

Aus der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Direktor: Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.

**EINFLUß VERSCHIEDENER HEPARINISIERUNGSPROTOKOLLE
AUF DEN POSTOPERATIVEN BLUTVERLUST UND DAS GERIN-
NUNGSSYSTEM BEI KARDIOCHIRURGISCHEN OPERATIONEN
UNTER EINSATZ DER EXTRAKORPORALEN ZIRKULATION**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Matthias Nolde
aus Hamburg

Hamburg
2002

Datum der letzten mündlichen Prüfung / Rigorosum: 03. Dezember 2002

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Helmut Pokar
2. Prof. Dr. Dr. Volker Döring
3. Prof. Dr. F. Wappler

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 HINTERGRUND	1
1.2 SUBSTANZBESCHREIBUNG	1
1.3 AUSWIRKUNGEN DER ANTIKOAGULATION.....	2
1.4 ENTWICKLUNG DER HÄMOSTASEKONTROLLE.....	3
1.5 DAS HEPCON HMS® GERÄT	5
1.5.1 Dose-response-curve.....	5
1.5.2 Heparin/Protamin Titration.....	5
1.5.3 Studienlage.....	6
1.6 STUDIENZIEL.....	7
2 MATERIAL UND METHODEN.....	9
2.1 PATIENTENAUSWAHL UND GRUPPENZUGEHÖRIGKEIT	9
2.2 PERIOPERATIVES MANAGEMENT	9
2.3 BLUTENTNAHMEN.....	11
2.4 DAS HEPCON HMS® GERÄT	13
2.4.1 Leistungsspektrum.....	13
2.4.2 Gerinnungsdetektion	13
2.4.3 Heparindosisreaktion (HDR).....	14
2.4.4 Heparinbolus.....	16
Beispiel.....	17
2.4.5 Heparin/Protamin Titration.....	19
2.5 HÄMOSTASEMANAGEMENT.....	21
2.5.1 Hepcon-Gruppe.....	22
2.5.2 Protokoll-Gruppe	23
2.6 LABORMETHODEN	23
2.6.1 Plasma-Heparinkonzentration	23
2.6.2 Routine Gerinnungstests.....	23
2.7 STATISTISCHE METHODEN.....	24
3 BEFUNDE.....	25
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	25
3.2 OPERATIONEN.....	25
3.3 VERABREICHTE MENGEN AN HEPARIN UND PROTAMIN.....	26

3.4	INTRAOPERATIVER VERLAUF VON ACT UND HEPARINKONZENTRATIONEN	27
3.5	POSTOPERATIVER BLUTVERLUST.....	31
3.6	BENÖTIGTE BLUTPRODUKTE.....	32
3.7	AUTOLOGE MASCHINENBLUTTRANSFUSIONEN.....	32
3.8	VERGLEICH VON PLASMA- UND VOLLBLUT-HEPARINKONZENTRATION	33
3.9	GERINNUNGSANALYSEN	36
3.9.1	<i>Thrombozyten</i>	36
3.9.2	<i>Partielle Thromboplastinzeit (PTT)</i>	37
3.9.3	<i>Thrombinzeit (TZ)</i>	38
3.9.4	<i>Thromboplastinzeit nach Quick</i>	39
3.9.5	<i>Antithrombin 3 (AT 3)</i>	41
3.9.6	<i>Fibrinspaltprodukte (D-Dimere)</i>	41
3.9.7	<i>Reptilasezeit</i>	42
3.9.8	<i>Fibrinogen</i>	43
4	DISKUSSION	45
4.1	AUSWIRKUNGEN AUF DIE BLUTGERINNUNG	46
4.2	BLUTVERLUST	49
4.3	SUBSTITUTION VON BLUTPRODUKTEN.....	50
4.4	VALIDIERUNG DES HEPCON HMS® GERÄTES	52
4.5	ABSCHLÜßBETRACHTUNG.....	54
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	57
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	62
8	ANHANG	63
8.1	GERINNUNGSTESTS	63
8.1.1	<i>Quick</i>	63
8.1.2	<i>PTT</i>	63
8.1.3	<i>Thrombinzeit</i>	63
8.1.4	<i>Fibrinogen</i>	63
8.1.5	<i>D-Dimere</i>	63
8.1.6	<i>Antithrombin III</i>	63
8.2	EPPENDORFER LÖSUNG (FA. FRESENIUS)	64
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	65
10	DANKSAGUNG	67

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Herzchirurgie, wie wir sie heute kennen ist undenkbar geworden ohne das Prinzip der extrakorporalen Zirkulation (ECC). Eine Einschränkung stellen dabei die sogenannten off-Pump Verfahren der Coronarchirurgie dar. Erst durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) sind Operationen am stillgestellten und eröffneten Herzen möglich geworden. Die Maschine übernimmt während dieser Zeit die Aufgabe des Herzens und der Lunge, indem sie über eine Pumpe den Blutstrom vorantreibt und mittels eines Oxygenators das Blut mit Sauerstoff versorgt und von überflüssigem Kohlendioxid befreit. Beim Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der Schläuche und vor allem des Oxygenators und der Filter der Herz-Lungen-Maschine käme es ohne vorbeugende Maßnahmen zu einer massiven Aktivierung des Gerinnungssystems. Ein Gerinnen des Blutes in der Maschine würde zum Zusammenbruch des extrakorporalen Kreislaufs führen, während die thromboembolische Verschleppung von losgelösten Koageln ein weiteres unkontrollierbares Risiko für den Patienten darstellen würde. Eine Voraussetzung für den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation ist also die Verfügbarkeit einer gerinnungshemmenden Substanz, die intravenös verabreicht werden kann, deren Wirkung ohne zeitliche Verzögerung eintritt und deren Wirkung ebenso rasch antagonisierbar ist.

1.2 Substanzbeschreibung

Durch alle diese Eigenschaften zeichnet sich das Medikament Heparin aus, welches daher seit Anfang der 50er Jahre zur Antikoagulation in der Herzchirurgie im Einsatz ist.

Bei Heparin handelt es sich um ein Polysaccharid bestehend aus polymeren Glycosaminoglykanen mit Molekulargewichten zwischen 3000 und 30.000 (Im Mittel 20.000) Dalton. Die Hauptbestandteile sind dabei zwei Disaccharideinheiten, nämlich D-Glucosamin-L-Iduronsäure und D-Glucosamin-D-Glucuronsäure [49] . Das kommerziell erhältliche Heparin wird entweder aus Rinderlungen oder intestinaler Schleimhaut vom Schwein durch alkalische Hydrolyse gewonnen. An die Disaccharideinheiten sind Sulfat- und Car-

boxylgruppen als Seitenketten kovalent gebunden, die für die stark saure Reaktion des Heparins verantwortlich sind. Entfernt man diese, verliert das Heparin auch seine anti-koagulatorische Wirksamkeit. Die gerinnungshemmende Wirkung resultiert primär aus der Komplexbildung mit Antithrombin 3 (AT 3). Antithrombin 3 bindet sich irreversibel an eine Anzahl aktivierter Gerinnungsfaktoren wie Faktor XIIa, XIa, Xa, IXa und IIa (Thrombin) und hemmt diese so irreversibel. Heparin wirkt hierbei als Cofaktor von AT 3 und beschleunigt die Reaktion erheblich, so daß es zu einer fast sofortigen Inaktivierung kommt. Die Halbwertszeit des Heparins ist abhängig von der injizierten Dosis und unterliegt von Patient zu Patient starken individuellen Schwankungen. Sie wird im allgemeinen zwischen 60 und 180 min veranschlagt. Bei Erstinjektion können innerhalb von 5 min bis zu 40% des injizierten Heparins an Proteine gebunden werden und stehen somit der Antikoagulation nicht zur Verfügung [24].

Um am Ende der extrakorporalen Zirkulation die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wiederherzustellen, bedient man sich des Heparin-Antagonisten Protamin. Protamin ist ein argininreiches basisches Protein, das überwiegend aus Sperma oder Innereien geeigneter Fischarten gewonnen wird. Als Protaminchlorid oder Protaminsulfat verabreicht bildet es mit Heparin ein schwer lösliches Salz. Dabei neutralisieren 1,2 – 1,5 mg Protaminchlorid die Wirkung von 100 IE Heparin.

1.3 Auswirkungen der Antikoagulation

Um für den Patienten während der extrakorporalen Zirkulation eine sichere Antikoagulation zu erreichen muß man sich der Gefahren der Über- und Unterdosierung von Heparin bewußt sein. Bei unzureichender Antikoagulation steht die Gefahr einer Gerinnselbildung an den Fremdoberflächen des Oxygenators, der Filter und Schläuche der Herz-Lungen-Maschine im Vordergrund. Ein erhöhtes Thromboembolierisiko oder im schlimmsten Fall ein Versagen des extrakorporalen Kreislaufes wäre die Folge. Diese schweren, den Patienten akut vital gefährdenden Komplikationen sind heutzutage auf Grund der über 40 jährigen Erfahrung mit Heparin selten geworden. Trotzdem werden die verschiedenen Möglichkeiten der Hämostasekontrolle bei kardiochirurgischen Patienten weiterhin kontrovers diskutiert. Man geht davon aus, daß eine unzureichende Antikoagulation während der ECC zu einer subklinischen Aktivierung des Gerinnungssystems führt [35][32][56].

Die Folge ist ein Verbrauch an Gerinnungsfaktoren, die der Blutgerinnung in der postoperativen Phase nicht mehr zur Verfügung stehen und so zu einem erhöhten postoperativen Blutverlust beitragen [44]. So konnten Young und Kisker [66] schon 1978 in einem Primaten-Modell mit kardiopulmonalem Bypass zeigen, daß eine zu niedrige Dosierung von Heparin zum vermehrten Auftreten von Fibrinmonomeren im Blut als Zeichen einer Gerinnungsaktivierung führt. Auch die Überdosierung von Heparin ist nicht unproblematisch. Einerseits fürchtet man ein erhöhtes Risiko für schwere intraoperative Blutungen, andererseits gibt es Hinweise für einen gesteigerten postoperativen Blutverlust in Abhängigkeit von hohen Heparindosen während der extrakorporalen Zirkulation [4] [25].

1.4 Entwicklung der Hämostasekontrolle

Die ersten Versuche der Hämostasekontrolle an der Herz-Lungen-Maschine bestanden in fixen Dosierungsregimen für Heparin und Protamin. Man errechnete den initialen Heparinbolus meist anhand von Größe und Gewicht des Patienten. Dabei fanden Dosierungen von 200–300 IE Heparin/kgKG Anwendung [9]. An einigen Zentren verzichtete man auf weitere Gaben von Heparin, während andere Protokolle in bestimmten Zeitabständen zusätzliches Heparin vorschrieben, um dem Abbau des Heparins Rechnung zu tragen. Auch die Menge des zur Neutralisierung vorgesehenen Protamins schwankte erheblich von Klinik zu Klinik. Die angewandten Dosierungen bewegten sich von 2 mg bis hin zu 4,5 mg/kgKG des Patienten. 1975 konnten Bull et al. [9] zeigen, daß von Patient zu Patient große interindividuelle Unterschiede bezüglich Höhe und Dauer der Heparinwirkung bestehen und daß keines der von ihnen untersuchten Dosierungsschemata für den Patienten eine sichere Antikoagulation bedeutet. Die Autoren empfahlen daher die routinemäßige Messung der ACT (activated coagulation time) als Kontrollparameter der Hämostase [10]. Hierbei wird Vollblut mit einem Aktivator (Kaolin) versetzt und die Zeit bis zum ersten Auftreten von Blutkoageln als Zeichen der ablaufenden Gerinnung gemessen. Eine ACT zwischen 300 und 600 Sekunden wurde dabei als sicher angenommen. Eingeführt wurde die ACT 1966 von Hattersley [34]. In den 70'ger Jahren entwickelte sie sich schnell zum Goldstandard der Hämostasekontrolle während der extrakorporalen Zirkulation, da in mehreren Studien eine Verringerung des postoperativen Blutverlustes im Vergleich zu fixen Dosierungsregimen gezeigt werden konnte [2][1][62]. Heute weiß man, daß die alleinige Verwendung der ACT zur Überwachung der Heparintherapie auch zu irreführenden

Ergebnissen führen kann. Der Grund dafür ist die Tatsache, daß die ACT nicht allein von der Heparinkonzentration im Blut abhängt, sondern durch viele andere Faktoren beeinflusst wird. An erster Stelle sei hier die Verlängerung der ACT durch Hämodilution und Hypothermie genannt [12], ein Mechanismus, der zu einer fälschlich hohen Einschätzung der Heparinkonzentration während der Bypasszeit führen kann. Weitere Faktoren, die das Ergebnis der ACT beeinflussen können sind z. B. Thrombozytenzahl und -Funktion [41] sowie der AT 3-Spiegel. So läßt sich eine Vorhersage der aktuellen Heparinkonzentration durch die ACT nur unter Standardbedingungen machen, also bei Normothermie und physiologischem Gerinnungsstatus. Unter diesen Bedingungen konnten einige Autoren, wie z. B. eine skandinavische Arbeitsgruppe um S. Stenbjerg 1979 einen linearen Zusammenhang zwischen ACT und Heparinkonzentration *in vitro* aufzeigen [54][33]. Unter den Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses hingegen fanden mehrere Studien Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre keine ausreichende Korrelation zwischen ACT und Plasma-Heparinkonzentration [12][13][57]. Ein weiteres Problem ist das Fehlen einer einheitlichen Grenz-ACT, oberhalb derer die Gerinnungsabläufe sicher supprimiert sind. Allgemein üblich ist es, während der ECC eine ACT von > 400 Sekunden anzustreben. Hierbei handelt es sich um einen Erfahrungswert, dessen wissenschaftliche Begründung bisher aussteht. Einige Autoren stehen diesem Wert kritisch gegenüber, da sie auch oberhalb einer ACT von 400 Sekunden bei ihren Patienten eine Aktivierung von Thrombin und Prothrombin feststellen konnten [53]. Andere Autoren halten den Wert für noch zu hoch, da sie keinen gesteigerten postoperativen Blutverlust bei Patienten feststellen konnten, deren ACT unter der extrakorporalen Zirkulation unter 400 Sekunden lag [46]. Wünschenswert wäre demzufolge eine Methode der Hämostasekontrolle, die es dem Arzt ermöglicht, unabhängig von der ACT, und damit unabhängig von den oben genannten Störfaktoren, die für den Patienten individuell erforderliche Menge an Heparin zu jedem Zeitpunkt der Operation zu bestimmen [38]. Die Vorteile, die eine direkte Messung der aktuellen Plasma-Heparinkonzentration bieten würden, liegen dabei auf der Hand. Möglich ist die Messung über die Bestimmung der Faktor Xa Aktivität mittels eines chromogenen Substrates [55]. Das Problem hierbei ist jedoch die Dauer und Aufwendigkeit der Bestimmung, die nur in einem speziell ausgerüsteten hämatologischen Labor durchgeführt werden kann.

1.5 Das Hepcon HMS® Gerät

Einen Ansatz zur Lösung dieses Problems verspricht das Hepcon HMS® Gerät der Firma Medtronic HemoTec, Inc.. Dieses Gerät soll in der Lage sein, die individuelle Heparinempfindlichkeit eines Patienten zu bestimmen und in jeder Phase der Operation die benötigte Menge an Heparin zu kalkulieren, die für eine ausreichende Antikoagulation von Nöten ist. Die erforderliche Heparindosis ergibt sich aus der aktuellen Vollblut-Heparinkonzentration, die das System durch eine automatisierte Heparin/Protamin Titration in wenigen Minuten im Operationssaal ermittelt

1.5.1 Dose-response-curve

Anhand der von Bull et al. [10] bereits 1975 beschriebenen dose-response-curve bestimmt das Gerät eine Vollblut-Heparinkonzentration, die für den Patienten unter Standardbedingungen eine ACT-Verlängerung auf 480 Sekunden bedeuten würde, zu einer Zeit also, in der die ACT von den störenden Einflüssen wie Hypothermie, Hämodilution und Thrombozytenfunktionsstörungen noch nicht betroffen ist. Zur Erstellung der dose-response-curve und damit zur Ermittlung der Ziel-Heparinkonzentration wird die ACT des Patientenblutes in drei unterschiedlichen Testkammern gemessen. Eine Kammer enthält kein Heparin, von den anderen beiden enthält die einen eine niedrige und die andere eine höhere bekannte Heparinmenge. Die ermittelten Gerinnungszeiten werden gegen die jeweilige Heparinkonzentration in einem Diagramm aufgetragen und eine Gerade durch die sich ergebenden Punkte gezogen. Die Heparinempfindlichkeit spiegelt sich in der von Patient zu Patient unterschiedlichen Steigung dieser Geraden wieder. Durch Extrapolation wird diejenige Heparinkonzentration bestimmt, die einer ACT-Verlängerung auf 480 Sekunden entspräche. Die so ermittelte Heparinkonzentration gilt während der extrakorporalen Zirkulation als Zielwert, der eine sichere Antikoagulation für den Patienten bedeutet.

1.5.2 Heparin/Protamin Titration

Um während der Phase der extrakorporalen Zirkulation eine sichere Antikoagulation zu gewährleisten, ist es nötig, die aktuelle Heparinkonzentration im Blut des Patienten im Bereich der vorgegebenen Bezugs-Heparinkonzentration zu halten. Unabdingbar dafür ist eine genaue Kenntnis der aktuellen Heparinkonzentration, um die Menge des zusätzlich erforderlichen Heparins kalkulieren zu können. Zur Bestimmung des Vollblut-

Heparinspiegels bedient sich das Hepcon HMS® Gerät der Heparin/Protamin Titration. Diese Methode macht sich die Beobachtung zu nutze, daß die Gerinnungszeit von mit Heparin versetztem Blut dann am kürzesten ist, wenn dem Blut exakt die zur Antagonisierung benötigte Menge an Protamin zugegeben wird. Sowohl bei einem stöchiometrischen Defizit an Protamin, als auch bei einem Überschuß an Protamin, wäre die Gerinnungszeit verlängert. Dieser zweite Fall erklärt sich aus der Tatsache, daß Protamin im Überschuß selbst eine Hemmung der plasmatischen Gerinnung bewirken kann[11]. Bestimmt man nun die Gerinnungszeit einer Blutprobe in sechs verschiedenen Meßkammern mit unterschiedlichen definierten Mengen an Protamin, so wird sie in der Meßkammer am kürzesten ausfallen, in der die zu bestimmende Heparinkonzentration der vorliegenden Protaminkonzentration am nächsten ist. Die Protaminkonzentration der betreffenden Meßkammer zeigt somit annähernd die aktuelle Heparinkonzentration der untersuchten Blutprobe an. Unter Kenntnis des Blutvolumens des Patienten läßt sich nun diejenige Menge an Heparin vorhersagen, die zum Erreichen der zuvor bestimmten Ziel-Heparinkonzentration erforderlich ist.

1.5.3 Studienlage

In mehreren Studien wurde das Hepcon HMS® Gerät bezüglich einer Verbesserung der Hämostasekontrolle bei kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht [4][15][21][29][31][52][36]. Die Ergebnisse jedoch sind uneinheitlich. So beschrieben Despotis et al. 1995 in einer prospektiv randomisierten Studie einen geringeren Verbrauch von Blutprodukten bei Patienten, die mit dem Hepcon HMS® Gerät behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die nach einem ACT gesteuerten Protokoll antikoaguliert wurden [15]. Sie führten dieses Ergebnis auf einen geringeren intraoperativen Verbrauch an Gerinnungsfaktoren zurück. Ursächlich dafür sollten die höheren Mengen an Heparin und die geringere Menge an Protamin sein, die in der mit dem Hepcon HMS® Gerät behandelten Patientengruppe gegeben wurde. Eine weitere Studie derselben Autoren [21] zeigte eine starke Korrelation zwischen der Vollblut-Heparinkonzentration, gemessen mit dem Hepcon HMS® Gerät und der Plasma-Heparinkonzentration gemessen mit einer anerkannten Labormethode. Andere Autoren bezweifeln die Aussagekraft dieser Ergebnisse [29]. Auch der positive Einfluß auf den postoperativen Blutverlust und die Menge an transfundierten Blutprodukten konnte nicht von allen Untersuchern repro-

duziert werden [4][52]. So ergab eine Untersuchung von S. Beholz und Kollegen 1999 sogar eine gesteigerte postoperative Blutungsmenge bei Verwendung des Hepcon HMS® Gerätes, allerdings ohne einen vermehrten Verbrauch von heterologen Bluttransfusionen. Ein wichtiger Punkt, der die große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Studien vielleicht zum Teil erklären kann, ist der Unterschied der verschiedenen Zentren bezüglich Transfusionsalgorithmen, Operationstechniken, Patientengut und der verwendeten ECC-Systeme. Diese Unterschiede machen eine Vergleichbarkeit der Studien nur schwer möglich und führen dazu, daß der Stellenwert des Hepcon HMS® Gerätes zur Zeit nicht endgültig geklärt ist.

1.6 Studienziel

An der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf kommt zur Zeit ein fixes Dosierungsprotokoll zur Anwendung, das aus einem initialen Heparinbolus von 300 IE Heparin pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten besteht. Dem Heparinmetabolismus wird Rechnung getragen, indem in regelmäßigen Abständen Teilmengen der initialen Dosis nachgegeben werden. Zur Antagonisierung am Ende der Bypasszeit werden ebenfalls 300 IE Protamin pro Kilogramm Körpergewicht, entsprechend dem initialen Heparinbolus verabreicht. Eine Kontrolle der Antikoagulation erfolgt über die ACT, wobei zusätzliches Heparin nur dann verabreicht wird, wenn die ACT unter einen Wert von 400 Sekunden fällt.

Ein gesteigerter perioperativer Blutverlust aufgrund von Störungen der Hämostase bedeutet für den Patienten ein erhöhtes Risiko für zusätzliche Morbidität und Mortalität. Zu nennen sind hier die erhöhte Gefahr für parenteral übertragbare Infektionen, eine längere Verweildauer auf der Intensivstation und der zusätzliche Verlust und Verbrauch an Gerinnungsfaktoren. Weiterhin die Kreislaufbelastung und die schlechtere Sauerstoffversorgung des Gewebes der häufig älteren und durch Arteriosklerose vorbelasteten Patienten. Zu nennen ist hier auch das früher häufige Posttransfusionssyndrom, bei dem es nach Massentransfusion von Vollblutkonserven zu einer Verlegung der pulmonalen Strombahn durch Mikroaggregate kam. Durch den routinemäßigen Einsatz von Mikrofiltern läßt sich dieses Problem heute besser beherrschen. Auch die zusätzlich anfallenden Kosten stellen

in der heutigen durch zunehmende Ökonomisierung geprägten Zeit einen nicht zu vernachlässigen Faktor dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, aufzuzeigen, ob durch den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes an unserem Hause eine Verbesserung der Hämostasekontrolle im Vergleich zum gegenwärtig verwendeten Antikoagulationsprotokoll erreicht werden kann. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem postoperativen Blutverlust in den ersten 24 Stunden und den perioperativ benötigten Transfusionen von heterologen Blutprodukten. Der Einfluß der unterschiedlich geführten Antikoagulation auf die Hämostase soll anhand verschiedener Parameter des Gerinnungssystems untersucht werden.

Speziell Veränderungen der Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenzahl und des AT 3 Spiegels als Zeichen eines vermehrten Verbrauchs an Gerinnungsfaktoren wurden protokolliert. Zusätzlich wurde die Verlässlichkeit des Hepcon HMS® Gerätes durch Vergleich der von ihm ermittelten Vollblut-Heparinspiegel mit der Plasma-Heparinkonzentration untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl und Gruppenzugehörigkeit

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer wurden in der Zeit von März 1996 bis Dezember 1997 35 erwachsene Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten waren vor Beginn der Operation über die zusätzlichen Risiken der Studie aufgeklärt worden und hatten ihre schriftliche Einwilligung erteilt. Am Tag der Operation, vor Beginn der Narkoseeinleitung wurden die Patienten, durch Münzwurf randomisiert, in zwei Studiengruppen aufgeteilt. In der *Protokoll-Gruppe* richtete sich das Monitoring der Hämostase nach dem am Universitätsklinikum Eppendorf üblichen Dosierungsprotokoll für Heparin und Protamin, mit zusätzlichen Heparinalgaben bei Unterschreitung einer ACT von 400 Sekunden. Auf diese Gruppe entfielen 18 Patienten. In der *Hepcon-Gruppe* mit 15 Patienten richtete sich die Dosierung von Heparin und Protamin nach dem Hepcon HMS® Gerät. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unter zusätzlicher Verwendung der Arteria mammaria interna unterziehen mußten. Nicht eingeschlossen in die Studie wurden Patienten, die schon präoperativ an einer bekannten Gerinnungsstörung litten oder an einer anderen Studie mit Einfluß auf das Gerinnungssystem teilnahmen. Weitere Ausschlußkriterien waren Störungen der Leber- und Nierenfunktion. Auch Patienten, die mit Heparin- oder Nitroglycerindauerinfusion vorbehandelt waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da Hinweise für eine erhöhte Heparinresistenz nach Anwendung dieser Medikamente vorliegen [22][3][8]. Weiterhin führten Re-Interventionen innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden oder nicht geplante Erweiterungen des Eingriffs über das Maß einer ACB-Operation hinaus zum nachträglichen Ausschluß aus der Studie, um die Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs zu gewährleisten. Abschließend galten auch Notfall-Operationen als Ausschlußkriterium.

2.2 Perioperatives Management

Zur Narkoseführung wurde bei allen Patienten eine totale intravenöse Anästhesie auf Opioidbasis mit Sufentanil, Propofol und Midazolam eingesetzt. Die Muskelrelaxierung

erfolgte mit Pancuronium. Die Medikamentengabe erfolgte über einen zentralen Venenkatheter in der Vena jugularis externa oder interna. Zusätzlich wurden alle Patienten mit einem großlumigen venösen Zugang und zur invasiven Blutdruckmessung mit einem arteriellen Katheter in der Arteria radialis versorgt.

Für den extrakorporalen Kreislauf wurde ein Membranoxygenator der Firma Sorin vom Typ Biomedica Monolyth® verwendet. An Pumpen kamen die CAPF Rollerpumpe und CAPF Doppelpumpe der Fa. Stöckert zum Einsatz. Das Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine setzte sich bei einem Gesamtvolumen von 1800 bis 2100 ml aus 1500 – 1750 ml Ringer-Lactat-Lösung, 100 ml Mannitol 20%, 60 ml Natriumbicarbonat 8,4% und 0 – 10 ml Glucose 20% zusammen. Zusätzlich wurden 2500 IE Heparin und 2,0 – 2,5 Mio. KIE Aprotinin (Trasylol®, Fa. Bayer, Leverkusen, Deutschland) hinzugefügt. Bei einem Hämoglobinwert des Patienten unter 11 mg/dl, wurden der Lösung noch 1 – 2 Erythrozytenkonzentrate hinzugefügt, um den Verdünnungseffekt des Patientenblutes beim Anfahren der Herz-Lungen-Maschine abzumildern. Während der ECC wurde ein Ziel-Hämatokrit von 21% bzw. eine Hämoglobinkonzentration von 7,0 g/dl angestrebt.

Der operative Zugang erfolgte bei allen Patienten über eine mediane Sternotomie. Zeitgleich wurde die Vena saphena magna zur Verwendung als Bypassstransplantat entnommen. Nach Präparation der Arteria mammaria interna erfolgte die Eröffnung des Perikards. Zu diesem Zeitpunkt erhielten alle Patienten eine Kurzinfusion von 30.000 KIE/kg KG Aprotinin, nachdem eine allergische Reaktion auf eine Testdosis ausgeblieben war. Weiteres Aprotinin wurde als Dauerinfusion mit 10.000 KIE/kg KG/Stunde für die Dauer der Operation verabreicht. Vor Kannülierung der Aorta und des rechten Vorhofes erfolgte die Heparinisierung je nach dem für den Patienten zutreffenden Studienprotokoll. Zum Einsatz kam ausschließlich Heparin aus Schweinemukosa (Liquemin® Fa. Hoffmann - La Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Nach Abklemmen der Aorta wurde mit eisgekühlter kardioplegischer Lösung (Eppendorfer Lösung, Zusammensetzung siehe Anhang 8.2) das Koronarsystem perfundiert und dadurch bei einer Herztemperatur von < 20°C ein Herzstillstand induziert. Zusätzlich wurde Crush-Eis zur lokalen Kühlung verwendet. Die Anlage der aortokoronaren Venenbypässe erfolgte bei allen Patienten in generalisierter Hypothermie von 28° - 32°C. Während der Zeit der extrakorporalen Zirkulation, wurde eine adäquate Antikoagulation durch zusätzliche Gaben von Heparin gemäß

dem Protokoll der jeweiligen Studiengruppe sichergestellt. Nach Anlage der distalen Anastomosen und der Anastomosierung der Arteria mammaria interna wurde der aortale Blutstrom freigegeben, die Wiederkehr der spontanen Herzaktion abgewartet und das Herz bei Ausbleiben von Spontanaktionen defibrilliert. Die Anlage der proximalen Anastomosen erfolgte während der Reperfusion- und Wiederaufwärmphase bei partiell ausgeklemmter Aorta. Nach erfolgreicher Entwöhnung des Patienten von der Herz-Lungen-Maschine wurden die großen Gefäße dekannuliert und die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Infusion von Protaminchlorid über 15 Minuten wiederhergestellt (Protamin ICN 1000®, Fa. ICN Pharmaceuticals Germany GmbH, Frankfurt/Main, Deutschland). Die Dosierung richtete sich nach dem Regime des entsprechenden Studienprotokolls. Das zu diesem Zeitpunkt im Cardiotomiereservoir befindliche vollheparinisierte Blut wurde dem Patienten retransfundiert, sofern dies mit den Kreislaufverhältnissen vereinbar war. Anschließend folgte die ausführliche chirurgische Blutstillung und das Legen von Thoraxdrainagen in die Pleura, sowie in retrosternaler und pericardialer Position. Auf der Intensivstation begann die Messung des postoperativen Blutverlustes, der in stündlichen Intervallen dokumentiert wurde. Die Verlegung der Patienten auf eine periphere Station erfolgte in der Regel im Laufe des nächsten Tages, nachdem die Thoraxdrainagen gezogen worden waren.

2.3 Blutentnahmen

Die Blutentnahmen vor und nach der Phase der extrakorporalen Zirkulation erfolgten über einen nichtheparinisierten Schenkel des zentralen Venenkatheters. Vor jeder Blutentnahme wurden 5 ml Blut aus dem Katheter abgezogen und verworfen. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde der Analyseschenkel am Oxygenator benutzt. Die Kontrolle des Gerinnungssystems erfolgte durch Messung der Thrombozytenzahl, partiellen Thromboplastinzeit (PTT), Thrombinzeit (TZ), Prothrombinzeit (Quick), Reptilasezeit (RZ), Fibrinogenkonzentration, Konzentration der Fibrinspaltprodukte (D-Dimere) und der Aktivität von Antithrombin-3 (AT-3) in Citrat-Blut. Die Messung dieser Werte wurde an festgelegten Zeitpunkte vorgenommen, nämlich 1. am Tag vor der Operation, 2. während der Narkoseeinleitung, 3. nach Gabe des initialen Heparinbolus, 4. nach Gabe von kardioplegischer Lösung, 5. vor Abstellen der Herz-Lungen-Maschine, 6. nach Antagonisierung des zirkulierenden Heparins durch Protaminchlorid, 7. vor Verlegung auf die

Intensivstation, 8. eine Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation und am Morgen des ersten postoperativen Tages. Die Aktivität von AT-3, die Konzentration der D-Dimere sowie die Reptilasezeit wurde nur bei Narkoseeinleitung und eine Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation erhoben. Nach Verlegung auf die Intensivstation erfolgte die Probengewinnung zur Gerinnungsanalyse durch Punktion einer peripheren Vene.

Zwischen Narkoseeinleitung und Verlegung auf die Intensivstation wurden zu den oben genannten Zeitpunkt zusätzlich die Plasma-Heparinkonzentration im Gerinnungslabor bestimmt. Dazu wurden 5 ml Vollblut in einer Plastikspritze gewonnen und unverzüglich bei 5000 Umdrehungen/min. zentrifugiert (Heraeus Labofuge I®). Der Plasmaüberstand wurde bei -70°C tiefgekühlt und zur späteren Verwendung aufbewahrt. Die Messung der Plasma-Heparinkonzentration wurde nach Beendigung des experimentellen Studienteils von allen Proben gesammelt im Labor vorgenommen.

Während der Operation bestimmten wir zeitgleich zu den oben genannten Gerinnungsanalysen, sowie alle 30 Minuten während der ECC die ACT und die Vollblut-Heparinkonzentration ermittelt mit dem Hepcon HMS® Gerät. Die Blutentnahmen dazu erfolgten wiederum aus dem Analyseschenkel des Oxygenators. Zur Messung der ACT wurden 5 ml Blut aspiriert und verworfen. Anschließend wurden erneut 5 ml Blut mit einer Plastikspritze gewonnen und in ein mit Kaolin versehenes Glasröhrchen überführt. Kaolin und Blut wurden durch mehrfaches Schütteln miteinander vermischt und das Röhrchen wurde in den Heizblock des ACT-Gerätes gesteckt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Gerinnseldetektion des Gerätes gestartet. Vorher durchlief das Gerät eine Vorwärmphase von 5 Minuten. Die ACT wurde zu jedem Zeitpunkt doppelt gemessen und der Mittelwert aus beiden Ergebnissen gebildet. Wir verwendeten hierfür ein Gerät vom Typ Hemochron 801® der Firma International Technidyne Corporation (Edison, N. J. USA), welches mit zwei Kanälen zur simultanen Messung ausgestattet ist. Als Aktivator verwendeten wir Kaolin statt des sonst üblichen Celite, da für die Celite aktivierte ACT eine zusätzliche Verlängerung durch Aprotinin diskutiert wird. [18][63]

2.4 Das Hepcon HMS® Gerät

2.4.1 Leistungsspektrum

Das Hepcon HMS® Gerät soll es dem Arzt ermöglichen, für jeden einzelnen Patienten die individuell benötigte Heparinkonzentration zu bestimmen, die für eine sichere Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation nötig ist. Weiterhin soll es den Anwender in die Lage versetzen, zu jeder Zeit die frei zirkulierende Menge an Heparin im Vollblut des Patienten zu bestimmen und eine Aussage darüber treffen, wieviel zusätzliches Heparin benötigt wird, um die erforderliche Heparinkonzentration aufrechtzuerhalten, die für eine sichere Gerinnungshemmung erforderlich ist. Am Ende der Bypasszeit kann man mit Hilfe des Gerätes diejenige Protaminmenge bestimmen, die nötig ist, um das restliche frei zirkulierende Heparin zu antagonisieren.

Das Hepcon HMS® Gerät ist als mikroprozessorgesteuertes Mehrkanalanalysegerät konzipiert, das alle benötigten Tests *in vitro* direkt im Operationssaal durchführen kann. Allen vom Gerät durchgeführten Tests liegt die Bestimmung der Gerinnungszeit in den einzelnen Kanälen zugrunde. Das System besteht aus verschiedenen jeweils vier- oder sechskanaligen Testampullen, die alle benötigten Testreagenzien in einer integrierten Testkammer bereits enthalten. Weiterhin ist eine Vorrichtung für die automatische Pipettierung der Vollblutproben in die einzelnen Kanäle integriert. Für die Detektion der entstehenden Gerinnsel in den einzelnen Kanälen ist das Gerät mit Photozellen ausgerüstet. Durch einen Heizblock ist eine konstante Reaktionstemperatur von $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ gewährleistet. Die Dosierungsempfehlungen für Heparin und Protamin berechnet das Gerät aus der in den einzelnen Kanälen gemessenen Gerinnungszeit.

2.4.2 Gerinnungsdetektion

Zur Detektion der Gerinnselbildung in den einzelnen Kanälen der Testampulle ist jede Meßkammer mit einer Kolbenvorrichtung versehen. Dieser Kolben wird während des Testes mittels eines Hebemechanismus durch das Gemisch aus Blut und Reagenz gehoben und gesenkt. Durch die Kolbenbewegung wird ein Infrarotstrahl unterbrochen, der durch die Meßkammer hindurch auf die Photozelle ausgerichtet ist. Bei beginnender Gerinnung der Probe entsteht um die Bodenplatte des Kolbens herum eine Ablagerung aus Fibrin, welche die Fallgeschwindigkeit des Kolbens vermindert. Die Photozelle registriert

diese Verlangsamung der Fallgeschwindigkeit und zeigt so die Entstehung von Gerinnseln an.

2.4.3 Heparindosisreaktion (HDR)

Um diejenige Heparinkonzentration zu bestimmen, die für den Patienten eine sichere Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation bedeutet, wird zu Beginn der Operation der HDR-Test durchgeführt. Dieser Test stellt eine Abwandlung des von Bull et al. beschriebenen Vorgehens zur Erstellung der dose-response curve dar [10] und kann eine Aussage über die individuelle Heparinempfindlichkeit des Patienten machen.

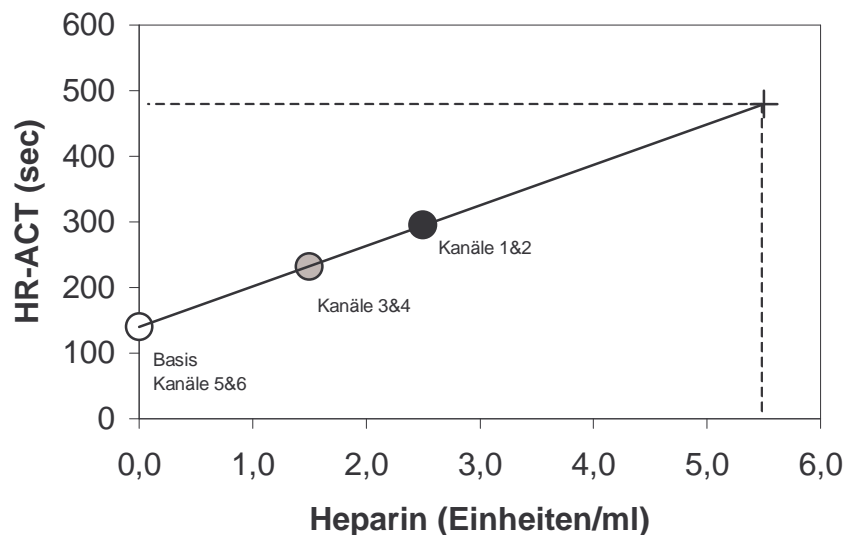


Abbildung 1: Heparindosisreaktion (HDR-Test). Eine ACT von 480 Sekunden wird bei diesem Patienten mit 5,5 IE/ml Heparin erreicht

Grundlage für den Test ist die kaolinaktivierte Gerinnungszeit (kACT). Zur Durchführung des Testes wird eine sechskanalige Testampulle benutzt, die als Reagenz Kaolin in einer calciumhaltigen HEPES-Pufferlösung enthält. Zusätzlich enthalten die Kanäle 1 und 2 die Menge an Heparin, die benötigt wird, um in der Probe eine Heparinkonzentration von 2,5 IE/ml zu erzeugen. In Kanal 3 und 4 beträgt die Konzentration in der Probe 1,5 IE/ml, während Kanal 5 und 6 kein Heparin enthalten und somit die Basis-Gerinnungszeit anzeigen. Nach automatischer Pipettierung von 0,35 ml Vollblut in jeden

Kanal beginnt der Test, indem das kaolinhaltige Reagenz aus der Reagenzkammer unter der Meßkammer freigesetzt wird und sich mit der Probe vermischt. Die Gerinnselbildung beginnt zeitlich abhängig von der vorliegenden Heparinkonzentration im betreffenden Kanal. Für jeden Kanal wird die Gerinnungszeit gemessen und die Werte der jeweiligen paarigen Kanäle gemittelt. Die drei so ermittelten Gerinnungszeiten werden gegen die jeweils dazugehörige Heparinkonzentration aufgetragen. Da zwischen der ACT und der Heparinkonzentration ein linearer Zusammenhang besteht, läßt sich durch die drei entstandenen Punkte eine Gerade berechnen, deren Steigung die Heparinempfindlichkeit des Patienten widerspiegelt. Verlängert man diese Gerade bis zu einer ACT von 480 Sekunden, so kann man an diesem Punkt die zugehörige Heparinkonzentration in IE Heparin/ml ablesen, die als Ziel- beziehungsweise Bezugs-Heparinkonzentration während der extrakorporalen Zirkulation aufrechterhalten werden sollte. Da das Hepcon HMS® Gerät aus der Körpergröße und dem Gewicht des Patienten automatisch das Blutvolumen errechnet, kann mit dieser Bezugs-Heparinkonzentration auch der Initiale Heparinbolus berechnet werden, der zum Erreichen der gewünschten Heparinkonzentration im Patientenblut erforderlich ist. Um die korrekte Bezugs-Heparinkonzentration für den Patienten zu bestimmen, führt das Gerät zuerst die Ermittlung des Empfindlichkeitsverhältnisses, also der Steigung der Geraden durch. Dazu benötigt es die Gerinnungszeiten der sechskanaligen HDR-Testampulle und die bekannten zugehörigen Heparinkonzentrationen.

$$\text{Verhältnis}_{\text{HDR}} = 0,5 * (\text{Verhältnis}_1 + \text{Verhältnis}_2) * K \quad (2.1)$$

$$\text{Verhältnis}_1 = \frac{C - B}{I} \quad (2.2)$$

$$\text{Verhältnis}_2 = \frac{B - A}{H} \quad (2.3)$$

Das so errechnete Heparin-Empfindlichkeitsverhältnis ($\text{Verhältnis}_{\text{HDR}}$) wird in Sekunden/Einheiten Heparin/ml ausgegeben. Die Buchstaben A – K in der Formel bedeuten:

A = Durchschnittsgerinnungszeit für Kanäle 5 & 6 in Sekunden

B = Durchschnittsgerinnungszeit für Kanäle 3 & 4 in Sekunden

- C = Durchschnittsgerinnungszeit für Kanäle 1 & 2 in Sekunden
 H = Heparinkonz. Kanäle 3&4 – Heparinkonz. Kanäle 5&6 = 1,5 E/ml
 I = Heparinkonz. Kanäle 1 & 2 – Heparinkonz. Kanäle 3 & 4 = 1,0 E/ml
 K = Heparin USP und 1,0 für Internationale Einheiten

Um anschließend die erforderliche Bezugs-Heparinkonzentration (Bez_Konz) zu bestimmen benötigt das Hepcon HMS® Gerät noch die zugehörige Gerinnungszeit unter Ruhebedingungen (Bez_Zeit), in unserem Fall 480 Sekunden. Die Bezugs-Heparinkonzentration ist zudem abhängig von der Ausgangs-ACT (A).

$$Bez_Konz = \frac{Bez_Zeit - A}{Verhältnis_{HDR}} \quad (2.4)$$

- A = Durchschnittsgerinnungszeit für Kanäle 5 & 6 in Sekunden
 Bez_Zeit = Angestrebte Bezugszeit in Sekunden (hier 480 Sekunden)

2.4.4 Heparinbolus

Wenn die Bezugs-Heparinkonzentration bekannt ist, kann das Hepcon HMS® Gerät die erforderliche Heparinbolusmenge bestimmen, die nötig ist, um im Blut des Patienten und dem zusätzlichen Füllungsvolumen der Herz-Lungen-Maschine eine Heparinkonzentration herzustellen, die der Bezugs-Heparinkonzentration gleich ist. Das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine ist vom Anwender am Gerät einzustellen, das Blutvolumen (ml) des Patienten errechnet das Gerät anhand einer Formel, die von T. H. Allen beschrieben wurde.

$$Blutvolumen = aKGR^3 + bGew \quad (2.5)$$

- KGR = Größe in Zentimeter
 Gew = Gewicht in Kilogramm

- Männlich: a = 0,000417 ml/cm³
 b = 45,0 ml/kg

$$\begin{aligned}\text{Weiblich: } a &= 0,000414 \text{ ml/cm}^3 \\ b &= 32,8 \text{ ml/kg}\end{aligned}$$

Dieser Algorithmus gilt nur für Patienten mit einer Körpergröße über 142 cm und einem Gewicht über 45 kg. Da Kinder aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen waren, war diese Gleichung für unser Patientengut ausreichend.

Aus dem Blutvolumen des Patienten, dem Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine, der Menge an Heparin, die dem Primingvolumen zugefügt wurde und der Bezugs-Heparinkonzentration ermittelt das Gerät die erforderliche Heparinbolusmenge ($BOL_{Pat.}$) anhand der folgenden Gleichung:

$$BOL_{Pat.} = [Bez_Konz * (BV + PV)] - PH \quad (2.6)$$

Bez_Konz	= Bezugs-Heparinkonzentration
BV	= Patientenblutvolumen in ml
PV	= Primingvolumen der HLM in ml
PH	= Primingheparin in der HLM in Einheiten

Beispiel

(Patient Nr. 25) Ein männlicher Patient ist 170 cm groß und 77 kg schwer. Das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine beträgt 2250 ml und ist mit 2500 IE Heparin versetzt. Die Gerinnungszeiten der sechskanaligen HDR-Testampulle ergeben:

Kanal 1:	316 Sek.
Kanal 2:	350 Sek.
Kanal 3:	259 Sek.
Kanal 4:	221 Sek.
Kanal 5:	137 Sek.
Kanal 6:	148 Sek.

Die Durchschnittsgerinnungszeiten der paarigen Kanäle ergeben dann:

$$A = \text{Kanal 1 \& 2:} = 333 \text{ Sek.}$$

$$B = \text{Kanal 3 \& 4:} = 240 \text{ Sek.}$$

$$B = \text{Kanal 5 \& 6:} = 148 \text{ Sek.}$$

Die Bestimmung des Heparinempfindlichkeitsverhältnis geschieht gemäß Formel (2.1), (2.2) und (2.3):

$$\text{Verhältnis}_1 = \frac{333 - 240}{1,0} = 93,0 \qquad \text{Verhältnis}_2 = \frac{240 - 142}{1,5} = 65,33$$

$$\text{Verhältnis}_{\text{HDR}} = 0,5 * (93,0 + 65,33) * 1 = 79,165 \cong 79,0$$

Aus diesem Ergebnis leitet sich aus Formel (2.4) die gewünschte Bezugs-Heparinkonzentration ab:

$$\text{Bez_Konz} = \frac{480 - 142}{79,0} = 4,278 \cong 4,3 \text{ IE/ml}$$

Das Blutvolumen dieses Patienten beträgt dann entsprechend Formel(2.5)

$$\text{Blutvolumen} = 0,000417 * 170^3 + 45 * 77 = 5482 \text{ ml}$$

Die Menge an Heparin, die für den Patienten und die HLM eine Heparinkonzentration von 4,3 IE/ml herstellt, ergibt sich somit aus Formel (2.6):

$$\text{BOL}_{\text{Pat.}} = [4,3 * (5428 + 2250)] - 2500 = 30.515,4 \cong \underline{\underline{30.000 \text{ IE Heparin}}}$$

Bei einer Heparinkonzentration von 4,3 IE/ml verlängert sich die ACT des Beispielpatienten auf 480 Sekunden. Diese Heparinkonzentration gilt während der Extrakorporalen Zirkulation als Zielwert. Um diese Heparinkonzentration zu erreichen benötigt man einen Heparinbolus von 30.000 IE Heparin.

2.4.5 Heparin/Protamin Titration

Aufgrund der interindividuell verschiedenen Halbwertszeit von Heparin und des schwankenden Heparinmetabolismus während der Phase der extrakorporalen Zirkulation, ist es unmöglich, den Verlauf der Heparinkonzentration im Blut des Patienten vorherzusagen. Ratsam ist eine Kontrolle der Heparinspiegel in regelmäßigen Abständen, um den Heparinmetabolismus durch zusätzliche Gaben ausgleichen zu können. Die Messung der Vollblut-Heparinkonzentration führt das Hepcon HMS® Gerät mittels automatisierter Heparin/Protamin Titration durch. Dazu wird eine Vollblutprobe des Patienten automatisch in eine vier- oder sechskanalige Heparin-Testampulle pipettiert. Das Pipettiervolumen für jeden Kanal beträgt hier 0,2 ml Vollblut. Die Kanäle der Testampulle sind mit unterschiedlichen Mengen von Protamin beschickt. Hierbei stehen 11 unterschiedliche Testampullen zur Verfügung, die sich durch unterschiedliche Dosisbereiche und Intervalle unterscheiden. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Heparin Assay: Verfügbare Testampullen. Angegeben jeweils absolute Protaminmenge in µg pro Kanal und Protaminkonzentration in der Probe in IE/ml pro Kanal

Farbe	Range	Kanal 1	Kanal 2	Kanal 3	Kanal 4	Kanal 5	Kanal 6	Intervall
Red	0-2,4 µg	0	0,8	1,6	2,4			
	0-1,2 U/ml	0,0	0,4	0,8	1,2			0,4
Yellow	0-4,1 µg	0	1,4	2,7	4,1			
	0-2,0 U/ml	0,0	0,7	1,4	2,0			0,7
Tan	4,1-8,2 µg	4,1	5,4	6,8	8,2			
	2,0-4,1 U/ml	2,0	2,7	3,4	4,1			0,7
Silver	5,4-9,5 µg	5,4	6,8	8,2	9,5			
	2,7-4,8 U/ml	2,7	3,4	4,1	4,8			0,7
Blue	6,8-10,9 µg	6,8	8,2	9,5	10,9			
	3,4-5,4 U/ml	3,4	4,1	4,8	5,4			0,7
Green	9,5-13,6 µg	9,5	10,9	12,2	13,6			
	4,8-6,8 U/ml	4,8	5,4	6,1	6,8			0,7
Orange	0-6,8 µg	0	1,4	2,7	4,1	5,4	6,8	
	0-3,4 U/ml	0,0	0,7	1,4	2,0	2,7	3,4	0,7
Gold	4,1-10,9 µg	4,1	5,4	6,8	8,2	9,5	10,9	
	2,0-5,4 U/ml	2,0	2,7	3,4	4,1	4,8	5,4	0,7
White	6,8-13,6 µg	6,8	8,2	9,5	10,9	12,2	13,6	
	3,4-6,8 U/ml	3,4	4,1	4,8	5,4	6,1	6,8	0,7
Purple	12,2-16,3 µg	12,2	13,6	15,0	16,3			
	6,1-8,2 U/ml	6,1	6,8	7,5	8,2			0,7
Black	9,5-16,3 µg	9,5	10,9	12,2	13,6	15,0	16,3	
	6,1-8,2 U/ml	4,8	5,4	6,1	6,8	7,5	8,2	0,7

Nach der Beschickung der Kanäle vermischt sich das Testreagenz mit der Blutprobe und die Gerinnungszeiten in den einzelnen Kanälen werden wie oben beschrieben ermittelt. Derjenige Kanal, in dem die bekannte Protaminkonzentration am ehesten der zu bestimmenden Heparinkonzentration entspricht, gerinnt zuerst, da in diesem Kanal weder ein Überschuß an Protamin, noch nicht antagonisiertes Heparin zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit führt. Zu beachten ist, daß das System die Vollblut-Heparinkonzentration nicht stufenlos mißt, da die Protaminkonzentrationen der einzelnen Kanäle in Intervallen von 0,4 (Rote Testampulle für niedrige Heparinspiegel) oder 0,7 IE/ml (restliche Testam-

pullen) gestaffelt sind. Die tatsächliche Heparinkonzentration bewegt sich also in einem Rahmen von $\pm 0,35$ IE/ml um den ermittelten Wert. Liegt die zu ermittelnde Heparinkonzentration außerhalb des Meßspektrums der verwendeten Test-Ampulle, gibt das Gerät als Ergebnis die Heparinkonzentration an, die einem der zwei äußeren Kanäle entspricht. Dieser Wert kann falsch hoch oder niedrig sein und muß durch eine weitere Messung mit der Test-Ampulle des nächst höheren Spektrums überprüft werden.

Um während der extrakorporalen Zirkulation den Heparinspiegel konstant zu halten, berechnet das Hepcon HMS® Gerät aus der Differenz der aktuellen Vollblut-Heparinkonzentration und der Bezugs-Heparinkonzentration bei bekanntem Blutvolumen die erforderliche Menge an zusätzlichem Heparin (Formel (2.7))

$$\text{ErforderlicheHeparinmenge} = GV * (\text{Bez_Konz} - \text{Heparin}_{\text{aktuell}}) \quad (2.7)$$

Bez_Konz = Bezugs-Heparinkonzentration

Heparin_{aktuell} = gemessenen Heparinkonzentration

GV = Gesamtvolumen aus Patienten und HLM-Volumen

2.5 Hämostasemanagement

Die Kontrolle der Antikoagulation während der Operation richtete sich in den beiden Studiengruppen nach unterschiedlichen Protokollen. Während die Dosierung von Heparin und Protamin in der Protokollgruppe einem fixen Dosierungsregime folgte, das nur bei Unterschreiten einer ACT von 480 Sekunden die außerordentliche Gabe von Heparin vorsah, orientierte sich in der Hepcon-Gruppe die Dosierung der Medikamente an den Vorschlägen des Hepcon HMS® Gerätes. Bei allen Patienten wurde zu Beginn des Eingriffs die Heparinempfindlichkeit mittels HDR-Test ermittelt. Weiterhin wurden in festgelegten Zeitintervallen sowohl die ACT, wie auch die Vollblut-Heparinkonzentration bestimmt. Die Testergebnisse, die für die jeweilige Gruppe nicht relevant waren, wurden lediglich für die spätere Auswertung dokumentiert, beeinflussten jedoch nicht die Dosierung von Heparin und Protamin.

2.5.1 Hepcon-Gruppe

Die Dosierung von Heparin und Protamin richtete sich bei den 15 Patienten der Hepcon-Gruppe streng nach den Angaben des Hepcon HMS® Gerätes. Noch in der Narkoseeinleitung wurde direkt nach Anlage des Zentralen Venenkatheters der HDR-Test aus venösem Vollblut durchgeführt. Aus diesem Wert wurde durch das Gerät die Bezugsheparinkonzentration errechnet und für die spätere Verwendung gespeichert. Um die nötige Bolus-Heparinmenge vor Kannülierung der großen Gefäße zu bestimmen, wurde ein Heparin-Test durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt detektiertes frei zirkulierendes Heparin floß in die Berechnung des Heparinbolus mit ein. Fünf Minuten nach der Bolusgabe wurde der Erfolg kontrolliert und der gemessene Spiegel gegebenenfalls durch weiteres Heparin korrigiert. Im Anschluß an die Initialisierung der extrakorporalen Zirkulation erfolgte ein weiterer Heparin-Test. Anhand dieses Meßwertes ließ sich der Verdünnungseffekt durch das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine quantifizieren und durch eine zusätzliche Heparin-gabe ausgleichen. Während der Bypasszeit wurde alle 30 Minuten ein Heparin-Test durchgeführt und das errechnete Heparindefizit den Anweisungen des Gerätes entsprechend ausgeglichen. Jeweils 5 Minuten nach Heparin-gabe wurde der Erfolg in Bezug auf die neue Heparinkonzentration kontrolliert. Die Wahl der verwendeten Testampullen richtete sich nach der erwarteten Heparinkonzentration. Vollblut-Heparinkonzentrationen, die durch Gerinnungsdetektion in einem Kanal am äußeren Spektrum der Test-Ampulle gemessen wurden, wurden durch Wiederholung mit der Test-Ampulle des nächst höheren Spektrums kontrolliert. Es wurden nur Werte akzeptiert, die durch Gerinnungsdetektion in einem der mittleren Kanäle ermittelt wurden.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation und Dekannülierung führten wir einen weiteren Heparin-Test durch, um das restliche frei zirkulierende Heparin zu bestimmen. Auf der Grundlage dieses Ergebnisses kalkulierte das Hepcon HMS® Gerät die angemessenen Protamindosis. Bis zur Verlegung auf die Intensivstation wurden die Messungen wiederholt, um eventuell erneut ansteigende Heparinkonzentrationen durch Rebound oder verabreichtes heparinisiertes Maschinenblut aufzuspüren und zu antagonisieren. Außerordentliche Protamingaben ohne Nachweis von Heparin erfolgten in der Hepcon-Gruppe nur auf Wunsch der Chirurgen.

2.5.2 Protokoll-Gruppe

Das Heparin-Dosierungsregime der Protokollpatienten sah einen initialen Heparinbolus von 300 IE Heparin pro Kilogramm Körpergewicht vor. Um dem Abbau des Heparins während der extrakorporalen Zirkulation Rechnung zu tragen, wurden 40 Minuten nach der Bolusgabe 100 IE Heparin/kg KG zusätzlich verabreicht. Weitere Gaben von je 50 IE/kgKG folgten in 40 minütigen Abständen bis zur Beendigung der Bypasszeit. Nach Abstellen der Herz-Lungen-Maschine und Dekannülierung der großen Gefäße betrug die Dosierung zur Antagonisierung 100 IE Protaminchlorid/kgKG.

2.6 Labormethoden

2.6.1 Plasma-Heparinkonzentration

Zur Bestimmung der Plasma-Heparinkonzentration verwendeten wir den COAMATIC® Heparintest der Fa. DiaPharma (West Chester, OH, USA). Dabei wird die Menge des unfraktionierten Heparins anhand der anti-Xa-Aktivität des im Plasma gebildeten Antithrombin-Heparin-Komplexes bestimmt. Faktor Xa wird im Überschuß zu einer Mischung von unverdünntem Plasma und dem chromogenen Substrat S-2732 gegeben. Bei der Bildung des Komplexes aus Heparin und Antithrombin III finden gleichzeitig zwei kompetitive Reaktionen statt. Zum einem wird Faktor Xa durch den Komplex aus Antithrombin und Heparin inhibiert, zum anderen spaltet Faktor Xa von dem chromogenen Substrat S-2732 p-Nitroanilin ab. Die bei 405 nm gemessenen p-Nitroanilin Freisetzung ist umgekehrt proportional zur Heparinaktivität in der Plasmaprobe. Um den Einfluß von Heparinantagonisten wie z.B. Plättchenfaktor 4 (PF4) zu minimieren, enthält das Reaktionsgemisch Dextransulfat. (siehe Anwenderinformation der Firma.

2.6.2 Routine Gerinnungstests

Die Messung von Thrombozyten, PTT, Quick, TZ, Fibrinogen, AT III, RZ und D-Dimeren wurde in der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätsklinikum Eppendorf durchgeführt. Alle Test wurden in Citratblut (1:10) nach etablierten Labormethoden durchgeführt (Benutze Reagenzien siehe Anhang 8.1).

2.7 Statistische Methoden

Zur Darstellung der demographischen Daten, der verabreichten Mengen an Heparin und Protamin, der gemessenen Heparinkonzentrationen, des postoperativen Blutverlustes, der Menge der transfundierten Blutprodukte und der Gerinnungsanalysen wurden die Mittelwerte nach Studiengruppe getrennt \pm der Standardabweichung der Mittelwerte angegeben. Der T-Test für unabhängige Stichproben wurde verwendet um die Differenzen zwischen den Mittelwerten auf statistische Signifikanz zu prüfen. Bei einem p von $\leq 0,05$ wurden die Ergebnisse für statistisch signifikant erachtet.

Zur Ermittlung des Zusammenhanges zwischen der Plasma-Heparinkonzentration und der ACT und zwischen Plasma-Heparinkonzentration und Hämatokrit-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration verwendeten wir den Korrelationskoeffizient nach Pearson. Die Bestimmtheit des Zusammenhanges zwischen den Meßergebnissen und die graphische Darstellung mittels der Regressionsgeraden basiert auf einer Regressionsanalyse, wobei ein linearer Zusammenhang zugrunde gelegt wurde.

Da die alleinige Korrelation der Plasma-Heparinkonzentration mit der Hämatokrit-korrigierten Vollblut-Heparinkonzentration keine ausreichende Aussage darüber treffen kann, ob die beiden Meßmethoden gegeneinander austauschbar sind, bedienten wir uns zusätzlich einer residuenartigen Darstellung nach Bland u. Altman [5]. Bei dieser Methode wird für jedes Wertepaar die Differenz aus Hkt-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration und Plasma-Heparinkonzentration gebildet und gegen den Mittelwert der beiden Meßmethoden aufgetragen. Eine Differenz von 0,7 IE/ml wurde dabei als tolerabel erachtet, da sie zu keinen größeren klinischen Konsequenzen führen würde [29].

3 Befunde

3.1 Demographische Daten

In die Studie eingeschlossen wurden 35 Patienten von denen 33 zur Auswertung kamen. Davon entfielen 18 Patienten auf die Protokoll-Gruppe und 15 Patienten auf die Hepcon-Gruppe. Zwei Patienten mußten aus der Studie ausgeschlossen werden. Bei einem der ausgeschlossenen Patienten aus der Hepcon-Gruppe wurde die Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe nötig, bei einer Patientin aus der Protokoll-Gruppe wurde der Eingriff um die Implantation einer Aortenklappe erweitert. Die Unterschiede bezüglich der demographischen Daten der Patienten der jeweiligen Gruppen sind in Tabelle 2 dargestellt. Signifikante Unterschiede bezüglich Alter, Größe, Gewicht, Abklemmzeit (Ischämiezeit des Herzens), ECC-Zeit, tiefste Körpertemperatur und Basis-ACT fanden sich nicht.

Tabelle 2: Demographische Daten

	Protokoll (n=18)	Hepcon (n=15)	Signifikanz
Alter (Jahre)	65,4 ± 9,6	64,3 ± 6,9	n.s.
Männlich / weiblich	12 / 6	11 / 4	n.s.
Größe (cm)	171,2 ± 6,2	168,6 ± 5,2	n.s.
Gewicht (kg)	80,2 ± 13,6	78,1 ± 10,9	n.s.
Abklemmzeit (min)	50,2 ± 11,5	48,9 ± 14,3	n.s.
ECC-Zeit (min)	89,4 ± 16,2	86,2 ± 20,3	n.s.
Tiefste Temperatur (°C)	31,0 ± 1,68	30,8 ± 1,5	n.s.
Basis ACT (s)	137,8 ± 23,3	144,1 ± 13,3	n.s.

Angegeben jeweils Mittelwert ± Standardabweichung

3.2 Operationen

Um ein vergleichbares Patientenkollektiv zu erhalten und Einflüsse durch unterschiedliche Operationen und die unterschiedliche Größe des chirurgischen Wundbettes zu minimieren, waren in die Studie nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine ACVB-OP unter zusätzlicher Verwendung der Arteria mammaria interna (IMA) durchgeführt wurde. In

der Hepcon-Gruppe überwog dabei die Zahl der Operationen mit zweifach Venenbypass + IMA gegenüber der Protokoll-Gruppe, während in der Protokoll-Gruppe mehr Patienten mit einem einfachen Venenbypass + IMA versorgt wurden. Die Anzahl der Venenbypässe in den beiden Gruppen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Anzahl der verschiedenen Operationen in den jeweiligen Gruppen

	Protokoll (n=18)	Hepcon (n=15)
1 ACVB + IMA	9	1
2 ACVB + IMA	6	11
3 ACVB + IMA	3	3

3.3 Verabreichte Mengen an Heparin und Protamin

Vergleicht man die Mengen an Heparin und Protamin, die in den beiden Gruppen verabreicht wurden (siehe Tabelle 4), so zeigt sich, daß in der Hepcon-Gruppe der initiale Heparinbolus nicht statistisch signifikant höher kalkuliert wurde als in der Protokoll-Gruppe (27866 IE vs. 25055 IE). Die Menge an Heparin, die in den jeweiligen Studiengruppen im Verlauf der Operation nachgegeben wurde, um dem Heparinmetabolismus Rechnung zu tragen variierte jedoch erheblich. So betrug die Menge an Heparin, die in der Protokoll-Gruppe benötigt wurde, um die ACT über 480 Sekunden zu halten durchschnittlich 10634 IE Heparin, während in der Hepcon-Gruppe im Mittel 26678 IE zusätzliches Heparin verabreicht wurden, um die für den Patienten individuell bestimmte Ziel-Heparinkonzentration im Vollblut aufrechtzuerhalten. Der Mittelwert der Gesamtmenge an Heparin, die in den einzelnen Gruppen verabreicht wurde lag somit in der Hepcon-Gruppe mit 51733 IE wesentlich höher als in der Protokoll-Gruppe mit 38500 IE. So ist es nicht verwunderlich, daß die mittlere Vollblut-Heparinkonzentration während der ECC-Zeit in der Hepcon-Gruppe mit 3,71 IE/ml weit höher als in der Protokoll-Gruppe mit 2,84 IE/ml ausfiel ($p < 0,001$). Und auch für die ACT während der Bypass-Zeit wurden in der Hepcon-Gruppe weitaus höhere Mittelwerte gemessen als in der Protokoll-Gruppe (660 Sekunden vs. 564 Sekunden, $p = 0,025$).

Die Menge an Protamin, die nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation gegeben wurde um das verbleibende Heparin zu antagonisieren belief sich in der Hepcon-Gruppe auf durchschnittlich 29493 IE. In der Protokoll-Gruppe lag die kalkulierte Menge mit im

Mittel 25444 IE statistisch nicht signifikant nur wenig niedriger. Größer fiel der Unterschied auf, wenn man die Gesamtmenge an Protamin verglich, die bis zur Verlegung auf die Intensivstation verabreicht wurde. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 35393 IE Protamin in der Hepcon-Gruppe bei 28279 IE in der Protokoll-Gruppe.

Setzt man allerdings die Gesamtmenge an Protamin in Beziehung zu der Gesamtmenge an Heparin, die während der Operation verabreicht wurde und ermittelt so die Heparin/Protamin Ratio, so zeigt sich, daß in der Hepcon-Gruppe im Verhältnis zum Gesamt-Heparin weniger Protamin benötigt wurde als in der Protokoll-Gruppe (Ratio von 0,68 in der Hepcon-Gruppe vs. 0,56 in der Protokoll-Gruppe).

Tabelle 4: Verabreichte Mengen von Heparin und Protamin und mittlere ACT sowie Vollblut-Heparinspiegel nach Gruppen getrennt

	Protokoll (n=18)	Hepcon (n=15)	Signifikanz (p)
Heparinbolus (IE)	25055 ±4620	27866 ±5303	0,114 (n.s.)
Gesamtmenge Heparin (IE)	38500 ±12229	51733 ±11498	0,003
Protamin Erstgabe (IE)	25444 ±5403	29493 ±11182	0,184 (n.s.)
Gesamtmenge Protamin (IE)	28279 ±6019	37433 ±11143	0,005
ACT vor Antagonisierung (s)	525,6 ±99,9	647,8 ±145,8	0,008
Mittlere ACT während ECC	559,6 ± 91,5	657,4 ±135,8	0,02
Mittlere Hep.-konz, während ECC (Hepcon)	2,84 ±0,49	3,71 ±0,62	0,000
Heparinspiegel vor Antag. (IE/ml)	2,36 ±1,00	3,81 ±0,81	0,000
Protamin/Heparin Ratio	0,68	0,56 ±0,15	0,011

Alle Ergebnisse als Mittelwert ± Standardabweichung,

3.4 Intraoperativer Verlauf von ACT und Heparinkonzentrationen

Die Basis-ACT, die vor Op-Beginn in der Narkoseeinleitungsphase ermittelt wurde zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen (siehe Tabelle 4). Nach Gabe des ersten Heparinbolus stieg die ACT in der Protokoll-Gruppe auf durchschnittlich 468 Sek., in der Hepcon-Gruppe auf durchschnittliche 535 Sek. an. Dieser Unterschied war nicht signifikant. Die mit dem Hepcon HMS® Gerät ermittelte Vollblut-Heparinkonzentration nach erster Heparin-gabe betrug im Mittel 3,6 IE/ml in der Proto-

koll-Gruppe und 4,2 IE/ml in der Hepcon-Gruppe. Nach Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine stieg die ACT in der Hepcon-Gruppe weiter auf 648 Sek. und in der Protokoll-Gruppe auf 628 Sek.. Der mittels Hepcon HMS® Gerät ermittelte Vollblut-Heparinspiegel verhielt sich im gleichen Zeitraum gänzlich anders. Er fiel nach Initialisierung der extrakorporalen Zirkulation und Gabe von kardioplegischer Lösung in der Hepcon-Gruppe um durchschnittlich 39,8% auf 2,50 IE/ml und in der Protokoll-Gruppe um 31,1% auf 2,56 IE/ml ab. Um in der Hepcon-Gruppe die durchschnittliche Bezugs-Heparinkonzentration von 4,2 IE/ml zu erreichen, wurden an dieser Stelle im Mittel 12000 IE Heparin nachgegeben gegenüber 4600 IE in der Protokoll-Gruppe, da hier die ACT als Kontrollgröße ja im Toleranzbereich lag. Den intraoperativen Verlauf der Vollblut-Heparinkonzentrationen nach Gruppen getrennt zeigt Abbildung 3, den Verlauf der ACT zeigt Abbildung 2.

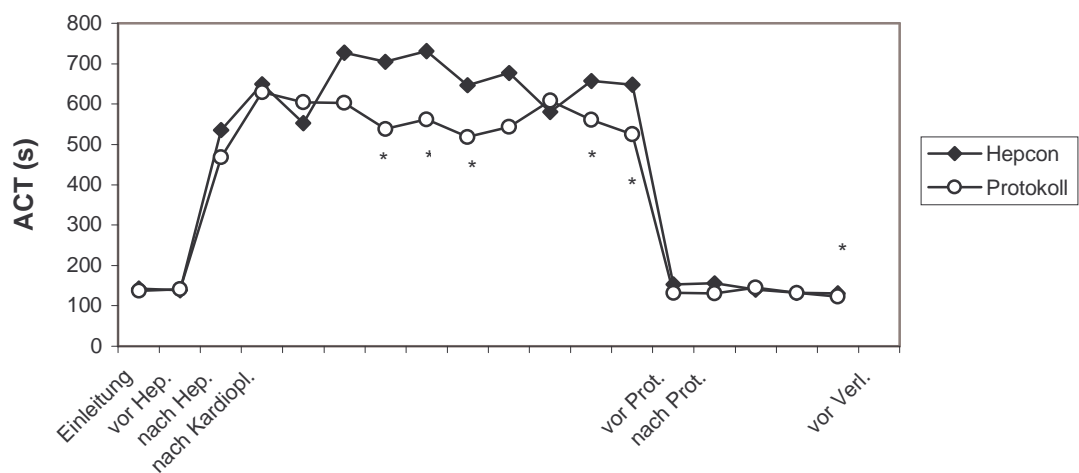


Abbildung 2: ACT nach Gruppen getrennt. Aufgetragen sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen (* $p < 0,05$)

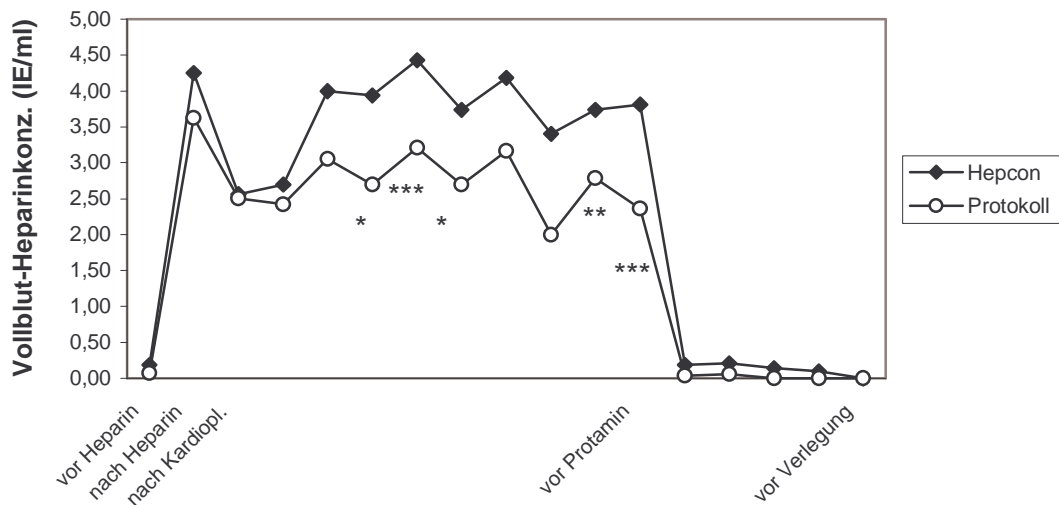


Abbildung 3: Vollblut-Heparinkonzentrationen nach Gruppen getrennt (ermittelt mit dem Hepcon HMS® Gerät). Aufgetragen sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen (* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$; *** $p < 0,001$).

Den unterschiedlichen Verlauf der Plasma-Heparinkonzentration in den beiden Studiengruppen zeigt Abbildung 4. Im Gegensatz zu den vorher genannten Messungen, wurde die Messung der Plasma-Heparinkonzentration lediglich an sechs definierten Meßpunkten vorgenommen. Für das jeweilige Antikoagulationsregime waren diese Ergebnisse nicht maßgeblich, wurden aber als Vergleichsparameter mit der durch das Hepcon HMS® Gerät ermittelten Vollblut-Heparinkonzentration herangezogen. Nicht verwunderlich erscheint es, daß die Messungen während der extrakorporalen Zirkulation (nach Heparin, nach kardioplegischer Lösung, vor Abstellen), den höheren Heparindosen entsprechend, in der Hepcon-Gruppe deutlich über denen der Protokoll-Gruppe lagen.

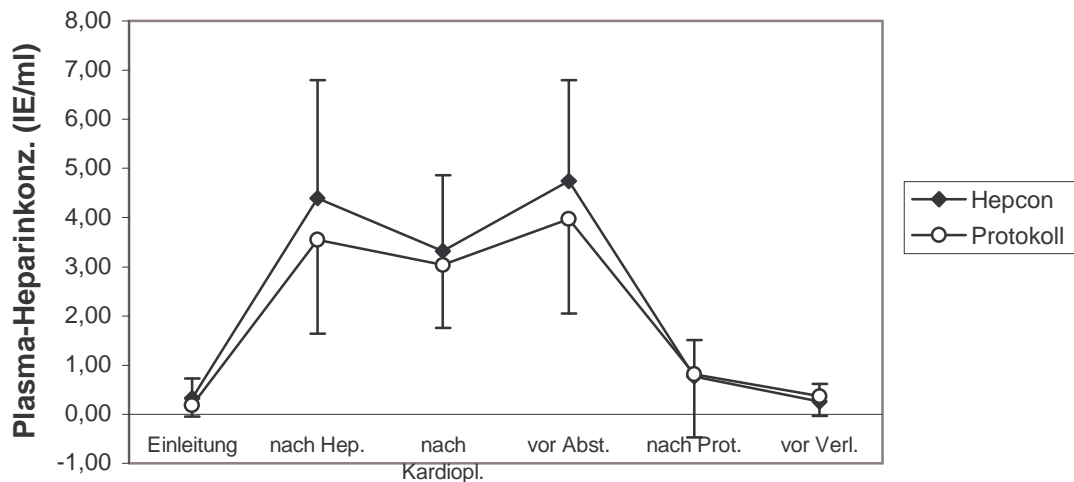


Abbildung 4: Plasma-Heparinkonzentration nach Gruppen getrennt aufgetragen. Die Datenpunkte entsprechen dem Mittelwert der jeweiligen Gruppe, die Fehlerbalken der Standardabweichung

Vor Antagonisierung des verbliebenen Heparins durch Protamin wurden in der Hepcon-Gruppe statistisch signifikant höhere ACT Werte gemessen (Im Mittel Hepcon 647 Sek. vs. Protokoll 525 Sek.). Auch die Vollblut-Heparinkonzentration war mit 3,8 IE/ml vs. 2,4 IE/ml statistisch signifikant höher in der Hepcon-Gruppe (siehe Tabelle 4).

Nach Antagonisierung durch Protamin fand sich in der Hepcon-Gruppe eine geringfügig höhere Vollblut-Heparinkonzentration (0,19 IE/ml) als in der Protokoll-Gruppe, wo praktisch kein (0,038 IE/ml) Heparin mittels Hepcon HMS® Gerät nachgewiesen werden konnte. Direkt vor Verlegung auf die Intensivstation konnte weder in der Hepcon- noch in der Protokoll-Gruppe mittels des Hepcon HMS® Gerätes verbliebenes Heparin gemessen werden. Demgegenüber blieb die im Plasma mittels anti Xa Aktivität gemessene Heparinkonzentration an beiden Meßpunkten nach Antagonisierung erhöht. Direkt nach Protamin Hepcon 0,78 und Protokoll 0,81 IE/ml beziehungsweise vor Verlegung 2,56 IE/ml und 3,71 IE/ml. Statistisch signifikant war der Unterschied zu keiner Zeit ($p=0,938$ bzw. $0,507$). Die ACT nach Antagonisierung war in der Hepcon-Gruppe mit 153 Sekunden höher als in der Protokoll-Gruppe mit 132 Sekunden ($p=0,07$). Vor Verlegung auf die Intensivstation lag sie für die Hepcon-Gruppe bei 131 Sekunden und für die Protokoll-Gruppe bei 122 Sekunden ($p<0,05$).

3.5 Postoperativer Blutverlust

Während des postoperativen Verlaufes kam es bei keinem Patienten zu einer Re-Intervention aufgrund einer chirurgischen Blutungsquelle. Auch andere schwerwiegende postoperative Probleme wie Sepsis, Multiorganversagen, akute Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen wurden nicht beobachtet. Die Hämoglobinkonzentration, die bei Verlegung aus dem OP ermittelt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. So lag der Hb zu diesem Zeitpunkt in der Hepcon-Gruppe bei durchschnittlich 9,7 g/dl und in der Protokoll-Gruppe bei 9,73 g/dl ($p = 0,921$). Die postoperative Blutungsmenge, die 24 Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation aus den Thoraxdrainagen ermittelt wurde, fiel in der Hepcon-Gruppe mit 509 ml signifikant geringer aus als in der Protokoll-Gruppe mit 740 ml ($p=0,04$). Betrachtet man die einzelnen Zeitintervalle nach Verlegung aus dem Operationssaal (Abbildung 5), so fällt auf, daß die Differenz nicht nur in den ersten Stunden nach Verlegung zustande kommt, sondern daß die Blutungsmenge in allen gewählten Zeitintervallen in der Protokoll-Gruppe über der in der Hepcon-Gruppe liegt. Der Unterschied in den einzelnen Intervallen ist dabei bis auf das Intervall 6-9h statistisch nicht signifikant.

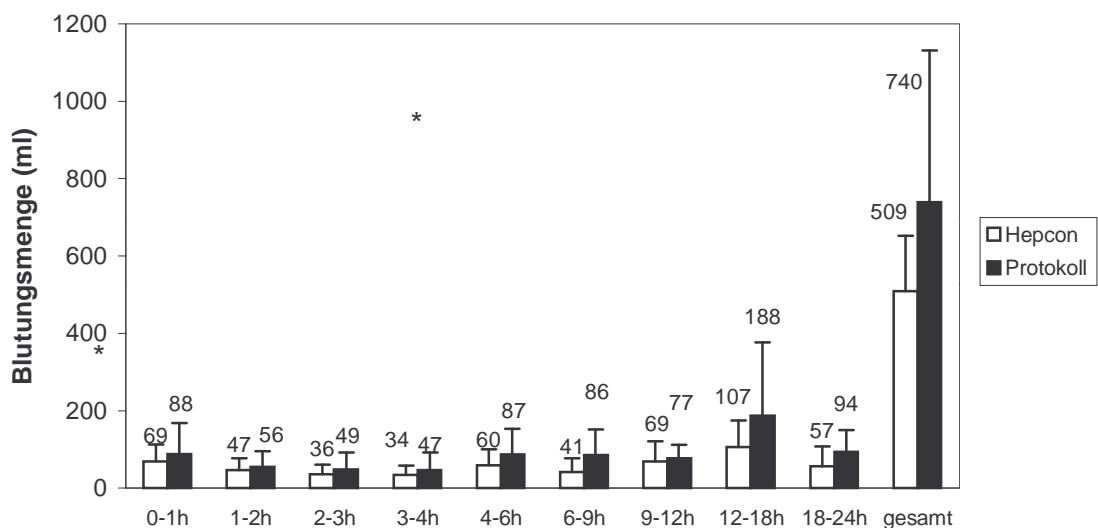


Abbildung 5: Postoperativer Blutverlust in den einzelnen Zeitintervallen nach Verlegung aus dem OP und gemittelt über 24 Stunden. Die Säulen entsprechen dem Mittelwert der einzelnen Gruppen in den betreffenden Intervallen. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder (* $p < 0,05$ für die Differenz zwischen den beiden Gruppen).

3.6 Benötigte Blutprodukte

Wie in Tabelle 5 dargestellt mußten während der Operation in der Protokoll-Gruppe im Mittel 481 ml Erythrozytenkonzentrat gegeben werden (4x1, 2x2, 2x3 und 1x8 Erythrozytenkonzentrate zu je durchschnittlich 350 ml). In der Hepcon-Gruppe belief sich die durchschnittliche Menge an intraoperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten lediglich auf 105 ml (1x1 und 2x2 Erythrozytenkonzentrate) ($p=0,11$). Frischplasma wurde während der Operation nicht gegeben. In dem gewählten Beobachtungszeitraum von 24 Stunden postoperativ benötigte lediglich ein Patient in der Hepcon-Gruppe ein Erythrozytenkonzentrat und ein Patient in der Protokoll-Gruppe drei Erythrozytenkonzentrate. Dieser Patient aus der Protokoll-Gruppe benötigte zusätzlich 4 Frischplasma-Einheiten. Bei einem Patienten aus der Hepcon-Gruppe kam es zwei Stunden nach Verlegung zu einer erhöhten Blutungsneigung mit Blutungsmengen von > 200 ml pro Stunde bei einer leicht verlängerten ACT von 140 Sekunden. Nach Gabe von 2000 IE Protamin war die stündliche Blutungsmenge rückläufig, eine weitere Intervention erübrigte sich. Keiner der 33 Studienpatienten benötigte intra- oder postoperativ eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten, auch stellte sich bei keinem Patienten die Indikation zur Gabe von weiteren gerinnungsaktiven Substanzen, wie AT 3 oder Fibrinogen.

Tabelle 5 : Durchschnittliche Menge an perioperativ transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EKZ) in transfundierten Einheiten und in Mililitern

	Protokoll (n=18)	Hepcon (n=15)	Signifikanz (p)
EKZ im OP (Einheiten)	1,22 ± 1,98	0,33 ± 0,72	0,111 (n.s.)
EKZ im OP (ml)	427 ± 695,4	116,7 ± 253,3	0,111 (n.s.)
EKZ auf Intensiv (Einheiten)	0,16 ± 0,70	0,06 ± 0,26	0,608 (n.s.)
EKZ auf Intensiv (ml)	58,3 ± 247,5	23,3 ± 90,4	0,608 (n.s.)
Autologes Maschinenblut (ml)	498 ± 163,2	486 ± 389,2	0,903 (n.s.)

3.7 Autologe Maschinenbluttransfusionen

Nach Entwöhnung des Patienten von der Herz-Lungen-Maschine und Dekannülierung der großen Gefäße wurde das restliche Blut, das sich noch im Cardiotomiereservoir der Herz-Lungen-Maschine befand in Transfusionsbeutel abgezogen. Das so gewonnene Ma-

schinenblut wurde dem Patienten retransfundiert, sofern die Kreislaufverhältnisse dies zuließen. Bezüglich der Menge des transfundierten Maschinenblutes ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 5)

3.8 Vergleich von Plasma- und Vollblut-Heparinkonzentration

Zum Vergleich der Vollblut-Heparinkonzentration (Hepcon) mit der im Labor bestimmten Plasma-Heparinkonzentration standen 146 Wertepaare zur Verfügung. Hierbei wurden die Ergebnisse der sechs Meßpunkte von beiden Studiengruppen zusammengefaßt, da die Analyse der einzelnen Meßpunkte aufgrund der zu geringen Fallzahl keine statistische Aussage zugelassen hätte. Für einen besseren Vergleich wurden die Vollblut-Heparinkonzentrationen des Hepcon HMS® Gerätes unter Verwendung des Hämatokrits in plasmaäquivalente Heparinkonzentrationen konvertiert. Die Umrechnung erfolgte dabei nach folgender Standardformel: $(\text{Vollblut-Heparinkonzentration} * 100) / (100 - \text{Hämatokrit})$ Die Auswertung ergab eine starke Korrelation der Meßergebnisse mit einem $r = 0,853$ auf einem statistisch hoch signifikanten Niveau von $p < 0,01$. Die Regressionsanalyse der vorliegenden Daten ergab einen guten linearen Zusammenhang bei einer Bestimmtheit von $r^2 = 0,728$. Das gleichsinnige Verhalten von Hkt-korrigierter Vollblut- und Plasma-Heparinkonzentration an den sechs Meßpunkten demonstriert Abbildung 6, das zugehörige Streudiagramm ist in Abbildung 7 dargestellt.

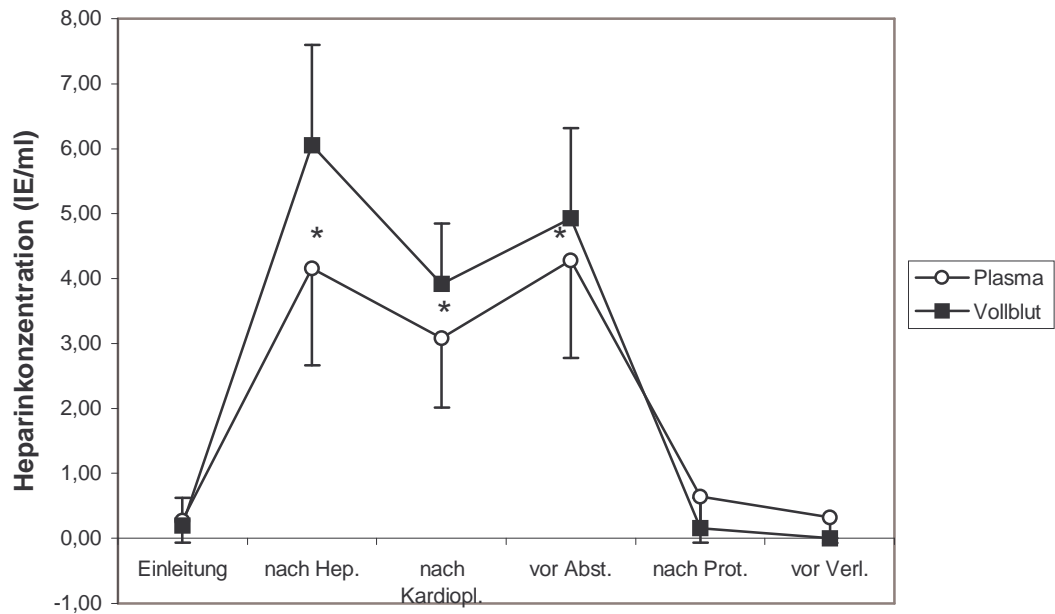


Abbildung 6: Verlauf von Hkt-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration (Hepcon) und Plasma-Heparinkonzentration (Labor) (Die Datenpunkte entsprechen den Mittelwerten, die Fehlerbalken der Standardabweichung, * $p < 0,05$, $n = 33$)

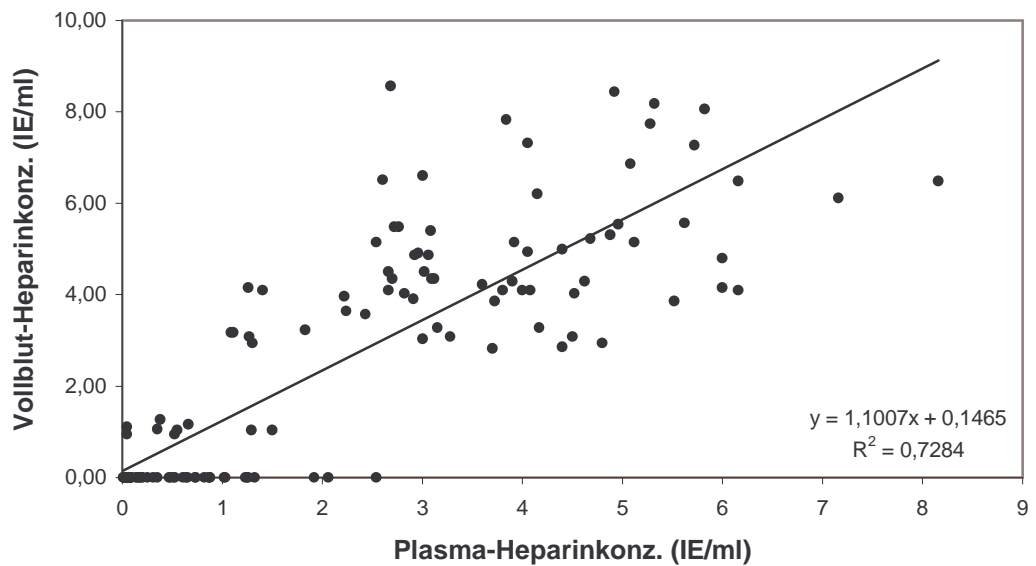


Abbildung 7: Korrelation zwischen Plasma-Heparinkonzentration (Labor) und Hämatokrit-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration (Hepcon)

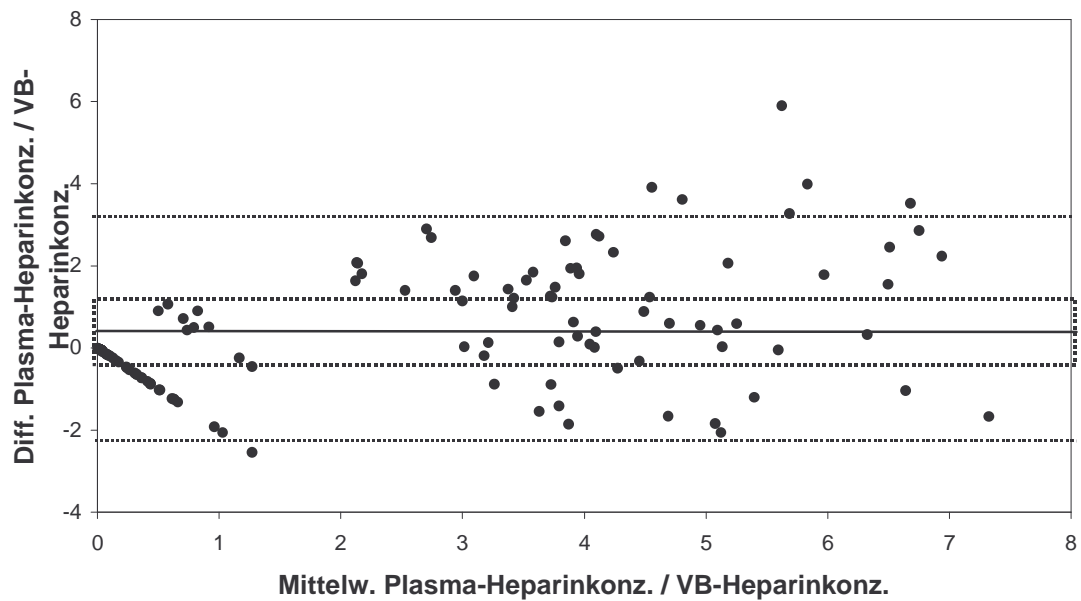


Abbildung 8: Residuenartige Darstellung nach Bland und Altman [5]: Über den Mittelwerten aus Plasma-Heparinkonzentration und Hämatokrit-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration ist die jeweilige Differenz der beiden Meßverfahren aufgetragen. Das gestrichelte Rechteck gibt den Bereich der akzeptierbaren Differenz ($\pm 0,7$ IE/ml) wieder. Nur 36 von 146 Datenpunkten liegen innerhalb dieses Bereiches.

Die residuenartige Darstellung der Differenz aus Plasma-Heparinkonzentration und Hkt-korrigierter Vollblut-Heparinkonzentration gibt Abbildung 8 wieder. Die mittlere Differenz zwischen beiden Methoden lag bei $0,35$ IE/ml. Der Bereich der zu erwartenden Inkonsistenz, also der Bereich, in dem mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit die Abweichungen der individuellen Meßergebnisse liegen, lag bei $\pm 2,73$ IE/ml. Hier zeigt sich, daß ein Großteil der Datenpunkte, nämlich 110 von 146 Punkten, außerhalb der akzeptierbaren Differenz von $\pm 0,7$ IE/ml liegt (Bereich zwischen den gestrichelten Linien). Eine Austauschbarkeit zwischen der Messung der Plasma-Heparinkonzentration und der Hkt-korrigierten Vollblut-Heparinkonzentration scheint also nicht gegeben zu sein.

Der Zusammenhang zwischen Plasma-Heparinkonzentration und ACT wird in Abbildung 9 dargestellt. Die Korrelation der Meßergebnisse fiel mit einem $r = 0,761$ etwas schwächer aus, als die von Plasma-Heparinkonzentration und Vollblut-Heparinkonzentration. Auch dieses Ergebnis war mit einem $p < 0,01$ statistisch hochsignifikant. Der lineare Zusam-

menhang, ermittelt in der Regressionsanalyse der auswertbaren 144 Wertepaare, war bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,560$ nur schwach ausgeprägt.

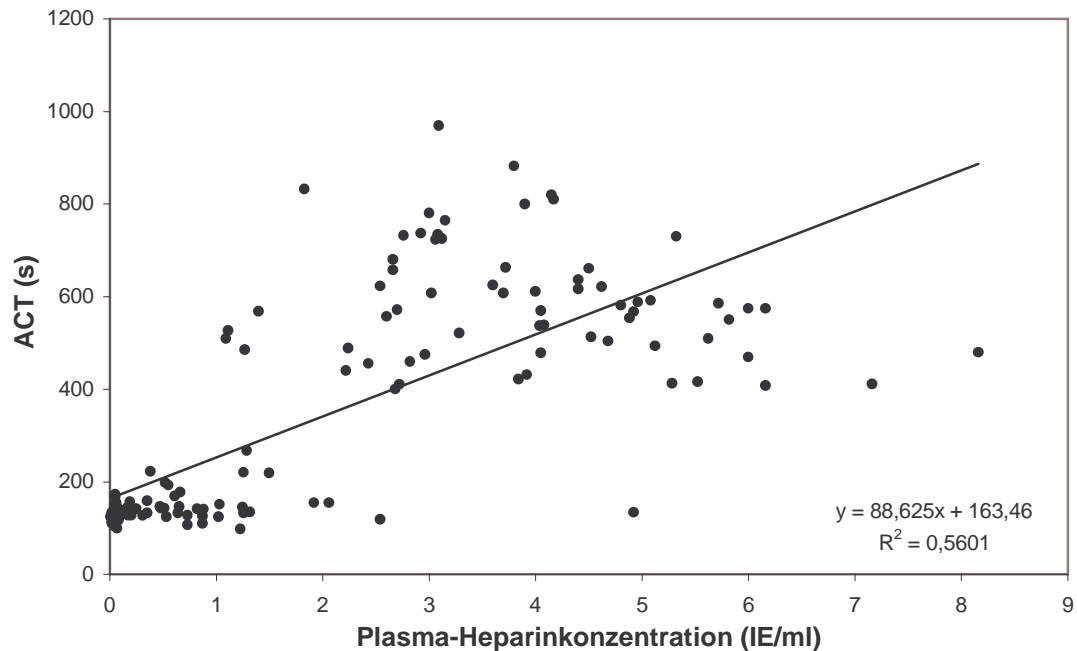


Abbildung 9: Zusammenhang von ACT und Plasma-Heparinkonzentration

3.9 Gerinnungsanalysen

3.9.1 Thrombozyten

Die präoperativ gemessenen absoluten Thrombozytenzahlen unterschieden sich nur unwesentlich in den beiden Patientengruppen (Hepcon 246,1/nl, Protokoll 249,1/nl). Auch intraoperativ gab es keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Thrombozytenzahl (siehe Abbildung 10). In beiden Gruppen fiel die Thrombozytenzahl zum Meßpunkt nach Beginn der ECC auf annähernd gleiche Werte von Hepcon 114,1/nl und Protokoll 115,6/nl ab. Daraus ergibt sich in der Hepcon-Gruppe ein Abfall um 42,7% und 37,4% in der Protokoll-Gruppe, was ungefähr der Verdünnung durch das Primingvolumen der HLM und der infundierten kardioplegischen Lösung entspricht, aber sicherlich durch eine Unzahl weiterer Faktoren beeinflusst wird. Vor dem Abstellen der Maschine und direkt nach Gabe von Protamin konnten wir keine größeren Schwankungen in der Thrombozytenzahl beider Gruppen feststellen. Bei Verlegung auf die Intensivstation zeichnete sich

ein leichter Abfall in der Protokoll-Gruppe gegenüber der Hepcon-Gruppe ab (Hepcon 136/nl, Protokoll 113,2/nl). Dieser Unterschied verfehlte mit einem $p = 0,14$ aber ein statistisch signifikantes Niveau. Am Morgen des ersten postoperativen Tages hatten sich die Mittelwerte beider Gruppen bei 183,2 Thrombozyten/nl in der Hepcon-Gruppe und 178,1 in der Protokoll-Gruppe wieder angenähert.

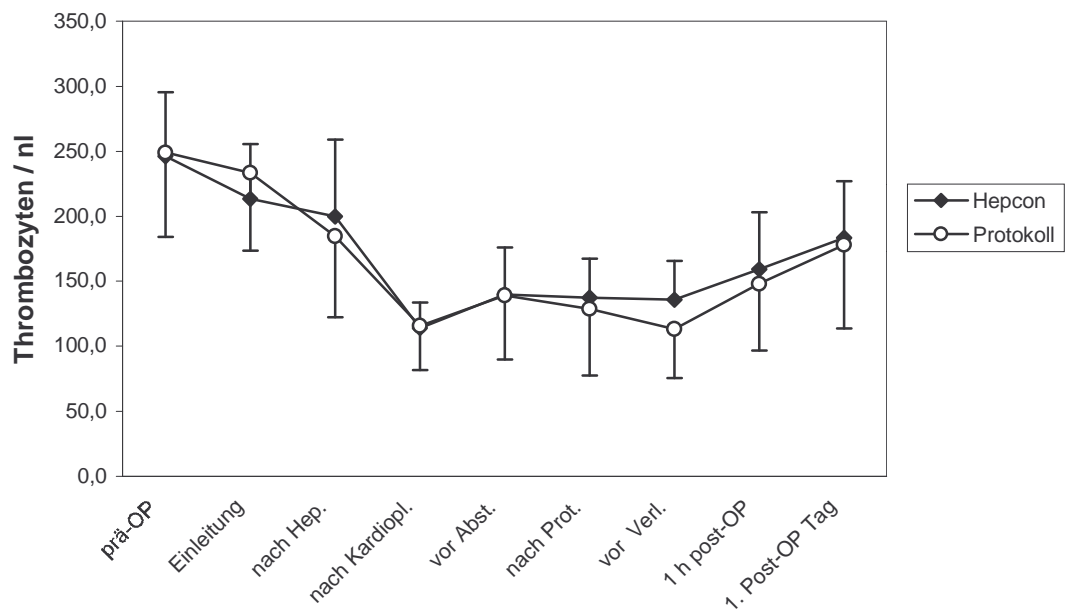


Abbildung 10: Thrombozyten nach Gruppen getrennt. Hepcon: Mittelwert + sd, Protokoll: Mittelwert - sd

3.9.2 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Den perioperativen Verlauf der partiellen Thromboplastinzeit gibt Abbildung 11 wieder. Der Ausgangswert der PTT, gemessen am Tag vor der Operation lag mit durchschnittlich 32,6 Sekunden in der Hepcon-Gruppe und 34,3 Sekunden in der Protokoll-Gruppe in beiden Kollektiven im Normbereich und ließ somit kein Zeichen einer vorausgegangenen therapeutischen Heparinisierung erkennen. Während der Einleitungsphase ergab die Messung der PTT in der Hepcon-Gruppe eine Verlängerung gegenüber der Protokoll-Gruppe (Mittelwert 63,4 s vs. 47,4 s). Dieser Unterschied lag mit einem $p = 0,339$ allerdings fernab einer statistischen Signifikanz. Nach Gabe des initialen Heparinbolus stieg die PTT in beiden Kollektiven auf Werte außerhalb des Meßbereichs der PTT und wurde somit bei allen Meßpunkten während der ECC-Zeit als >180 Sekunden angegeben. Ein statistischer

Vergleich war somit bei fehlender Standardabweichung nicht möglich. Nach Antagonisierung des zirkulierenden Heparins nach der Dekanülierung der großen Gefäße blieb die PTT in beiden Gruppen stark verlängert. Zwischen den Gruppen ergab sich ein Unterschied von 117,3 Sekunden bei den Hepcon-Patienten zu durchschnittlich 102,5 Sekunden bei den Protokollpatienten. Dieser Unterschied bestand auch bei Verlegung auf die Intensivstation fort (Hepcon: 95,1 s, Protokoll: 79,1 s). Eine statistische Signifikanz ließ sich bei den beobachteten Differenzen allerdings zu keinem Zeitpunkt festmachen ($p: 0,119 - 0,486$). Erst am ersten postoperativen Tag hatte sich die PTT in beiden Gruppen normalisiert und die Mittelwerte hatten sich wieder angenähert.

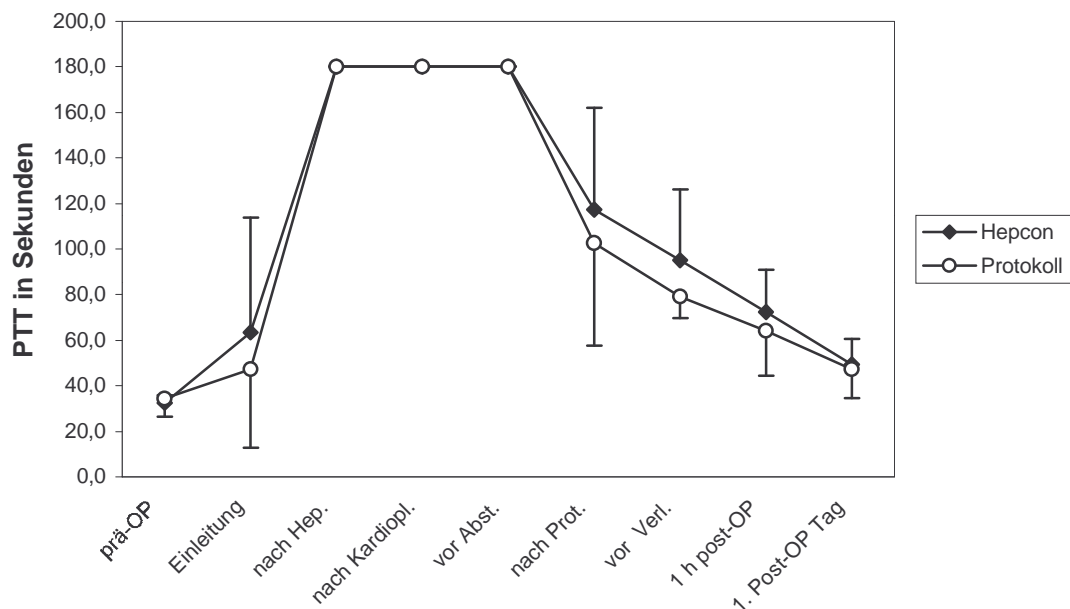


Abbildung 11: Partielle Thromboplastinzeit (PTT) nach Gruppen getrennt. Hepcon: Mittelwert + sd, Protokoll: Mittelwert - sd (Für die Punkte „nach Heparin“, „nach Kardiopl.“, „vor Abstellen“ läßt sich keine Standardabweichung berechnen, da alle Ergebnisse den Meßbereich der PTT überschreiten und als > 180 Sekunden angegeben werden)

3.9.3 Thrombinzeit (TZ)

An keinem der neun Meßpunkte zwischen dem präoperativen Wert der Thrombinzeit und der Messung am ersten postoperativen Tag konnten wir signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen beobachten (siehe Abbildung 12). Am Tag vor der Operation lag die TZ mit Hepcon 17,07 Sekunden und Protokoll 17,07 Sekunden im

Normbereich unseres Labors. Aber schon bei der Messung während der Narkoseeinleitung ließen sich in beiden Gruppen leicht erhöhte Werte ermitteln (Hepcon 53 Sekunden, Protokoll 45 Sekunden). Nach initialer Antikoagulation stieg die TZ bei den Hepcon-Patienten auf durchschnittlich 172,46 Sekunden an, während sie in der Protokoll-Gruppe den Meßbereich jenseits von 180 Sekunden verließ. Bis zum Meßpunkt „vor Abstellen“ hielt sie sich in beiden Gruppen auf diesem Niveau um dann nach Antagonisierung in der Hepcon-Gruppe auf einen Mittelwert von 64,69 Sekunden und in der Protokoll-Gruppe auf durchschnittlich 53,73 Sekunden abzufallen. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes blieben die Werte der Thrombinzeit fast identisch in beiden Gruppen erhöht, um sich erst am ersten postoperativen Morgen wieder dem Normbereich anzunähern.

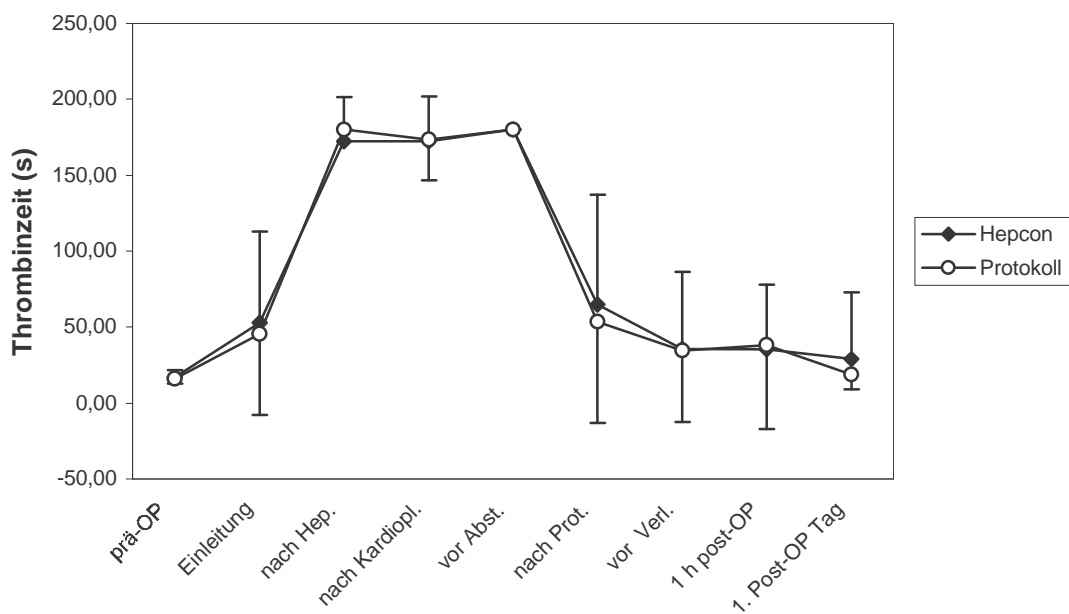


Abbildung 12: Verlauf der Thrombinzeit (TZ) nach Gruppen getrennt. Hepcon: Mittelwert + sd, Protokoll: Mittelwert – sd (Für den Punkt „vor Abstellen“ läßt sich keine Standardabweichung berechnen, da alle Ergebnisse den Meßbereich der TZ überschreiten und als > 180 Sekunden angegeben werden)

3.9.4 Thromboplastinzeit nach Quick

Abbildung 13 gibt die Mittelwerte des Quick-Testes wieder, die perioperativ in den beiden Patientengruppen ermittelt wurden. Sowohl am Tag vor der Operation, wie auch während der Einleitungsphase befand sich der Quick ohne signifikanten Unterschied in beiden

Gruppen im Normbereich bei Werten zwischen 97,0 % und 111,0 %. Nach Verabreichung des initialen Heparinbolus fiel der Quick-Wert in der Hepcon-Gruppe auf durchschnittlich 30,1 % und in der Protokoll-Gruppe auf 35,3 % ab ($p = 0,088$). Auf fast unverändertem Niveau hielt er sich auch nach Anfahren der Herz-Lungen-Maschine und Gabe von kardioplegischer Lösung und der durch das Primingvolumen bedingten Hämodilution. Bis zum Ende der ECC, vor geplantem Abstellen der HLM war der Quick in der Hepcon-Gruppe auf durchschnittlich 16,1 % weiter abgefallen, womit er statistisch signifikant niedriger lag, als in der Protokoll-Gruppe. Hier war der Quick mit 29,3 % nur minimal weiter gefallen ($p < 0,001$). Nach Antagonisierung des Heparins stieg der Quick in beiden Gruppen auf Werte von Hepcon 44,4 % und Protokoll 49,6 % um sich bis zur ersten Stunde nach Ankunft auf der Intensivstation rasch weiter zu erholen. Der Trend zu niedrigeren Werten in der Hepcon-Gruppe wurde dabei beibehalten. So betrug die Differenz zwischen den Gruppen bei Verlegung immerhin 10,3 % (Hepcon 55,0 %, Protokoll 65,3 %, $p = 0,037$). Die Messung am ersten postoperativen Tag ergab bei allen Patienten weitgehend normalisierte Werte für den Quick-Test, mit 85,1 % bei den Hepcon-Patienten und 91,5 % bei den Protokollpatienten.

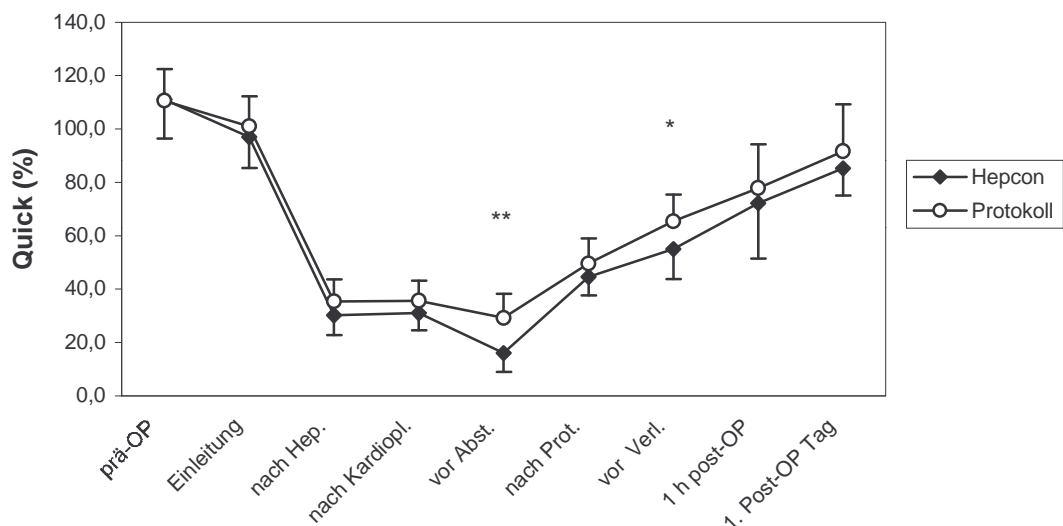


Abbildung 13: Thromboplastinzeit nach Quick nach Gruppen getrennt. Hepcon: Mittelwert - sd, Protokoll: Mittelwert + sd (* $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ für die Differenz zwischen den beiden Gruppen)

3.9.5 Antithrombin 3 (AT 3)

Zum Vergleich des Einflusses des Antikoagulationsregime auf das Antithrombin 3 bestimmten wir die Aktivität jeweils vor dem Eingriff und eine Stunde nach Verlegung auf die Intensivstation (siehe Abbildung 14). Die Aktivität lag präoperativ in der Protokoll-Gruppe mit 91,9 % etwas über der, der Hepcon-Gruppe mit 86,1 %. Eine statistische Signifikanz ließ sich für diesen Unterschied nicht ermitteln. Die postoperative Messung zeigte ein ähnliches Verhältnis (Hepcon 52,8 % vs. Protokoll 57,9 %). Auch dieses Ergebnis erreichte nicht ein statistisch signifikantes Niveau.

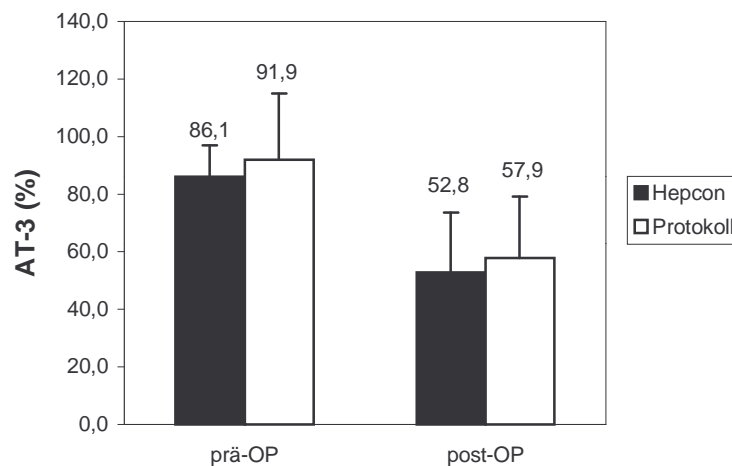


Abbildung 14: Antithrombin 3 (AT 3) nach Gruppen getrennt. Die Säulen entsprechen dem Mittelwert, die Fehlerbalken der Standardabweichung

3.9.6 Fibrinspaltprodukte (D-Dimere)

Auch das unterschiedliche Verhalten der D-Dimere unter verschiedenartiger Heparin- und Protamindosierung sollte anhand eines präoperativen und postoperativen Wertes dargestellt werden (Abbildung 15). Schon am Tag vor dem Eingriff waren die D-Dimere, verglichen mit dem Normbereich unseres Labors ($< 0,5$ mg/dl), leicht erhöht. So wurden in der Hepcon-Gruppe im Mittel 0,58 mg/dl gemessen. In der Protokoll-Gruppe lag das präoperative Ergebnis sogar noch etwas höher, nämlich bei durchschnittlich 0,64 mg/dl. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war bei einem p von 0,631 statistisch nicht

signifikant. Eine Stunde nach Verlegung auf die Intensivstation lagen die D-Dimere als Zeichen einer gesteigerten Fibrinolyse in der Hepcon-Gruppe mit 1,09 mg/dl zwar über dem mittleren Ergebnis der Protokoll-Gruppe mit 0,70 mg/dl, ein statistisch signifikantes Niveau wurde allerdings auch zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht ($p = 0,219$).

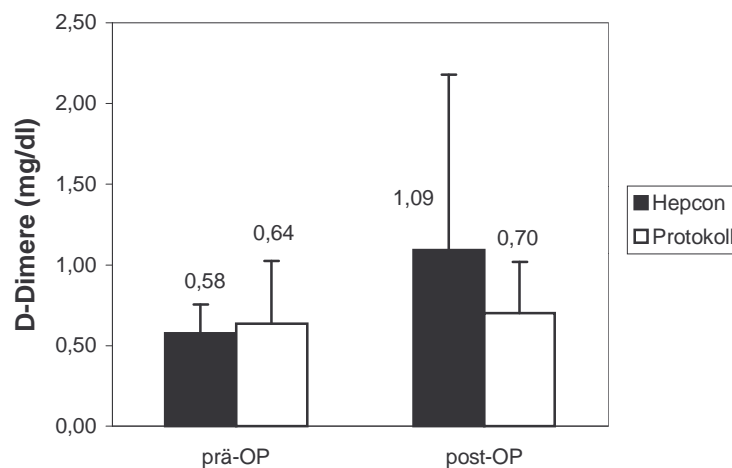


Abbildung 15: Fibrinolyseprodukte (D-Dimere) nach Gruppen getrennt. Die Säulen entsprechen dem Mittelwert, die Fehlerbalken der Standardabweichung

3.9.7 Reptilasezeit

Um nach erfolgter Operation bei einer eventuellen Blutungsneigung zwischen einem protrahierten Heparineffekt und einer Hemmung der Fibrinpolymerisation durch Fibrinolyse unterscheiden zu können, bestimmten wir vor und nach der Operation die Reptilasezeit (Batroxobinzeit). Sowohl prä-, wie auch postoperativ lag die Gerinnungszeit des Testes bei beiden Studiengruppen im Normbereich. Ein statistisch signifikanter Unterschied war zu keinem Zeitpunkt aufzudecken (siehe Abbildung 16).

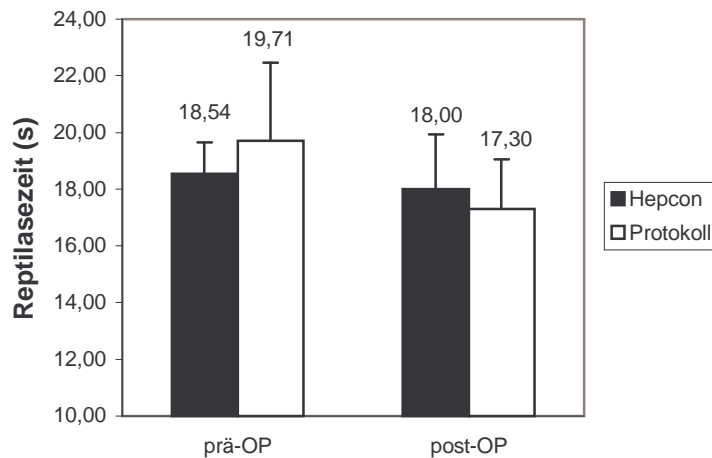


Abbildung 16: Reptilasezeit (Batroxobinzeit) nach Gruppen getrennt. Die Säulen entsprechen dem Mittelwert, die Fehlerbalken der Standardabweichung

3.9.8 Fibrinogen

Auch die Änderungen der Fibrinogenkonzentration (Abbildung 17) blieben durch die unterschiedlichen Heparinisierungsprotokolle nahezu unberührt, so daß sich der Verlauf in beiden Gruppen kaum unterschied. Die geringfügigen Abweichungen der Mittelwerte beider Gruppen erreichten an keinem Meßpunkt statistische Signifikanz. Zwischen der Messung am Tag vor dem Eingriff und der Messung nach ZVK-Anlage fiel die Fibrinogenkonzentration in beiden Gruppen bereits um durchschnittlich 17,7% ab. Bis zum Meßpunkt direkt nach Gabe des ersten Heparins kam es zu einer weiteren Verminderung des Fibrinogenspiegels, der dann, nach Verdünnung des Blutes durch das Anfüllvolumen der Herz-Lungen-Maschine seinen Tiefpunkt bei durchschnittlich 41,0 % des Ausgangswertes erreichte (Hepcon 165,4 mg/dl, Protokoll 155,6 mg/dl). Bis zur Verlegung auf die Intensivstation hielt sich der Fibrinogenspiegel in etwa konstant auf diesem Niveau, um aber schon eine Stunde nach Verlegung wieder deutlich anzusteigen. Im Mittel betrug dieser Anstieg in beiden Gruppen 62,5 %, das heißt von 152,5 auf 263,7 mg/dl in der Hepcon-Gruppe und von 168,4 auf 258,3 mg/dl in der Protokoll-Gruppe. Bis zur Messung am Morgen des ersten postoperativen Tages war das Fibrinogen in beiden Gruppen wieder auf den präoperativen Ausgangswert zurückgekehrt.

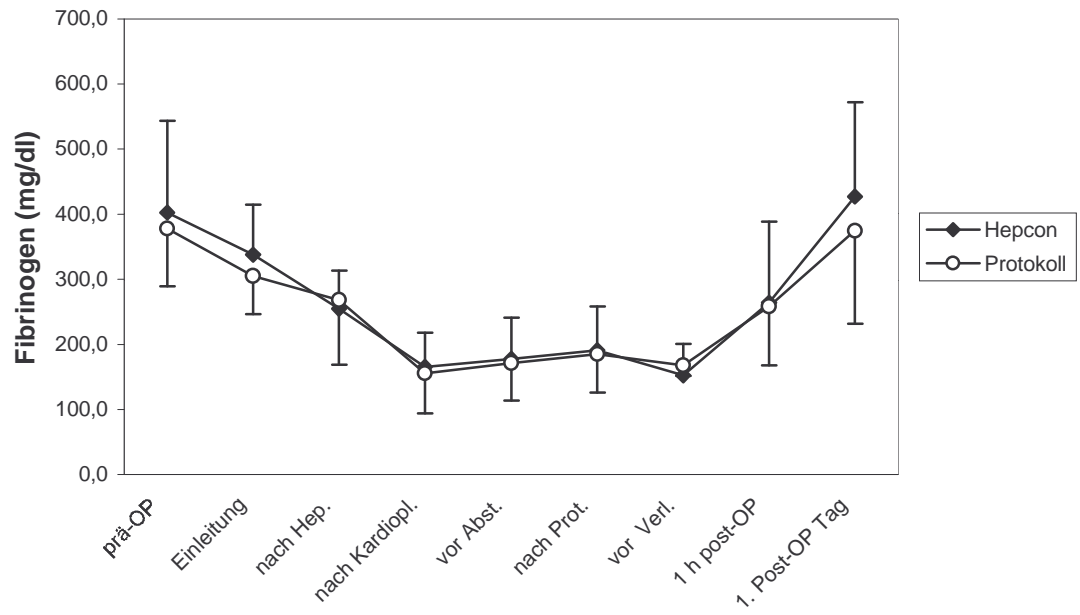


Abbildung 17: Fibrinogenkonzentration nach Gruppen getrennt. Hepcon: Mittelwert + sd, Protokoll: Mittelwert – sd

4 Diskussion

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Rahmen der Herzchirurgie ist in den letzten Jahrzehnten unverzichtbar geworden. Eine Ausnahme bilden dabei die sogenannten off-Pump Verfahren in der Coronarchirurgie. Eine der weltweit häufigsten Operationen mit extrakorporaler Zirkulation ist die aortokoronare Bypassoperation zur Behandlung einer koronaren Herzkrankheit, die konservativ nicht zu behandeln ist. Durch die Verbesserung von chirurgischen Techniken und die Weiterentwicklung vor allem der Oxygenatoren der Herz-Lungen-Maschine ist die operationsbedingte Mortalität kontinuierlich gesunken. Je nach Zentrum und Patientengut liegt sie heutzutage zwischen 1% und 5%. Ein großes Problem, das die perioperative Morbidität entscheidend mitbestimmt, stellt die vermehrte postoperative Blutung dar. Sie ist der häufigste Grund für operative Re-Interventionen und bedeutet für viele Patienten die Transfusion von heterologen Blutprodukten. Die daraus resultierenden, wenn auch seltenen Gefahren reichen von allergischen Reaktionen über Störungen des Gerinnungssystems bis hin zur Infektion mit Erregern von Hepatitis B, C oder HIV. Die vermehrte postoperative Blutung wird häufig definiert als eine stündliche Blutungsmenge über 100ml pro Stunde [65]. Nur rund die Hälfte der Patienten mit solchen Blutungsmengen weisen bei einer erneuten chirurgischen Exploration eine lokalisierbare Blutungsquelle auf, die operativ gestillt werden kann [65]. Bei den übrigen Patienten handelt es sich um diffuse Blutungen, deren Ursache in einer operationsbedingten Störung des Gerinnungssystem zu suchen ist. Viele Autoren haben versucht, die Gründe zu finden, die dem Gerinnungsdefekt zugrunde liegen. Dabei offenbart sich die Komplexität des Prozesses, der zum jetzigen Zeitpunkt nicht umfassend geklärt ist. Eine kontrovers diskutierte Rolle scheint das Heparin zu spielen, das als weltweit häufigstes Antikoagulans während der ECC Verwendung findet. So beschreiben einige Autoren einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Heparin und der bekannten Thrombozytenfunktionsstörung unter der ECC [42][47], auch gibt es Hinweise für eine direkte Fibrinolyse induzierende Wirkung [1][58]. Andererseits übt Heparin einen protektiven Effekt auf das Gerinnungssystem aus, indem es die Aktivierung der Gerinnungskaskade durch den Kontakt mit den synthetischen Oberflächen von Oxygenator, Filter und Schläuchen weitgehend begrenzt [66]. Der richtigen Dosierung von Heparin und auch der adäquaten Antagonisierung am Ende der Bypasszeit kommt eine große Bedeutung zu, so daß ein Moni-

toring der Antikoagulation geboten scheint. Vor diesem Hintergrund haben wir den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes in unserer Abteilung getestet. Ein grundlegendes Problem, welches sich bei dieser Art von Untersuchungen ergibt, ist die Festlegung der Patientenzahl, die benötigt wird, um der Studie eine ausreichende Aussagekraft zu verleihen. Eine Berechnung des optimalen Stichprobenumfanges ist aufgrund der unzähligen Einflußfaktoren auf den postoperativen Blutverlust, die Transfusionshäufigkeit und die Gerinnungsparameter nicht möglich. Mit 33 auswertbaren Patienten ist diese Untersuchung durchaus vergleichbar mit den anderen hier zitierten Studien.

4.1 Auswirkungen auf die Blutgerinnung

Die Auswirkungen der beiden Antikoagulationsprotokolle auf das Gerinnungssystem werden durch den Verlauf der Gerinnungsparameter in Abbildung 9 – 17 wiedergegeben. Der Heparineffekt wird in beiden Gruppen fast identisch durch den Anstieg von PTT und TZ in den nicht mehr meßbaren Bereich und durch schlagartigen Abfall des Quicks demonstriert. Während der ECC sind die Unterschiede zwischen den Gruppen gering. Wie in der Literatur vorbeschrieben [12][20][40] zeigt sich der Effekt der Hämodilution anhand des Abfalls von Thrombozyten und Fibrinogen nach Anlaufen der Herz-Lungen-Maschine und Gabe von kardioplegischer Lösung. In beiden Gruppen fallen die Thrombozyten während der gesamten ECC-Zeit nicht unter 50/nl und das Fibrinogen hält sich bei Werten über 100mg/dl. Lediglich für den Quick ergibt sich während dieser Periode ein signifikanter Unterschied. Er fällt zum Ende der Bypass-Zeit in der Hepcon-Gruppe deutlich weiter ab, als in der Protokoll-Gruppe, was der durchschnittlich höheren Heparinkonzentration an diesem Meßpunkt entsprechen dürfte. Nach Abstellen der Herz-Lungen-Maschine und Antagonisierung des Heparins blieben die globalen Gerinnungstests (PTT, TZ, Quick) in beiden Gruppen pathologisch und normalisierten sich kontinuierlich bis zur Messung am ersten postoperativen Tag. Die Verlängerung von PTT und TZ nach Protamingabe und auch vor Verlegung aus dem OP scheint erklärbar, da zu diesen Zeitpunkten in beiden Gruppen residuelles Heparin im Plasma nachweisbar war (siehe Abbildung 4). Für die Erniedrigung des Quicks ist diese Erklärung eventuell nicht ausreichend, da dieser nur träge auf Heparin reagiert und erst bei Konzentrationen über 1 IE/ml pathologisch ausfällt. An den besagten Meßpunkten lag die Heparinkonzentration in beiden Gruppen allerdings deutlich unter 1 IE/ml. Schon andere Untersucher hatten

diese Beobachtung gemacht und den nur langsamen Abfall der Gerinnungszeiten der globalen Tests auf den allmählichen Anstieg der einzelnen Gerinnungsfaktoren nach ECC zurückgeführt [23]. Speziell die postoperative Erniedrigung des Quickwertes scheint nach Untersuchungen von A. B. Gelb 1996 hauptsächlich im Zusammenhang mit der Erniedrigung von Faktor V zu stehen [23]. Auffällig war in unserer Untersuchung desweiteren eine Erhöhung der D-Dimere in der Hepcon-Gruppe auf durchschnittlich 1,09 mg/dl, während die Konzentration in der Protokoll-Gruppe annähernd dem präoperativen Wert entsprach. Der Unterschied verfehlte zwar aufgrund der begrenzten Patientenzahl und der großen Streuung der Meßergebnisse statistische Signifikanz, ein Trend zu einer gesteigerten Fibrinolyse in der Hepcon-Gruppe muß jedoch diskutiert werden. Unterstützt wird diese Beobachtung durch die Untersuchungen von G. R. Upchurch [58] und S. F. Khuri [42], die eine direkte Induktion der Fibrinolyse durch hohe Dosen von Heparin nachweisen konnten. Es erscheint auch möglich, daß dieser Mechanismus eine Rolle für das unterschiedliche Ausfallen von PTT und Quick bei unseren Patienten in der postoperativen Periode spielt. Hier zeigte sich bei den Hepcon-Patienten eine diskrete Verlängerung der PTT im Verhältnis zur Protokoll-Gruppe. Dieser Unterschied war zwar nicht statistisch signifikant, ließ sich aber konstant über alle vier Meßpunkte nach Abstellen der Herz-Lungen-Maschine beobachten. Parallel dazu lag auch der Quick in der Hepcon-Gruppe bis zum ersten postoperativen Tag konstant unter dem der Protokoll-Gruppe. Ein Erklärungsansatz für beide Veränderungen könnte in der Hemmwirkung der Fibrinolyseprodukte auf die Gerinnungstests bestehen. Ein stärkerer Effekt von residuellem Heparin oder Protamin im Überschuß ist weniger wahrscheinlich, da in der Hepcon-Gruppe nach Antagonisierung geringere Plasma-Heparinkonzentrationen gefunden wurden und weniger Protamin verabreicht wurde.

Im Gegensatz zu der Untersuchung von G. J. Despotis et al. 1995 [15] läßt sich ein verminderter Verbrauch an Gerinnungsfaktoren während der ECC durch den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes anhand unserer Daten nicht erkennen. Despotis et al. hatten 254 kardiochirurgische Patienten untersucht, von denen rund die Hälfte mit Hilfe des Hepcon HMS® Gerätes antikoaguliert worden waren. Für die Kontrollgruppe wurde ein ACT gesteuertes Antikoagulationsprotokoll verwendet. In dieser Studie wurde eine signifikante Verlängerung von aPTT und Prothrombinzeit nach Antagonisierung in der Kontrollgruppe gefunden. Aus diesem Ergebnis schloß er auf einen erhöhten Verbrauch an Ge-

rinnungsfaktoren in der Kontrollgruppe. Daß unsere Daten dieses Ergebnis nicht reproduzieren konnten, könnte erklärbar sein. So wurde in der Kontrollgruppe von Despotis et al. eine wesentlich niedrigere Dosierung von Heparin zur Antikoagulation verwendet (250 IU/kg KG). Zusätzliches Heparin wurde nur bei Abfall der ACT unter 480 Sekunden verabreicht. Im Gegensatz dazu erhielten unsere Protokoll-Patienten einen höheren Heparinbolus (300 IU/kg KG) und regelmäßiges zusätzliches Heparin. Die so entstandenen mittleren Heparinkonzentrationen könnten ausgereicht haben, einen exzessiven Verbrauch von Gerinnungsfaktoren zu verhindern. Stärker ins Gewicht gefallen ist dafür die Heparin-bedingte Steigerung der Konzentration von Fibrinspaltprodukten, wodurch die Verlängerung von PTT und PT (Erniedrigung des Quick) in der Hepcon-Gruppe erklärt werden könnte.

Auch anhand des Verlaufs von Fibrinogen, Thrombozyten und AT 3 ließ sich kein Einfluß der Heparintherapie auf den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und die Aktivierung des Gerinnungssystems während der ECC festmachen. Diese Faktoren zeigten während der gesamten Beobachtungszeitraumes einen fast identischen Verlauf. Bezüglich des Fibrinogens ist dies nicht verwunderlich. Mehrere Studien konnten trotz der für allgemein als ausreichend erachteten Heparinisierung (ACT > 400 Sekunden), das Vorhandensein von subklinischer Plasmakoagulation nachweisen [32][25][53][14]. In diesen und anderen Untersuchungen [14][25][17] zeigte sich auch, daß die Konzentration von Fibrinopeptid A als Zeichen der ablaufenden Fibrinbildung durch höhere Heparinkonzentrationen vermindert werden kann. Da in unserer Untersuchung keine Fibrinopeptid A Level bestimmt wurden, können wir keine Aussage über die unterschiedliche Fibrinbildungsrate in den beiden Studiengruppen machen. Eine Erniedrigung von Fibrinogen durch möglicherweise erhöhte Fibrinopeptid A Konzentrationen in der Protokoll-Gruppe ist nicht zu erwarten, da Nossel et al. 1974 [48] und Kockum et al. 1976 [45] zeigen konnten, daß eine Erhöhung von Fibrinopeptid A, wie sie im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen zu erwarten ist, nicht mit einem Abfall des Fibrinogens einhergeht. Ein Abfall der Thrombozytenzahl in Abhängigkeit von Heparin wurde durch Muriithi et al. 2000 beschrieben [47]. Er führte diese Beobachtung auf die Heparin induzierte Bildung von Mikroaggregaten und Verlust der Aggregate während der ECC aus dem zirkulierenden Pool zurück. Diese Beobachtung läßt sich anhand unserer Daten nicht sicher nachvollziehen. Zwar scheint die absolute Thrombozytenzahl in der Hepcon-Gruppe nach Gabe von Heparin etwas

stärker abzufallen, als in der Protokoll-Gruppe, wo kaum ein Abfall zu beobachten ist, doch erreicht dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Zudem wurde der initiale Heparinbolus in beiden Gruppen annähernd gleich kalkuliert. Ein deutlich signifikanter Unterschied besteht nur für die Gesamtmenge an verabreichtem Heparin. Im weiteren Verlauf der ECC ergaben sich jedoch fast identische Thrombozytenzahlen in den beiden Gruppen.

4.2 Blutverlust

Nach Beendigung der Operation wurde der Blutverlust zuerst stündlich, später in größeren Intervallen bis zu 24 Stunden postoperativ anhand der Thoraxdrainagemenge ermittelt. Der intraoperative Blutverlust wurde dabei nicht berücksichtigt, da er durch zu viele Operations- und Operateur-spezifische Faktoren beeinflusst wird. Abbildung 5 demonstriert den Trend zu etwas größeren Blutungsmengen in der Protokoll-Gruppe. Der Vergleich der Blutungsmenge nach 24 Stunden ergab bei unseren Patienten eine mäßig signifikante Reduktion des Blutverlustes durch Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes. Statistische Signifikanz wurde allerdings nur für das 6-9 h und das 24 h Intervall erreicht. Schon andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen [15][59]. Despotis et al. [15] fanden 1995 in einer Studie mit 254 Patienten einen mäßig signifikant ($p < 0,05$) geringeren Blutverlust in der mit dem Hepcon HMS® Gerät behandelten Gruppe während der ersten vier postoperativen Stunden. Trotz der großen Patientenzahl ließ sich für die weiteren Intervalle bis zu 24 h nach OP keine statistische Signifikanz ermitteln. Andere Autoren kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen und fanden teils keine, teils negative Auswirkungen durch Heparin/Protamin Titration auf den postoperativen Blutverlust [4][25][52]. So fanden sowohl S. Beholz et al. [4] als auch G. P. Gravlee et al. [25] eine starke Korrelation des postoperativen Blutverlustes mit erhöhten Heparinkonzentrationen während der ECC. Zwar konnte die letztere Studie eine Reduktion der Fibrinopeptid A Level bei höheren Heparinkonzentrationen bestätigen, was als Zeichen der geringeren Aktivierung der plasmatischen Gerinnung zu werten ist, eine Korrelation mit dem postoperativen Blutverlust bestand allerdings nicht. Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der genannten Studien könnte in den verschiedenen Auswirkungen von Heparin auf das Gerinnungssystem bestehen. So wurden für Heparin, wie oben angesprochen, sowohl gerinnungsfördernde, wie auch gerinnungshemmende Wirkmechanismen be-

schrieben. Deren Einfluß auf den postoperativen Blutverlust kann noch verstärkt werden durch die unterschiedlichen Vorgehensweisen der jeweiligen Zentren bezüglich eingesetzter Medikamente und Handhabung der extrakorporalen Zirkulation. Die drei Faktoren, die den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten maßgeblich beeinflussen, sind laut Woodman und Harker 1990 [65] zum einen der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren während ECC und eine gesteigerte Fibrinolyse, am entscheidendsten aber die von anderen Autoren [30][67] oft bestätigte Störung der Thrombozytenfunktion. Alle drei Faktoren werden von Heparin beeinflusst. Auf der einen Seite steht die verringerte Aktivierung von Thrombin [17] und die niedrigere Fibrinbildungsrate [25][14][17], auf der anderen Seite eine Induktion der Fibrinolyse und Inhibierung der Thrombozytenfunktion [42][47][58]. Je nachdem, welcher der Faktoren überwiegt, kann es zu einem gesteigerten oder verminderten postoperativen Blutverlust kommen. Unterschiede in der Anwendung von Antifibrinolytika wie Aprotinin [61][6] oder Tranexamsäure [37], Grad der Hypothermie [30][60], Art und Menge der kardioplegischen Lösung oder Reinfusion von autologem Maschinenblut [27] üben einen zusätzlichen Einfluß aus.

4.3 Substitution von Blutprodukten

Eine Aussage darüber, ob der Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes zu einer Einsparung von heterologen Blutprodukten führt, ist anhand unserer Daten nicht sicher zu treffen. Die Transfusionshäufigkeit bei den hier untersuchten Patienten war zu gering, um zu einem aussagekräftigen Ergebnis zu gelangen. Intraoperativ schien sich ein Trend zu einer verringerten Transfusionsbedürftigkeit in der Hepcon-Gruppe abzuzeichnen, der eine statistische Signifikanz allerdings verfehlte. Im postoperativen Intervall hingegen war ein Vergleich unmöglich, da sowohl in der Hepcon-, wie auch in der Protokoll-Gruppe nur je ein Patient überhaupt transfusionsbedürftig wurde. Die Menge an autolog retransfundiertem Maschinenblut war in beiden Gruppen fast identisch. Das Problem der geringen Transfusionshäufigkeit bei unseren Patienten mag zum größten Teil auf das gewählte Studiendesign zurückzuführen sein. Um ein möglichst einheitliches Patientengut zu gewährleisten, waren Patienten mit einem von vornherein erhöhten Blutungsrisiko von der Studie ausgeschlossen. Durch Ausschluß von Re-Operationen oder kombinierten Eingriffen, wie zusätzliche Klappenimplantation, waren die durchschnittlichen ECC-Zeiten bei unseren Patienten eher gering (Im Mittel 87,9 Minuten). Als Vergleich mag die oft zitierte Studie

von G. J. Despotis et al. [15] dienen, bei der die Bypass-Zeiten im Mittel bei 144 Minuten lagen. Der negative Einfluß einer verlängerten ECC-Zeit auf den postoperativen Blutverlust wurde mehrfach demonstriert [65][1][19]. Auch Notfall-Operationen, die im allgemeinen mit einem erhöhten perioperativen Blutverlust einhergehen, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Ein zusätzlicher Faktor, der den postoperativen Blutverlust unserer Patienten gesenkt haben könnte, ist der Einsatz von Aprotinin in beiden Studiengruppen. So konnte eine Vielzahl von Untersuchungen anderer Autoren zeigen, daß Aprotinin den postoperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Patienten zu senken vermag z. B. [35][50][39]. Zurückgeführt wird dieser Effekt vor allem auf die Inhibition der Hyperfibrinolyse [35] und den präventiven Einfluß auf die Thrombozytenfunktion durch Hemmung der Heparinbindung an Thrombozyten [39]. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung konnte die schon mehrfach zitierte Studie von G. J. Despotis [15] für die mit dem Hepcon HMS® Gerät behandelten Patienten eine Reduktion der postoperativ transfundierten Blutprodukte nachweisen. Trotz der großen Patientenzahl von 254 Patienten fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied jedoch nur bei den Thrombozytenkonzentraten, FFPs und Kryopräzipitaten. Der Unterschied für Erythrozytenkonzentrate blieb unterhalb des erforderlichen Signifikanzniveaus. Aprotinin wurde in dieser Studie nicht verabreicht und das Patientenkollektiv beinhaltete eine große Anzahl von „Hochrisikopatienten“ mit verlängerter ECC-Zeit, kombinierten- und Re-Operationen und Patienten mit präoperativer Antikoagulantientherapie. Zu einem anderen Ergebnis gelangte eine Forschergruppe um J. Boldt 1994 [7]. Sie unterteilten 60 kardiochirurgische Patienten in 4 Gruppen mit unterschiedlichen Heparinisierungsprotokollen. Eine Gruppe mit standard-dosiertem Heparin (300 IE/kg), eine Gruppe mit hochdosiertem Heparin (600 IE/kg), eine Gruppe mit hochdosiertem Heparin plus kontinuierlicher Heparin-Infusion und eine Gruppe mit hochdosiertem Heparin plus Aprotinin. Die Gruppen wurden hinsichtlich Thrombozytenaggregation, Blutverlust und postoperativem Transfusionsbedarf verglichen. Dabei zeigte sich die stärkste Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion, sowie ein gesteigerter Blutverlust und erhöhter Transfusionsbedarf bei den Hochdosis-Patienten ohne Aprotinin. Die Ergebnisse der Standardheparin-Gruppe und der Aprotinin-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant. Boldt schloß daraus, daß Heparin in hoher Dosierung durch Störung der Thrombozytenfunktion den postoperativen Blutverlust steigert, wobei dieser Effekt durch Aprotinin verhindert werden kann. Die Kernaussage der Studie von Despo-

tis, daß stabil hohe Heparinkonzentrationen während der ECC den postoperativen Blutverlust und Transfusionsbedarf senken, scheint diesen Ergebnissen zu widersprechen. Eine Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings nicht unmittelbar möglich, da Boldt bei den Hochdosispatienten nicht das Hepcon HMS® Gerät verwendete. Dieses führt zwar auch zur Verabreichung vergleichbar hoher Heparinmengen, zeichnet sich aber zusätzlich durch eine individualisierte Protamindosierung aus und koppelt den errechneten Heparinbedarf eines Patienten an dessen Heparinempfindlichkeit. Zwei weitere Studien ergaben keinen Unterschied bezüglich des Bedarfs an heterologen Blutprodukten beim Vergleich des Hepcon HMS® Gerätes mit einem ACT-gesteuerten Regime [4][26]. Die eine Studie [4] ergab allerdings einen erhöhten postoperativen Blutverlust und eine erhöhte Menge autologer Bluttransfusionen bei Verwendung des Hepcon HMS® Gerätes, während die andere Studie [26] ein gehäuftes Auftreten von Heparin-Rebound Phänomenen mit dem Hepcon HMS® Gerät in Zusammenhang brachte. Aufgrund der konsequenten Therapie mit Protaminsulfat führte dies jedoch nicht zu einem erhöhten Blutverlust oder Transfusionsbedarf. Schon anhand dieser wenigen Studien wird ein entscheidender Faktor bei der Betrachtung des Transfusionsbedarfs nach kardiochirurgischen Eingriffen deutlich. Die Vergleichbarkeit aller vorgestellten Studien wird maßgeblich durch die unterschiedlichen Transfusionsalgorithmen der einzelnen Zentren erschwert. Dies betrifft die Festlegung der untersten tolerierbaren Hämoglobinkonzentration, wie auch die Verwendung von Maschinenblut oder präoperativ gespendeten Eigenblutkonserven. Letztendlich bleibt zu resümieren, daß eine Reduktion des postoperativen Transfusionsbedarfs durch den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes lediglich durch die Studie von Despotis belegt ist. Der Großteil der vorliegenden Untersuchungen, die unsrige eingeschlossen, ergab keinen signifikanten Vorteil durch das Hepcon HMS® Gerät.

4.4 Validierung des Hepcon HMS® Gerätes

Als Goldstandard der Heparinbestimmung gilt zur Zeit die Messung der anti Xa Aktivität im Blutplasma mittels eines chromogenen Substrates [55]. Daher verglichen wir die durch Heparin/Protamin Titration bestimmten Meßergebnisse des Hepcon HMS® Gerätes mit der im Labor bestimmten anti Xa Aktivität in simultan gewonnenen Blutproben. Da das Hepcon HMS® Gerät die Heparin Konzentration in Vollblut bestimmt, wurden die Er-

gebnisse retrospektiv durch Hämatokrit-Korrektur in Plasmaäquivalente umgerechnet (siehe 3.8). Erst jetzt war ein direkter Vergleich zwischen beiden Methoden möglich, da ansonsten die gleiche Menge Heparin in verschiedenen Volumina verdünnt gemessen würde. Die Vollblut-Heparinkonzentration liegt also abhängig vom Hämatokrit immer unter der Plasma-Heparinkonzentration. Der Vergleich beider Methoden nach Hkt-Korrektur ergab bei unseren Patienten eine gute Korrelation. Despotis et al. [21] gelangten schon 1994 zu einem vergleichbaren Ergebnis und schlossen daraus, daß beide Methoden gegeneinander austauschbar seien. Daß ein hoher Korrelationskoeffizient nicht ausreichend ist, diese Frage zu klären, wurde von Bland und Altman [5] schon 1986 demonstriert. So führt schon allein die Betrachtung über einen großen Meßbereich zu einem hohen Korrelationskoeffizienten. Dieser Effekt ließ sich auch anhand unserer Daten demonstrieren. Erst die Zusammenfassung der sechs verschiedenen Meßpunkte erbrachte die sichere Korrelation, während die Betrachtung der einzelnen Meßpunkte keinen linearen Zusammenhang ergab. Generell wird für eine saubere Statistik empfohlen, den Korrelationskoeffizienten nicht zu benutzen, wenn Einflußgrößen vorliegen, die zu einer Clusterbildung der Beobachtungswerte führen [28]. Genau diese Clusterbildung bewirkt man aber durch die Zusammenfassung der sechs Meßpunkte. Die von Bland und Altman vorgeschlagene statistische Methode, zwei Meßverfahren auf Austauschbarkeit zu überprüfen, ist die residuenartige Darstellung der Mittelwertdifferenzen [5]. Wie schon bei Hardy et al. [29], ließ sich so anhand unserer Daten eine Austauschbarkeit von Hepcon HMS® Gerät und Bestimmung der anti Xa Aktivität nicht bestätigen. Unterschiedliche Faktoren mögen das Ergebnis der Heparin/Protamin Titration mittels Hepcon HMS® Gerät beeinflussen. So mag eine zusätzliche Fehlerquelle in der Hkt-Korrektur der Vollblut-Konzentration liegen. Da die Korrektur retrospektiv durchgeführt wurde sind leichte zeitliche Differenzen zwischen der Probengewinnung für Hämatokrit und Vollblut-Heparinkonzentration möglich. Weitere denkbare Fehlerquellen liegen im Funktionsprinzip des Hepcon HMS® Gerätes selbst. Da auch das Hepcon HMS® Gerät in den einzelnen Kanälen die Gerinnungszeiten nach einem ACT-ähnlichen Prinzip bestimmt, könnte das Meßergebnis durch die gleichen Faktoren, wie die ACT beeinflusst werden (Hypothermie, Hämodilution, Thrombozytenfunktion). Auch die unter ECC-Bedingungen erniedrigte AT III Konzentration [32][22] könnte das Meßergebnis verfälschen, da bei der Bestimmung der Vollblut-Heparinkonzentration lediglich das an AT III gebundenen und

somit aktive Heparin gemessen wird. Im Gegensatz dazu wird bei der Bestimmung der anti Xa Aktivität AT III im Überschuß hinzugegeben, so daß der optimale Effekt aller vorhandenen Heparinmoleküle zum Tragen kommt. Wie groß der Einfluß dieser Störquellen auf das Ergebnis wirklich ist, ist schwer abzuschätzen, da ja nicht die einzelne, im Testkanal gemessene Gerinnungszeit die Heparinkonzentration repräsentiert, sondern das Verhältnis der Gerinnungszeiten der Kanäle zueinander. Als Ergebnis gilt die Heparinkonzentration, die der Protaminkonzentration des zuerst gerinnenden Kanals gleich ist. Theoretisch müßten die oben genannten Einflußgrößen auf alle Kanäle den gleichen Effekt ausüben, so daß das Verhältnis zwischen den Kanälen gewahrt bleibt. Allerdings stehen Studien, die die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des Hepcon HMS® Gerätes unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation untersuchen, bislang noch aus.

4.5 Abschlußbetrachtung

Abschließend bleibt festzustellen, daß in unserer Untersuchung der Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes zwar zu einer signifikanten Reduktion des postoperativen Blutverlustes geführt hat, eine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz allerdings nach unseren Ergebnissen nicht ausgesprochen werden muß. Wie schon mehrere Untersuchungen vor uns, beobachteten auch wir bei Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes eine beinahe doppelte Menge an verabreichtem Heparin in der Hepcon-Gruppe im Vergleich zu unserer Standardheparin-Gruppe. Eine direkte Kausalität zwischen den daraus resultierenden hohen Heparinspiegeln während der ECC und dem postoperativen Blutverlust läßt sich anhand unserer Daten nicht beweisen. So müßte sich ein Vorteil durch verminderten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren vornehmlich in den ersten postoperativen Stunden bemerkbar machen, da A. B. Gelb 1996 [23] zeigen konnte, daß die verminderten Faktoren bereits wenige Stunden nach Operation für die Gerinnung ausreichende Aktivitäten aufweisen. Signifikante Unterschiede bezüglich des Blutverlustes fanden wir jedoch nur für das 6 bis 9 Stunden Intervall und das 24 Stunden Intervall. Anhand der postoperativen Gerinnungsanalysen läßt sich ebenfalls kein positiver Einfluß auf die Funktion des Gerinnungssystems festmachen. Die globalen Gerinnungstests wie PTT, TZ und Quick fallen ganz im Gegenteil länger und auch stärker pathologisch aus, als in der Protokoll-Gruppe. Zudem zeigt sich ein Trend zu erhöhten D-Dimeren, als Zeichen einer gesteigerten Fibrinolyse. Wie diese widersprüchlichen Ergebnisse in Zusammenhang gestellt werden kön-

nen, läßt sich nur mutmaßen. Wie anhand der Literatur oben aufgezeigt, scheint eine erhöhte Heparinkonzentration zugleich positive, wie auch negative Einflüsse auf das Gerinnungssystem auszuüben. Einerseits der Schutz der Gerinnungsfaktoren mit verminderter Fibrinbildungsrate, andererseits Induktion der Fibrinolyse und Inhibierung der Thrombozytenfunktion. Im Gegensatz zu den Studien, die keinen verminderten postoperativen Blutverlust bei Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes beobachtet hatten, verabreichten wir allen Patienten während der ECC Aprotinin. Dadurch könnten die negativen Auswirkungen auf die Fibrinolyse, sowie die Thrombozytenfunktion vermindert worden sein. Diese Hypothese wird durch die Untersuchung von J. Boldt 1994 [7] gestützt, der eine verminderte Thrombozytenfunktion und einen gesteigerten Blutverlust bei höheren Heparindosen gefunden hatte. In derselben Studie beobachtete er, daß die Auswirkungen durch zusätzliches Aprotinin aufgehoben wurden. Entscheidender noch als der postoperative Blutverlust ist zweifellos der postoperative Bedarf an heterologen Blutprodukten, da dieser Faktor erst den Patienten zusätzlich gefährdet, wie auch die Kosten der Behandlung steigert. Bezüglich dieses Punktes fand sich keine weitere Verbesserung durch das Hepcon HMS® Gerät. Da die zusätzlichen Kosten durch Anschaffung des Gerätes und die als Einmalmaterial konzipierten Meßkartuschen die Behandlungskosten bei fehlendem Nutzen für den Patienten weiter steigern, erscheint uns der Einsatz des Gerätes bei Routinepatienten nicht indiziert. Denkbar wäre hingegen der Einsatz bei Hochrisikopatienten, wie sie auch von Despotis et al. [15] untersucht wurden. Risikopatienten mit längerer ECC-Zeit aufgrund von Notfall-Operationen, kombinierten Eingriffen aber auch Patienten mit präoperativer Antikoagulantientherapie und eingeschränkter Leberfunktion könnten von einer stärkeren Gerinnungssuppression profitieren, da bei diesen Patienten der intraoperative Verbrauch an Gerinnungsfaktoren generell höher ist [16]. Allerdings liegen Studien, die das Hepcon HMS® Gerät selektiv bei derartigen Patienten untersuchen, zur jetzigen Zeit nicht vor. Auf die Gabe von Aprotinin sollte aufgrund der beschriebenen Fibrinolyse-induzierenden Wirkung von hochdosiertem Heparin nicht verzichtet werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Der Einsatz der extrakorporalen Zirkulation bei kardiochirurgischen Operationen macht eine komplette Antikoagulation unumgänglich, um ein Gerinnen des Blutes beim Kontakt mit den Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine zu verhindern. Am häufigsten findet hierfür hochdosiertes Heparin Verwendung. Diese Studie wurde unternommen, um den Einfluß von zwei unterschiedlichen Heparin Dosierungsregimen auf verschiedene Standard Gerinnungsparameter, den postoperativen Blutverlust und den Bedarf an heterologen Blutprodukten zu untersuchen. Verglichen wurde das Hepcon HMS® Gerät (Hepcon-Gruppe) mit dem an unserem Hause üblichen fixen Dosierungsregime (Protokoll-Gruppe). Das Prinzip des Hepcon HMS® Gerätes stützt sich auf die Bestimmung der Vollblut-Heparinkonzentration mittels Heparin/Protamin Titration. Diese Ergebnisse wurden mit dem aktuellen Goldstandard, der Bestimmung der anti Xa Aktivität im Plasma, verglichen.

Methoden: 33 Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass Operation unterziehen mußten wurden durch Randomisierung auf die beiden Gruppen verteilt. Die Protokoll-Gruppe erhielt einen initialen Heparinbolus von 300 IE / kg KG und zusätzliches Heparin nach einem festen Schema alle 40 Minuten. Die Protaminmenge zur Antagonisierung entsprach der initialen Heparinmenge. Bei der Hepcon-Gruppe richtete sich der initiale Heparinbolus nach dem Heparin dose-response Test. Zusätzliches Heparin wurde nur verabreicht, wenn die Vollblut-Heparinkonzentration unter einen individuell ermittelten Referenzwert sank. Ebenso wurde die benötigte Protaminmenge entsprechend der residuellen Vollblut-Heparinkonzentration kalkuliert. Protokolliert wurde der postoperative Blutverlust in festen Zeitintervallen bis zu 24 Stunden nach dem Eingriff, der Transfusionsbedarf, Gerinnungsparameter wie Thrombozytenzahl, PTT, TZ, Quick, AT 3, Reptilasezeit, D-Dimere und Fibrinogen.

Ergebnisse: Der postoperative Blutverlust lag in der Protokoll-Gruppe mit 740 vs. 509 ml geringfügig höher als in der Hepcon-Gruppe (p 0,04). Eine Senkung des Transfusionsbedarfs durch den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes wurde nicht beobachtet. Bezüglich der Gerinnungsparameter zeigten sich Anzeichen einer gesteigerten Fibrinolyse in der Hepcon-Gruppe. Die Messung der Vollblut-Heparinkonzentration mittels Heparin/Protamin Titration stimmte nicht mit der anti Xa Aktivität im Plasma überein.

Fazit: Da durch den Einsatz des Hepcon HMS® Gerätes der Bedarf an heterologen Blutprodukten nicht gesenkt werden kann, ist ein routinemäßiger Einsatz bei unseren Patienten nicht zwingend indiziert.

6 Literaturverzeichnis

- [1] **Akl BF, Vargas GM, Neal J et al.** Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980 Jan; 79 (1): 97-102
- [2] **Babka R, Colby C, El-Etr A et al.** Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977 May; 73 (5): 780-2
- [3] **Becker RC, Corrao JM, Bovill EG et al.** Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990 Jun; 119 (6): 1254-61
- [4] **Beholz S, Grubitzsch H, Bergmann B et al.** Hemostasis management by use of Hepcon/HMS™: Increased bleeding without increased need for blood transfusion. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 322-327
- [5] **Bland JM, Altman DG.** Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10
- [6] **Blauhut B, Gross C, Necek S et al.** Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 958-67
- [7] **Boldt J, Schindler E, Osmer CH et al.** Influence of different anticoagulation regimens on platelet function during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994; 73: 639-44
- [8] **Brack MJ, More RS, Hubner PJ et al.** The effect of low dose nitroglycerin on plasma heparin concentrations and activated partial thromboplastin times. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993 Feb; 4 (1): 183-6
- [9] **Bull BS, Korpmann RA, Huse WM et al.** Heparin therapy during extracorporeal circulation: I – problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:674-684
- [10] **Bull BS, Korpmann RA, Huse WM et al.** Heparin therapy during extracorporeal circulation: II – the use of a dose-response curve to individualise heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 685-690
- [11] **Carr ME Jr, Carr SL.** At high heparin concentrations, protamine concentrations which reverse heparin anticoagulant effects are insufficient to reverse heparin anti-platelet effects. *Thromb Res* 1994 Sep 15; 75 (6): 617-30
- [12] **Cohen EJ, Camerlengo LJ, Dearing JP.** Activated clotting times and cardiopulmonary bypass I: The effect of hemodilution and hypothermia upon activated clotting time. *J Extracorporeal Tech* 1980; 12:S 139-141

- [13] **Culliford AT, Gitel SN, Starr N et al.** Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1981; 193: 105-11
- [14] **Davies GC, Sobel M, Salzman EW et al.** Elevated plasma fibrinopeptide A and thromboxane B2 levels during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1980; 61: 808-14
- [15] **Despotis DJ, Joist JH, Hogue CW et al.** The impact of heparin concentration and activated clotting time Monitoring on blood conservation – A prospective, randomised evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 46-45
- [16] **Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT.** The effect of an intraoperative transfusion algorithm on physician transfusion behaviour in cardiac surgery. *Transfusion* 1994; 34: 290-6
- [17] **Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW et al.** More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemostasis* 1996; 76: 902-8
- [18] **Despotis GJ, Joist JH, Joiner-Maier D et al.** Effect of aprotinin on activated clotting time, whole blood and plasma heparin measurements. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 106-111
- [19] **Despotis GJ, Santoro SA, Kater KM et al.** Prospective evaluation and clinical utility of on-site coagulation monitoring in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovas Surg* 1994; 107: 271-9
- [20] **Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E et al.** Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 271-9
- [21] **Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH et al.** Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1076-1082
- [22] **Dietrich W, Spannagl M, Schramm W et al.** The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Oct; 102 (4): 505-14
- [23] **Gelb AB, Roth RI, Levin J et al.** Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass. Lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99
- [24] **Gravlee GP, Angert KC, Tucker WY et al.** Early anticoagulation peak and rapid distribution after intravenous heparin. *Anesthesiology* 1988; 68: 126-9
- [25] **Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK et al.** Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass – A comparison of techniques with measurement

- of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 518-527
- [26] **Gravlee GP, Rogers AT, Dudas LM et al.** Heparin Management Protocol for Cardiopulmonary Bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. *Anesthesiology* 1992; 76: 393-401
- [27] **Griffith LD, Billman GF, Daily PO et al.** Apparent coagulopathy caused by infusion of shed mediastinal blood and its prevention by washing of the infusate. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 400
- [28] **Guggenmoos-Holzmann I, Wernecke KD.** (1995) Medizinische Statistik. *Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin Wien*
- [29] **Hardy JF, Belisle S, Robitaille D et al.** Cardiopulmonary bypass, myocardial management, and support techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:154-161
- [30] **Harker L, Malpass TW, Branson HE et al.** Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective α -granule release. *Blood* 1980; 56: 824
- [31] **Hashimoto K, Sasaki T, Hachiya T et al.** Real time measurement of heparin concentration during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 645-651
- [32] **Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T et al.** Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg* 1994 Sep; 58 (3): 799-804; discussion 804-5
- [33] **Hattersley PG.** Progress report: The activated coagulation time of whole blood (ACT). *Am J Clin Pathol* 1976; 69: 685-689
- [34] **Hattersley PJ.** Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 196: 436, 1966
- [35] **Havel M, Teufelsbauer H, Knöbl P et al.** Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 968-972
- [36] **Horkay F, Martin P, Rajah SM, Walker DR.** Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 822-26
- [37] **Horror JC, Hlavacek J, Strong et al.** Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 70
- [38] **Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW.** Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:36-45
- [39] **John LCH, Rees GM, Kovacs IB et al.** Reduction of heparin binding to and inhibition of platelets by aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 652-58
- [40] **Kalter RD, Saul CM, Wetstein L et al.** Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 427-35

- [41] **Kesteven PJ, Pasaoglu I, Williams BT et al.** Significance of the whole blood activated clotting time in cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 85-9
- [42] **Khuri SF, Valer CR, Loscalzo J et al.** Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-14
- [1] **Khuri SF, Wolfe JA, Josa M et al.** Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104 (1): 94-107
- [44] **Knobl PN, Zilla P, Fasol R et al.** The protein C system in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 Oct; 94 (4): 600-5
- [45] **Kockum C.** Radioimmunoassay of fibrinopeptide A – clinical applications. *Thromb Res* 1976; 8: 225-36
- [46] **Metz S, Keats AS.** Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 440-444
- [47] **Muriithi E, Belcher PR, Rao JN et al.** The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 538-43
- [48] **Nossel JL, Yudelman I, Canfield RE et al.** Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest* 1974; 54: 43-53
- [49] **Reuter HD** (1994) Mittel zur Behandlung von Anämien, Hämostasestörungen und Fließeigenschaften, Blutersatz. In: *Estler CJ (Hrsg) Pharmakologie und Toxikologie (Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler, 4., vollständig neu bearbeitete Auflage)* . Schattauer, Stuttgart New York
- [50] **Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP et al.** Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeated open-heart surgery. *Lancet* 1987; 1: 1289-91
- [51] **Shigeta O, Kojima H, Hiramatsu Y et al.** Low-dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 354-60
- [52] **Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M.** Reports of investigation – Heparin and protamine titration do not improve Hemostasis in cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1998; 45: 10-18
- [53] **Slaughter TF, LeBleu TH, Douglas JM Jr et al.** Characterisation of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. *Anaesthesiology* 1994 Mar; 80 (30): 520-6
- [54] **Stenbjerg S, Berg E, Albrechtsen OK.** Evaluation of the activated whole blood clotting time (ACT) in vitro. *Scand J Haematol* 23: 239-244, 1979

- [55] **Teien AN, Lie M, Abilgaard U.** Assay og heparin in plasma using a chromogenic substrate for activated factor X. *Thromb Res* 1976; 8: 413-6
- [56] **Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M et al.** Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: Evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Hemost* 1992; 68 (3): 250-52
- [57] **Thomas SJ, Gitel SN, Starr PD et al.** Activated clotting time and Heparin levels during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1980; 53 (3): 115
- [58] **Upchurch GR, Valeri CR, Khuri SF et al.** Effect of heparin on fibrinolytic activity and platelet function in vivo. *Am J Physiol* 1996 Aug; 271 (2 Pt 2): H528-34
- [59] **Urban MK, Gordan M, Farrell DT et al.** The management of anti-coagulation during cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 1991; 75: A437
- [60] **Valeri CR, Cassidy G, Khuri S et al.** Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175
- [61] **van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP et al.** Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640
- [62] **Verska JJ.** Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1977 Aug; 24 (2): 170-3
- [63] **Wang JS, Lin CY, Hung WT et al.** In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 Oct; 104 (4): 1135-40
- [64] **Woodman RC, Harker LA.** Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass (Review) *Blood* 1990 Nov; 76: 1680-1697
- [65] **Woodman RC, Harker LA.** Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass (Review article). *Blood* 1990; 76 (9): 1680-97
- [66] **Young JA, Kisker CT, Doty DB.** Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978 Sep; 26 (3): 231-40
- [67] **Zilla P, Fasol R, Groscurth P et al.** Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379

7 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: ACT nach Gruppen getrennt.</i>	28
<i>Abbildung 2: Vollblut-Heparinkonzentrationen nach Gruppen getrennt</i>	29
<i>Abbildung 3: Plasma-Heparinkonzentration nach Gruppen getrennt</i>	30
<i>Abbildung 4: Postoperativer Blutverlust in den einzelnen Zeitintervallen</i>	31
<i>Abbildung 5: Verlauf von Hkt-korrigierter Vollblut- und Plasma-Heparinkonzentration</i>	34
<i>Abbildung 6: Korrelation zwischen Plasma-Heparinkonzentration (Labor) und Hämatokrit-korrigierter Vollblut- Heparinkonzentration (Hepcon)</i>	34
<i>Abbildung 7: Residuenartige Darstellung nach Bland und Altman:</i>	35
<i>Abbildung 8: Zusammenhang von ACT und Plasma-Heparinkonzentration</i>	36
<i>Abbildung 9: Thrombozyten</i>	37
<i>Abbildung 10: Partielle Thromboplastinzeit (PTT)</i>	38
<i>Abbildung 11: Verlauf der Thrombinzeit (TZ)</i>	39
<i>Abbildung 12: Thromboplastinzeit nach Quick</i>	40
<i>Abbildung 13: Antithrombin 3 (AT 3)</i>	41
<i>Abbildung 14: Fibrinspaltprodukte (D-Dimere)</i>	42
<i>Abbildung 15: Reptilasezeit (Batroxobinzeit)</i>	43
<i>Abbildung 16: Fibrinogenkonzentration</i>	44

8 Anhang

8.1 Gerinnungstests

8.1.1 Quick

Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe einer Mischung aus Thromboplastin, Phospholipiden und Calcium. Benutztes Reagenz: Innovin®, enthält rekombinantes humanes Gewebsthromboplastin; ISI (international Sensivity Index) um 0,95 (chargenabhängig)

8.1.2 PTT

Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Inkunation mit einem Oberflächenaktivator und einem Phospholipid (2partielles Thromboplastin“) und anschließender Zugabe von Calcium. Benutztes Reagenz: Pathrombin SL®, enthält Siliciumoxid als Oberflächenaktivator

8.1.3 Thrombinzeit

Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe von Thrombin. Benutztes Reagenz BC-Thrombin-Reagenz

8.1.4 Fibrinogen

Methode nach Clauss: Bestimmung der Gerinnungszeit von Citratplasma nach Zugabe von Thrombin. Benutztes Reagenz: Multifibren

8.1.5 D-Dimere

Mit monoklonalen Antikörpern beladene Polystyrolpartikel bilden Agglutinate mit den im Plasma enthaltenen D-Dimeren. Die dadurch entstehende Trübung wird photometrisch gemessen.

8.1.6 Antithrombin III

Das Antithrombin der Probe wird durch Heparin in einen Sofortinhibitor überführt und inaktiviert vorgelegtes Thrombin. Das verbleibende Rest-Thrombin wird in einem kinetischen Test mit einem chromogenen Substrat bestimmt. Die erzielte Extinktionsänderung ist umgekehrt proportional zur AT-Aktivität

8.2 Eppendorfer Lösung (Fa. Fresenius)

1 Liter enthält:

Calciumchlorid-2-hydrat	75,38 mg
Kaliumchlorid	382,05 mg
Glucose-Monohydrat	2,82 g
Mannit	41,025 g
Procainhydrochlorid	897,43 mg
Sorbit	1,154 g
mono-Magnesium-bis-(L-hydrogenasparaginat)-2-hydrat	660,26 mg
Hydroxyethylstärke (512,82 ml Hydroxyethylstärke 12%)	61,54 g

9 Abkürzungsverzeichnis

<i>ACT</i>	activated coagulation time
<i>ACVB</i>	Aortokoronarer Venenbypass
<i>Antag.</i>	Antagonisierung
<i>AT 3</i>	Antithrombin 3
<i>Bez_Konz</i>	Bezugs Heparinkonzentration
<i>BV</i>	Blutvolumen
<i>cm</i>	Zentimeter
<i>cm³</i>	Kubikzentimeter
<i>Diff.</i>	Differenz
<i>dl</i>	Deziliter
<i>ECC</i>	Extrakorporale Zirkulation
<i>EKZ</i>	Erythrozytenkonzentrat
<i>et al.</i>	et aliter
<i>Fa.</i>	Firma
<i>g</i>	Gramm
<i>Gew.</i>	Gewicht
<i>GV</i>	Gesamtvolumen
<i>h</i>	Stunde
<i>HAES</i>	Hydroxyaethylstärke
<i>Hb.</i>	Hämoglobin
<i>HDR</i>	Heparindosisreaktion
<i>Hep.-Konz.</i>	Heparinkonzentration
<i>Hkt.</i>	Hämatokrit
<i>HLM</i>	Herz-Lungen-Maschine
<i>HMS</i>	heparin management system
<i>IE</i>	Internationale Einheiten
<i>IMA</i>	Arteria mammaria interna
<i>kACT</i>	Kaolin aktivierte ACT

<i>kardiopl.</i>	kardioplegisch
<i>kg</i>	Kilogramm
<i>KG</i>	Körpergewicht
<i>KGR</i>	Körpergröße
<i>KIE</i>	Kallikrein Inaktivator Einheiten
<i>mg</i>	Milligramm
<i>min</i>	Minuten
<i>Mio.</i>	Million
<i>Mittelw.</i>	Mittelwert
<i>ml</i>	Milliliter
<i>n.s.</i>	nicht signifikant
<i>nl</i>	Nanoliter
<i>Nr.</i>	Nummer
<i>OP</i>	Operation
<i>PH</i>	Primingheparin
<i>Pl.</i>	Plasma
<i>Prot.</i>	Protamin
<i>PT</i>	Prothrombinzeit
<i>PTT</i>	partielle Thromboplastinzeit
<i>PV</i>	Primingvolumen
<i>sek.</i>	Sekunden
<i>TZ</i>	Thrombinzeit
<i>VB</i>	Vollblut
<i>Verl.</i>	Verlegung
<i>vs.</i>	versus
<i>z. B.</i>	zum Beispiel

10 Danksagung

Nach Vollendung der Arbeit möchte ich mich gerne bei den Personen bedanken, die wesentlich zum Gelingen des Projektes beigetragen haben. An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Pokar, durch dessen Initiative diese Untersuchung erst in Angriff genommen wurde. Ohne seine Hilfe bei Problemen der praktischen Durchführung und der Auswertung der Daten, wäre diese Arbeit nie zu Stande gekommen.

Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. H.-M. Stubbe, der, bis zur Zeit seines Ausscheidens aus der Klinik, als Betreuer mit praktischer Hilfe stets zur Seite stand und bei organisatorischen Problemen eine große Stütze war.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Gerinnungslabors des UKE für die freundliche Zusammenarbeit danken, allen voran Herrn Dr. Marx, Fr. Dr. B. Eiffrig, sowie Frau Spath, die ihre Arbeitszeit der Auswertung der Gerinnungsuntersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Auch der Firma Medtronic HemoTec Inc. bin ich für die unkomplizierte Bereitstellung des Hepcon HMS® Gerätes zu Dank verpflichtet.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei folgenden Personen für die gute Zusammenarbeit, sowie inhaltliche Ratschläge:

- § Den Mitarbeitern der damaligen Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des UKE
- § Den Mitarbeitern der damaligen Abteilung für Anästhesie des UKE
- § Den Kardiotechnikern
- § Herrn Dr. Schoder vom Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin (IMDM) des UKE

Insbesondere gilt mein Dank meiner Frau Kathleen, sowie meinem Sohn Lukas, ohne deren Verständnis diese Arbeit nicht durchführbar gewesen wäre. Es erfordert ein hohes Maß an Geduld und Toleranz, über einen so langen Zeitraum die Reduzierung der gemeinsamen Freizeit mit Verständnis und Humor zu akzeptieren.

