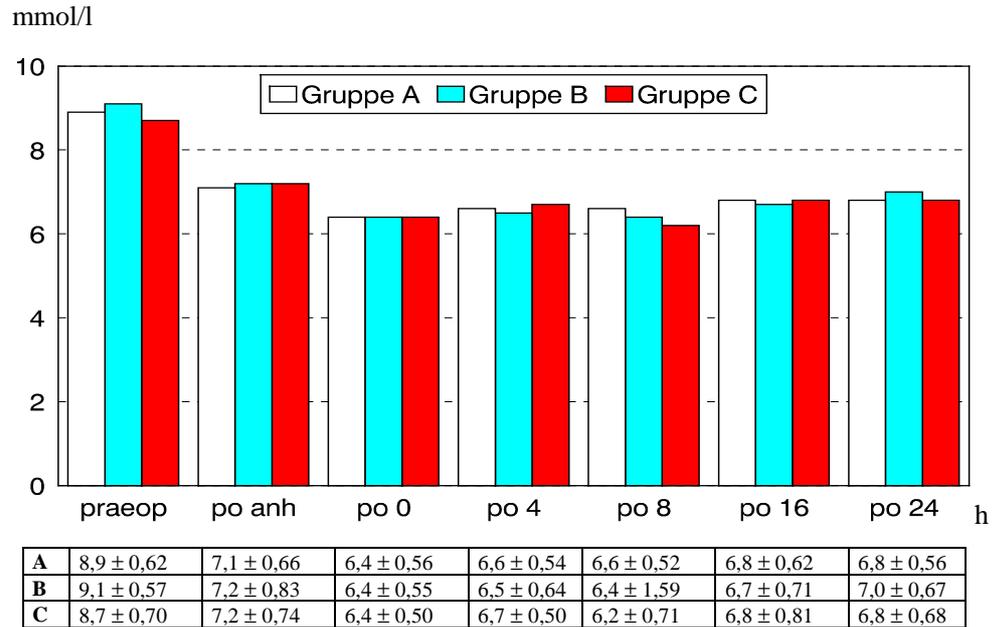


Abb. 8: Hämoglobingehalt (mmol/l) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

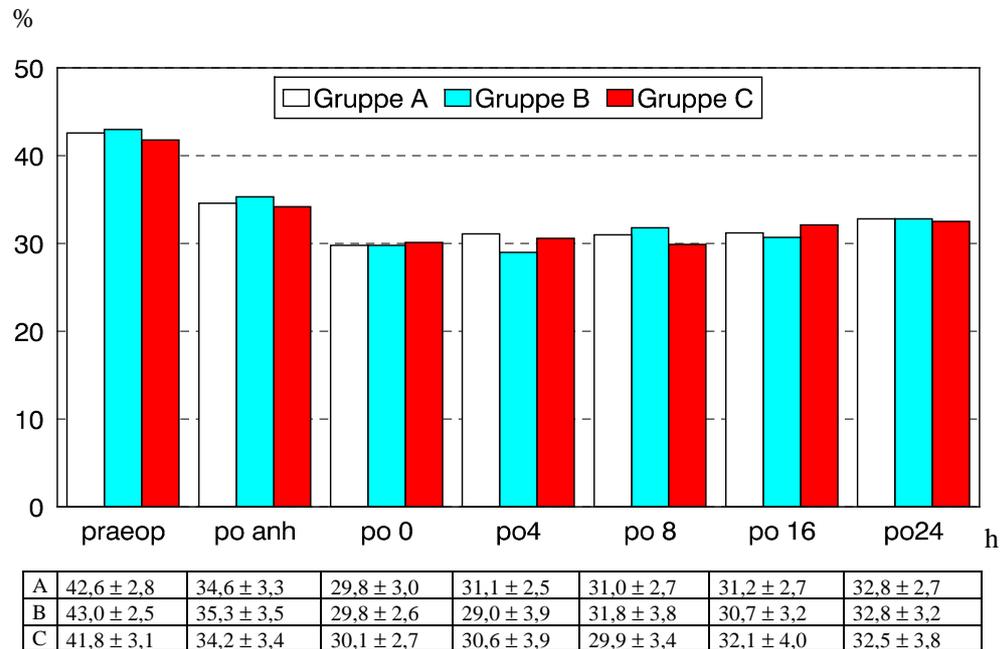


Abb. 9: Hämatokritwert (%) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

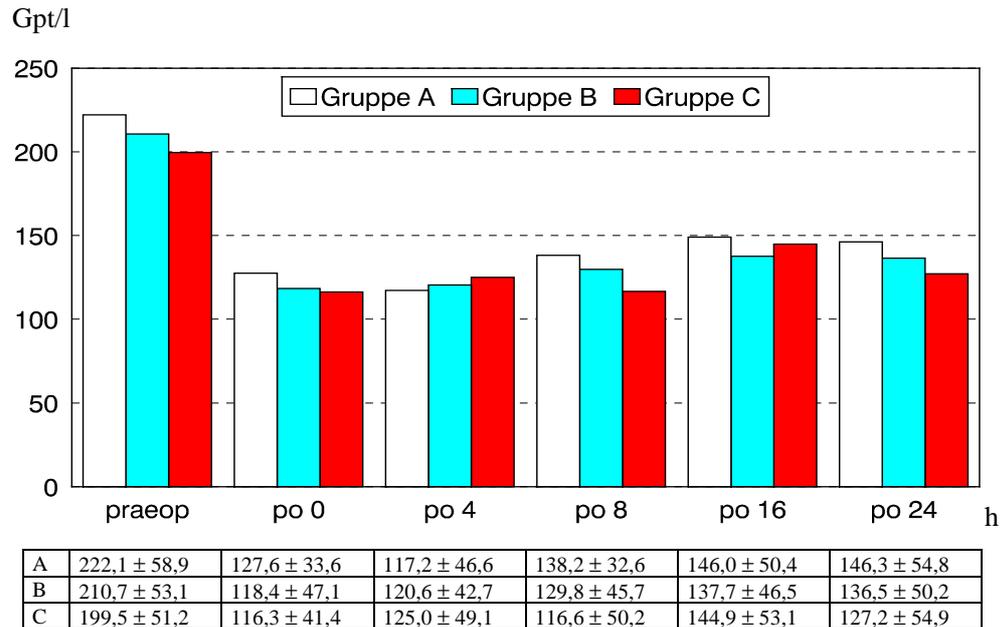


Abb. 10: Thrombozyten (Gpt/l) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten  
(Mittelwerte ± Standardabweichung)

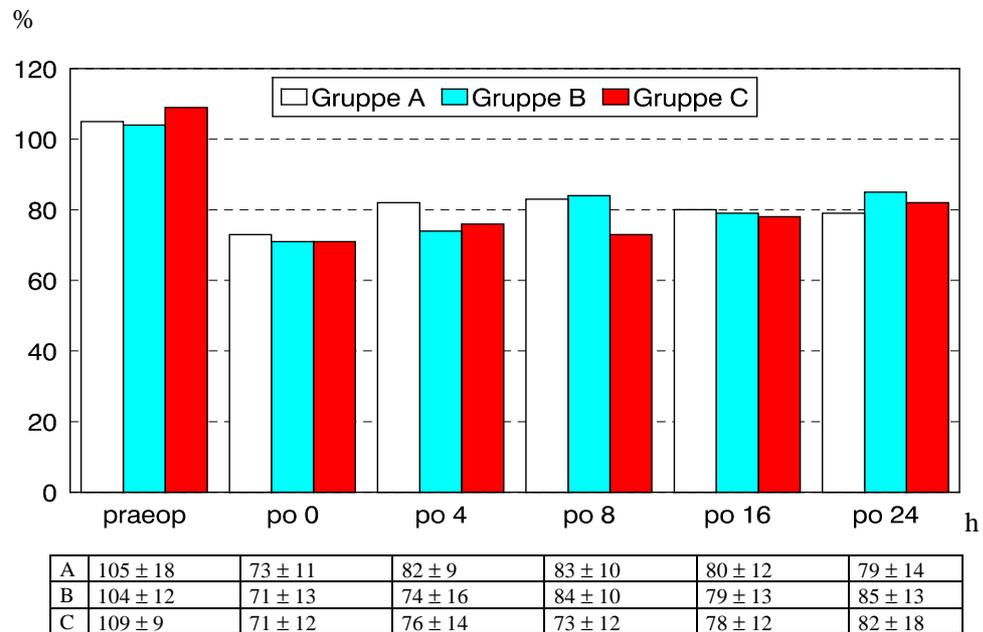


Abb 11: Quickwert (%) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten  
(Mittelwerte ± Standardabweichung)

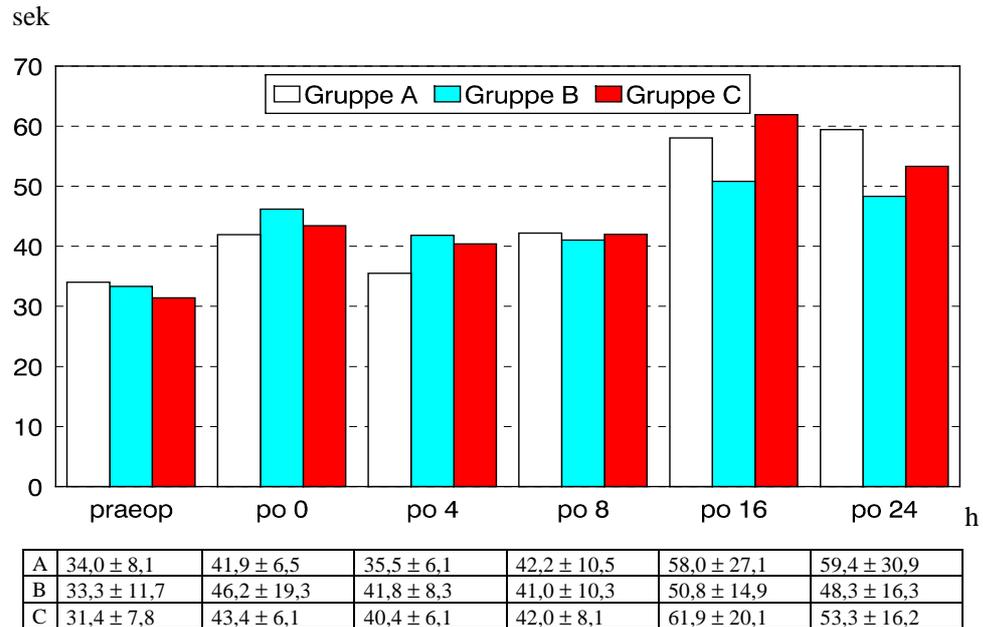


Abb. 12: PTT (Sek.) in den Gruppen A,B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

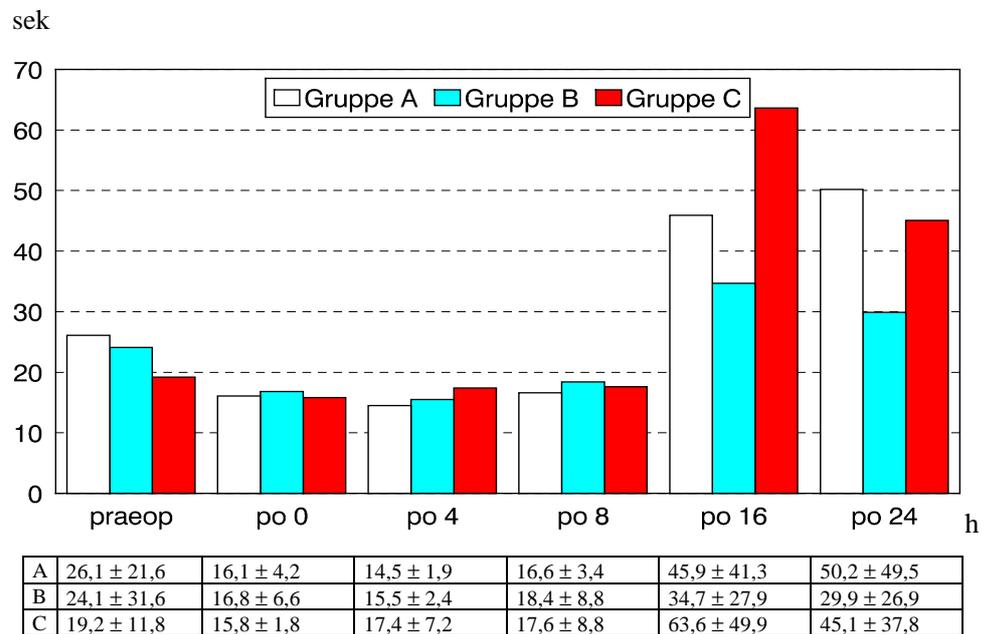


Abb.13: TZ (Sek.) in den Gruppen A,B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

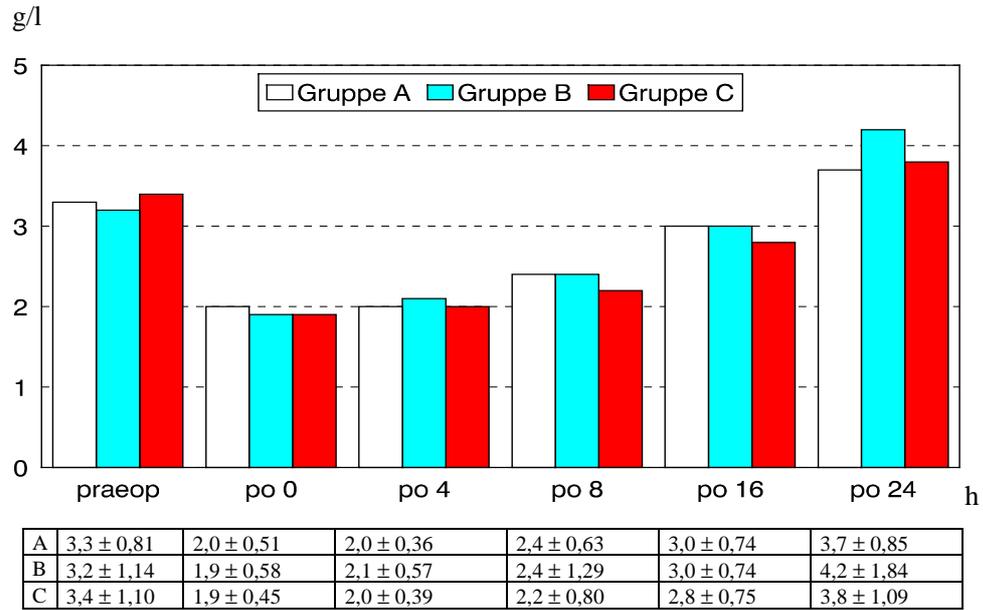


Abb. 14: Fibrinogen (g/l) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

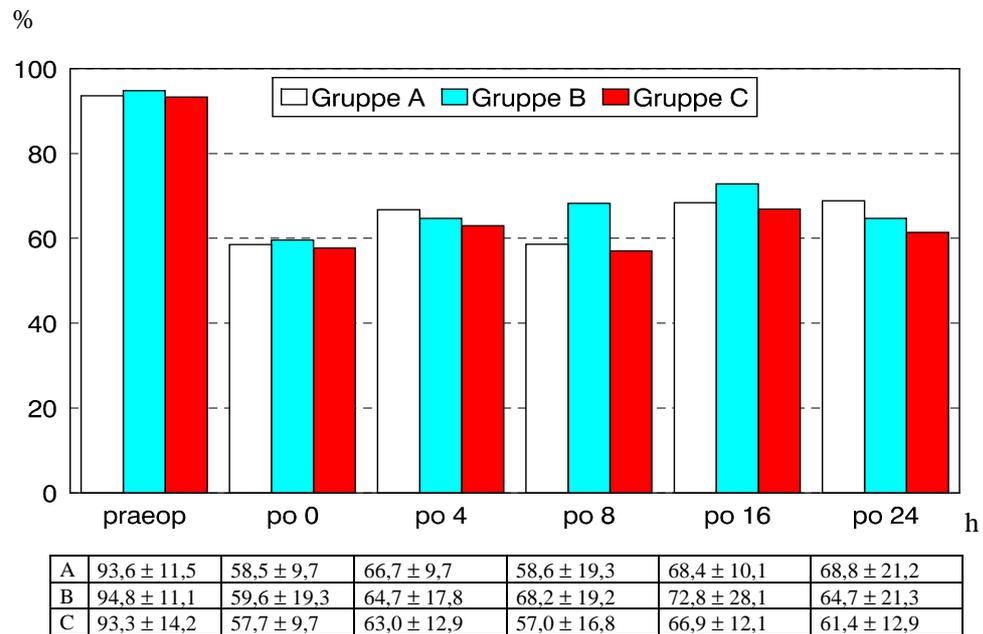


Abb.15: AT III (%) in den Gruppen A, B und C zu den angegebenen Zeiten (Mittelwerte ± Standardabweichung)

#### 4.6 Nachblutung und Blutverbrauch

Während aller Zeiträume und im postoperativen Gesamtblutverlust bestehen die geringsten Drainageverluste in der Gruppe C. Die Unterschiede zwischen den Gruppen in den entsprechenden Zeiträumen sowie im postoperativen Gesamtblutverlust sind statistisch nicht signifikant. Der postoperative Gesamtverbrauch von Blutprodukten ist in der Gruppe ebenfalls am geringsten. Eine statistische Signifikanz im Vergleich zu den anderen Gruppen ist gleichfalls nicht gegeben. Ein Vergleich des postoperativen Gesamtblutverbrauchs hinsichtlich der Art der durchgeführten Operation führt zu dem Ergebnis, daß zwischen der Patientengruppe mit einfachem ACVB (ohne Verwendung der LIMA) und der Gruppe mit Klappenoperationen ein signifikanter Unterschied besteht. In der Gruppe mit Klappenoperationen ist der geringste Blutverlust zu verzeichnen. ( $p = 0,014$ )

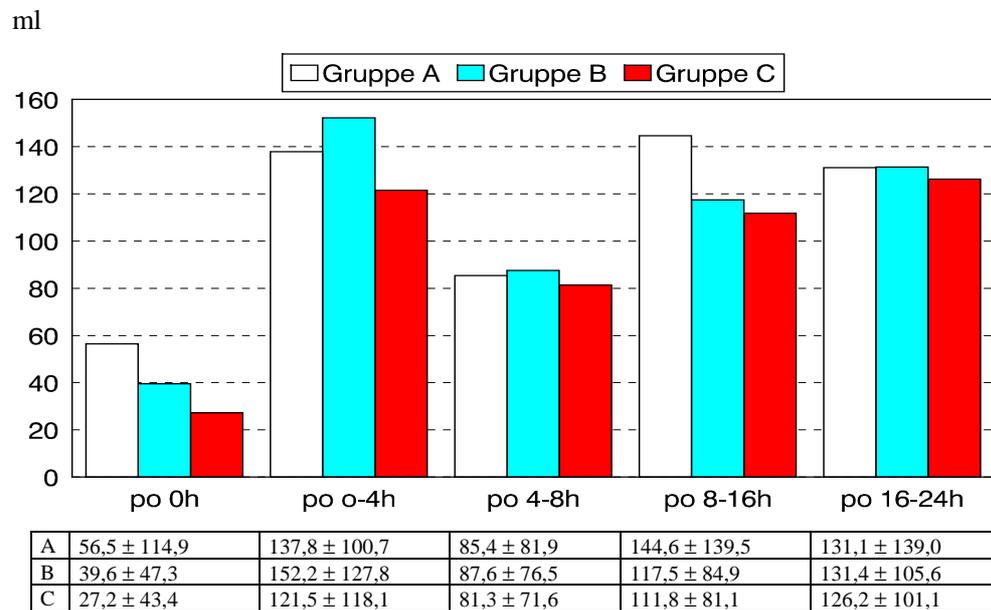


Abb. 16: Blutverlust in den Gruppen A, B und C in den genannten Zeiträumen  
(Mittelwerte ± Standardabweichung)

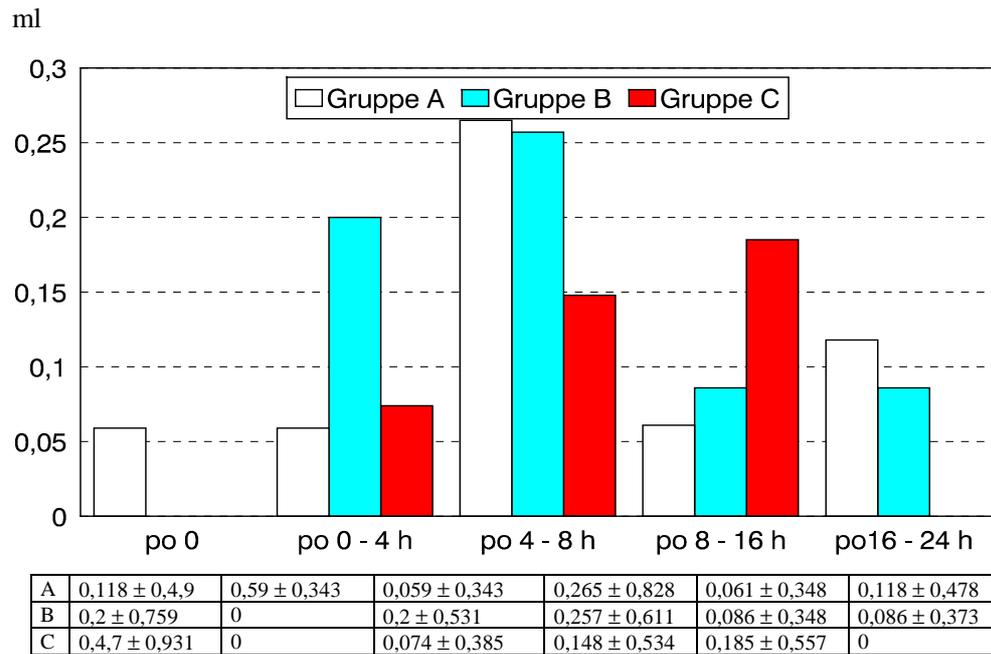


Abb. 17: Verbrauch von Fremdblut (Erythrozytenkonzentrate/Transfusionseinheiten) in den genannten Zeiträumen (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

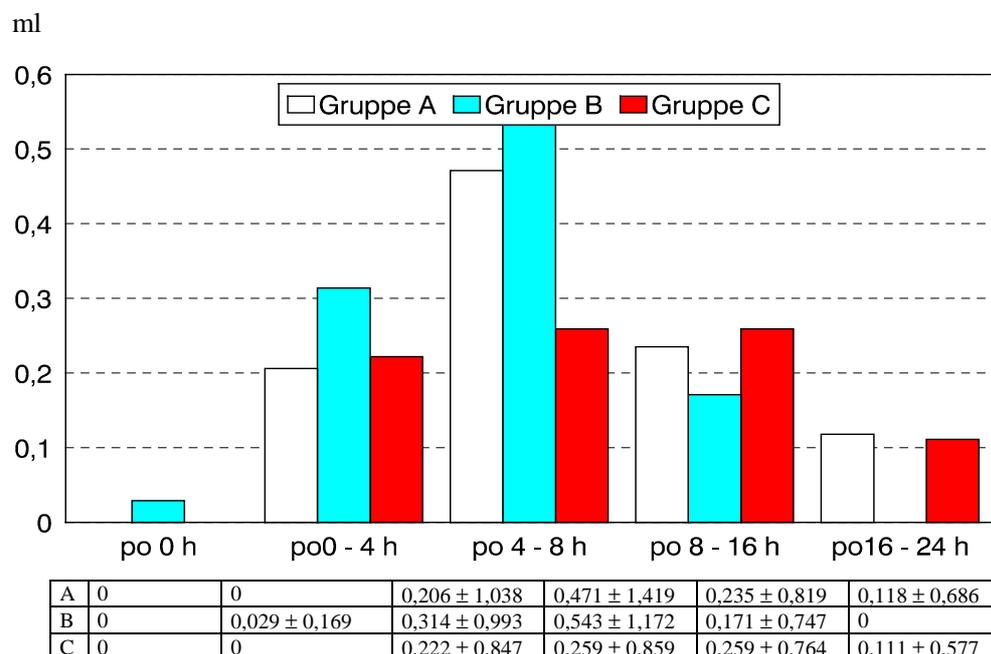


Abb. 18: Verbrauch von Plasmapräparaten (FFP/Transfusionseinheiten) in den Gruppen A, B und C in den genannten Zeiträumen (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

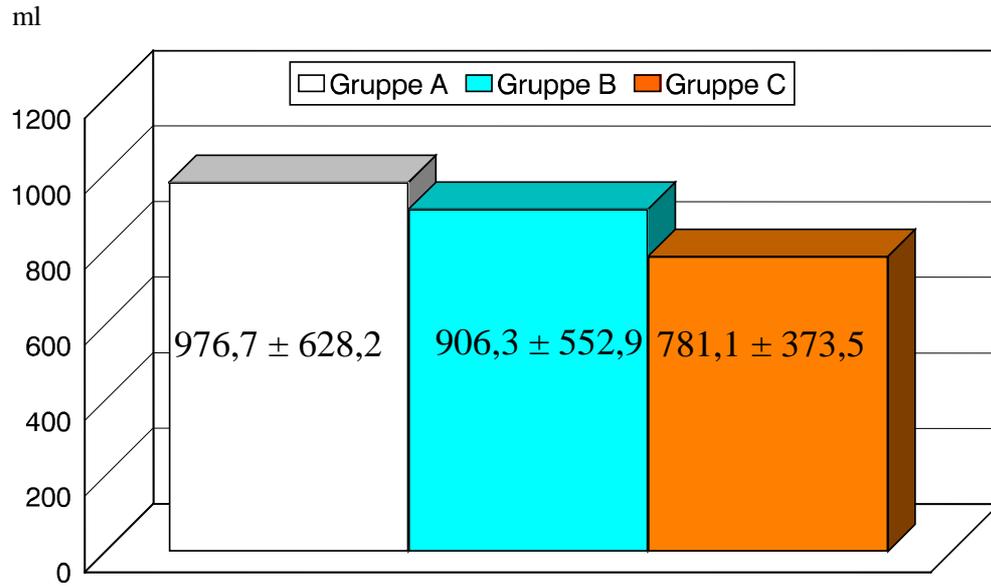


Abb. 19 Gesamtblutverlust nach 10 Tagen in den Gruppen A, B und C (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

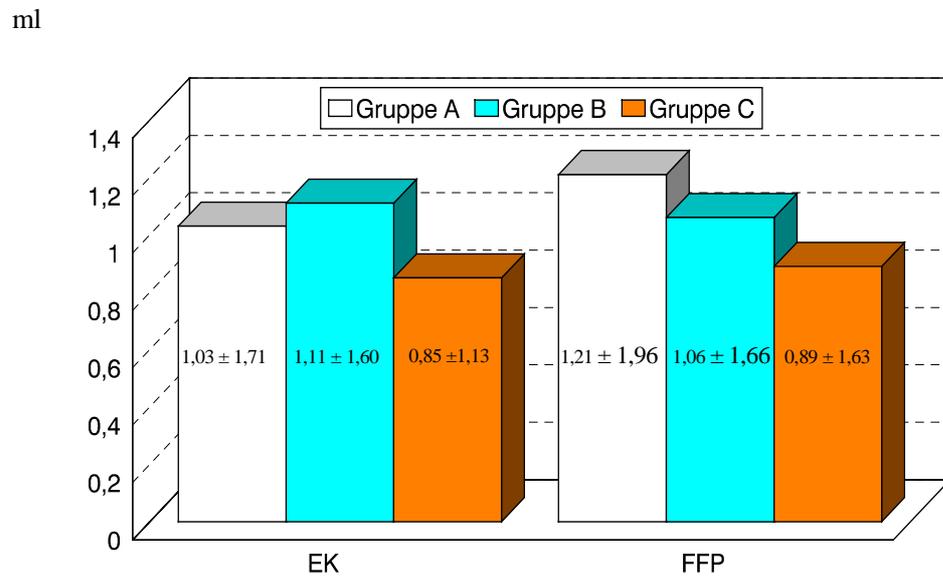


Abb.20: Gesamtverbrauch von EK und FFP innerhalb 10 Tagen (Transfusionseinheiten) in den Gruppen A, B und C (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung)

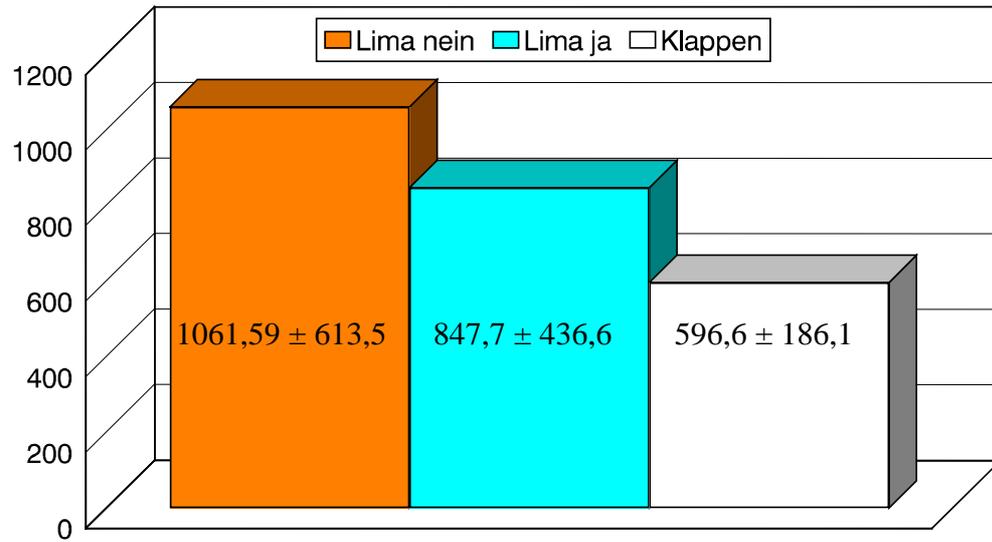


Abb.21: Blutverlust nach 10d in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation  
(Mittelwerte in ml ± Standardabweichung)

#### 4.7 Thrombozytenfunktionstest

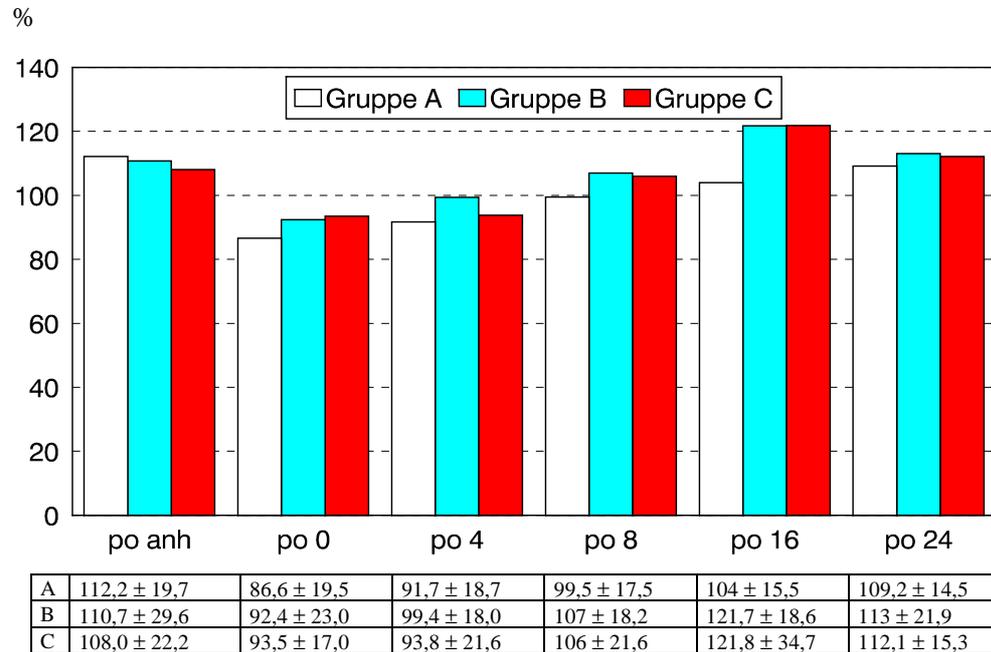


Abb. 22 Thrombozytenfunktionstest (%) (Mittelwerte ± Standardabweichung)

Zum Zeitpunkt po 16 zeigt sich in den Gruppen B und C eine im Vergleich zum präoperativen Wert verbesserte Thrombozytenfunktion. Diese Verbesserung in der Thrombozytenfunktion ist statistisch nicht signifikant. Ebenso sind zu allen Zeitpunkten die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant.

#### **4.8 Rethorakothomie und Sternuminfektion**

Bei 6 von 108 in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgt eine Rethorakotomie wegen Nachblutung. Bei fünf Patienten kann eine chirurgische Blutungsquelle gefunden werden, während bei einem Patienten eine diffuse Blutung besteht, welche nach Reduktion der Heparindosis zum Stillstand kommt. Diese 6 Patienten sind wegen erhöhter komplikationsbedingter Drainageverluste von der Studie ausgeschlossen. Eine signifikant erhöhte Anzahl von Rethorakotomien liegt in keiner Gruppe vor.

Zu einer eindeutigen Sternuminfektion mit nachfolgender Revision kommt es bei 2 Patienten der Gruppe C. Bezogen auf die Gesamtzahl aller 108 Patienten sind dies 1,85%. Bezogen auf Gruppe C (n = 27) sind dies 7,4%. In den Gruppen A und B treten keine Sternuminfektionen auf.

## 5. Diskussion

Ziel des chirurgischen und anästhesiologischen Bemühens ist es, schwere Blutungen zu vermeiden. Aktuelle Studien über das Auftreten von Komplikationen bei herzchirurgischen Eingriffen stellen fest, daß neben erhöhtem Patientenalter, präoperativer Niereninsuffizienz, Diabetes, chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung, Rauchen, Adipositas sowie eine verlängerte EKZ- und Operationsdauer, die Revision infolge erhöhter postoperativer Drainageverluste einen zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten von ernsthaften postoperativen Komplikationen darstellt (12,75,85). In vielen Publikationen heißt es, daß die Revision aufgrund postoperativer Blutung als Ursache für erhöhte Mortalität, postoperative Niereninsuffizienz, prolongierte Beatmung, ARDS, Sepsis, Herzrhythmusstörungen und das Auftreten gastrointestinaler Komplikationen zu werten ist (57,54,84). Gleichfalls treten nach Revisionen gehäuft Sternuminfektionen auf (19,72,58). Es wird festgestellt, daß sorgfältige chirurgische Blutstillung und die Verwendung neuer Verfahren zur Verbesserung der perioperativen Hämostase die Inzidenz von blutungsbedingten Komplikationen entscheidend beeinflussen können (16,35,57,64).

Eine Möglichkeit zur Blutstillung ist das Auftragen von lokal wirkenden Substanzen. Hierzu stehen industriell hergestellte Fibrinkleber zur Verfügung. Diese biologischen 2-Komponentenkleber werden aus gesammeltem homologen Fremdplasma hergestellt. Für die Herstellung von 1 ml Fibrinkonzentrat ist das Plasma von 4 bis 5 Spendern notwendig. Aufgrund des Poolings ist das Infektionsrisiko trotz der intensiven Qualitätskontrolle, insgesamt als erhöht einzustufen (37,56).

Ein neuer Ansatz ist die Herstellung von autologem Plättchengel, 1991 in den USA entwickelt und vorgestellt von *Page* sowie 1992 von *Oz* im Tierversuch getestet (62). *Hood* berichtete 1993 von 11 Anwendungen an Patienten mit Duralecks oder diffus blutenden Wunden, welche mit autologem Thrombozytengel erfolgreich behandelt werden konnten (38). *Tawes* beschreibt in einer Studie aus dem Jahr 1994 den Einsatz von autologem Thrombozytengel in der Herzchirurgie als eine suffiziente Methode zur Behandlung von diffusen Blutungen. Über die quantitative Einsparung von Blutprodukten macht er keine Aussagen (83). Es existieren bisher keine Studien, in denen die Effektivität des Plättchengels anhand der Nachblutung und des Fremdblutverbrauchs in der Herz- und Gefäßchirurgie nachgewiesen wird. *Keating* wendet das Gel bei neurochirurgischen Eingriffen zur Reparatur von Duralecks an (43).

In der Vorbereitung zu der vorliegenden Studie orientierte sich die Herstellung des autologen Thrombozytengels zunächst an der Empfehlung von Oz: 10 ml plättchenreiches Plasma wird in vitro mit 1000 IE Thrombin und 1 ml CaCl<sub>2</sub> gemischt und der entstehende Thrombus in die Wunde eingebracht (60). Es zeigt sich jedoch, daß es in vitro zu einer zu schnellen Verklumpung des Klebers kommt, so daß das entstehende zähe Koagel in der Wunde nicht mehr verteilt werden kann.

In der vorliegenden Studie erfährt die Herstellung des Thrombozytenklebers folgende Modifikation. Der Anteil des PRP und des CaCl<sub>2</sub> ist größer. Als Instrument zur Herstellung und Auftragen des Gels wird eine 20 ml Einwegspritze benutzt. Zunächst werden 1000 IE Thrombin in der Ampulle mit 5 ml CaCl<sub>2</sub> aufgelöst, steril in die 20 ml Spritze aufgezogen und nachfolgend mit PRP auf 20 ml ergänzt. Bis zur Verfestigung des Gels in der Spritze vergehen etwa 3 min. Dies ist operationstechnisch gut praktikabel. Das Mischungsverhältnis stimmt annähernd mit der experimentell herausgefundenen Empfehlung von *Rosolski* überein:

10 ml PRP + 100 – 500 IE Thrombin + 1 – 3 ml CaCl<sub>2</sub> – Lösung 0,5 molar (70)

Die normo-und hypervolämische Hämodilution ist eine anerkannte Methode zur perioperativen Gewinnung von autologem Vollblut.(3,4,47,76,80) Die Hämodilution führt zu keiner negativen Beeinflussung des pulmonalen Gasaustausches oder zu einer Erhöhung des extravaskulären Lungenwassers. Der Herzindex wird verbessert.(10) Auch bei älteren und Risikopatienten ist eine Hämodilution möglich, wenngleich mit einem höheren Risiko.(59,81)

*Suwachinda et.al.* vergleicht eine Patientengruppe (NYHA 1-2) mit einer Patientengruppe mit einer NYHA-Klassifikation > 2. Bei beiden Gruppen werden Operationen am offenen Herzen durchgeführt. Die Hämodilution erfolgt nach Narkoseeinleitung und vor Heparinisierung zur EKZ unter gleichen Bedingungen. Es ergeben sich signifikante Unterschiede im postoperativen Fremdblutverbrauch und in der postoperativen Komplikationsrate. Während nur 6 von 15 Patienten =40% der ersten Gruppe eine Transfusion homologer Blutprodukte benötigt, sind dies in der zweiten Gruppe 16/24=67%. Der durchschnittliche Transfusionsbedarf beträgt in der ersten Gruppe 0,8 TE versus 1,75 TE in der zweiten Gruppe. In der zweiten Gruppe treten gehäuft Komplikationen, wie schwere metabolische Azidose, Arrhythmien, Hemorrhagien und hepatorenale Funktionsstörungen auf.(81) Dies macht deutlich, daß die Indikationsstellung zur ANH bei Patienten mit NYHA ≥ 3 vorsichtig zu stellen ist (14).

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die Substitution des entnommenen Blutvolumens zur präoperativen Hämodilution über einen zusätzlichen großlumigen venösen Zugang vorwiegend mit Gelafusal, bei allergischer Prädisposition mit Hydroxyäthylstärke 6%. Um Katecholamingaben in dieser Phase zu vermeiden, ist es in vielen Fällen notwendig, entgegen der ursprünglich geplanten normovolämischen, eine hypervolämische Hämodilution durchzuführen.

In der vorliegenden Studie steht einer durchschnittlichen ANH-Blutmenge von  $500 \pm 137$  ml eine Menge von  $840 \pm 356$  ml Plasmaexpander gegenüber. Das präoperativ mit der Formel (11):

$$\text{ANH- BV[ml]} = \text{KM[kg]} \times 65[\text{ml/kg}] \times \{(\text{Hk}_{\text{vor}} - \text{Hk}_{\text{angest}}) / [(\text{Hk}_{\text{vor}} + \text{Hk}_{\text{angest}}) / 2]\}$$

berechnete Hämodilutionsvolumen für eine isovolämische Hämodilution beträgt bei einem angestrebten Hk von  $0,32 \ 1507 \pm 465$  ml. Der Hk nach hypervolämischer Hämodilution beträgt bei einer Abnahmemenge von  $500 \pm 137$  ml  $0,34 \pm 0,03$ . Setzt man diesen Wert in die obige Formel als Ziel-Hämatokrit ein, so errechnet sich ein theoretisches ANH-BV von ca. 1039 ml. Um die tatsächliche Abnahmemenge bei hypervolämischer Hämodilution berechnen zu können ist es sinnvoll, den Faktor  $\frac{1}{2}$  aus obiger Formel zu entfernen. Diese lautet nun:

$$\text{ANH-BV[ml]} = \text{KM[kg]} \times 65[\text{ml/kg}] \times \{(\text{Hk}_{\text{vor}} - \text{Hk}_{\text{angest}}) / (\text{Hk}_{\text{vor}} + \text{Hk}_{\text{angest}})\}$$

Auf diese Weise kann das ANH-BV für eine hypervolämische Hämodilution, wie in der vorliegenden Studie durchgeführt, genauer berechnet werden. Setzt man in die neue Formel oben genannte Durchschnittswerte mit einem Ziel Hk von 0.32 ein (KG= 82,5 Kg; Ausgangs- Hk = 0,425), so errechnet sich ein durchschnittliches ANH-BV von 756 ml. Dies entspricht etwa 9 ml/Kg KG und stimmt mit der Praxis in vergleichbaren Studien überein (9,90,53). In diesen Studien erfolgt im Gegensatz zu der vorliegenden keine diskontinuierliche Separation, sondern eine kontinuierliche Plasmapherese. Dies bedeutet, daß die kolloidalen Blutbestandteile sofort nach Abtrennen des PRP zurückgegeben wurden. Das in der vorliegenden Studie entnommene ANH-BV von  $500 \pm 137$  ml entspricht einer Abnahmemenge von durchschnittlich 6 ml/Kg KG. Durch die Separation in PRP, PAP und ERY ergibt sich eine durchschnittliche Menge von  $85 \pm 28,5$  ml plättchenreiches Plasma. Betrachtet man die Tatsache, daß nur 20 ml des PRP in der Gruppe C für die Herstellung des

Plättchengels verwendet werden, ist für den potentiell zukünftigen Routineeinsatz des Plättchengels mit einer Menge von möglicherweise 40 ml die Abnahme von 5 ml/kg KG Vollblut ohne vorherige Berechnung des ANH-BV sinnvoll.

Die für die Hämodilution in der Zeit zwischen Einleitung der Narkose und OP-Beginn zur Verfügung stehende Zeit ist limitiert. Ebenso ist in einigen Fällen der Abnahmeort (venöser Zugang über die Cubitalvenen) aufgrund schlechter Venenverhältnisse für die geplante Abnahmemenge nicht ausreichend.

Aktuelle Studien, welche sich mit der alleinigen Retransfusion von plättchenreichem Plasma beschäftigen, sind darauf angewiesen, eine wesentlich größere Menge an Blut zu bearbeiten. In den meisten Studien wird die Plasmapherese bis zur Heparinisierung der Patienten fortgesetzt. *Christensen* stellt fest, daß mindestens 20% aller Thrombozyten für eine signifikante Reduktion des postoperativen Blutverlustes notwendig sind (20). Er stellt  $348 \pm 95$  ml PRP mit einer Thrombozytenkonzentration von  $864 \pm 139$  Gpt/ her. *Jones* stellt 1000 ml plättchenreiches Plasma her und erreicht ebenfalls eine Reduktion der Nachblutung (41). *Boldt* sammelt 10 ml/kgKG unkonzentriertes plättchenreiches Plasma mittels Plasmapherese (Zentrifugaltechnik). Die Thrombozytenkonzentration ist mit  $239 \pm 33$  Gpt/l im Vergleich zu dem in der vorliegenden Studie hergestellten PRP mit einer Thrombozytenkonzentration von  $751 \pm 426$  Gpt/l deutlich geringer (9). *Davies* separiert in der Zeit von Einleitung der Narkose bis Heparinisierung so oft wie möglich und erhält  $857 \pm 359$  ml PRP mit einer Thrombozytenkonzentration von  $426 \pm 240$  Gpt/l. Er bearbeitet bis zu 6000 ml Blut des Patienten (22). Betrachtet man diese erheblichen Mengen PRP in den genannten Studien, deren Retransfusion zu einer signifikanten Reduktion der Nachblutung führt, stellt man fest, daß die Menge von  $85 \pm 28$  ml PRP, welche in der vorliegenden Studie hergestellt wurde, quantitativ nicht ausreichend sein kann, um die Nachblutung in der Gruppe B signifikant zu beeinflussen. Die aktuell gewählte Versuchsanordnung ist im Vergleich zu oben genannten Studien nicht geeignet, die fremdblutsparende Wirkung der alleinigen Retransfusion plättchenreichen Plasmas zu bestätigen, da eine zu geringe Menge PRP hergestellt wird.

In der Literatur finden sich jedoch ebenfalls Studien, welche sich kritisch mit dem fremdblutsparenden Effekt der Retransfusion von PRP auseinandersetzen. *Boey* führt bei 19 Patienten mit geplanter Bypassoperation eine Plasmapherese durch und gewinnt ebenfalls 10 ml/kgKG plättchenreiches Plasma, welches er nach Protaminisierung retransfundiert. Der postoperative Blutverlust innerhalb 24 h ist in der PRP-Gruppe sogar größer als in der Kontrollgruppe ( $992,6 \pm 327,4$  versus  $889,6 \pm 343,7$ ). Allerdings

ist der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten in der Kontrollgruppe signifikant höher ( $1,5 \pm 1,3$  versus  $2,4 \pm 1,3$ ), jedoch einhergehend mit niedrigeren Hämoglobinwerten in der PRP-Gruppe. *Boey* führt dies auf unterschiedliche Indikationsstellung zur Transfusion in der postoperativen Periode zurück. Als wesentliche Gründe für die fehlende fremdblutsparende Wirkung des PRP nennt *Boey* die Verwendung von Citrat als Ursache von Thrombozytenmembrandefekten, die Verminderung der  $\alpha$ -Granula der Plättchen durch die Wirkung der fremden Oberflächen des Plasmapherese-Systems und, als wichtigsten Aspekt, die traumatische Wirkung der Plasmapherese auf die Blutbestandteile (7). *Ereth* untersucht den fremdblutsparenden Effekt von PRP bei Patienten, welche sich einer Revision nach vorherigem Klappenersatz unterziehen. Es werden etwa 25% der im Blutkreislauf vorhandenen Plättchen durch Plasmapherese gewonnen und nach Bypass retransfundiert. Im postoperativen Fremdblutverbrauch existieren bei *Ereth* keine signifikanten Unterschiede zwischen PRP- und Kontrollgruppe.

Die zitierte Studie von *Ereth* ist der Versuch einer doppelblinden Versuchsanordnung, während alle anderen Studien, einschließlich der aktuell durchgeführten, nicht geblindet sind. *Ereth* führt an, daß die schwierig durchzuführende doppelblinde Versuchsanordnung eine wesentliche Fehlerquelle bei der Durchführung derartiger Studien ist (25). Dieser Auffassung schließen wir uns an. Jedoch ist nach unserer Meinung eine doppelblinde Versuchsanordnung bei der Komplexität und dem notwendigen Aufwand an großen Geräten schwer zu gewährleisten. In der vorliegenden Studie kann keine doppelblinde Versuchsanordnung gewährleistet werden, da in der Gruppe C das Plättchengel durch die Operateure appliziert wird. Das intensivmedizinische Personal hat jedoch keinen Zugang zu den Randomisierungsunterlagen. Einen interessanten Aspekt betrachtet eine Studie von *Mohr et.al.* *Mohr* separiert bei je 20 Patienten eine bestimmte Menge präoperativ gewonnenes Vollblut in PRP und Erythrozytenkonzentrat. Die eine Gruppe bekommt die Erythrozytenfraktion (Gruppe B), die andere Gruppe das PRP (Gruppe A) nach Bypass retransfundiert. *Mohr* findet in der Gruppe A einen signifikant erhöhten postoperativen Blutverlust ( $566 \pm 164$  versus  $327 \pm 41$  ml) und einen signifikant erhöhten Transfusionsbedarf ( $5,9 \pm 3,7$  versus  $2,6 \pm 1,2$ ). Die Plättchenanzahl ist zwar in der PRP-Fraktion höher als in der ERY-Fraktion, wogegen das durchschnittliche Plättchenvolumen in der ERY-Fraktion mit  $8,75 \pm 1,1$  versus  $6 \pm 0,7$  fl signifikant größer ist. Die intravenöse Infusion der ERY-Fraktion vermindert die Nachblutung in einem größeren Maße als bei den Patienten, welche das PRP erhalten haben. Die

Ergebnisse der Thrombozytenaggregationstests sind in der ersten Gruppe besser. Die Thrombozytenaggregation wird bei *Mohr* nach der Methode von *Born* und *Cross* mit einem PAP-4 Aggregometer gemessen. Als Aktivatoren wirken ADP, Adrenalin, Kollagen und Risocetin. *Mohr* führt den genannten Effekt auf die nicht neue Erkenntnis zurück, daß große Thrombozyten wesentlich reaktionsfreudiger sind als kleine (92). Große Thrombozyten enthalten mehr Glycogen-Adenin-Nukleotide und einen größeren Anteil reduzierten Glutathions sowie NAD und NADP. Sie sind metabolisch aktiver. *Mohr* stellt fest, daß der „Thrombokrit“ eine größere Rolle für die Reduktion der Nachblutung spielt als die Thrombozytenanzahl. Er geht davon aus, daß bei der Separation die „large potent platelets“ in der ERY-Fraktion verbleiben. Allerdings zentrifugiert *Mohr* nur mit einer Umdrehung von 800 U/min für 10 min, während in der vorliegenden Studie die Abtrennung des PRP mit einer Geschwindigkeit von 2400 U/min für 1 min vonstatten geht. Leider ist nicht nachvollziehbar, in wie weit auch bei dieser Zentrifugengeschwindigkeit die „large potent platelets“ in der ERY-Fraktion verbleiben. Der mittlere Thrombozytengehalt im PRP beträgt aktuell 751,18 Gpt/l, in der ERY-Fraktion 22,44 Gpt/l und im PAP 12,4 Gpt/l. Der überwiegende Teil der Thrombozyten befindet sich im PRP. Der durchgeführte Thrombozytenfunktionstest, welcher die Reaktivität der Thrombozyten im Vollblut beurteilt, findet zu keiner Zeit einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Es ist möglich, daß auch bei der aktuell gewählten Methode zur Separation die großen, reaktionsfreudigen Thrombozyten in die ERY-Fraktion penetriert sind. Die Retransfusion der ERY-Fraktion mit den großen Thrombozyten könnte die gute Thrombozytenfunktion in allen Gruppen erklären. Dies ist eine Vermutung, welche durch weitere Untersuchungen bestätigt werden muß (55). Ein Medikament, welches nachgewiesen den perioperativen Blutverlust senkt, ist Aprotinin, ein natürlicher nichtspezifischer Serin-Proteasen-Inhibitor, gewonnen aus bovinem Lungengewebe (33,39,42,63,68). Der Mechanismus der Wirkung von Aprotinin ist komplex und bisher noch nicht endgültig erforscht. Die prinzipielle Wirkung besteht in der Hemmung von verschiedenen Proteasen, wie Trypsin, Chymotrypsin, Kathepsin, Plasmin und Kallikrein. Damit kommt es zu einer verminderten Fibrinolyse. Aprotinin verbessert die Thrombozytenfunktion bei Operationen in EKZ (67). Es wird diskutiert, daß die protektive Wirkung von Aprotinin auf die Thrombozytenfunktion in der Rezeptorprotektion gegenüber Plasmin, dem initialen Schritt der Plättchenaktivierung, zu sehen ist. Des weiteren kommt es zu einer verminderten Synthese und Freisetzung von Thromboxan während und nach EKZ (67,68,82). Der Abfall der reaktionsfähigen Thrombozyten beträgt

perioperativ unter der Gabe von Aprotinin nur 15-10%, im Gegensatz zu 28% ohne Aprotinin (34). *Shigeta* weist in einer aktuellen Studie nach, daß es mit der einmaligen Gabe von  $1 \times 10^6$  IE (low-Dose) in das Priming der HLM zu einer verminderten thrombininduzierten Plättchenaggregation, zu einer geringeren  $\alpha$ -Granula-Sekretion an der Thrombozytenoberfläche sowie zu einer geringeren Ausprägung des Plasmin/ $\alpha_2$ -Antiplasmin-Komplex kommt (73). Die Gabe von Aprotinin verbessert die Hämostase signifikant besser als die postoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten (74). In einer interessanten Studie wird die Wirkung von Aprotinin auf die Thrombozytenaggregation elektronenmikroskopisch dargestellt (49). Ebenso ist durch die lokale Applikation von Aprotinin eine Reduktion des Blutverlustes erreichbar (61). In der aktuellen Studie wird bei der Durchführung der Operationen routinemäßig Aprotinin appliziert (Dosierung s.o.). Man kann davon ausgehen, daß die genannten Wirkungen des Aprotinins ebenfalls zu verzeichnen sind. Interessant ist, daß zum Zeitpunkt po 16 in den Gruppen B und C eine, wenn auch nicht signifikant, im Vergleich zu präoperativ verbesserte Thrombozytenfunktion gemessen wird. Dies könnte auf die Gabe von Aprotinin zurückzuführen sein. Aprotinin wird in allen Gruppen in gleicher Dosierung verwendet, somit ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet. Eine weitere Ursache für die verbesserte Thrombozytenfunktion könnte in einer vermehrten postoperativen Freisetzung von jungen, reaktionsfreudigen Thrombozyten liegen. Weitere Studien sind zur Klärung dieses Phänomens erforderlich. Nachfolgende Übersicht soll die Menge des postoperativen Blutverlustes in einigen ausgewählten Studien der vergangenen Jahre zeigen. Alle diese Studien beschäftigen sich mit dem postoperativen Blutverlust nach der Retransfusion plättchenreichen Plasmas, welches durch präoperative Plasmapherese gewonnen wurde. Die OP-Verfahren sind vergleichbar.

| Autor                  | Kontrollgruppe | PRP- Gruppe   | Signifikanz |
|------------------------|----------------|---------------|-------------|
| <i>Jones</i> '90       | 1226 ± 61      | 1050 ± 43     | p = 0,021   |
| <i>Christenson</i> '96 | 1462 ± 817     | 423 ± 328     | p < 0,001   |
| <i>Davies</i> '92      | 788 ± 542      | 425 ± 207     | p < 0,01    |
| <i>Ereth</i> '93       | 2650           | 1975          | n.s.        |
| <i>Boey</i> '93        | 992,6 ± 327,4  | 889,5 ± 343,7 | n.s.        |

Tab.4: Menge des postoperativen Blutverlustes in verschiedenen Studien (41,20,22,7,25)

Es fällt auf, daß die Menge des Blutverlustes in der Kontrollgruppe stark variiert. Dies könnte, bei vergleichbarem operativen Verfahren, zu der Vermutung Anlaß geben, daß neben vielen, u.a. oben beschriebenen Faktoren, welche sicherlich den postoperativen Blutverlust positiv beeinflussen, die Qualität der chirurgischen Blutstillung von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist. In diesem Zusammenhang ist das Ergebnis interessant, daß in der vorliegenden Studie, unabhängig von der Versuchsgruppe, die Menge des postoperativen Blutverlustes bei Verwendung der Arteria mammaria interna geringer ist als bei alleiniger Verwendung von venösen Transplantaten, obwohl bei der Präparation der inneren Brustwandarterie eine größere Wundfläche entsteht. Bei Klappenoperation kommt es in dem an dieser Stelle beobachteten Patientenkollektiv zu dem geringsten postoperativen Blutverlust.

Bei allen Patienten, bei denen eine Revision wegen erhöhter Blutverluste vorgenommen wird, kann eine eindeutige Ursache gefunden werden. Bei 5 Patienten findet sich eine chirurgische Blutungsquelle. Bei einem Patienten führt eine Überdosierung der kontinuierlichen postoperativen Heparinisierung zu einer gerinnungsbedingten Nachblutung, welche nach Reduktion der Heparindosis zum Stillstand kommt. Die Patienten, bei denen eine nachvollziehbare Ursache Grund für eine Revision wegen Nachblutung ist, sind von der Studie ausgeschlossen. Revisionen aus nicht geklärter Ursache werden in keiner Gruppe durchgeführt. Daher ist eine Aussage hinsichtlich der Reduktion der Revisionen wegen Nachblutung durch Einsatz des autologen Thrombozytenklebers nicht möglich.

Ein weiteres Ziel der Studie ist zu untersuchen, ob es durch die Anwendung des Thrombozytengels zu einer verminderten Rate von Sternuminfektionen kommt. In der Literatur finden sich ausführliche Aussagen über das Auftreten von tiefen Sternuminfektionen.

Nachfolgende Übersicht soll die Ergebnisse kurz zusammenfassen.:

| <b>Verfasser</b>            | <b>Patientenanzahl</b> | <b>Inzidenz</b>                      |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| <i>Borger/Rao 1998</i>      | n = 12267              | 0,75 %                               |
| <i>Stahle/Tammelin 1997</i> | n = 13285              | 1,75 % bei CABG<br>0,7 % bei Klappen |
| <i>Munoz 1993</i>           | n = 3711               | 2,2 %                                |
| <i>Bryan 1992</i>           | n = 2760               | 1,6 %                                |
| <i>Shuhaiber 1987</i>       | n = 170                | 5,8 %<br>Revision in 2,3 %           |
| <i>Warnke/Kruse 1987</i>    | n = 474                | 2,1 %                                |

Tab.5: Sternuminfektionen in einigen Übersichtsarbeiten (75,12,78,58,86)

Die Inzidenz von tiefen Sternuminfektionen reicht also je nach Autor von 0,75 bis 5,8 %. Laut *Shafir* und *Vaska* wird die Mortalität mit 20 bis 50 % angegeben (72,85). Dies macht deutlich, daß das Auftreten einer tiefen Sternuminfektion eine äußerst bedrohliche Komplikation ist. In den meisten Publikationen wird darauf hingewiesen, daß neben den geläufigen Risikofaktoren, wie Diabetes, hohes Alter, verlängerte OP-Dauer sowie Dauer der EKZ etc., die Verwendung der LIMA mit einer erhöhten Inzidenz von Sternuminfektionen vergesellschaftet ist. Als Kontraindikation zur bilateralen Verwendung der LIMA werden o.g. Prädispositionen genannt.

Eingangs ist der Aspekt der verbesserten Wundheilung durch den Einsatz des Thrombozytengels beschrieben (62,38). Gerade durch die Verwendung der LIMA kommt es durch die Präparation zu einer größeren Wundfläche. Hinzu kommt, daß bei der Präparation viele kleine Gefäße zwangsläufig unterbunden werden müssen, welche für die Versorgung des Brustbeines wichtig sind, so daß es bei geringer Kollateralisierung zu einer gewissen Minderperfusion des Sternums kommt, was die Anfälligkeit für Infektionen begünstigt. Hier könnte aufgrund der verbesserten Wundheilung ein gutes Einsatzgebiet des Thrombozytenklebers bestehen. In der vorliegenden Studie ist es nicht möglich, den protektiven Effekt des Klebers nachzuweisen, da gerade in der Gruppe C zwei schwere Sternuminfektionen auftreten. Bei beiden Patienten wurde eine Präparation der LIMA durchgeführt. Ein Patient leidet an einem nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Weitere Risikofaktoren sind nicht eruierbar. Das autologe Thrombozytengel wurde bei beiden Patienten nicht auf das

Sternum aufgetragen. Bezogen auf die Gesamtzahl aller 108 Patienten entsprechen die genannten Patienten einem Prozentsatz von 1,85. Bezogen auf Gruppe C (n = 27) sind dies 7,4 %. In den Gruppen A und B treten keine Sternuminfektionen auf. Aufgrund der zu geringen Anzahl der Patienten besteht die Wahrscheinlichkeit, daß das Auftreten von Sternuminfektionen ausschließlich in der Gruppe C zufällig bedingt sein könnte. Eine eindeutige Aussage ist jedoch in dieser Beziehung nicht möglich, da das Patientenkollektiv für eine statistisch signifikante Aussage zu klein ist. Weitere Studien sind notwendig.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß es im Rahmen der Separation und Zubereitung des Thrombozytengels zu einer Kontamination mit Keimen kommt. Hinsichtlich dieser Problematik existieren bisher keine Untersuchungen. Die Gefahr der bakteriellen Kontamination von Blutprodukten wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Je nach Untersuchungsmethode und Art des Präparates liegt die Inzidenz zwischen 0,15 und 0,89 % (37). Insbesondere bei Thrombozytenkonzentraten von Fremdblut, welche längere Zeit bei Raumtemperatur gelagert wurden, kommt es häufig zur Kontamination mit Hautkeimen (87;56).

An dieser Stelle soll folgender Fallbericht stehen:

Es handelt sich hierbei um einen 65-jährigen Patienten nach Anlage eines ACVB I (RCA) sowie LIMA auf LAD. Zusätzlich hat der Patient einen Diabetes mellitus II b. Der Patient ist ein Patient der Gruppe C, bei denen eine Sternuminfektion vorliegt und eine Revision durchgeführt wird. Das Thrombozytengel befindet sich bei dem Patienten auf den Anastomosenbereichen sowie im Präparationsbett der LIMA. Im postoperativen Verlauf kommt es bei dem Patienten zu einer eindeutigen Sternuminstabilität. Es besteht die Indikation für eine operative Revision. Die angeführten Zitate stammen aus dem Operationsbericht der Revision.

Bei dem Patient liegt „über dem Xiphoid eine ca. 10 cm lange Wunddehiszenz mit massiver eitriger Sekretion vor.....Das Subcutangewebe ist über dem Sternum sowie das Sternum selbst sind stark infiziert.....das vordere Mediastinum ist stark infiziert und zeigt eine ausgeprägte rahmige Sekretion.“

Im weiteren Verlauf der Operation wird festgestellt: „das mediastinale Gewebe über der A. ascendens ist zwar an der Oberfläche infiziert, ist jedoch in der Tiefe an der Aorta gut verklebt, so daß man von keiner Infektion im Bereich der Aorta sowie der Anastomosen und der Bypässe ausgehen kann.....Die linke Lunge ist an dem

Präparationsbett der LIMA gut verwachsen. Die li. Pleurahöhle ist jedoch im apikalen Bereich frei und zeigt reichlich trübes Sekret.“

Es fällt beim Lesen des Operationsberichtes auf, daß es genau an den Stellen, an denen das Gel aufgetragen wurde, zu keiner fortschreitenden Infektion kommt bzw. daß das Gewebe gut verklebt ist. Ein möglicher Infektionsschutz könnte ebenfalls daraus resultieren, daß im PRP neben den Thrombozyten auch weitere Bestandteile des sogenannten „buffy coat“ zu finden sind. Hierbei handelt es sich zum größten Teil um Zellen des spezifischen und unspezifischen Immunsystems. Der mittlere Leukozytengehalt beträgt im PRP 11,27 Gpt/l, in der Ery- Fraktion dagegen nur 5,00 Gpt/l. Das Differentialblutbild zeigt, daß der größte Anteil der Leukozyten im PRP aus Lymphozyten (6,26 Gpt/l) sowie Monozyten (1,29 Gpt/l) besteht. Monozyten phagozytieren als Gewebsmakrophagen in den Körper eingedrungene Stoffe und bauen diese z.T. in Phagolysosomen enzymatisch ab. Sie sind amöboid beweglich und haben eine Lebensdauer von einigen Monaten. Durch den großen Anteil immunkompetenter Zellen am Wirkort könnte die Eliminierung pathogener Erreger beschleunigt werden.

Seit Ende der 80er Jahre werden Fallberichte publiziert, in denen von schweren postoperativen Blutungen nach herzchirurgischen Eingriffen unter Exposition von lokal angewendetem Thrombin berichtet wird. Es kommt zur Entwicklung von Antikörpern gegen bovines Thrombin sowie gegen Faktor V, einem Bestandteil des Prothrombinkomplexes (79,91). Auch bei Kindern ist die Entwicklung von Antikörpern gegen bovines Thrombin und Faktor V beschrieben (40). In einer 1998 publizierten Praevalenzstudie kommen *Dorion et.al.* zu dem Ergebnis, daß die lokale Applikation von Thrombin mit der Entwicklung von Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktoren vergesellschaftet ist. Patienten mit wiederholter Exposition sind einem achtmal größeren Risiko ausgesetzt, Antikörper zu entwickeln, die lokale Applikation von bovinem Thrombin kann schwere Blutungen verursachen, eine wiederholte Gabe sollte vermieden werden. Die Autoren untersuchen 120 Patienten, bei denen in der Vorgeschichte lokal Thrombin appliziert wurde, sowie 112 Kontrollpersonen. Bei 12 Patienten der Thrombin-Gruppe finden sich Antikörper gegen Thrombin und andere Gerinnungsfaktoren. Bei zwei Patienten aus dieser liegen Fallberichte über schwere postoperative Blutungen vor (24). Es ist bekannt, daß in den bovinen Thrombin- Präparaten multiple bovine Eiweiße enthalten sind, so daß man davon ausgehen kann, daß eine allergische Reaktion gegen diese Fremdeiweiße möglich ist (65). An dieser Stelle besteht die Forderung an die Industrie, Präparate herzustellen, in denen ausschließlich humanes Thrombin enthalten ist. Gleichzeitig sollte der Schutz vor Infektionen gewährleistet sein.

Speziell bei Herzoperationen ist die Bandbreite aller, den perioperativen Blutverbrauch beeinflussenden Faktoren besonders groß. Hierzu gehören die Grunderkrankung des Patienten, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sowie verschiedene perioperativ applizierte Medikamente. Das Blut des Patienten kommt während der EKZ mit unterschiedlichen Fremdoberflächen in Kontakt und wird mechanisch stark beansprucht. Die Dauer der Operation sowie das postoperative Management beeinflussen wesentlich den postoperativen Gesamtblutverlust. Dieses multifaktorielle Geschehen erschwert allgemein, wie auch in der vorliegenden Studie, die Interpretation der Ergebnisse. Hinzu kommt die Forderung nach dem „Goldstandard“ der Forschung, dem doppelblinden, randomisierten kontrollierten Versuch, welcher jedoch in neuesten Veröffentlichungen angezweifelt wird. Die Erforschung seltener Erkrankungen ist schwierig, weil die Anzahl der Patienten nicht für statistisch signifikante Ergebnisse ausreicht. Große Studien über häufige Erkrankungen weisen kleine Unterschiede als statistisch signifikant aus, welche oft keine klinische Relevanz haben. Die Ergebnisse bei oft sehr selektierten Patientenpopulationen sowie eng gesetzten Rahmenbedingungen der Studien lassen keine Rückschlüsse auf die allgemeine Praxis zu (15).

## 6. Schlußfolgerung

Die Durchführung der akuten normo- bzw. hypervolämischen Hämodilution, Separation sowie die Herstellung und Applikation des autologen Thrombozytengels bei herzchirurgischen Eingriffen sind ein im klinischen Alltag gut durchführbares Verfahren.

Die alleinige Retransfusion der hergestellten Fraktionen, wie in der Gruppe B durchgeführt, ist aufgrund der zu geringen Quantität des hergestellten PRP nicht sinnvoll.

Obwohl eine eindeutige Tendenz vorhanden ist, daß der Einsatz von autologem Thrombozytengel, wie in Gruppe C durchgeführt, den postoperativen Blutverlust und die Anzahl der applizierten EK und FFP senken kann, ist es in der vorliegenden Studie nicht möglich, eine statistisch signifikante Aussage zu tätigen. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind wissenschaftlich notwendig. Ebenso ist ein Wirtschaftlichkeitsvergleich anzustreben.

Eine durch den Einsatz des Thrombozytengels verminderte Inzidenz von Sternuminfektionen kann nicht nachgewiesen werden. Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß es im Verlauf der Separation und Herstellung des Thrombozytengels zu einer bakteriellen Kontamination kommt. In künftigen Studien sollte aus diesem Grund eine mikrobiologische Untersuchung der Substanzen integriert werden.

Mögliche Nachteile der Anwendung bovinen Thrombins zur Herstellung des Gels liegen in der Entwicklung von Antikörpern gegen die, in den Zubereitungen vorhandenen, bovinen Gerinnungsfaktoren, mit der potentiellen Möglichkeit der Entwicklung von Autoantikörpern gegen eigene Gerinnungsfaktoren, vor allem Faktor V, besonders bei wiederholter Exposition. Obwohl in der vorliegenden Studie keine allergischen Reaktionen auf bovines Thrombin beobachtet werden, besteht die Forderung nach Entwicklung von Thrombinpräparaten ohne die genannten allergenen Eigenschaften.

## 7. Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei 108 herzchirurgischen Patienten wurde eine normovolämische bzw. hypervolämische Hämodilution durchgeführt. Die Patienten wurden in drei Gruppen randomisiert. Im Verlauf schieden 12 Patienten aus der Studie aus. 34 Patienten (Gruppe A) erhielten das unveränderte Hämodilutionsblut nach Bypass retransfundiert. Das Blut von 62 Patienten wurde mit Hilfe von Zentrifugalplasmapherese in PAP, PRP und ERY separiert. 35 Patienten erhielten die einzelnen Fraktionen getrennt nach Bypass retransfundiert (Gruppe B). Bei 27 Patienten (Gruppe C) erfolgte die Herstellung und Anwendung des mit Hilfe von Thrombin aus dem PRP hergestellten autologen Thrombozytengels. Das plättchenarme Plasma und die Erythrozyten erhielten die Patienten nach Bypass retransfundiert.

Zur Auswertung kamen der postoperative Blutverlust, der Verbrauch von Fremdblut sowie die Inzidenz von postoperativen Sternuminfektionen. Hinsichtlich der demographischen Daten, Art und Durchführung der einzelnen Operationen, Operationsdauer und Dauer des extrakorporalen Kreislaufes herrschte Übereinstimmung zwischen den Gruppen.

Der durchschnittliche postoperative Gesamtblutverlust betrug in der Gruppe A =  $976 \pm 628$  ml, in der Gruppe B =  $906,3 \pm 552$  ml und in der Gruppe C =  $781 \pm 373$  ml. In der Gruppe C kam es mit  $0,85 \pm 1,13$  TE Erythrozytenkonzentrat und  $0,89 \pm 1,63$  TE FFP zu dem geringsten Gesamtverbrauch homologer Blutprodukte. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden. Die Ursachen der postoperativen Nachblutungen waren nachvollziehbar. Alle Rethorakotomien aufgrund erhöhter postoperativer Blutverluste hatten eine eindeutige chirurgische oder medikamentöse Genese. Bei zwei Patienten der Gruppe C kam es zu einer schweren Sternuminfektion mit nachfolgender Rethorakotomie. Der postulierte infektionsprophylaktische Effekt des autologen Thrombozytenklebers konnte nicht nachgewiesen werden. Weitere Studien sind notwendig.

Die Thrombozytenfunktion war in allen Gruppen nach 16 Stunden postoperativ wieder auf dem präoperativen Niveau. In den Gruppen B und C ist die Thrombozytenfunktion besser, als präoperativ, obgleich eine Signifikanz nicht vorliegt. Weitere Studien sind zur Klärung dieses Phänomens erforderlich.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Abel JJ, Rowntree LC, Turner BB: Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis). *J. Pharmacol.exp.Ther.* 5 (1914) 621-641
2. Antoniades HN, Williams LT: Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Federation Proc.* 42 (1983) 2630-2634
3. Armellin G, Sorbara C, Bonato R, Pittarello D, Toniolo E, Giron GP: Effects of acute intraoperative plasmapheresis in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiologica Italica* 46 (1995) 17-22
4. Armellin G, Sorbara C, Bonato R, Pittarello D, Dal-Cero P, Giron G: Intraoperative plasmapheresis in cardiac surgery. *J-Cardiothorac-Vasc-Anesth.* Feb. 11(1) (1997) 13-7
5. Bertolino G, Locatelli A, Noris P, Maurelli M, Ceriana P, Mazzini G, Spedini P, Belletti S, Balduini CL: Platelet composition and function in patients undergoing cardiopulmonary bypass for heart surgery. *Haematologica.* Mar-Apr; 81(2) (1996) 116-20
6. Bick RL: Platelet Function Defects. A Clinical Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Vol 18, No 2 (1992) 167-185
7. Boey SK, Ong BC, Dhara SS: Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can-J-Anaesth. Sep;* 40(9) (1993) 844-50
8. Boldt J, Kling D, von-Bormann B, Zuege M, Hempelmann G: Homologes Frischplasma in der Herzchirurgie, Mythos oder Notwendigkeit. *Anaesthesist* 38(7) (1989) 353-359
9. Boldt J, Zickmann B, Herold C, Scholz S, Dapper F, Hempelmann G: Heparin management during cardiac surgery with respect to various blood-conservation techniques. *Surgery.* Mar; 111(3) (1992) 260-5
10. Boldt J, Bormann BV, Kling D, Scheld H, Hempelmann G: Influence of acute normovolemic hemodilution on extravascular lung water in cardiac surgery. *Crit-Care-Med.* Apr; 16(4) (1988) 336-9
11. Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G: Perioperative Hämodilution, Möglichkeiten und Probleme. in Mumpel.W.(Hrsg.) *Eigenbluttransfusion heute; Informationstagung über Eigenbluttransfusion 7, München 1994. Sympomed vol.4.* (1995), 84-94
12. Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G, Scully HE, David TE: Deep Sternal Wound Infection: Risk Factors and Outcomes. *Ann Thorac Surg* 65 (1998) 1050-6

13. von-Bormann B, Aulich S: Der kritische Hämatokrit aus der Sicht des Klinikers. Beitr-Infusionsther. 30 (1992) 216-23, discussion 247-64
14. von-Bormann B, Boldt J, Kling D, Weidler B, Scheld HH, Hempelmann G: Kombinierte Autotransfusion in der Herzchirurgie. Anwendung der akuten normovolamischen Hämodilution bei koronarer Herzkrankheit. Dtsch-Med-Wochenschr. Dec 4 112(49) (1987) 1887-92
15. Bothner U, Meissner FW: Wissen aus medizinischen Datenbanken nutzen. Dt. Ärztebl.[Heft 20] 95 (1998) A-1336-1338
16. Bouboulis N, Rivas LF, Kuo J, Dougenis D, Dark JH, Holden MP: Packing the chest: a useful technique for intractable bleeding after open heart operation. Ann-Thorac-Surg. Apr. 57(4) (1994) 856-60; discussion 860-1
17. Bruckner UB, Messmer K: Blood rheology and systemic oxygen transport. Biorheology. 27(6) (1990) 903-1
18. Bruckner UB, Messmer K: Organdurchblutung und Sauerstoffversorgung bei limitierter isovolamischer Hämodilution mit 6% HAES 200/0,62 und 6% Dextran 70. Anaesthesist Aug; 40(8) (1991) 434-40
19. Bryan AJ, Lamarra M, Angelini GD, West RR, Breckenridge IM: Median sternotomy wound dehiscence: a retrospective case control study of risk factors and outcome [see comments]. J-R-Coll-Surg-Edinb. Oct. 37(5) (1992) 305-8
20. Christenson JT, Reuse J, Badel P, Simonet F, Schmutziger M: Plateletpheresis before redo CABG diminishes excessive blood transfusion .Ann-Thorac-Surg. Nov 62 (5) (1996) 1373-1378.
21. Consten ECJ, Henny CP, Eijnsman L, Dongelmans DA; Vanoers MHJ-(Reprint Author): The routine use of fresh frozen plasma in operations with cardiopulmonary bypass is not justified. J-Thorac-Cardiovasc-Surg. Jul; 112 (1) (1996) 162-167.
22. Davies G, Wells DG, Mabee TM, Sadler R, Melling NJ: Platelet-Leukocyte Plasmapheresis Attenuates the Deleterious Effects of Cardiopulmonary Bypass. Ann Thorac Surg 53 (1992) 274-7
23. Despotis GJ, Levine V, Filos KS, Santoro SA, Joist JH, Spitznagel E, Goodnough LT: Evaluation of a New Point-of-care Test that Measures PAF-mediated Acceleration of Coagulation in Cardiac Surgical Patients. Anesthesiology V 85, No.6 Dec. (1996) 1311-23
24. Dorion RP, Hamati HF, Landis B, Frey C, Heydt D, Carey D: Risk and clinical significance of developing antibodies induced by topical thrombin preparations. Arch-Pathol-Lab-Med. Oct. 122(10) (1998) 887-94

25. Erath MH, Oliver WC Jr, Beynen FM, Mullany CJ, Orszulak TA, Santrach PJ, Ilstrup DM, Weaver AL, Williamson KR: Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery: *Anesthesiology* V 79 No 3 Sep (1993) 540-47 Comment in: *Anesthesiology* Mar;80(3) (1994) 714-5; discussion 716-7. Comment in: *Anesthesiology* Mar;80(3): (1994) 715-7
26. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA, Panzani I: A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int-J-Artif-Organs*. Jan 10(1) (1987) 47-50
27. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh WF, Koppel D, McKenna D, Rodriguez E, Reich H: The Platelet Thrombin Receptor and Postoperative Bleeding. *Ann Thorac Surg* 65 (1998) 352-8
28. Ferraris VA, Ferraris SP, Reich H, Rodriguez E, Huang M, Gupta A, Bennett JA, Andersen TT, Fenton JW 2<sup>nd</sup>: Thrombin receptor-related hemostatic defect after cardiopulmonary bypass. *Semin-Thromb-Hemost*. 22(4) (1996) 351-6
29. Gibble J, Ness PM: Fibrin Glue: The Perfect Operative Sealant? *Transfusion* 30(8) (1990) 741-7
30. Giordano GF, Rivers S, Chung GKT, Mammana RB, Marco JD, Strug BS: Autologous Platelet-Rich-Plasma in Cardiac Surgery: Effect on Intraoperative and Postoperative Transfusion Requirements *Ann Thorac Surg* 46 (1998) 416-419
31. de Haan J, Boonstra PW, Monnik SHJ, Ebels T, van Oeveren W: Retransfusion of Suctioned Blood During Cardiopulmonary Bypass Impairs Hemostasis *Ann Thorac Surg* 59 (1995) 901-7
32. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC: The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can-J-Anaesth*. Sep 37(6) (1990) 618-23
33. Hardy JF, Belisle S: Natural and synthetic antifibrinolytics in adult cardiac surgery: efficacy, effectiveness and efficiency. *Can-J-Anaesth*. Nov 41(11) (1994) 1104-12
34. Harke H, Hutkoper A, Rahman S: Der Einfluss von Aprotinin auf die intra- und postoperative Histaminfreisetzung und Hämostase. Eine klinische Studie. *Anaesthesist*. Aug 37(8) (1988) 489-97
35. Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, Klemperer JD, DeBois WJ, Velasco F, Gold JP, Altorki NK, Lang S, Thomas S, Isom OW, Krieger KH: Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. *Ann-Thorac-Surg*. Jan 65(1) (1998) 125-36

36. Hoefft A, Wietasch JK, Sonntag H, Kettler D: Theoretische Grenzen einer "permissiven Anämie". *Zentralbl-Chir.* 120(8) (1995) 604-13
37. Höher PG: Mikrobielle Sicherheit von Blutprodukten, Infusionsther Transfusionsmedizin 23(1) (1996) 42-58
38. Hood H G: Preoperative autologous sequestration. A new physiologic glue with wound healing properties. *Trans. 14<sup>th</sup>. Ann. sem. Am. Acad. Cardio. Vas. Perf.* (1993)
39. Huang H Ding W, Su Z, Zhang W: Mechanism of the preserving effect of aprotinin on platelet function and its use in cardiac surgery. *J-Thorac-Cardiovasc-Surg.* Jul 106(1) (1993) 11-8
40. Israels SJ, Israels ED: Development of antibodies to bovine and human factor V in two children after exposure to topical bovine thrombin. *Am-J-Pediatr-Hematol-Oncol.* Aug 16(3) (1994) 249-54
41. Jones JW, McCoy TA, Rawitscher RE, Lindsley DA: Effects of intraoperative plasmapheresis on blood loss in cardiac surgery. *Ann-Thorac-Surg.* Apr 49(4) (1990) 585-9; discussion 590
42. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T: Aprotinin inhibits fibrinolysis, improves platelet adhesion and reduces blood loss. Results of a double-blind randomized clinical trial. *Eur-J-Cardiothorac-Surg.* 8(6) (1994) 315-22 discussion 22-3
43. Keating RF, Potter PS, Hood AG: Tethered Cord Dural repair with Intraoperative Autologous Fibrin Glue. *Am Ass. Neurol. Surgeons Prd. Session Vancouver 1992* 6-9
44. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, Birjiniuk V, Ouimet H, Pasche B: The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 82(1) (1993) 107-117
45. Kjaergard HK, Weis-Fogh US: Important factors influencing the strength of autologous fibrin glue, the fibrin concentration and reaction time – comparison of strength with commercial fibrin glue. *Eur Surg Res* (1994) 273-276
46. Kondo C, Tanaka K, Takagi K, Shimono T, Shinpo H, Yada HY, Kusagawa M, Akamatsu N, Tanoue K: Platelet Dysfunction During Cardiopulmonary Bypass Surgery. With Special Reference to Platelet Membrane Glycoproteins. *ASAIO Journal* 39(1993) 550-553
47. Kreimeier U: Die akute normovolämische Hämodilution. in: Mempel W, Mempel M, Endres W. (Hrsg.): *Aktuelles zur Eigenbluttransfusion. Hämatologie. München, Sympomed, vol 6* (1997) 1-19

48. Laks H, Pilon RN, Klovekorn WP, Anderson W, Mac-Callum JR, O'Connor NE: Acute hemodilution: Its effect on hemodynamics and oxygen transport in anesthetized man. *Ann Surg* 180 (1974) 103-109
49. Lavee J, Raviv Z, Smolinsky A, Savion N, Varon D, Goor DA, Mohr R: Platelet protection by low-dose aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study. *Ann-Thorac-Surg. Jan* 55(1) (1993) 114-9
50. Martinowitz U, Goor DA, Ramot B, Mohr R: Is transfusion of fresh plasma after cardiac operations indicated?. *J.Thorac Cardiovasc Surg* 100(1) (1990) 92-98
51. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Sullivan H, Kumar P, Dries DJ: Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit-Care-Med. Oct* 20(10) (1992) 1420-5
52. McCarthy PM: Fibrin glue in cardiothoracic surgery. *TransMedRev. Vol VII, No 3 (July)* (1993) 173-179
53. Menges T, Welters I, Wagner RM, Boldt J, Dapper F, Hempelmann G: The influence of acute preoperative plasmapheresis on coagulation tests, fibrinolysis, blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery. *Eur-J-Cardiothorac-Surg. Mar* 11(3) (1997) 557-63
54. Mercado PD, Farid H, O'Connell TX, Sintek CF, Pfeffer T, Khonsari S: Gastrointestinal complications associated with cardiopulmonary bypass procedures. *Am-Surg. Oct* 60(10) (1994) 789-92
55. Mohr R, Goor DA, Yellin A, Moshkovitz Y, Shinfeld A, Martinowitz U: Fresh blood units contain large potent platelets that improve hemostasis after open heart operations. *Ann-Thorac-Surg. Apr* 53(4) (1992) 650-4
56. Morduchowicz G, Pitlik SD, Huminer D, Alkan M, Drucker M, Rosenfeld JB, Block CS: Transfusion reactions due to bacterial contamination of blood and blood products. *Rev Infect Dis* 13(2)(1991) 307-314
57. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M: Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J.Thorac Cardiovasc Surg.* 111(5) (1996) 1037-1046
58. Munoz P, Menasalvas A, Bernaldo-de-Quiros JC, Desco M, Vallejo JL, Bouza E: Postsurgical mediastinitis: a case-control study. *Clin-Infect-Dis. Nov* 25(5) (1997) 1060-4
59. Murday HK, Jungblut M: Wie sicher ist die isovolamische Hamodilution bei Risikopatienten im hohen Alter? Klinische Untersuchungen in der geriatrischen Herzchirurgie. *Anästh-Intensivther-Notfallmed. Oct;* 25(5) (1990) 335-9

60. Or TH, Yang MW, Fan WL, Chan KH, Lee TY: Acute normovolemic hemodilution in coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Sin.* Jun 29(2) (1991) 586-91
61. O'Regan DJ, Giannopoulos N, Mediratta N, Kendall SW, Forni A, Pillai R, Westaby S: Topical aprotinin in cardiac operations [see comments] *Ann-Thorac-Surg.* Sep 58(3) (1994) 778-81
62. Oz MC, Jeevandan V, Smith CR, Williams MR, Kaynar AM, Frank RA, Mosca R, Reis RF, Rose ER: Autologous Fibrin Glue From Intraoperatively Collected Platelet-Rich Plasma. *Ann.Thorac-Surg.* 53 (1992) 530
63. Parolari A, Antona C, Gerometta P, Alamanni F, Spirito R, Arena V, Sala A, Biglioli P: The effect of "high dose" aprotinin and other factors on bleeding and revisions for bleeding in adult coronary and valve operations: an analysis of 2190 patients during a five-year period (1987-1991). *Eur-J-Cardiothorac-Surg.* 9(2) (1995) 77-82
64. Penta-De-Peppo A, Pierri MD, Scafuri A, De-Paulis R, Colantuono G, Caprara E, Tomai F, Chiariello L: Intraoperative antifibrinolysis and blood-saving techniques in cardiac surgery. *Texas Heart Inst J* 22(3)(1995) 231-236
65. Rapaport SI, Zivelin A, Minov RA, et al: Clinical significance of antibodies to bovine and humane thrombin and factor V after surgical use of bovine thrombin *Am J Clin Pathol* 97 (1992) 84 – 91
66. Rasmussen CRE, Stammers AH, Kratz JM, Southworth RS, Drumbley AJ, Riggs TR, Crawford FA: Plasmapheresis techniques during cardiac surgery. *J. Extra-Corp. Techn.* 24 (1992) 12
67. Ray MJ, Marsh NA, Just SJ, Perrin EJ, O'Brien MF, Hawson GA: Preoperative platelet dysfunction increases the benefit of aprotinin in cardiopulmonary bypass. *Ann-Thorac-Surg.* Jan 63(1) (1997) 57-63
68. Robert S, Wagner BK, Boulanger M, Richer M: Aprotinin. *Ann-Pharmacother.* Apr 30(4) (1996) 372-80
69. Rose D, Coutsoftides T: Intraoperative normovolemic hemodilution. *J Surg Res* 31 (1981) 375-381
70. Rosolski T, Schorr M, Wiedenhöft L, Mayer G, Wendt M: Optimierung der Herstellung und Anwendung von autologem Plättchengel. *Hämatologie. München, Sympomed* vol 6 (1997) 150-154
71. Schou H, Kongstad L, Perez-de-Sa V, Werner O, Larsson A: Uncompensated blood loss is not tolerated during acute normovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Anesth-Analg.* Oct 87(4) (1998) 786-94

72. Shafir R, Weiss J, Gur E, Herman O, Siegman-Igra Y, Sorkine P, Rudick V: Sternal wound infection: our experience with 200 cases. *J-Cardiovasc-Surg-Torino*. Dec 35(6 Suppl 1) (1994) 103-4
73. Shigeta O, Kojima H, Jikuya T, Terada Y: Aprotinin inhibits plasmin-induced platelet activation during cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 96 (1997) 569-574
74. Shinfeld A, Zippel D, Lavee J, Lusky A, Shinar E, Savion N, Mohr R: Aprotinin improves hemostasis after cardiopulmonary bypass better than single-donor platelet concentrate. *Ann-Thorac-Surg*. Apr 59(4) (1995) 872-6
75. Shuhaiber H, Chugh T, Protoian-Shuhaiber S, Ghosh D: Wound infection in cardiac surgery. *J-Cardiovasc-Surg*. 28(2) (1987) 139-142
76. Singbartel G, Singbartel K, Schleinzler W, Henrich H: Mathematische Modellanalyse zur Bewertung der Effektivität der akuten präoperativen normovolämischen Hämodilution (ANH) als fremdblutsparende Maßnahme. In : Mempel W, Mempel M, Endres W (Hrsg.): *Aktuelles zur Eigenbluttransfusion. Hämatologie*, München, Sympomed vol 6 (1997) 20-37
77. Sirieix D, Chemla E, Castier Y, Massonnet-Castel S, Fabiani JN, Baron JF: Comparative study of different biological glues in an experimental model of surgical bleeding in anesthetized rats: platelet-rich and -poor plasma-based glue with and without aprotinin versus commercial fibrinogen-based glue. *Ann-Vasc-Surg*. Jul 12(4) (1998) 311-6
78. Stahle E, Tammelin A, Bergstrom R, Hambreus A, Nystrom SO, Hansson HE: Sternal wound complications--incidence, microbiology and risk factors. *Eur-J-Cardiothorac-Surg*. Jun 11(6) (1997) 1146-53
79. Stricker RB, Lane PK, Lefert JD, et al: Antibodies to Thrombin in postsurgical Patients [Letter]. *Blood* 72 (1988) 1375 - 80
80. Sunder-Plassmann W: The physiological significance of acutely induced hemodilution. in Ditzel J, Lewis DH (hrsg): *6<sup>th</sup> European Conference on Microcirculation Aalborg, June 22-26,1970*. Basel, Karger (1971) 23-28.
81. Suwanchinda V, Prakanrattana U, Suksompong S, Chongkolwatana V: Acute hemodilution and autotransfusion in cardiac surgery: a comparison between rather healthy and high risk patients. *J-Med-Assoc-Thai*. Aug 76(8) (1993) 441-7
82. Tabuchi N, De-Haan J, Boonstra PW, Huet RC, van-Oeveren W: Aprotinin effect on platelet function and clotting during cardiopulmonary bypass. *Eur-J-Cardiothorac-Surg*. 8(2) (1994) 87-90
83. Tawes RL, Sydorak GR, DuVall TB: Autologous Fibrin Glue: The Last Step in Operative Hemostasis. *Am-Surg*; vol. 168 (1994) 120-22

84. Tsiotos GG, Mullany CJ, Zietlow S, van-Heerden JA: Abdominal complications following cardiac surgery. *Am-J-Surg.* Jun 167(6) (1994) 553-7
85. Vaska PL: Sternal wound infections. *AACN-Clin-Issues-Crit-Care-Nurs.* Aug 4(3) (1993) 475-83
86. Warnke H, Kruse J, Mohn W: Nosokomiale Infektionen und die Sternumosteomyelitis. *Zentralbl-Chir.* 115(9) (1990) 563-8
87. Wagner SJ, Friedmann LI, Dodd RY: Transfusion-associated bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev* 7(3) (1994) 290-302
88. Weiß C, Jelkmann W: Funktionen des Blutes. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 23. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, 1990, S.224-460
89. Wüllenweber J, Junge-Mathys E: Bakterielle Kontamination von Eigenblut. In: Mempel W, Mempel M, Endres W (Hrsg.): *Aktuelles zur Eigenbluttransfusion. Hämatologie*, München, Sympomed vol 6 (1997) 131-135
90. Yamamoto K, Hayashi J, Miyamura H, Eguchi S: A comparative study of the effect of autologous platelet-rich plasma and fresh autologous whole blood on haemostasis after cardiac surgery. *Cardiovasc-Surg.* Feb 4(1) (1996) 9-14
91. Zehnder JL, Leung LL: Development of antibodies to thrombin and factor V with recurrent bleeding in a patient exposed to topical bovine thrombin. *Blood.* Nov 15 76(10) (1990) 2011-6
92. Zickmann B, Benson M, Dapper F, Hempelmann G, Schindler E: Does platelet size correlate with function in patients undergoing cardiac surgery? *Intensive-Care-Med.* 19(1) (1993) 44-7

## **9. Anlagen**

Studienprotokoll

Einverständniserklärung

| ANH-Protokoll   |  |                           |                  |  |                    |                     |                     |
|---|--|---|------------------|---|--------------------|---------------------|---------------------|
| Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin<br>Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Datum:</b>   | _____  | Begleiterkrankungen:  |                  | Patientenaufkleber:   |                    |                     |                     |
| <b>Pat. Nr.:</b>  | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Alter [a]:</b>   | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Körpergewicht [kg]:</b>  | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Körpergröße [cm]:</b>  | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Körperoberfläche [m²]:</b>   | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Operationsindikation:</b>  | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>durchgeführte Operation:</b>   | _____  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Operationsdauer [min]:</b>   | _____  | <b>HLM-Dauer [min]:</b>   | _____            | <b>Hypothermiedauer [min]:</b>  | _____              |                     |                     |
| <b>Eigenblutspende ja=1; nein=0</b> <input type="checkbox"/>                                  | <b>Hämofilter ja=1; nein =0</b> <input type="checkbox"/> | <b>Oxygenatortyp:</b> _____   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Anzahl autolog. EK [TE]</b>  | <input type="text"/>                                     | Bemerkungen zum Eigenblutspende-<br>management (z.B. Eisensubstitution,<br>Erythropoetintherapie, Springen) |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Anzahl autolog. FFP [TE]</b>   | <input type="text"/>                                     |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Zeitraum</b>   | präoperativ  | post ANH  | postoperati<br>v | bis 4 h<br>postop.  | bis 8 h<br>postop. | bis 16 h<br>postop. | bis 24 h<br>postop. |
| <b>Zeit [hh:mm]</b>   |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Hb [mmol/l]</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Hk</b>   |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Leuko [Gpt/l]</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Thrombo [Gpt/l]</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Quick [%]</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>PTT [s]</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>TZ [s]</b>   |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Fibrg. [g/l]</b>   |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>AT III [%]</b>   |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Thrombozytenfunktionstest</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Abnahmemenge ANH [ml]</b>  | <input type="text"/>                                     | <b>Abnahmeende bis Aufbereitung [min]</b>   |                  | <input type="text"/>  |                    |                     |                     |
| <b>Abnahmedauer ANH [min]</b>   | <input type="text"/>                                     | Bemerkungen zur ANH u. Aufbereitung (z.B. technische-, organisatorische- oder personelle Probleme)          |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>gewonnene Menge PRP [ml]</b>   | <input type="text"/>                                     |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>gewonnene Menge PAP [ml]</b>   | <input type="text"/>                                     |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>gewonnene Menge EK [ml]</b>  | <input type="text"/>                                     |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Heparinmanagement</b>  |  |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>Bezugskonzentration lt. HDR [IE]</b>   | <input type="text"/>                                     |   |                  |   |                    |                     |                     |
| <b>tatsächliche Bezugskonzentration [IE]</b>  | <input type="text"/>                                     | <b>Heparinisierungsdosis z. Bypass [IE]</b>   |                  | <input type="text"/>  |                    |                     |                     |
| <b>HR-ACT</b>   | vor Heparin  | nach Heparin  | x+30             | x+60  | x+90               | x+120               | x+150               |
| <b>HPT = Bez.-Konz.</b>   |  |   | x+30             | x+60  | x+90               | x+120               | x+150               |
| <b>Nachheparinisierung [IE]</b>   |  |   | x+30             | x+60  | x+90               | x+120               | x+150               |

| Zeitraum                                   | präoperativ              | post ANH                        | unmittelbar postoperativ           | bis 4 h postop.          | bis 8 h postop.          | bis 16 h postop.         | bis 24 h postop.         |
|--|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Zeit [hh:mm]                               |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Expanderart HÄS=1; GELA=2; DEXT=3          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Expandermenge [ml]                         | zur ANH                  | <input type="text"/>            |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Gel eingesetzt ? ja=1; nein=0              | <input type="checkbox"/> | Bemerkungen zum Operatorisitus: |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Gel unter Heparinisierung [ml]             | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Gel nach Protaminisierung [ml]             | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Fibrinkleber eingesetzt [ml]               | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Rückgabezeitpunkt ANH [hh:mm]              |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Rückgabezeitpunkt ANH-PRP [hh:mm]          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Rückgabezeitpunkt ANH-PAP [hh:mm]          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Rückgabezeitpunkt ANH-EK [hh:mm]           |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Protamindosis [I.E.] lt. letzter HPT       | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| HR-ACT (30 min nach Protaminisierung)      | <input type="text"/>     |                                 | HPT (30 min nach Protaminisierung) |                          | <input type="text"/>     |                          |                          |
| Nach-Protaminisierungsdosis [I.E.] lt. HPT | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| HR-ACT (4 h postoperativ)                  | <input type="text"/>     |                                 | HPT (4 h postoperativ)             |                          | <input type="text"/>     |                          |                          |
| Trasyldosis [I.E.]                         |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Minirindosis [µg]                          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Heparindosis sonst. [I.E.]                 |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| ASS-Dosis [mg]                             |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| autolog. EK [TE]                           |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| autolog. FFP [TE]                          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| homolog. EK [TE]                           |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| homolog. FFP [TE]                          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| homolog. TZK [TE]                          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| PPSB [I.E.]                                |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Fibrinogen [g]                             |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| AT III [I.E.]                              |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| F VIII [I.E.]                              |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Intraoperativer Blutverlust [ml]           | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Blutverlust [ml] bis 24 h postop.          |                          |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| Ursache chirurgisch=1; Gerinnung=2         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>        | <input type="checkbox"/>           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rethorakotomie wegen Nachblutung           | Tag                      | <input type="text"/>            | Uhrzeit                            | <input type="text"/>     |                          |                          |                          |
| postop. Gesamtblutverlust bis 10 Tage      | <input type="text"/>     |                                 |                                    |                          |                          |                          |                          |
| postop. Gesamtblutverbrauch                | EK's                     | <input type="text"/>            | FFP's                              | <input type="text"/>     |                          |                          |                          |
| postop. Wundinfektion bis Entlassung       | ja=1; nein=2             | <input type="checkbox"/>        |                                    |                          |                          |                          |                          |

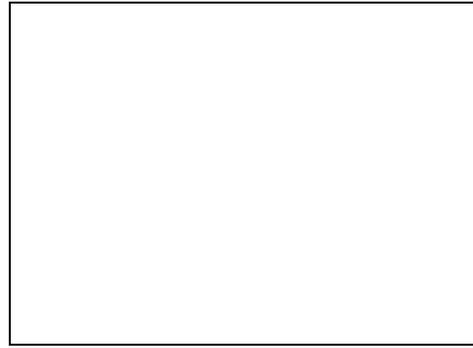
Dieses Protokoll muß bei der Durchführung einer präoperativen akuten normovolämischen oder hypervolämischen Hämodilution ausgefüllt werden. Es begleitet den operierten Patienten für 10 Tage. Anschließend muß das ANH-Protokoll in der OP-Leitstelle abgegeben werden.

## PATIENTENAUFKLÄRUNG:

Patient: \_\_\_\_\_

Aufklärender

Arzt: \_\_\_\_\_

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter  
Patient,

es ist bei Ihnen eine Operation am Herzen vorgesehen, wobei für die Zeit der Operation Ihre eigene Herztätigkeit durch eine Maschine ersetzt werden muß. Durch die Mechanik der Herz-Lungen-Maschine ist eine Schädigung der Blutplättchen (Thrombozyten) in Ihrem Blut unvermeidbar. Die Thrombozyten haben eine zentrale Bedeutung für eine regelrechte Funktion der körpereigenen Gerinnung. Die Schädigung der Thrombozyten kann nach der Operation in einigen Fällen zu erhöhten Blutverlusten führen, die dazu zwingen Ihnen Fremdblut zu übertragen - mit allen Risiken der Fremdblutübertragung, über die Sie bereits aufgeklärt wurden.

Zum Schutz der Thrombozyten vor dem schädlichen Einfluß der Herz-Lungen-Maschine werden Ihnen, wenn Sie bereits in Narkose sind, unmittelbar vor Beginn der Operation, eine genau berechnete Menge Blut entnommen. Gleichzeitig wird Ihr Blutvolumen mit Blutersatzmitteln konstant gehalten (akute normovolämische Hämodilution).

Mit einem neuem Verfahren ist es möglich, das von Ihnen gewonnene Blut in drei Bestandteile zu zerlegen. Man erhält somit eine Blutfraktion mit vorwiegend roten Blutkörperchen, eine weitere mit Blutplättchen und das Blutplasma. Die Blutfraktion mit den Blutplättchen wird kurz vor Ende der Operation mit einer speziellen Gerinnungssubstanz gemischt. Dies ergibt einen Gewebekleber, der vor Verschuß der Operationswunde auf die Wundflächen aufgetragen werden kann und dort zu einer lokalen Blutstillung führen wird. Die spezielle Gerinnungssubstanz, die zur Herstellung des Gewebeklebers notwendig ist, wird vom Rind gewonnen. Es handelt sich um eigens für die Arzneimittelherstellung gezüchtete Tiere. Die Risiken einer BSE-Erkrankung oder anderer Infektionen sind dadurch sehr gering. Die anderen Blutbestandteile (rote Blutkörperchen, Blutplasma) erhalten Sie unverändert zurück. Der bei Ihnen so angewandte Gewebekleber soll auch zu einer verbesserten und schnelleren Wundheilung führen und damit das Risiko einer Wundinfektion nach der Operation vermindern.

Das beschriebene Verfahren ist durch die Medizingeräteverordnung und das Arzneimittelgesetz in Deutschland genehmigt.

Wir möchten dieses Verfahren bei Ihnen durchführen und den Erfolg dieser neuen Behandlung durch eine Studie nachweisen. Diese Studie beinhaltet die Beobachtung des Behandlungserfolges und dessen statistische Auswertung. Es soll der Beweis erbracht werden, daß:

1. die Häufigkeit von Blutungen nach der Operation abnimmt
2. der Verbrauch von Fremdblut gesenkt werden kann
3. die Häufigkeit von Wundinfektionen minimiert werden kann

Wir bitten Sie, das beschriebene Verfahren bei Ihnen durchführen und Ihre Patientendaten anonymisiert auswerten zu dürfen. Bedingt durch die Strukturierung der Studie ist es möglich, daß nicht alle beschriebenen Maßnahmen bei ihnen durchgeführt

werden. So kann es sein, daß Ihnen das vor der Operation gewonnene Hämodilutionsblut nach der Operation unverändert zurückgegeben wird (Gruppe 01). Alternativ dazu wird Ihr Hämodilutionsblut zusätzlich in seine (wie oben beschrieben) Bestandteile aufgespalten und Sie erhalten diese Blutfraktionen unverändert nach Beendigung des Eingriffes zurück (Gruppe 02), oder es werden alle beschriebenen Maßnahmen durchgeführt und der Gewebekleber eingesetzt (Gruppe 03).

Die Ethikkommission unserer Klinik hat die Durchführung der Studie zugelassen.

Ich habe keine weiteren Fragen.

Ich habe noch folgende Fragen:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Ich möchte nicht, daß dieses Verfahren durchgeführt wird und nehme an der Studie nicht teil.

Ich bin mit der Durchführung dieses Verfahrens einverstanden und nehme an der Studie teil.

Ich bin darüber informiert worden, daß ich jederzeit meine Zustimmung zur Durchführung des Verfahrens und meine Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen widerrufen kann. Es entstehen mir dadurch keinerlei Nachteile in der Behandlung.

Halle, den \_\_\_\_\_ 19 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Patient

\_\_\_\_\_  
Arzt

## 9. Thesen

1. Es soll untersucht werden, ob es durch das Auftragen von autologem Thrombozytengel auf die Wundoberfläche bei herzchirurgischen Eingriffen zu einer Reduktion des postoperativen Blutverlustes, zu einer Einsparung homologer Blutprodukte sowie zu einer geringeren Inzidenz von Rethorakotomien und tiefen Sternuminfektionen kommt.
2. Die Herstellung und Applikation von autologem Thrombozytengel aus PRP (plättchenreiches Plasma) und Thrombin ist ein in der Praxis gut durchführbares Verfahren. Die Herstellung des PRP erfolgt aus präoperativ durch normo/hypervolämische Hämodilution gewonnenem Eigenblut mittels Zentrifugalseparation. Bei der Zentrifugalseparation entstehen zwei weitere Fraktionen: PAP (plättchenarmes Plasma) und ERY (Erythrozyten).
3. In die vorliegende Studie sind primär 108 Patienten eingeschlossen und randomisiert in drei Gruppen aufgeteilt. In Gruppe A wird das präoperativ gewonnene Vollblut unverändert retransfundiert, die Patienten der Gruppe B erhalten die Fraktionen getrennt retransfundiert. In Gruppe C erfolgt die Herstellung und Applikation des autologen Thrombozytengels. Im Verlauf der Studie scheiden 12 Patienten aus der Studie aus, so daß die Daten von 96 Patienten vorliegen.
4. Die Ergebnisse eines in die Studie integrierten Thrombozytenfunktionstest weisen nach, daß es durch das angewendete Verfahren zu keinem negativen Einfluß auf die Thrombozytenfunktion kommt. Der Thrombozytenfunktionstest zeigte erwartungsgemäß einen Abfall der Thrombozytenfunktion während und nach Durchführung der Operation. Die Thrombozytenfunktion ist 16 Stunden postoperativ in den Gruppen B und C besser, als der Ausgangswert. Eine statistische Signifikanz besteht nicht. Weitere Studien sind zur Klärung dieses Phänomens erforderlich.
5. In der Gruppe C (das autologe Thrombozytengel wird angewendet) imponieren die geringsten postoperativen Drainageverlusten und der geringste Verbrauch autologer Blutprodukte. Eine statistische Signifikanz zu den Vergleichswerten der anderen Gruppen besteht nicht.

6. In keiner Gruppe ist eine signifikant erhöhte Anzahl von Rethorakotomien zu beobachten.
7. Bei zwei Patienten der Gruppe C treten schwere Sternuminfektionen auf. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu prüfen, ob es während des Herstellungsprozesses zu einer bakteriellen Kontamination des Thrombozytengels kommt.
8. Da in der Literatur über allergische Reaktionen auf bovines Thrombin mit der Entwicklung von Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktoren des Empfängers berichtet wird, besteht die Forderung an die Industrie nach Entwicklung von Präparaten, welche humanes, möglichst rekombinantes Thrombin enthalten. In der vorliegenden Studie kommen keine allergischen Reaktionen auf Thrombin vor.
9. Die Herstellung und Anwendung von autologem Thrombozytengel bei herzchirurgischen Eingriffen bietet eine praktikable Möglichkeit zur Reduktion der Nachblutung und Verminderung des Bedarfs von homologen Blutprodukten. Weitere prospektive und doppelblinde Studien sind erforderlich, um statistisch eindeutige Aussagen zu treffen.

**Lebenslauf**

## pers. Angaben :

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| Name          | Döll                          |
| Vorname       | Martin                        |
| geb. am/in    | 07.12.1968, Ilmenau/Thüringen |
| Familienstand | ledig                         |
| Nationalität  | deutsch                       |
| Konfession    | evangelisch                   |

Eltern : Vater: Döll, Kurt, geb.:24.01.1928, Rentner  
Mutter: Döll, Ursula, geb.:09.02.1935, Rentnerin

Geschwister : Döll, Maria:, geb.:16.09.1961, Krankenschwester  
Döll, Joachim, geb.:20.11.1975, Zimmermann

## Schulbildung :

|                 |   |
|-----------------|---|
| 09/75 bis 08/85 | Polytechnische Oberschule in Plaue/Thür.        |
| 09/85 bis 08/87 | Abitur, Erweiterte Oberschule in Arnstadt/Thür. |

weitere  
Entwicklung :

|                 |   |
|-----------------|---|
| 09/87 bis 10/87 | Vorpraktikum in der Abteilung für Innere Medizin des<br>Stadtkrankenhauses Arnstadt   |
| 11/87 bis 01/90 | Wehrdienst  |
| 02/90 bis 09/90 | Arbeit als pflegerische Hilfskraft in der Klinik für Orthopädie des<br>Marienstiftes Arnstadt                                       |
| 10/90 bis 09/92 | Physikum an der KMU Leipzig   |
| 10/92 bis 12/92 | Studium an der MH in Erfurt - Studienortwechsel nach Halle  |
| 01/93 bis 10/96 | Studium der Humanmedizin an der MLU Halle/Wittenberg-<br>Abschluß des Studiums mit dem Gesamtprädikat -Befriedigend-                |
| 10/96 bis 03/98 | tätig als Arzt im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie und<br>Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg |
| ab 04/98        | tätig als Assistent an der Klinik für Anästhesiologie und<br>Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg         |

Halle,

Döll, Martin

**Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, Martin Döll, geb. am 07.12.1968 in Ilmenau/ Thür., an Eides statt, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

**Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, Martin Döll, geb. am 07.12.1968 in Ilmenau/ Thür., an Eides statt, daß von meiner Person keine früheren Promotionsversuche weder mit gleicher noch mit einer anderen Dissertation erfolgt sind.

Halle,

Martin Döll

**Danksagung**

Besonderen Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. D. Henze, Frau C. Henning sowie allen anderen, die mir mit Verständnis und Geduld die Fertigstellung der vorliegenden Arbeit ermöglichten.