**UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. med. E. Sebastian Debus

# Validierung von Polyphosphat als wirksames Hämostyptikum im Vergleich zu kaolinbeschichteter *QuickClot® Combat Gauze®* bei arterieller Blutung am Schockmodell

**Dissertation**

zum Erwerb des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von Catharina C. Gäth
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der**
**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**
**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Florian Langer**

**Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: Prof. Dr. Sabine Helena Wipper**

## Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| **1** | **Einleitung** | **1** |
| **1.1** | **Folgen von Blutverlust** | **2** |
| **1.2** | **Natürliche Hämostase** | **3** |
| 1.2.1 | Primäre Blutstillung | 4 |
| 1.2.2 | Sekundäre Blutstillung | 4 |
| **1.3** | **Blutstillung – Hämostyptika** | **6** |
| 1.3.1 | Faktor-Konzentratoren | 7 |
| 1.3.2 | Mukoadhesive Substanzen | 7 |
| 1.3.3 | Prokoagulantien | 8 |
| 1.3.4 | Andere Methoden der Blutstillung | 8 |
| 1.3.5 | Das ideale Hämostyptikum | 9 |
| **1.4** | **Ziel der Arbeit** | **10** |
| **2** | **Material und Methoden** | **11** |
| **2.1** | **Versuchskonzept** | **11** |
| **2.2** | **Tierexperimentelle Voraussetzungen** | **12** |
| **2.3** | **Hämostyptika** | **12** |
| 2.3.1 | Polyphosphat | 12 |
| 2.3.1.1 | Wirkmechanismus | 12 |
| 2.3.1.2 | Präparateigenschaften | 14 |
| 2.3.1.3 | Anwendung | 15 |
| 2.3.2 | *QuickClot® Combat Gauze®* | 15 |
| 2.3.2.1 | Wirkmechanismus | 15 |
| 2.3.2.2 | Präparateigenschaften | 16 |
| 2.3.2.3 | Anwendung | 17 |
| **2.4** | **Fluoreszenz-markierte Mikrosphären** | **17** |
| **2.5** | **Transit Time Flow Measurement Methode** | **18** |
| **2.6** | **Das Versuchstiermodell** | **19** |
| 2.6.1 | Narkoseverfahren | 19 |
| 2.6.2 | Chirurgische Maßnahmen und hämodynamische Überwachung | 21 |
| **2.7** | **Versuchsprotokoll** | **25** |
| 2.7.1 | Stabilisierung und Baseline-Messung | 26 |
| 2.7.2 | Intervention und Applikation | 26 |
| 2.7.3 | Return to Baseline | 29 |
| 2.7.4 | Nachbeobachtungszeit | 30 |
| 2.7.5 | Euthanasie und Organentnahme | 30 |
| 2.7.6 | Mikrosphären | 30 |
| 2.7.6.1 | Applikation der Mikrosphären | 30 |
| 2.7.6.2 | Vorbereitung der Organe | 31 |
| 2.7.6.3 | Vorbereitung der chemischen Lösungen | 32 |
| 2.7.6.4 | Auflösungen und Extraktion der Mikrosphären | 32 |
| 2.7.6.5 | Filtration und Spülung | 32 |
| 2.7.6.6 | Extraktion des Farbstoffes | 32 |
| 2.7.6.7 | Referenzproben | 33 |
| **2.8** | **Statistische Methoden** | **34** |

**3 Ergebnis ... 35**
**3.1 Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit der Hämostyptika ... 36**
3.1.1 Mortalität ... 36
3.1.2 Überlebenszeit ... 36
3.1.3 Blutdruck bei Versagen ... 37
3.1.4 Überlebenszeit analysiert nach Produkt und Ausgangsblutdruck ... 40
3.1.5 Blutverlust ... 41
3.1.6 Reapplikation der Hämostyptika ... 44
3.1.7 Flussgeschwindigkeit der A. femoralis ... 44
3.1.8 Post-interventionelle Volumengabe ... 48
3.1.9 Post-interventionelle Katecholamingabe ... 49
**3.2 Hämodynamik ... 50**
3.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck ... 51
3.2.2 Systolischer Blutdruck ... 53
3.2.3 Diastolischer Blutdruck ... 56
3.2.4 Herzfrequenz ... 56
3.2.5 Herzzeitvolumen ... 58
**3.3 Blut und Gerinnung ... 61**
3.3.1 Hämoglobin ... 62
3.3.2 Hämatokrit ... 62
3.3.3 Fibrinogen ... 63
3.3.4 Thrombozyten ... 63
**3.4 Organdurchblutung: Auswertung der Fluoreszenz-markierten Mikrosphären ... 64**
3.4.1 Durchblutung der Leber ... 64
3.4.2 Durchblutung der linken Niere ... 66
3.4.3 Durchblutung der rechten Niere ... 68
3.4.4 Durchblutung des Rückenmarks ... 70

**4 Diskussion ... 72**
**4.1 Relevanz und Problematik ... 72**
**4.2 QCCG und PolyP in der Anwendung ... 74**
4.2.1 Erkenntnisse aus klinischen Studien ... 74
4.2.2 Erkenntnisse aus tierexperimenteller Forschung ... 76
**4.3 Polyphosphat und *QuickClot® Combat Gauze®* im Vergleich ... 79**
4.3.1 Präparatwirkung ... 79
4.3.2 TTFM ... 82
4.3.3 Stabilisierung der Hämodynamik post-interventionell ... 83
4.3.4 Hämodynamik ... 83
4.3.5 Organdurchblutung – Auswertung der Mikrosphären ... 84
4.3.6 Blut und Gerinnung ... 85
**4.4 Limitationen ... 86**
**4.5 Ausblick und Notwendigkeiten ... 87**

**5 Fazit ... 88**

**6 Zusammenfassung ... 89**

**7 Summary ... 90**

**8 Abkürzungsverzeichnis ... 91**

9 Literaturverzeichnis..... 93

10 Abbildungsverzeichnis..... 101

11 Danksagung..... 102

12 Curriculum Vitae..... 103

13 Eidesstattliche Erklärung..... 104

## ANHANG

A. Grundlagen und Geschichte - Leitlinien TCCC..... I

B. Das Tourniquet ..... II

C. Präparatübersicht..... III

D. Evaluationsmodelle bereits durchgeführter Studien..... V

E. Ergänzung zum Ergebnisteil ..... VI
- a. Effekt des Schocks auf die Wirkung des Hämostyptikums..... VI
- b. Blutdruck am Messpunkt T4 aller überlebenden Tiere ..... VII
- c. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)..... VII
- d. Zentralvenöser Druck (ZVD)..... IX
- e. Thrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit..... X
- f. pH-Wert..... XI
- g. Laktatkonzentration..... XI

# 1 Einleitung

Unstillbare Blutungen und der damit verbundene Verblutungstod sind heute die häufigste Todesursache auf dem Gefechtsfeld (Midwinter and Woolley, 2011). Auch in der zivilen Medizin stellen traumatische Verletzungen bis zum 40. Lebensjahr, die häufigste Todesursache dar (Lier et al., 2008). An diesen Verletzungen versterben 30-40 % der Patienten in der prähospitalen Phase, also noch vor Erreichen des Krankenhauses (Smith et al., 2013). Die Unterbindung des Verblutungstodes und so die Reduktion von Blutverlust ist eines der obersten Ziele in der Notfallversorgung. In der therapeutischen Versorgungskette von traumatischen Blutungen stehen in der initialen Phase die Blutungskontrolle, Wiederbelebung und hämodynamische Stabilisierung durch eine zügige Versorgung im Vordergrund (Kauvar et al., 2006, Gegel et al., 2012).

Mit der Anwendung von Verbandsmaterialien, Tourniquets (TQ) und Hämostyptika kann eine Kontrolle externer Blutungen gewährleistet werden (Kulla, 2019). Eine essenziell wichtige Rolle bei der Blutstillung, zur Minimierung von Blutverlust, spielen Hämostyptika, lokal blutgerinnungsfördernde Präparate (Lier et al., 2008). Es besteht die Notwendigkeit suffiziente und effiziente Blutstillungsmaßnahmen in Form von Hämostyptika zu entwickeln und zu etablieren, welche den Idealkriterien eines Hämostyptikums (siehe 1.3.5), mit besonderem Schwerpunkt auf schneller Wirkung, leichter Anwendbarkeit sowie Bioresorbierbarkeit und Biodegradierbarkeit entsprechen.

Zur Einführung in die Thematik werden fortfahrend die Folgen des Blutverlustes erläutert sowie Hämostyptika als Präparate zur Unterstützung der Blutstillung thematisiert. Der sich anschließende Teil zu Material und Methoden widmet sich der detaillierten Betrachtung der Versuchspräparte *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG) und Polyphohsphat (PolyP). Zudem werden die Messmethoden, das Versuchstiermodell, die Präparation und der Versuchsaufbau erläutert. Im Ergebnisteil werden erhobene Parameter in Form einer statistischen Auswertung dargestellt. Darauf aufbauend werden in der Diskussion die Ergebnisse bewertet und die Präparate miteinander verglichen. Ein kurzer Ausblick auf zukünftige Forschungsschwerpunkte und ein Fazit beschließen die Arbeit.

## 1.1 Folgen von Blutverlust

Das individuelle Blutvolumen beträgt 6-8 % des Körpergewichtes. Das Blut setzt sich aus zellulären und plasmatischen Anteilen zusammen. Mit der Distribution von Sauerstoff, Nährstoffen und Hormonen erfüllt es eine essenzielle Transport- und Kommunikationsfunktion und ist für das Überleben des menschlichen Körpers notwendig. Zusätzlich fungiert Blut als Abwehrsystem, indem unter anderem Leukozyten und Antikörper direkt gegen Pathogene eingesetzt werden.

Durch starken Blutverlust kommt es zum hämorrhagisch - hypovolämischen Schock. Dieser ist die Folge von Flüssigkeitsverlust, welcher den Zustand des Kreislaufversagens aufgrund von Volumenmangel bezeichnet (Herold Gerd, 2018). Die Reaktion des Organismus auf akuten, starken Blutverlust kann sich individuell unterscheiden und ist bei starker Ausprägung mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Hickman et al., 2018). Im Folgenden werden die Kompensationsmechanismen des Körpers, um die Blutversorgung lebenswichtiger Organe aufrechtzuerhalten, beschrieben.

Bei einem 25-30 prozentigen (ca. 1,25-1,5 Liter) Verlust des Gesamtblutvolumens kommt es bedingt durch Hypovolämie und verringerte Erythrozytenkonzentration zu hämodynamisch relevanten Veränderungen (Striebel, 2020). Die Vorlast des Herzens wird reduziert. Dies führt zu einem verminderten Herz-Zeit-Volumen und in der Folge zur Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems. Die dabei ausgeschütteten Katecholamine bewirken eine Tachykardie, Tachypnoe und periphere Vasokonstriktion, welche durch Umverteilung des Blutvolumens in den intervasalen Raum eine Zentralisation hervorrufen (Kauvar et al., 2006). Diese hämodynamischen Veränderungen finden bereits innerhalb der ersten Stunde des hämorrhagischen Schocks statt (Nolan and Pullinger, 2014).

Auch größere Gewebsverletzungen an Extremitäten sind mit früher kardiovaskulärer Dekompensation assoziiert. Durch den Blutverlust und durch zusätzliche Ödembildung kommt es im gesamten Organismus zur Volumenumverteilung. Dies führt, die Hypovolämie noch verstärkend, zum Verlust von weiteren 20-30 Prozent des Plasmavolumens (Nolan and Pullinger, 2014).
Durch den Verlust und die Umverteilung des Transportmediums zur Sauerstoffversorgung der Zellen kommt es zur Minderperfusion von Gewebe und Organen. Dies hat Hypoxie und anaerobe Zellatmung zur Folge, welche durch Laktatproduktion zu einer metabolischen Azidose führt (Smith et al., 2013, Kauvar et al., 2006, Schreiber and Neveleff, 2011).

Eine Reduktion von 50-100 Prozent (37-70 ml/kg KG innerhalb von 24 h) des Blutvolumens führt zum schwerwiegenden Verlust von Gerinnungsfaktoren (Striebel, 2020) und damit zur Verschlechterung der Blutgerinnung. Zusätzlich wird durch die Störung der Mikrozirkulation das intravasale Gerinnungssystem aktiviert. Es kommt zur Verbrauchskoagulopathie, welche mit der Bildung von Mikrothromben und einer verstärkten Störung der Mikrozirkulation einher geht. Außerdem wird durch den Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren deren Verfügbarkeit verringert und es kommt zu einer weiteren Verschlechterung der Blutgerinnung (Genzwürker, 2013).
Das Ausmaß der Koagulopathie ist direkt proportional zur Schwere der Verletzung, Menge des Transfusionsvolumens und zum hämorrhagischen Schock (Kauvar et al., 2006). In 25 Prozent der Fälle entwickeln schwerverletzte Traumapatienten eine Koagulopathie innerhalb der ersten Stunden (Khoshmohabat et al., 2016).
Neben Azidose und Koagulopathie kommt es auch durch Hypothermie zur Verringerung der Aktivität von Gerinnungsfaktoren. Man spricht von der letalen Triade (Khan and Mujahid, 2019). Das Basendefizit bei Laktatazidose kann als Prädiktor für eine Koagulopathie und ein Multiorganversagen herangezogen werden (Kauvar et al., 2006, Lier et al., 2008).

Durch massiven Blutverlust kommt es zur frühen Mortalität. Der Patient verstirbt bei unstillbarer Blutung meist in den ersten Stunden. Aber auch eine spätere Morbidität und Mortalität sind möglich. Schwere Verletzungen, wie zum Beispiel Extremitätentraumata mit arterieller Verletzung und frühe Hypotension sind Marker für späte Mortalität (Kauvar et al., 2006).

Weitere Folgen von hämorrhagischem Schock sind neben Multiorganversagen auch die erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit der Folge einer Sepsis (Hinck, 2011, Kauvar et al., 2006). Bei systemischer Entzündungsreaktion auf die Verletzung kann die Ödembildung und somit der Flüssigkeitsverlust weiter zunehmen (Nolan and Pullinger, 2014).

## 1.2 Natürliche Hämostase

Hämostase bezeichnet die Prozesse der Blutstillung und Blutgerinnung. Die Blutgerinnung ist essentiell, um bei Verletzungen des Gefäßsystems den Blutverlust so schnell wie möglich durch die Aktivierung körpereigener Enzyme und Mechanismen zu verhindern (Löffler/Petrides, 2014b, Khoshmohabat et al., 2016) und um besonders die Transport- und Kommunikationsfunktion des Blutes aufrecht zu erhalten (Papae et al., 2014). Die Komponenten der körpereigenen Blutstillung, wie Thrombozyten, Plasmaproteine (Gerinnungsfaktoren) und Calcium befinden sich in inaktiver Form im zirkulierenden Blut (Löffler/Petrides, 2014b). Im Folgenden wird der physiologische Ablauf der Blutgerinnung näher erläutert.

### 1.2.1 Primäre Blutstillung

Primäre Blutstillung oder auch zelluläre Hämostase bezeichnet die Bildung eines instabilen Plättchen-Thrombus (weißer Thrombus) sowie die Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes. Die physiologische Lokalisation der Thrombozyten, die hydrodynamische Margination endothelnah am Außenrand des Blutflusses innerhalb des Gefäßsystems, trägt wesentlich zur schnellen Blutstillung bei. Bei einem Endothelschaden werden subendotheliale Proteine wie Kollagen, Fibronektin und Laminin exponiert. Diese werden von Thrombozyten durch räumliche Nähe erkannt und gehen eine Verbindung ein, welche durch den von Willebrand Faktor (vWF) stabilisiert wird. Thrombozyten besitzen einen vWF Rezeptor (GP Ib/ XI), welcher bei Kontakt mit dem vWF zur Thrombozytenadhäsion führt. Durch die verletzungsbedingte Freisetzung von ADP wird die Adhäsion der Thrombozyten verstärkt.

Aktivierte Thrombozyten schütten zusätzlich Katecholmine, Serotonin sowie Thromboxan A2 aus, welche eine Vasokonstriktion der glatten Gefäßmuskulatur sowie eine Verminderung der Blutflussgeschwindigkeit bewirken. Zusätzlich werden ADP und ein plättchenaktivierender Faktor ausgeschüttet (Khoshmohabat et al., 2016, Löffler/Petrides, 2014b).
Durch die Verbindung von Glykoprotein IIb/ IIIa (Fibrinogen-Rezeptor) auf den Thrombozyten untereinander kommt es zur Aggregation der Thrombozyten und so zur Ausbildung eines weißen Thrombus (Löffler/Petrides, 2014b).

### 1.2.2 Sekundäre Blutstillung

Um das Thrombozytenaggregat zu verstärken, erfolgen die Ausbildung eines mechanisch stabilen Fibrinnetzes und die Einlagerung von Erythrozyten. Die Bildung des roten Blutthrombus wird als sekundäre oder auch plasmatische Hämostase bezeichnet. In der Aktivierungsphase wird Prothrombin zu Thrombin umgewandelt.
Das Gerinnungssystem besteht aus sich selbst aktivierenden Enzymen, den Serinproteasen.
Faktor X ist das zentrale Enzym der Gerinnungskaskade. Dieses Plasmaprotein bildet in seiner aktiven Form Faktor Xa zusammen mit Faktor Va, Phospholipiden und Calcium, einen Komplex, die Prothrombinase, welcher Prothrombin zu Thrombin aktiviert. Die Aktivierung von Faktor X kann exogen sowie intrinsisch ausgelöst werden.

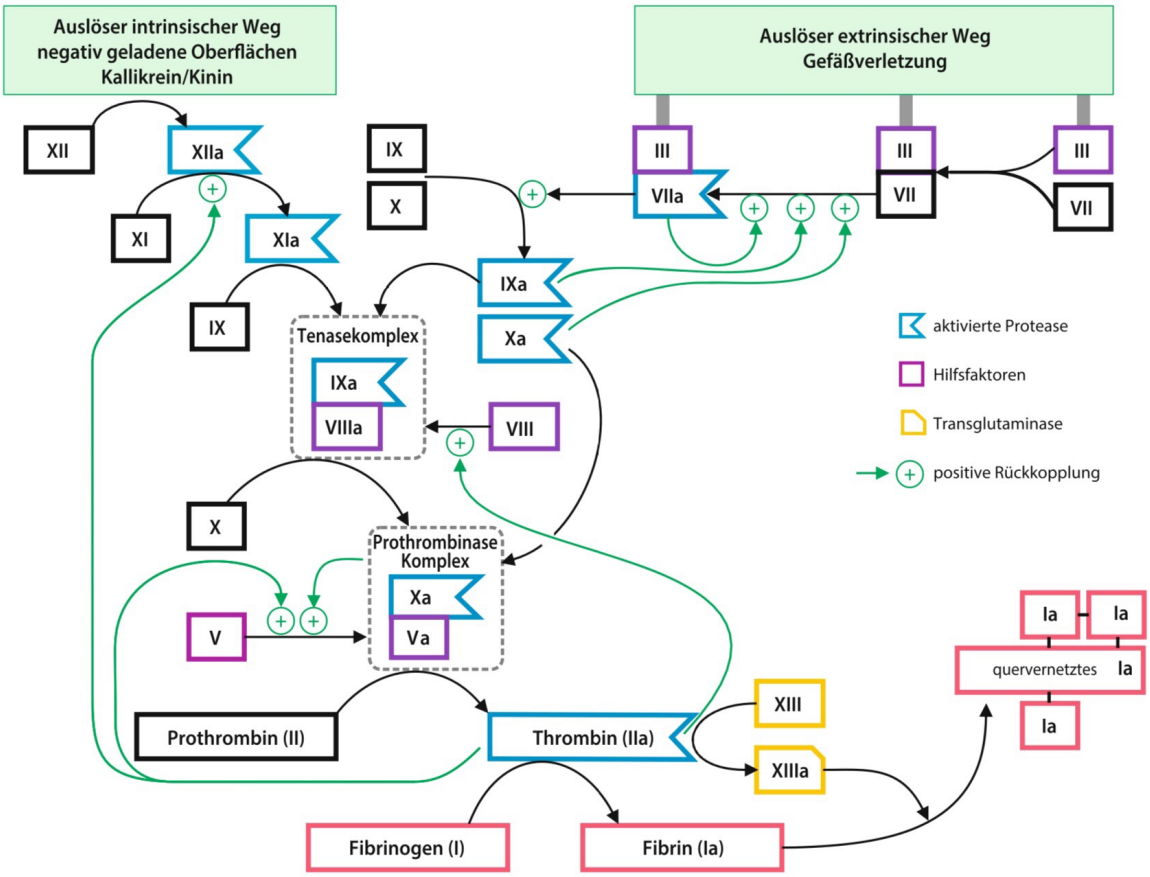



*Abb. 1: Gerinnungskaskade*
Quelle: LÖFFLER/PETRIDES 2014. Schematische Darstellung der Blutgerinnungskaskade (Abb. 69.4). *Biochemie und Pathobiochemie* 9ed.: Springer Verlag Berlin Heidelberg.

Die exogene Aktivierung der Gerinnungskaskade (siehe Abbildung 1, extrinsischer Weg) erfolgt durch die Freisetzung von Gewebsthromboplastin (tissue factor (TF), Faktor III), ein membranständiges Protein, welches bei Gewebeverletzung und Verletzungen der Adventitia von Blutgefäßen, exponiert wird. Der ständig aktivierte und im Blut zirkulierende Faktor VIIa verbindet sich mit TF zu einem Komplex, welcher den Faktor X aktiviert. Auch eine Aktivierung von Faktor IX erfolgt, welcher gemeinsam mit Faktor VIIIa einen Aktivatorkomplex, den sogenannten Tenasekomplex, bildet, der zusätzlich Faktor X aktiviert.

Der endogene Weg der Blutgerinnung (siehe Abbildung 1, intrinsischer Weg) erfolgt über Kontaktaktivierung. Durch Gewebsverletzung kommt es zur Exposition von negativ geladenen Oberflächen, hochmolekularem Kininogen und Kallikrein, welches zur Aktivierung von Faktor XII führt. In der Folge wird durch Faktor XIIa der Faktor XI aktiviert, welcher wiederum zur Modifikation von Faktor IX führt. Mit der Bildung des Tenasekomplexes kommt es zur Aktivierung von Faktor X.

In der Koagulationsphase bewirkt Thrombin die Abspaltung von Peptiden am Fibrinogen, welches so in Fibrinmonomere umgewandelt wird. Diese Fibrinmonomere werden durch nicht

kovalente Bindungen zu einem Fibrinpolymer vernetzt. Faktor XIIIa wird ebenfalls durch Thrombin aktiviert und bewirkt als Transamidase die Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren (Papae et al., 2014). Thrombin kann zusätzlich auch die Faktoren V, VIII und XI aktivieren und führt durch positive Rückkopplung zu einer Verstärkung und Aufrechterhaltung der Gerinnungskaskade.

Die Retraktionsphase dient der Stabilisierung des Blutgerinnsels. Das gebildete Fibrin verbindet sich mit den Thrombozyten durch Anhaftung an deren GP IIb/ IIIa-Rezeptor. Des Weiteren wird durch Thrombin das Aktin-Myosin-System der Thrombozyten aktiviert, welches eine Kontraktion der Thrombozyten und dadurch eine Retraktion und Verfestigung des Thrombus bewirkt.

Für eine funktionierende Blutgerinnung ist es notwendig, dass alle Komponenten, vor allem Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, in ausreichender Menge vorhanden sind. Neben der Blutgerinnung spielt auch das Fibrinolyse-System eine wichtige Rolle – ein stetiges Gleichgewicht beider Systeme ist notwendig, um Blutungen und Thrombosen zu verhindern.

## 1.3 Blutstillung - Hämostyptika

Neben der körpereigenen Hämostase sind im Falle einer traumatischen, akuten Blutung externe Blutstillungsmaßnahmen notwendig. Viele verschiedene Blutstillungsmethoden, wie zum Beispiel TQs und Hämostyptika finden Anwendung in der Notfallmedizin. Die therapeutische, permissive Hypotension ist ein weiterer Baustein in der Hämostase (Nevin and Brohi, 2017).

Die Behandlung starker Blutungen auf dem Gefechtsfeld ist in speziellen Leitlinien mit allgemeiner internationaler Gültigkeit, den Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines, festgelegt (siehe Anhang, Seite I).
Zur Versorgung von Extremitätenblutungen wird die Anwendung von TQs und Hämostyptika durch die TCCC Guideline empfohlen (Informationen zum TQ siehe Anhang, Seite II).

Junctionale Zonen, der Übergang vom Körperstamm zu den Extremitäten, stellen eine besondere Herausforderung bezüglich der Blutstillung dar, da eine suffiziente TQ Anlage hier häufig nicht möglich ist. Die Anwendung von Kompressen, versetzt mit gerinnungsfördernden Substanzen, sogenannte Hämostyptika, kann unter manuellem Druck zu einer Blutstillung führen (Khoshmohabat et al., 2016, Allison, 2019). Hämostyptika finden vor allem Anwendung in der präklinischen Versorgung von Verletzungen mit großem Blutverlust sowohl im militärischen als auch im zivilen Rettungsdienst (Chiara et al., 2018). Hintergrundwissen zu den Produkten und

deren Wirkung ist wichtig zur situationsgerechten und effektiven Anwendung (Chiara et al., 2018). Im Folgenden werden die wichtigsten Präparatgruppen vorgestellt.

### 1.3.1 Faktor-Konzentratoren

Faktor-Konzentratoren wirken schnell nach ihrer Applikation. Die Blutgerinnung wird beschleunigt, indem Faktor-Konzentratoren dem Blut Wasser entziehen und so die Konzentration zellulärer und fester Blutbestandteile lokal erhöhen (Khoshmohabat et al., 2016, Behrens et al., 2014b). Zur suffizienten Wirkung ist ein funktionierendes Gerinnungssystem erforderlich (Stöhr, 2017). Die Daten- und Studienlage zur Anwendung dieser Präparate ist am größten.

Zeolit, ein Aluminosilicat, ist der Wirkstoff dieses Präparats. Es wird als Granulat verwendet (Chiara et al., 2018). Bei Kontakt mit Blut kann es bis zu 40% des Trockengewichtes in Form von Flüssigkeit aufnehmen. Nachteilig sind exotherme Reaktionen, die aufgrund von hohen Hitzeentwicklungen zu starken Verbrennungen im Wundgrund führen können (Stöhr, 2017, Behrens et al., 2014b). Beispielprodukte für Faktor Konzentratoren sind *QuickClot® Advanced Clotting Sponge™* und *WoundStat™*.

### 1.3.2 Mukoadhesive Substanzen

Mukoadhesive Substanzen stellen eine weitere Produktgruppe von Hämostyptika dar. Diese Hämostyptika bestehen aus Chitosan, das heißt Polymere aus modifiziertem deacytiliertem Chitin von Schalentieren. Dies ist ein großes, enzymatisch biodegradierbares Kohlenhydrat.
Chitosan ist positiv geladen und kann mit der negativ geladenen Zelloberfläche von Umgebungsgewebe und Erythrozyten sowie Thrombozyten interagieren (Chiara et al., 2018, Stöhr, 2017, Behrens et al., 2014b). So stellt es durch Verstärkung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation am geschädigten Gewebe eine Blockade des Blutflusses dar (S3-Leitlinie-Polytrauma, 2016). Es entfaltet seine Wirkung unabhängig von Gerinnungsfaktoren (Khoshmohabat et al., 2016). Außerdem scheint es eine lokale Vasokonstriktion zu bewirken (S3-Leitlinie-Polytrauma, 2016). Zusätzlich werden dem Chitosan bakteriostatische Eigenschaften zugeschrieben (Gordy et al., 2011). Die meisten der Präparate sind bereits in der dritten Generation entwickelt, Beispielprodukte sind *HemCon®*, *ChitoGauze®*, *ChitoFlex®*, *Celox™*, *XSTAT®*.

### 1.3.3 Prokoagulantien

Prokoagulantien sind Hämostyptika, die die lokale Anwesenheit von Gerinnungsfaktoren erhöhen und zur direkten Aktivierung der Blutgerinnung führen. Kaolin ist der verwendete Wirkstoff, welcher durch Aktivierung von Faktor XII den intrinsischen Pfad der Blutgerinnung anstößt und zusätzlich zur Aktivierung von Faktor XI führt (Gegel et al., 2012, Behrens et al., 2014b). Es sind keine Hitzeentwicklung oder andere Nebenwirkungen bekannt (Stöhr, 2017). *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG) ist das Mittel der Wahl in dieser Präparat Gruppe. Es ist in den TCCC Guidelines der Goldstandard bei unstillbaren, externen Blutungen (Butler, 2017, Smith et al., 2013).

### 1.3.4 Andere Methoden der Blutstillung

Neben Hämostyptika gibt es weitere Methoden zur Blutstillung. Eine Auswahl möglicher Optionen zur Blutstillung wird im Folgenden genannt.

*Active agents* beinhalten Fibinogen und Thrombin und nehmen so aktiv an der Gerinnungskaskade teil. Adhäsive Hämostyptika haben blutstillende und versiegelnde Eigenschaften. Mechanische Hämostyptika führen zur Plättchenaktivierung, Aggregation und Matrix Formation bei der Verletzung, wofür ein funktionierendes Gerinnungssystem notwendig ist.

*Sealants* sind flüssige Produkte mit niedriger Viskosität, welche einen festen Film an der Oberfläche des Gewebes bilden (Chiara et al., 2018). Des Weiteren gibt es systemisch wirkende Hämostyptika, wie zum Beispiel Fibrinogen, Trockenplasma und Anti-Fibrinolytika, Tranexamsäure, Demopressin und Rekombinanter aktivierter Faktor VII (Hinck, 2011).

Um größeren Blutverlust zu verringern und nach erfolgter Blutstillung erneute Blutungen zu verhindern, wird eine permissive Hypotonie erzeugt. Dies bedeutet, dass der Blutdruck adäquat und ausreichend, aber nicht einem normalen Blutdruck von 120/80 mmHg, entsprechend eingestellt wird (Nevin and Brohi, 2017). Der systolische Blutdruck sollte bei 85 +/- 5 mmHg liegen (Morgan et al., 2019). Dadurch werden die besten Voraussetzungen für eine optimale Gerinnung und einen idealen Gewebeperfusionsdruck, insbesondere zur ausreichenden Versorgung des Gehirns, geschaffen. Anders als bei massiver Flüssigkeitssubstitution, werden keine Verdünnungskoagulopathie oder Hypothermie erzeugt (Nevin and Brohi, 2017).

Schwere Schädelhirntraumata ausgenommen, führt eine kontinuierliche permissive Hypotonie während der ersten Stunde (*Golden Hour*) zur Verringerung von Komplikationen und Mortalität (Morgan et al., 2019).

### 1.3.5 Das ideale Hämostyptikum

Die Qualitätskriterien und Wirkungsweisen von Hämostyptika für den präklinischen Einsatz wurden in verschiedenen Studien untersucht. Das Material des Idealhämostyptikums sollte Granulat, Pulver oder eine Kompresse sein (Boulton et al., 2018). Kompressen können neben der pharmakologischen Wirkung auch durch suffizientes *Woundpacking* mechanisch zu einem Blutungsstopp führen (Bulger et al., 2014). Ein Hämostyptikum sollte wenig Gewicht haben und mindestens 2 Jahre lang haltbar sein. Die Anwendbarkeit sowie die Haltbarkeit sollte unter extremem Temperaturbedingungen von -10 bis 55 °C möglich sein. Auch sollte das Präparat kostengünstig sein (Pusateri et al., 2006). Anwender von Hämostyptika sind medizinisches und nichtmedizinisches Personal sowie auch in militärischer Erster Hilfe ausgebildete Soldaten/-innen, *Ersthelfer Bravo,* die eine grundlegende Versorgung an sich selbst und von Kameraden auf dem Gefechtsfeld unter Extrembedingungen (*Care under fire*) sowie schlechter Witterung durchführen können (Chiara et al., 2018, Antebi et al., 2016, Khoshmohabat et al., 2016, Gordy et al., 2011). So sollte die Anwendbarkeit einfach und ohne Training durch den Verletzten selbst oder durch den/die Partner/-in möglich sein (Eastridge et al., 2012, Pusateri et al., 2006). Nach Entfernung der hygienischen Verpackung sollte das Hämostyptikum ohne Vorbereitung zur fertigen Benutzung zur Verfügung stehen (Pusateri et al., 2006) und die Fähigkeit besitzen, Blutungen von großen Gefäßen, das heißt von Arterien und Venen, innerhalb von 2 Minuten zu stoppen (Boulton et al., 2018, Pusateri et al., 2006). Der schnelle Wirkungseintritt ist besonders im Einsatz unter Gefechtsbedingungen notwendig, da hier die Zeit zur Blutungsbekämpfung und die Kompression der Wunde für einen längeren Zeitraum oft nicht möglich sind (Khoshmohabat et al., 2016). Die Funktionalität des Präparates spielt eine maßgebliche Rolle (Grissom and Fang, 2015). Eine effiziente Wirkung sollte auch bei der Anwendung unter schlechten Wund- und anatomischen Sichtverhältnissen und auf feuchter Oberfläche, („bloodpool“, Ansammlung von Blut in der Wundhöhle) durchgeführt werden können. Auch die Sicherheit und Nebenwirkungen des Präparates sollten betrachtet werden. Bei der Anwendung sollten für den/ die Anwender /-in und den/ die Patient/-in keine Bedenken bestehen und keine Verbrennungen, allergische Reaktionen oder Nekrosen durch das Präparat verursacht werden. Auch eine bakterielle oder virale Transmission durch das Produkt sollte ausgeschlossen sein (Pusateri et al., 2006). Nach wirkungsvoller Anwendung sollte das Hämostyptikum mit Biokompatibilität und Biodegradierbarkeit problemlos aus dem Wundgrund entfernt werden können (Boulton et al., 2018). Eine Übersichtstabelle aller Präparateingeschaften ist im Anhang auf Seite III zu finden.

## 1.4 Ziel der Arbeit

Aktuell sind verschiedene Hämostyptika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen auf dem Markt (siehe 1.3.1 - 1.3.3). Keines dieser Hämostyptika erfüllt jedoch alle Kriterien eines idealen Hämostyptikums (Littlejohn et al., 2015). Die Entwicklung eines Präparates, welches allen Kriterien entspricht, ist notwendig und für die zukünftige Versorgung von stark blutenden Wunden von essenzieller Bedeutung.

Diese Arbeit beschreibt die erstmalige Verwendung eines Polyphosphat-Präparates (PolyP) als Hämostyptikum zur Versorgung arterieller Blutungen am lebenden Organismus. Ziel dieser Arbeit ist es, das bereits auf dem Markt etablierte Hämostyptikum *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG) mit dem Polyphosphat-Präparat (PolyP) (detaillierte Information zu den Präparaten siehe 2.3 Hämostyptika) zu vergleichen.

Die Anwendbarkeit und Wirksamkeit der Hämostyptika wurde am Tiermodell, an 27 Schweinen, bei arterieller Blutung und Volumenmangelschock getestet. Es galt herauszufinden, ob es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Leistungsfähigkeit von PolyP und QCCG gibt. Ziel war es, die Nicht-Unterlegenheit von PolyP gegenüber QCCG nachzuweisen. Hierzu wurden die Überlebensrate, die Überlebenszeit sowie der post-interventionelle Blutverlust unter Berücksichtigung der Hämodynamik analysiert.
Zusätzlich wurden die Hämostase-Fähigkeit, der post-interventionelle Blutverlust, die Hämodynamik, die prä- und post-interventionelle Mikrozirkulation im Rückenmark sowie in Leber und Nieren, zwei parenchymatösen Organen, untersucht.

# 2 Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die Rahmenbedingungen dieser Studie erklärt und beschrieben. Die verwendeten Präparate sowie angewandte Messmethoden werden vorgestellt. Der Versuchsaufbau wird beschrieben.

## 2.1 Das Versuchskonzept

In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Polyphosphat (PolyP) und *QuickClot®Combat Gauze®* (QCCG) zur Blutstillung einer letalen arteriellen Gefäßverletzung am Schweinmodell untersucht. Die Studie erfolgte unter randomisierten und kontrollierten Bedingungen an 27 Schweinen beiderlei Geschlechts und mit einem Gewicht von 60-80 kg. Zur Testung von QCCG und PolyP wurden die Schweine in 2 Gruppen randomisiert. Das Hämostyptikum wurde nach Erzeugung eines Volumenmangelschocks auf eine arterielle Läsion der Arteria femoralis appliziert. Die Untergruppen unterschieden sich in der Methodik zur Steigerung des Blutdrucks nach erfolgter Präparat-Applikation, durch die Gabe von Volumen oder Katecholaminen.

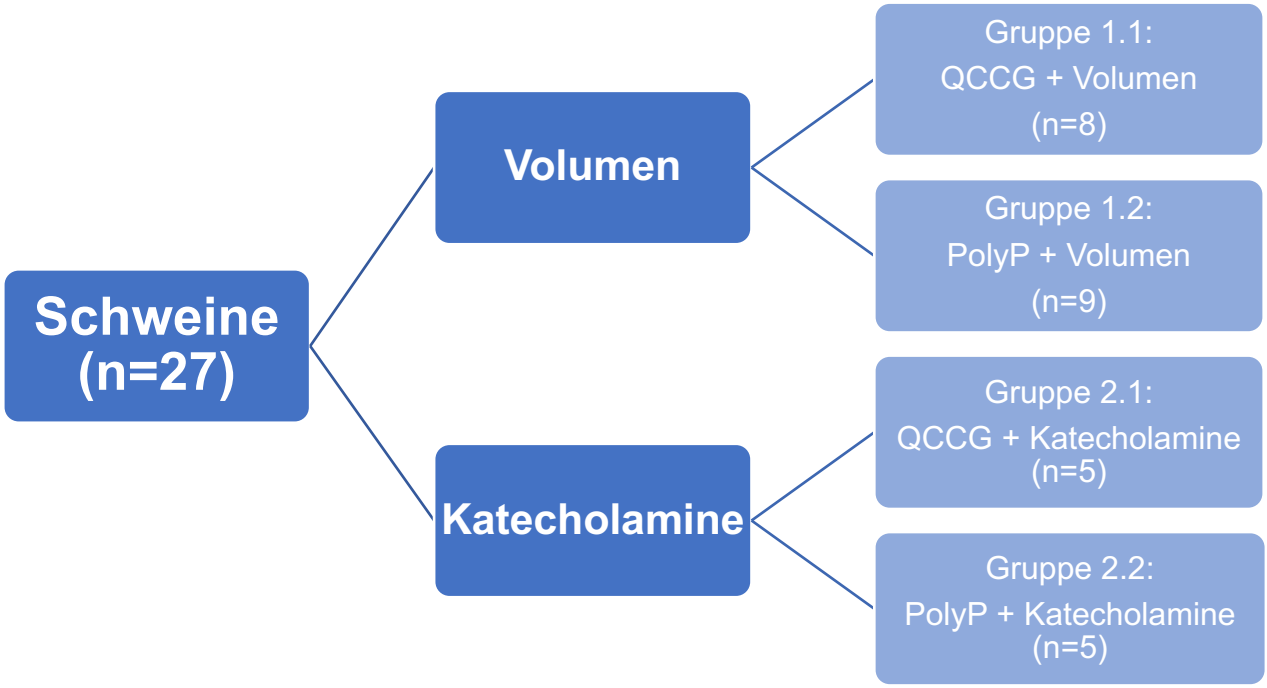



*Abb. 2: Darstellung der Versuchsuntergruppen*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

## 2.2 Tierexperimentelle Voraussetzungen

Die Versuche wurden auf der Grundlage des Tierschutzgesetzes vom 24.07.1972, mit der letzten Änderung am 28.07.2014 (§4, §7 und §8a TierSchG), der Tierschutz-Versuchstierverordnung sowie der Versuchstiermeldeverordnung durchgeführt. Eine Prüfung und Zulassung des Vorhabens erfolgte durch die Tierschutzkommission und Ethikkommission Hamburg. Die Tierversuchsgenehmigungsnummer lautete 112/14. Die Versuche wurden in der Forschungstierhaltung am Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf (UKE HH) durchgeführt. Die von der Fokken Schweinehaltungs KG in Schmalfeld gelieferten deutschen Hausschweine (*Sus scrofa domestica*) wurden zunächst in den Ställen dieser Einrichtung artgerecht untergebracht. Eine tiermedizinische Untersuchung erfolgte durch den Tierarzt der Institution. Die Eingewöhnungs- und Akklimatisierungszeit der Tiere betrug 5-10 Tage vor Beginn der Versuche.

## 2.3 Hämostyptika

Im Folgenden werden die Versuchspräparate Polyphosphat und *QuickClot® Combat Gauze®* vorgestellt. Die individuellen Wirkmechanismen, Präparat-Eigenschaften sowie Anwendung werden erläutert. (Übersichtstabelle mit Präparateigenschaften siehe Anhang Seite IV).

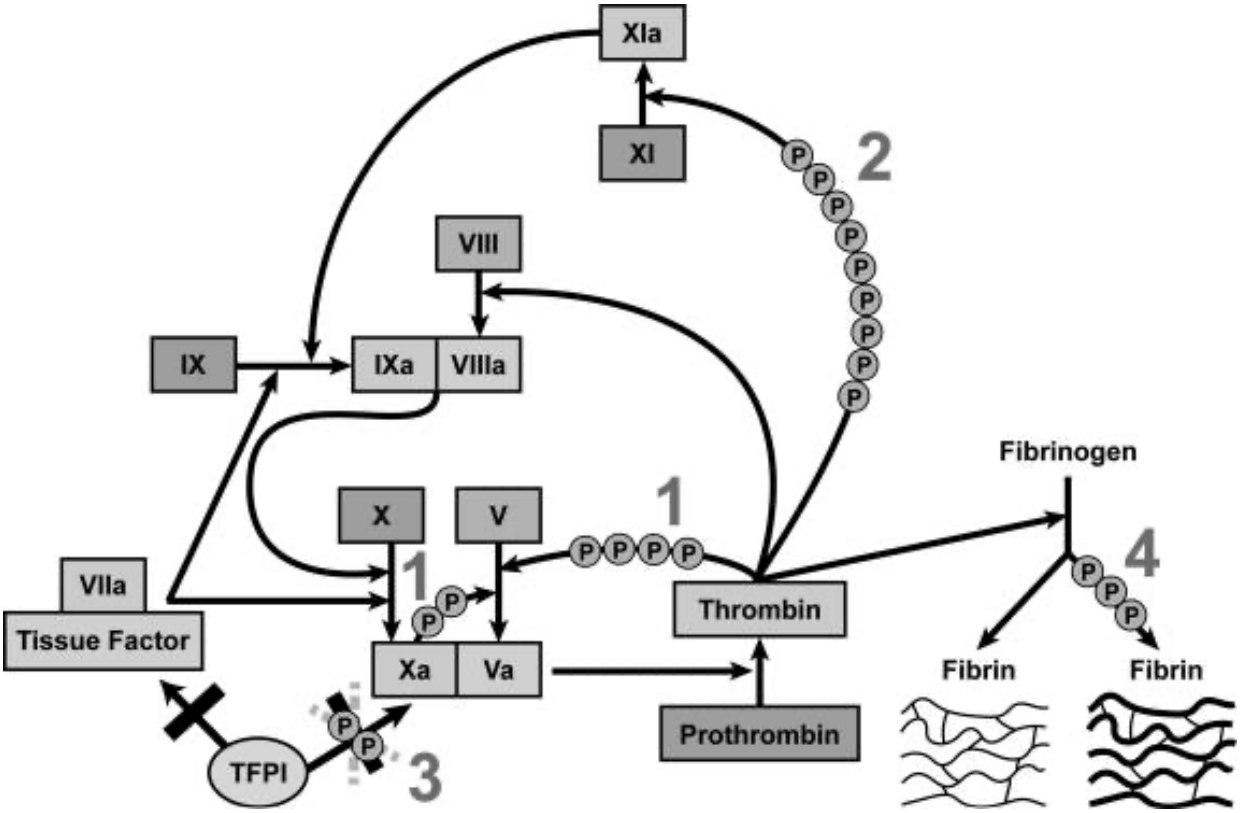
### 2.3.1 Polyphosphat

#### 2.3.1.1 Wirkmechanismus

Polyphosphat (PolyP) ist ein negativ geladenes, anorganisches, lineares Polymer. Ein Polymer besteht aus einer beliebigen Anzahl von Phosphaten, welche durch hoch energetische Phosphor-anhydrit-Bindungen verknüpft sind (Müller and Renné, 2011, Smith and Morrissey, 2014).
Es kommt in verschiedenen Zellen des menschlichen Körpers vor und ist in prohämostatische, prothrombotische und proinflammatorische Prozesse involviert (Smith and Morrissey, 2014).
PolyP verbindet die Vorgänge der primären und sekundären Hämostase miteinander (Mailer et al., 2019) und führt so zur Formation von Fibrin mit der Folge einer verstärkten Thrombus-Bildung.

Thrombozyten als Zellen des Blutgerinnungssystems beinhalten $\delta-$Granula mit Polyphosphatketten von 60-100 Phosphaten (Müller and Renné, 2011, Smith et al., 2006). Bei Aktivierung der Thrombozyten wird PolyP freigesetzt (siehe Abbildung 3, Nummer 2). Das freigesetzte PolyP bewirkt eine verstärkte Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren. Aktivierte Thrombozyten können PolyP sowohl freisetzen, als auch gebunden auf der Zelloberfläche tragen. Gebundenes PolyP ist weniger löslich und wird nicht von Esterasen im Plasma abgebaut

(Verhoef et al., 2017). PolyP verstärkt die Bindung des vWF und führt so zu einer zusätzlichen Steigerung der Hämostase (Verhoef et al., 2017). Durch den Kontakt des membranständigen PolyPs auf aktiven Blutplättchen kommt es zur Aktivierung von Faktor XII und so zur Aktivierung des intrinsischen Wegs der Blutgerinnungskaskade und der gesteigerten Fibrin-Formation (Verhoef et al., 2017, Müller and Renné, 2011). Eine Darstellung der Angriffspunkte von PolyP in der Gerinnungskaskade kann der Abbildung 3 entnommen werden.




*Wirkung von PolyP: 1: gesteigerte Faktor V Aktivierung/ 2: gesteigerte Faktor XIa Aktivierung/ 3: verhindert Wirkung von TEPI auf Faktor Xa/ 4: Verstärkung der Fibrin Polymerisation*

*Abb. 3: Einfluss von Polyphosphat auf die Blutgerinnungskaskade*
Quelle: SMITH, S. A. & MORRISSEY, J. H. 2014. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. Curr Opin Hematol, 21, 388-94

PolyP bewirkt durch seinen Einfluss auf Faktor Xa und Thrombin die verstärkte Aktivierung von Faktor V mit der Folge einer gesteigerten Thrombin-Produktion (siehe Abbildung 3, Nummer 1) (Smith et al., 2006, Smith and Morrissey, 2014, Verhoef et al., 2017). Des Weiteren kommt es durch freies Thrombin und PolyP über einen Feedbackmechanismus zur Aktivitätssteigerung von Faktor XIa (siehe Abbildung 3, Nummer 2) (Verhoef et al., 2017, Smith and Morrissey, 2014).

Durch die Wirkung von PolyP auf den Effekt von TFPI (tissue factor pathway inhibitor) wird in der Folge Faktor Xa nicht inhibiert und die Gerinnungskaskaden nicht unterbrochen (siehe Abbildung 3, Nummer 3) (Smith et al., 2006, Smith and Morrissey, 2014).

Neben einer Beschleunigung der Blutgerinnungskaskade kommt es durch PolyP in Abhängigkeit von freien Calcium-Ionen zur Festigung und Verstärkung des gebildeten Fibrins (siehe Abbildung 3, Nummer 4). Dadurch können dickere Fibrinstränge mit einer 3-fachen Festigkeit mit einem größeren Massen-Längen Verhältnis gebildet werden (Smith and Morrissey, 2008). Zusätzlich kommt es durch die Erhöhung und Wirkungsverstärkung des Fibrinolyseinhibitors (TAFI) zur Entschleunigung der Lyse des gebildeten Fibrin-Thrombus (Smith et al., 2006).

#### 2.3.1.2 Präparateigenschaften

PolyP kann unter sterilen Bedingungen vollsynthetisch kostengünstig hergestellt werden. Die Länge von synthetisch hergestelltem Polyphosphat-Polymer bedingt seine Löslichkeit und die Faktor XII Aktivierungs-Kapazität (Mailer et al., 2019). Das Trägermaterial für das PolyP ist variabel wählbar. Das in dieser Versuchsreihe verwendete PolyP wurde synthetisch von der ICL Group (BK Giulini GmbH, Ladenburg, Mannheim, Germany) hergestellt. Extrahiertes PolyP wurde auf eine Folie aufgetragen. Die als Trägermaterial dienende Folie ist flexibel und formbar und wird auch in der Landwirtschaft, beim Spargelanbau, verwendet. Das Trägermaterial ist nicht saugfähig. Eine Vorbereitung des Präparates ist nicht notwendig. In dieser Studie wurde das PolyP-Sheet auf eine Größe von 30x20cm zugeschnitten (siehe Abbildung 4).

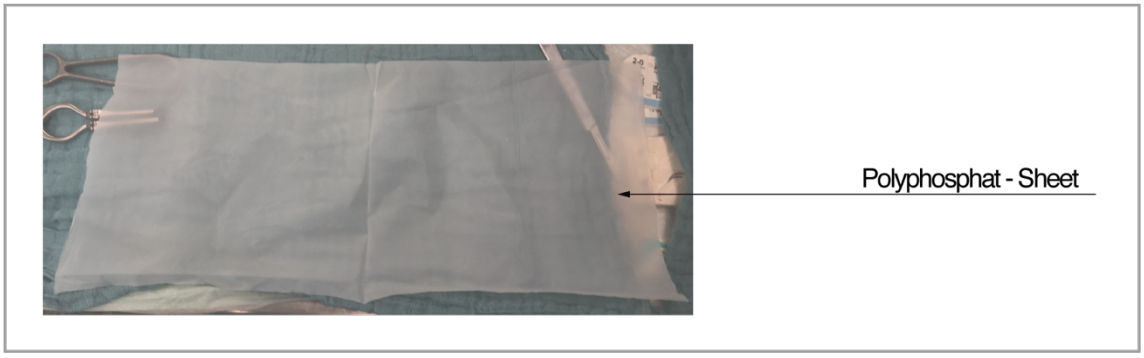



*Abb. 4: Polyphosphat-Sheet, zugeschnitten auf eine Größe von 30 x 20cm*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

Unter optimalen Lagerungsbedingungen mit einer trockenen Umgebung hat das Produkt eine lange Haltbarkeit. Eine Kühlung ist nicht notwendig. Auch bei Veränderungen der Blutgerinnung durch Gerinnungsstörungen, wie Hämophilie A oder B sowie bei Antikoagulation, wirkt PolyP und verkürzt die Gerinnungszeit (Smith and Morrissey, 2014). PolyP kann durch seine physiologische Existenz im menschlichen Organismus von körpereigenen Enzymen vollständig abgebaut werden. Es ist bioresorbierbar und biodegradierbar. Eine immunogene Wirkung ist bisher nicht bekannt.

#### 2.3.1.3 Anwendung

Die Anwendung von PolyP als Hämostyptikum zur Versorgung arterieller Blutungen ist bisher nicht erfolgt. PolyP wird in dieser Versuchsreihe erstmals zur Blutstillung am lebenden Organismus verwendet. Es handelt sich um ein nicht als Medikament zugelassenes Präparat.

### 2.3.2 *QuickClot® Combat Gauze®*

*Abb. 5: QuickClot® Combat Gauze®, Präparat und Sterilgutverpackung*
Quelle: ROFORCETACTICALEQUIPMENT. *QuickClot Combat Gauze Z-Fold* [Online]. Available: http://proforce.ch/de/produktesortiment/quikclot-combat-gauze-z-fold-ce [Accessed 01.05.19].

#### 2.3.2.1 Wirkmechanismus

QCCG ist ein kaolinbasiertes Hämostyptikum. Es besteht aus einer mit Kaolin imprägnierten chirurgischen Kompresse (Rayon (Kunstseide) und Polyester). Kaolin ist ein anorganisches Aluminium Silicat, welches bei Blutkontakt zur sofortigen Aktivierung des intrinsischen Weges der Blutgerinnungskaskade führt (Smith et al., 2013). Das Kaolin bewirkt die Aktivierung von Faktor XII durch eine elektrostatische Modifikation. Wie in 1.2.2 beschrieben, bewirkt dies den Beginn der endogenen Blutgerinnung (Allison, 2019). Durch eine gesteigerte Aktivierungsrate von Prä-Kallikrein wird dieser Effekt noch verstärkt. Außerdem fördert Kaolin die Adhäsionsfähigkeit der Plättchen. Zusätzlich wirkt das Kaolin als „selektiver Schwamm“. Es entzieht dem Blut Wassermoleküle. In dieser physikalischen Reaktion setzen sich Wassermoleküle in den Poren des Kaolins fest. Durch den Entzug von Wasser wird die lokale Konzentration der Gerinnungsfaktoren und der Plättchen erhöht und so zusätzlich die Bildung eines Thrombus gefördert (Ran et al., 2010, Politi et al., 2011). Durch die Bildung eines

Thrombus innerhalb und um das Hämostyptikum herum wird die Blutstillung insgesamt beschleunigt (Smith et al., 2013). Die Wirkung ist von einem funktionsfähigen Gerinnungssystem abhängig und ist bei extremem Blutverlust oder Koagulopathie in seiner Wirkung eingeschränkt (Khan and Mujahid, 2018, Smith et al., 2013).

#### 2.3.2.2 Präparateigenschaften

Das Präparat besteht aus einer Z-gefalteten Kompresse, mit den Maßen 7,5 cm x 3,7 m (3 inch x 12 feet (Littlejohn et al., 2015)). Das QCCG XL besitzt, mit einer Größe von 10 cm x 3,7 m, eine größere Oberfläche und mehr Wirkstoff (Smith et al., 2013).

Das Hämostyptikum hat ein leichtes Gewicht von 30 g (Tan, 2011b) und kostet zwischen 32,50 € (Tan, 2011b) und 50 € (55 $) (Bennett and Littlejohn, 2014). Eine lange Haltbarkeit von 3 Jahren unter Raumtemperatur wird angegeben (Schreiber and Neveleff, 2011, Tan, 2011b). Die Wirkungsweise ist auch unter extremen Temperaturbedingungen gewährleistet (Arnaud et al., 2011). Ein Training zum sicheren und gezielten Umgang sowie zur Anwendung wird empfohlen (Allison, 2019).

Eine Vorbereitung des Produktes vor der Benutzung ist nicht notwendig. Nach Entfernung der Verpackung kann es unter Kompression direkt auf der Wunde appliziert werden (Schreiber and Neveleff, 2011, Allison, 2019). Die Methode des *Woundpackings* ist zur Blutstillung (Schreiber and Neveleff, 2011) sehr effizient. Dabei wird die flexible QCCG auf die Gefäßläsion und in die Wundhöhle tamponiert (siehe Abbildung 15). Die Kompression sollte für mindestens 3-5 Minuten konstant aufrechterhalten werden (Littlejohn et al., 2015). Das Produkt sollte bis zur chirurgischen Versorgung der Wunde nicht entfernt werden, da der gebildete Thrombus dadurch gegebenenfalls zerstört wird (Schreiber and Neveleff, 2011). Unabhängig von der Notwendigkeit der Entfernung von QCCG zur Wundversorgung, muss QCCG dem Wundgrund entnommen werden, da es nicht resorbierbar (Tan, 2011b) oder biodegradierbar (Bennett and Littlejohn, 2014) ist. Die Entfernung kann ohne besondere Prozeduren einfach vorgenommen werden (Bennett and Littlejohn, 2014) und sollte innerhalb von 24 h nach Applikation erfolgen (Schreiber and Neveleff, 2011).

Kaolin ist ein Mineral. Es enthält keine menschlichen oder tierischen Proteine, sodass kein allergisches Potential besteht (Allison, 2019, Hillis et al., 2014, Ran et al., 2010). Histologische Untersuchungen nach der Anwendung von QCCG ergaben keinen Anhalt für Gewebeschädigungen oder Hinweise auf exotherme Reaktionen (Hillis et al., 2014, Hickman et al., 2018). Eine distale Thromboembolisierung konnte nicht verzeichnet werden (Littlejohn et al., 2015).

#### 2.3.2.3 Anwendung

QCCG ist ein durch die *Food and Drug Administration (USA)* für die äußere Anwendung bei Blutungen zugelassenes Hämostyptikum (Allison, 2019, Z-Media, 2018). Es findet vornehmlich Anwendung zur Behandlung von stark blutenden Schuss-, Stich- und Explosionsverletzungen in der militärischen, aber auch zivilen Verwundetenversorgung (Ran et al., 2010). Durch QCCG kann eine signifikante Reduktion des Blutverlusts bewirkt und eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate erreicht werden (Hickman et al., 2018). Seit 2008 (Khan and Mujahid, 2018, Ran et al., 2010) wird es in den TCCC Guidelines als Erstlinienversorgung von unstillbaren Blutungen bei Versagen des TQ empfohlen (Smith et al., 2013, Shina et al., 2015) (siehe Anhang, Seite I). Es ist zur Zeit das Hämostyptikum der Wahl, aufgrund der langjährigen Erfahrung in seiner Anwendung und der erprobten Wirkung (Allison, 2019). Es ist mit Abstand das am häufigsten untersuchte und angewendete Hämostyptikum (Boulton et al., 2018, Welch et al., 2019). Aus diesen Gründen wurde QCCG in dieser Studie als Präparat der Kontrollgruppe verwendet.

## 2.4 Fluoreszenz-markierte Mikrosphären

Die regionale Durchblutung einzelner Organe zu bestimmten Messzeitpunkten kann unter Anwendung von Fluoreszenz-markierte Mikrosphären (MS) (Life Technologies Corporation, Eugene, Oregon) bestimmt werden (Raab et al., 1999). Mikrosphären haben eine Größe von je 15 µm. Sie liegen in Suspensionen vor. Ein Milliliter enthält $1{,}0 \times 10^6$ beads/mL. Es gibt sieben verschiedene Fluoreszenz-Farbstoffe (Blue, Blue Green, Crimson, Orange, Red, Scarlet und Yellow Green) mit denen die MS jeweils markiert sind. Die MS werden arteriell oder venös appliziert und zirkulieren durch den gesamten Organismus bis sie sich im prä-kapillären Gefäßbett aufgrund ihrer Größe festsetzen. Der Fluoreszenz-Farbstoff kann nach Aufbereitung der Organe in seiner Konzentration photometrisch gemessen werden und lässt einen validen Rückschluss auf die Organperfusion zum Zeitpunkt der Injektion zu, da die Konzentration des Fluoreszenz-Farbstoffes direkt proportional zur Durchblutung des Organs ist. Verschiedene Farbstoffe können zu unterschiedlichen Messzeitpunkten verwendet werden, da die Exzitations- und Emmissionsbereiche der Fluoreszenzfarbstoffe sich nicht überschneiden und im Spektralphotometer differenziert werden können.

Ein besonderer Vorteil bei der Anwendung von MS ist, dass anders als bei anderen Methoden zur Bestimmung der Organperfusion, wie zum Beispiel bei der Fluoreszenz-Angiographie oder radioaktiven Mikrosphären, keine Radioaktivität involviert ist. Fluoreszenz Mikrosphären können zur Untersuchung aller Organe verschiedener Lebewesen, unter anderem auch von Schwein und Schaf, verwendet werden (Tan et al., 1997). Die Methode ist nicht zur Anwendung

am Menschen geeignet, da die Organe zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration entnommen und aufbereitet werden müssen.

Die Anwendung dieser Methode erfolgte in dieser Versuchsreihe zur Verifizierung des Schockzustandes und zur Darstellung von Ischämie und Reperfusion im Verlauf unter der Betrachtung der parenchymatösen Organe Leber und Nieren sowie des Rückenmarks. Hierzu wurden die MS in den linken Vorhof (arteriell) appliziert, um eine adäquate Durchmischung und Perfusion der Organe zu gewährleisten.

## 2.5 Transit Time Flow Measurement Methode

Transit Time Flow Measurement (TTFM) ist eine Methode zur non-invasiven, volumetrischen Messung des Blutflusses pro Zeit. Mittels einer auf dem Gefäß angebrachten Sonde ist die Methode genau, schnell und einfach anzuwenden und auch reproduzierbar (Di Giammarco et al., 2006). Die Sonde besteht aus zwei piezoelektronischen Kristallen, einem flussaufwärts und einem flussabwärtsgelegenen, sowie einem Reflektor auf der gegenüberliegenden Seite. Zur Verbesserung der Signalleitung sollte zusätzlich ein wasserbasiertes Ultraschallgel verwendet werden (Beldi et al., 2000, Giuseppe D'Ancona, 2000). Die Sonde wird so über dem Gefäß platziert, dass das Gefäß zwischen den Kristallen und dem Reflektor liegt. Der piezoelektrische Effekt bezeichnet die Entstehung von Schallwellen durch Verformung der Kristalle durch Schalldruckwellen. Durch die Entsendung dieser Schallwellen und deren Reflexion können Bilder und Flussprofile abgeleitet werden (Hofer, 2005). Zur Ermittlung der Flussgeschwindigkeit werden durch den flussaufwärts gelegenen Kristall Ultraschallwellen auf das Gefäß abgegeben. Diese werden durch den Reflektor zurückgeworfen und auf den stromabwärtsgelegenen Kristall umgelenkt. Die Zeit der Ultraschallwellen vom Senderkristall bis zum Erreichen des Empfängerkristalls wird gemessen. Auch der stromabwärts gelegene Kristall gibt Ultraschallwellen ab, welche nach Reflektion vom stromaufwärts gelegenen Kristall detektiert werden. Auch hier wird die Laufzeit der Wellen ermittelt (siehe Abbildung 6). Der Volumenfluss kann in Echtzeit anhand der Differenz der Laufzeit der Wellen ermittelt werden, da die Zeitdifferenz proportional zur Durchflussmenge ist. Die Flussmessung erfolgt in Milliliter pro Minute (ml/min).

Die TTFM Methode findet vor allem in der koronaren Bypass-Chirurgie Anwendung. Intraoperativ kann die Durchgängigkeit und Funktionalität von Bypass-Interponaten anhand der Flussprofile überprüft werden. Durch rechtzeitige Korrektur des Bypasses kann ein Versagen des Interponates verhindert werden (Giuseppe D'Ancona, 2000, Walpoth et al., 1998, Taggart et al., 2019).

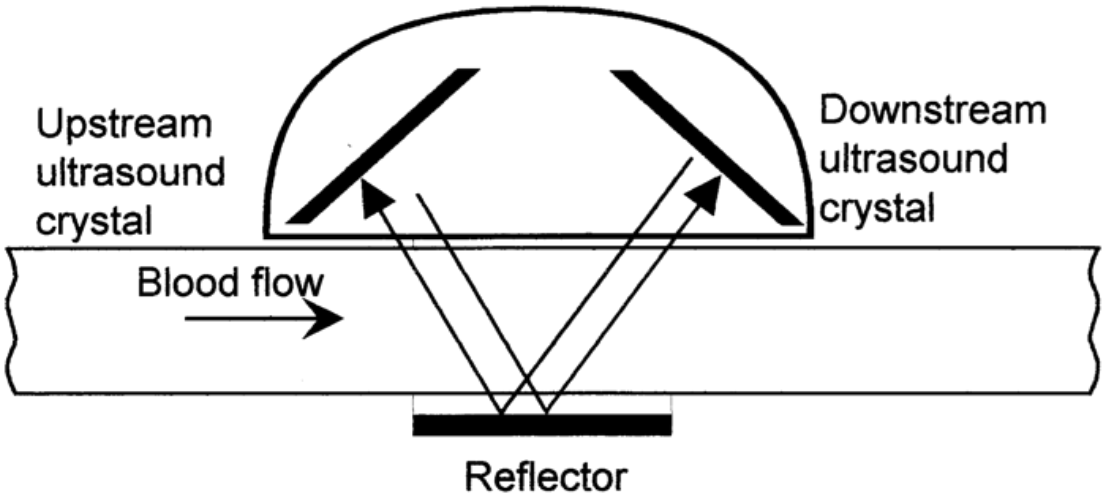



*Abb. 6: Schematische Darstellung TTFM Methode*
Quelle: BELDI, G., BOSSHARD, A., HESS, O. M., ALTHAUS, U. & WALPOTH, B. H. 2000. Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *Ann Thorac Surg,* 70, 212-7.

In dieser Studie wurde die TTFM Methode verwendet, um die arterielle Perfusion der A. femoralis prä- und post-interventionell zu verifizieren.

## 2.6 Das Versuchstiermodell

Aufgrund der Ähnlichkeit des Blutkreislaufs und Organsystems sowie des Blutvolumens zum menschlichen Organismus sind Schweine besonders gut zur Testung von Hämostyptika geeignet (Johnson and Johnson, 2019). Um eine bessere Vergleichbarkeit der Studien zur Testung von Hämosytptika zu gewährleisten, entwarfen Kheirabadi et al. (2011) einen standardisierten Versuchsaufbau. Das in dieser Arbeit verwendete Schweinemodell wurde auf der Grundlage von bereits durchgeführten Studien zur Untersuchung der Wirkung und Anwendung von Hämostyptika bei letaler arterieller Blutung in besonderer Anlehnung an Kheirabadi et al. (2011) konstruiert (Darlegung der Modelle bereits durchgeführter Studien siehe Anhang, Seite III).

### 2.6.1 Narkoseverfahren

Das Versuchstier wurde für 12 Stunden nüchtern gestellt und erhielt bis zur Narkoseeinleitung ausschließlich Wasser zu trinken. Vor Beginn des Versuches wurde das Tier gewogen. Die Prämedikation des Schweins erfolgte im Stall. Die Medikamente Atropinsulfat (0,02 mg/kg KG) (B.Braun Melsungen AG, Melsungen), Aprazon (7 mg/kg KG) (Stresnil, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg), Ketamin (5-8 mg/kg KG) sowie Midazolamhydrochlorid (0,3 mg/kg KG) (Dormicum, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) wurden intramuskulär verabreicht. Im Anschluss wurde eine G18 Venenverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt und über diese Propofol

(1,43 mg/kg KG) (Propofol-Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) appliziert. Der venöse Zugang wurde mit 10 ml 0,9 %iger Kochsalz-Lösung (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) gespült. Das bewusstlose Schwein wurde in den Tier-OP transportiert, in Rückenlage fixiert und auf einer Wärmedecke gelagert, sodass eine Hypothermie verhindert wurde. Sogleich erfolgte eine Tracheotomie und die endotracheale Intubation mit einem Tubus der Größe 7,5 mm (Teleflex Medical GmbH, Fellbach) unter der Gabe von Pancuronium (0,1 mg/kg KG) (Actravis, Luxemburg) intravenös (i.v.) über den Ohrvenenzugang zur Verbesserung des chirurgischen Situs zur Atemwegssicherung. Außerdem wurde das Schwein mit einem Heparin Bolus von 10000 IE Enoxaparin-Natrium (Clexane, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) i.v. vollheparinisiert. Zusätzlich erfolgte eine einmalige Gabe von 150 mg Amiodaron (Cordarex, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) gelöst in 100 ml 5 %iger Glukoselösung.

Die tiefe Narkose wurde volatil mittels 2 %igem Sevofloran bei einer MAC (Minimale Alveoläre Konzentration) von 1,0 % aufrechterhalten. Zusätzlich wurde Fentanyldihydrogencitrat (10 µg/kg KG/h) (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) zur kontinuierlichen Analgesie während des gesamten Versuches gegeben. Die volumenkontrollierte Beatmung erfolgte durch den Zeus® Infinity® Empowered (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck) unter folgenden Einstellungen: Angestrebtes Tidalvolumen von 640 ml (8 ml/kg KG), Atemfrequenz von 16 Hübe/min angepasst an die endexspiratorische $CO^2$-Konzentration von 35-42 mmHg, PEEP 7 mmHg, Sauerstoff Zufuhr 30 %, Frischgas Fow 4-6 l/min.

Eine kontinuierliche Volumengabe mit kristalloider isotonischer Lösung (Sterofundin® ISO Infusionslösung, B.Braun Melsungen AG) mit 500 I.E. Heparin wurde über einen Perfusor (10 ml/ kg/ KG/ h) (Perfusor® Space, Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck) gewährleistet.

Die Vitalfunktionen wurden durchgehend unter besonderer Berücksichtigung von Blutdruck (RR), Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF), Elektrokardiogramm (EKG) sowie arteriellen und venösen Blutgasanalysen (BGA) überwacht.

Am Ende des Versuchsprotokolls erfolgte die Euthanasie des Schweines durch Injektion von T61 in tiefer Narkose.

### 2.6.2 Chirurgische Maßnahmen und hämodynamische Überwachung

Zur Erhebung von Vitalparametern, kontinuierlicher Volumen- und Medikamentengabe sowie Durchführung des Versuchsprotokolls wurden verschiedene Gefäßzugänge (Übersicht zu Kathetern und Schleusen, siehe Tabelle 1) geschaffen.

Über den Zugang zur Trachea wurden ebenfalls die A.carotis interna dextra sowie die V. jugularis interna dextra aufgesucht. Die A. carotis interna wurde mit einer 6F Schleuse versehen, um arterielle BGAs durchführen zu können. In die V. jugularis interna wurde eine 10F Schleuse gelegt (siehe Abbildung 7). Über diese Schleuse wurde der Pulmonalarterienkatheter (PAC) (Pulsion, München, Deutschland) eingebracht und über das Atrium dextrum und den Venticulus dextrum im Stamm der A. pulmonalis positioniert. Neben der Messung des Herzzeitvolumens (HZV) diente der Katheter vornehmlich der Überwachung der Hämodynamik. Auch der zentralvenöse Druck (ZVD), der pulmonal-arterielle Druck (PCWP), die gemischtvenöse Oxymetrie (SvO2) und das rechtsventrikulär-diastolische Volumen (RVEDV) wurden kontinuierlich durch den PAC bestimmt.

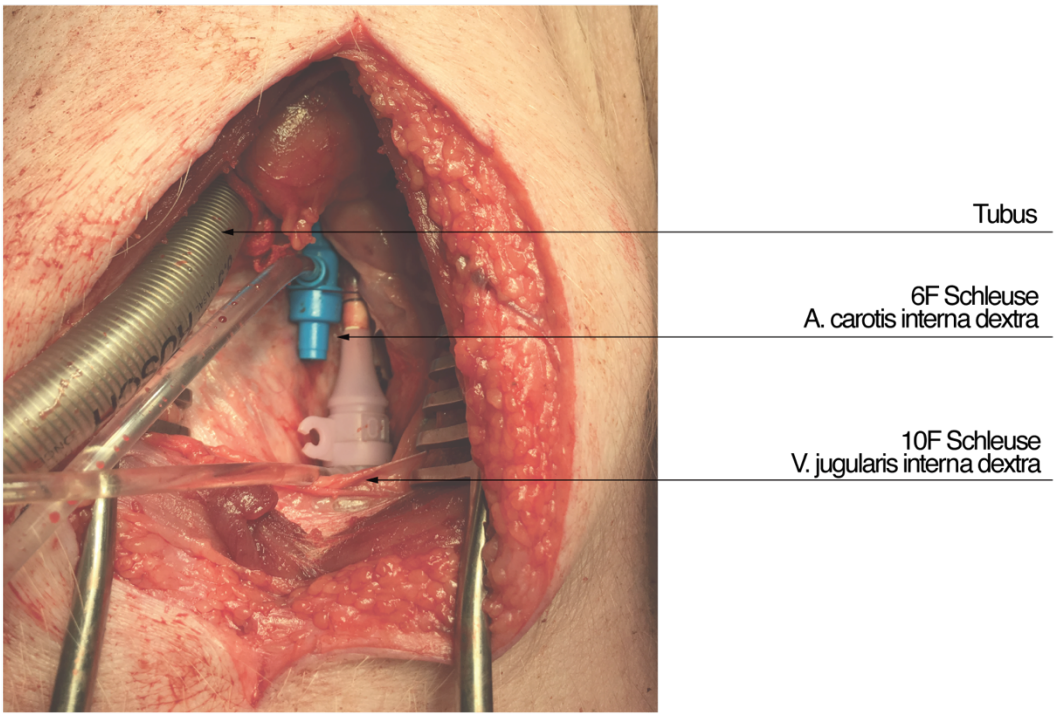



*Abb. 7: Situs mit Tubus, Schleusen in A.carotis interna und V.jugularis interna*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

Zur kontinuierlichen Volumengabe, Injektion von Heparin, Fentanyl und anderen Medikamenten sowie zur Entnahme von venösen BGAs wurde ein zentraler Venenkatheter (ZVK) in die V. jugularis externa dextra mittels Venenpunktion und Seldinger-Technik gelegt. In der weiteren Präparation wurde eine mediane Längslaparotomie zur Beurteilung der inneren Organe, insbesondere der Leber und Nieren, auf eventuelle Pathologien durchgeführt. Ein Blasenkatheter zur kontinuierlichen Ableitung des Harns wurde direkt in die Vesica urinaria eingebracht.

Zur Injektion der Mikrosphären wurde ein Katheter (LA-Katheter) in das Auricula sinistra gelegt. Für die Anlage des LA Herzkatheters wurde zunächst die Haut oberhalb des Sternums durchtrennt und anschließend mittels oszillierender Säge eine Sternotomie durchgeführt. Mit Knochenwachs wurden die Schnittkanten des Sternums behandelt und ein Rippenspreizer zur Freilegung des Herzens eingesetzt. Es folgte die Eröffnung des Perikards oberhalb des linken Herzohres mithilfe von bereits vorher erwärmten Instrumenten. Das Herzohr wurde am schlagenden Herzen fixiert, sodass der Katheter eingebracht und mittels Tabaksbeutelnaht festgenäht werden konnte. Die Maßnahme wurde unter Reanimationsbereitschaft durchgeführt. Zur Verminderung des Temperaturverlustes sowie zur Beibehaltung der elektrischen Herzachse wurden der Thorax und das Abdomen mit Gewebeklemmen verschlossen.
Im Anschluss erfolgte die Präparation der rechten A. femoralis. Inguinal, parallel zur Femoralarterie im tastbaren Muskelsulcus, wurde die Haut für 10 cm inzidiert. Die Arterie wurde unter besonderer Vorsicht präpariert, um die Verletzung der V. femoralis und des N. femoralis zu verhindern. Ein 5 cm langer Abschnitt der A. femoralis wurde freigelegt und das Gefäß arteriotomiert. Im Anschluss wurde die so exponierte Arterie mit einer mit 2 %igem Lidocain getränkten Kompresse für mindestens 2 Minuten bedeckt, um einen Vasospasmus zu verhindern. Darauf erfolgte die Anlage einer 8F Schleuse in die Arterie (siehe Abbildung 8), um später den 5F-Pigtail-Katheter für die Extraktion des Mikrosphären-Referenzblutes hoch zur Aorta descendens einführen zu können.

Zusätzlich wurde der 4F-PiCCO-Katheter: Pulse Contour Cardiac Output-System (PiCCO, Pulse Medical Systems, München, Deutschland) in die Arterie eingebracht (siehe Abbildung 8) und bis in die infra-renale Aorta vorgeschoben. Zusätzlich zum PAC diente der PiCCO-Katheter zur Überwachung der hämodynamischen Parameter: Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck (RR), arterieller Mitteldruck (MAP), Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen (HZV), systemischer Gefäßwiderstand (SVR) und globales enddiastolisches Volumen (GEDV).

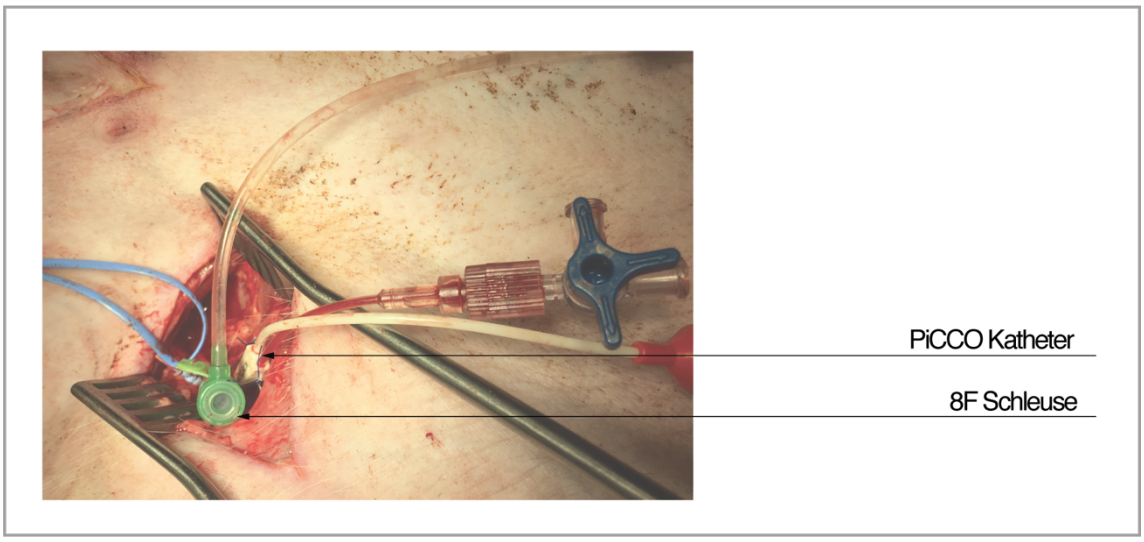



*Abb. 8: Leiste rechts, 8F Schleuse und PiCCO- Katheter in A. femoralis dextra*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

| Katheter | Funktion |
|---|---|
| PAC | ZVD<br>PCWP, SvO2, RVEDV, HZV (hämodynamische Überwachung und Kontrolle während der Versuchsdurchführung. Die erhobenen Werte wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt) |
| ZVK | venöse BGA, Gabe von Volumen, Heparin und Fentanyl |
| LA-Katheter | MS Applikation |
| PiCCO-Katheter | HF, $RR_{syst}$, $RR_{diast}$ MAP, SV, HZV, SVR, GEDV |
| Pigtail-Katheter | Extraktion des MS-Referenzblutes |

*Tbl. 1: Übersicht der Katheter und Schleusen*

Die linke A. femoralis wurde nach gleichem Prozedere wie die rechte Seite freigelegt und arteriotomiert. Zusätzlich erfolgte die Anlage einer 5 mm Flussmesssonde (FlowProbe) zur Validierung des distalen Blutflusses prä- und post-interventionell mittels der TTFM Methode (siehe Abbildung 9).

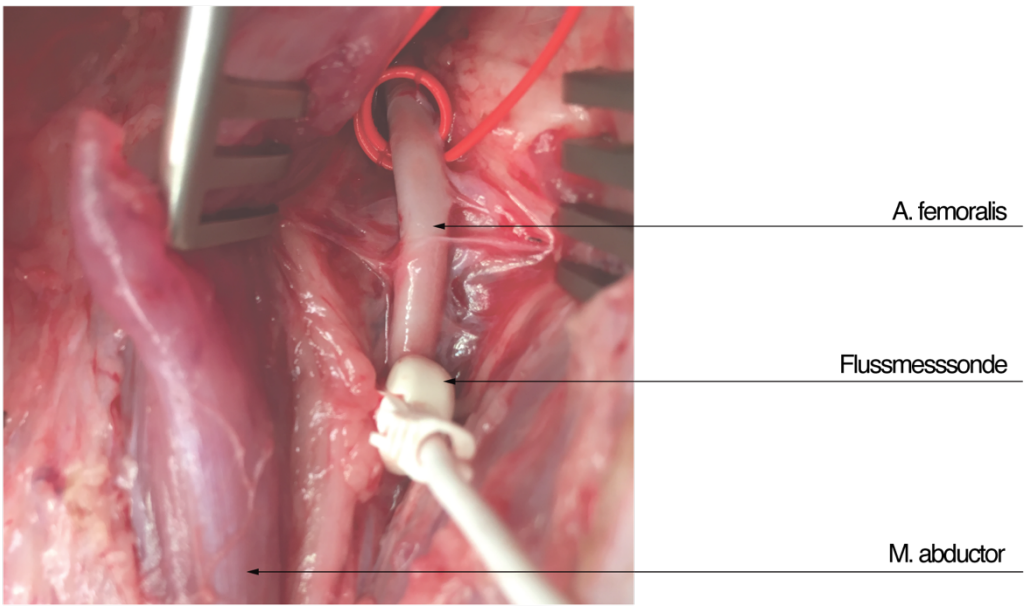



*Abb. 9: A. femoralis sinistra mit Flussmesssonde*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

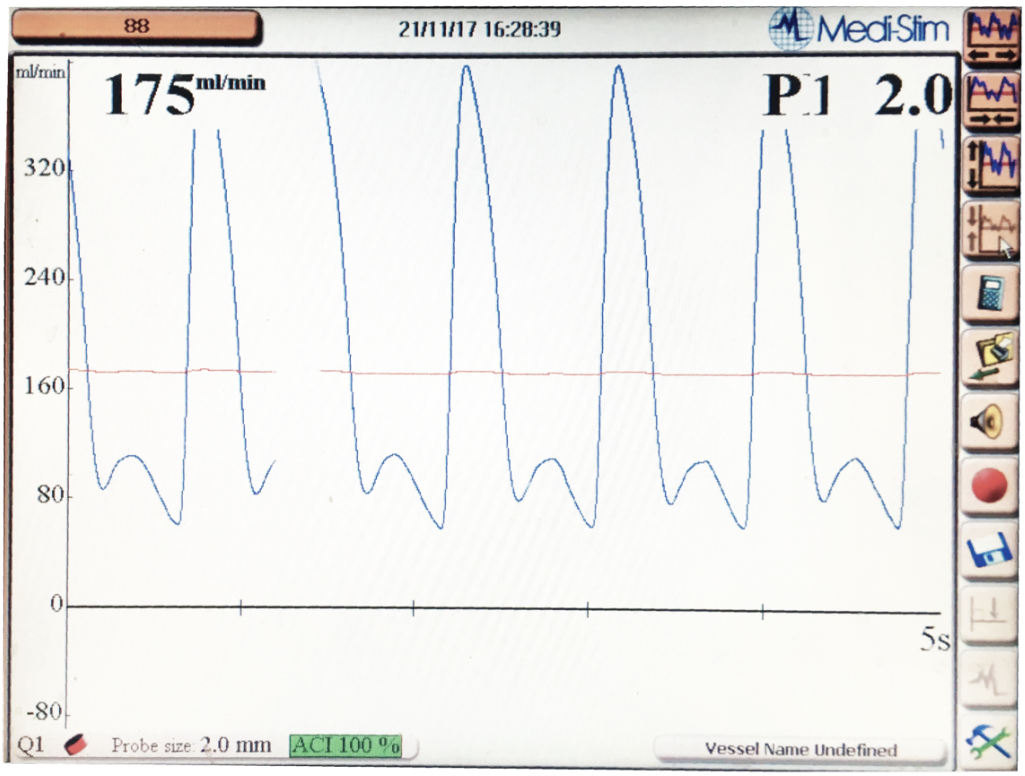



*Abb. 10: Exemplarische Darstellung Flussmessung, A.femoralis links Gerät: Flussmesssonde (CardioMed Flowmeter, Medi-Stim AS, Oslo, Norway)*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

## 2.7 Versuchsprotokoll

Ein Überblick über den Ablauf des Versuches ist in Abbildung 11 dargestellt. Über den gesamten Ablauf des Protokolls erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der Hämodynamik, der Respiration sowie der Blutgase.

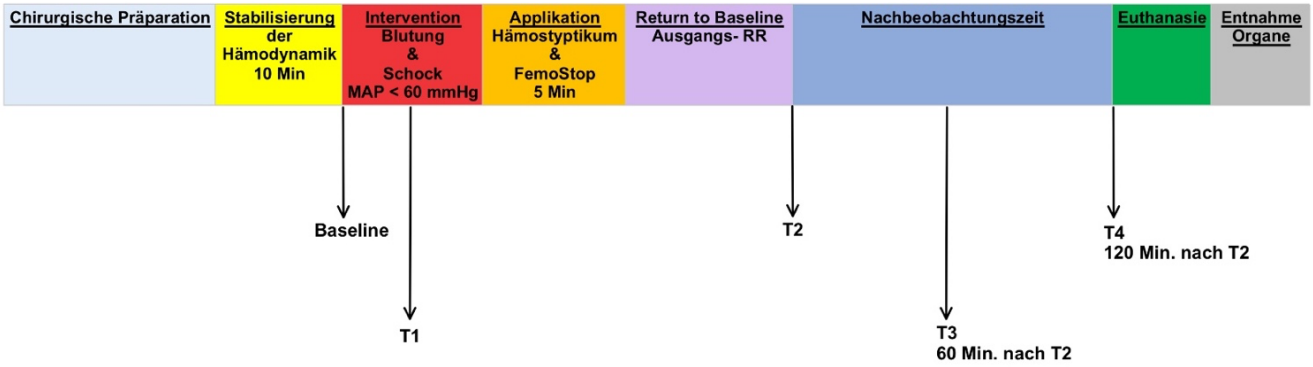



*Abb. 11: Übersicht des Versuchsablauf und der Messpunkte, in Anlehnung an (Morgan et al., 2019)*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

Zu gegebenen Messzeitpunkten wurden Parameter der Hämodynamik dokumentiert (siehe Tabelle 2). Um adäquate Werte mit dem PiCCO-Katheter gewinnen zu können, wurde dieser mittels dreimaliger Thermodilution geeicht. Blutproben zur Analyse des Blutbildes, der Gerinnung sowie der arteriellen und venösen BGA wurden aus den Kathetern der Halsgefäße (siehe Abbildung 7) abgenommen. Die Flussgeschwindigkeit der A. femoralis sinistra wurde mittels TTFM-Methode gemessen.

| | Baseline | T1 | T2 | T3 | T4 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Hämodynamik** | | | | | |
| **MAP (mmHg)** | | | | | |
| **$RR_{sys}$ (mmHg)** | | | | | |
| **$RR_{diast}$ (mmHg)** | | | | | |
| **HR (bpm)** | | | | | |
| **HZV (l/min)** | | | | | |
| **SVR (dyn x sec x $cm^{-5}$)** | | | | | |
| **ZVD (mmHg)** | | | | | |
| **TTFM der A.femoralis** | | | | | |

*Tbl. 2: Hämodynamische Parameter der Messzeitpunkte Baseline, T1, T2, T3, T4*

| | Baseline | T1 | T2 | T3 | T4 |
|---|---|---|---|---|---|
| **Laborchemische Parameter** | | | | | |
| **Hämoglobin** | | | | | |
| **Hämatokrit** | | | | | |
| **Fibrinogen** | | | | | |
| **Thrombozyten** | | | | | |
| **Thrombinzeit** | | | | | |
| **aPTT** | | | | | |
| **pH** | | | | | |
| **Laktat** | | | | | |

*Tbl. 3: Laborchemische Parameter der Messzeitpunkte Baseline, T1, T2, T3, T4*

Zeitgleich erfolgte die Injektion der Mikrosphären über den LA-Katheter. Parallel zur Injektion wurde eine Referenzprobe mittels Pigtail-Katheter aus der Aorta abdominalis abgenommen. Die Farben (siehe Tabelle 4) wurden unter randomisierten Bedingungen den Messzeitpunkten zugeteilt. Es wurde für jeden Messzeitpunkt eine andere Farbe gewählt.

### 2.7.1 Stabilisierung und Baseline-Messung

Nach Durchführung der chirurgischen Präparation (beschrieben in 2.6.2) folgte eine 10-minütige hämodynamische Stabilisierungsphase, um den MAP bei ≥60 mmHg einzustellen.

Die Baseline Messung diente zur Erfassung der prä-interventionellen hämodynamischen und laborchemischen Parameter (siehe Tabellen 2 und 3). Eine Applikation von Mikrosphären erfolgte zu diesem Messzeitpunkt.

### 2.7.2 Intervention und Applikation

Zur Durchführung der Gefäßläsion wurde der Blutfluss des präparierten Gefäßabschnitts der A. femoralis durch die Anlage eines proximalen Vesselloops, als Gefäß-TQ, und einer distalen Klemme unterbrochen. Mittels Pott-Schere wurde das Gefäß zunächst eingeschnitten, sodass die 3,6 mm Gefäßstanze (Dispasable Aortic Punch, Teleflex Medical, Athlone, Ireland) positioniert und angewendet werden konnte (siehe Abbildung 12). Die Läsion des Gefäßes ist in Abbildung 13 zu sehen. Im Anschluss wurden der Gefäß-TQ und die Klemme entfernt, sodass es zur freien arteriellen Blutung kam (siehe Abbildung 14). Unter diesen Bedingungen wurde ein Volumenmangelschock, definiert als MAP <60 mmHg, erzeugt. Das freie Blut wurde mit Hilfe von saugfestem Material wie Kompressen, Moltex und Bauchtüchern aufgefangen, um den prä-

interventionellen Blutverlust (den Blutverlust vor Applikation des Hämostyptikums) festzustellen. Nach einem Blutverlust von ca. 800-1000 g und einem MAP <60 mmHg erfolgte die randomisierte Applikation des Testproduktes QCCG oder PolyP.

Die Wunde konnte mit QCCG aufgrund seiner Materialeigenschaften tamponiert werden (siehe Abbildung 15). Das PolyP wurde dagegen auf das Gefäß und in den Wundgrund eingebracht und darüber mit Bauchtüchern aufgefüllt. Im Anschluss wurde mit einem FemoStop (FemoStop II Plus, St Jude Medical, Minnesota, USA) für 5 Minuten ein konstanter Druck von 200 mmHg auf die Läsion und das Hämostyptikum ausgeübt (siehe Abbildung 16). Eine Kontrolle der ausreichenden Kompression und Unterbrechung des Blutflusses erfolgte über die Flussmesssonde.

Eine erneute Erhebung der hämodynamischen und laborchemischen Parameter sowie die Injektion von Mikrosphären wurden durchgeführt (T1 Messung).

Nach 5-minütiger Kompression wurde der FemoStop entfernt und kontrolliert, ob die Blutung sistierte. Der Zustand der Hämostase wird in dieser Studie als Sistieren der Blutung in Abwesenheit von sichtbarem Blut aus der Wundhöhle definiert.

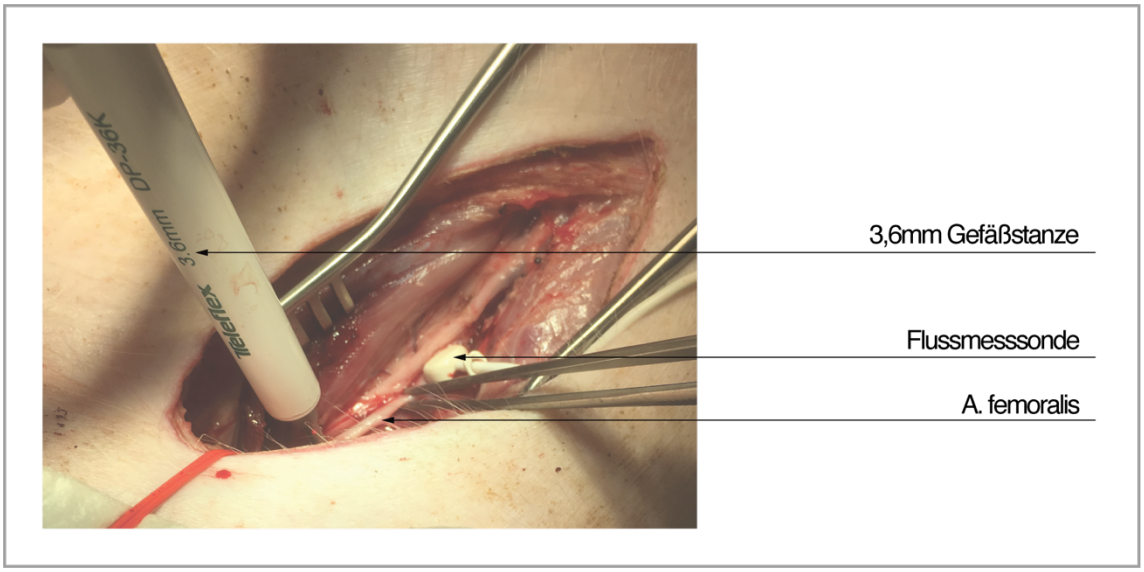



*Abb. 12: Anwendung der 3,6 mm Gefäßstanze (Punch) an der A.femoralis sinistra*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

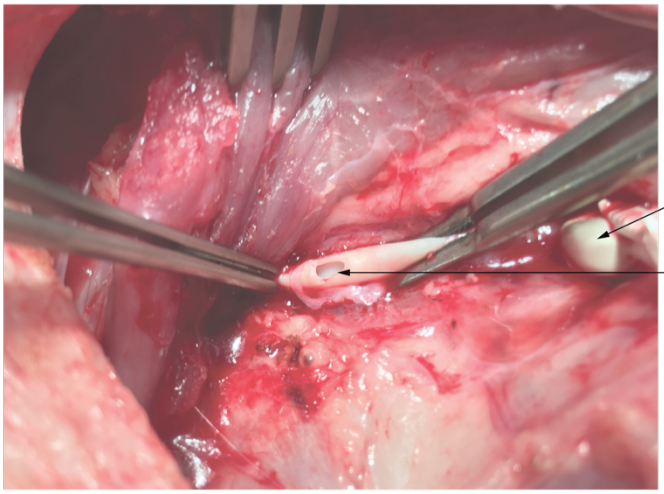



*Abb.13: Läsion und Klemmen der A.femoralis sinistra vor der Blutung*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

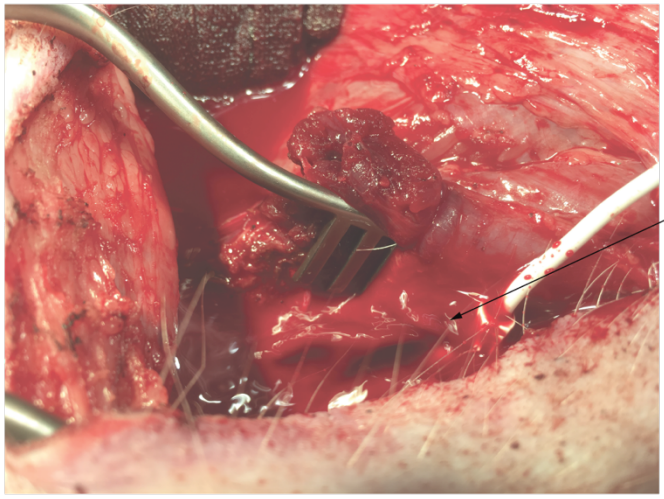



*Abb.14: Arterielle Blutung der A.femoralis sinistra*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

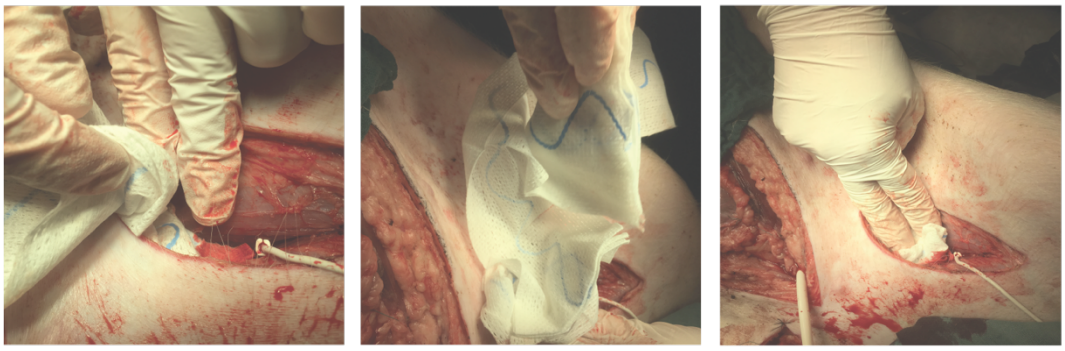


*Abb.15: Anwendung von QCCG und Tamponade zur Blutstillung*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

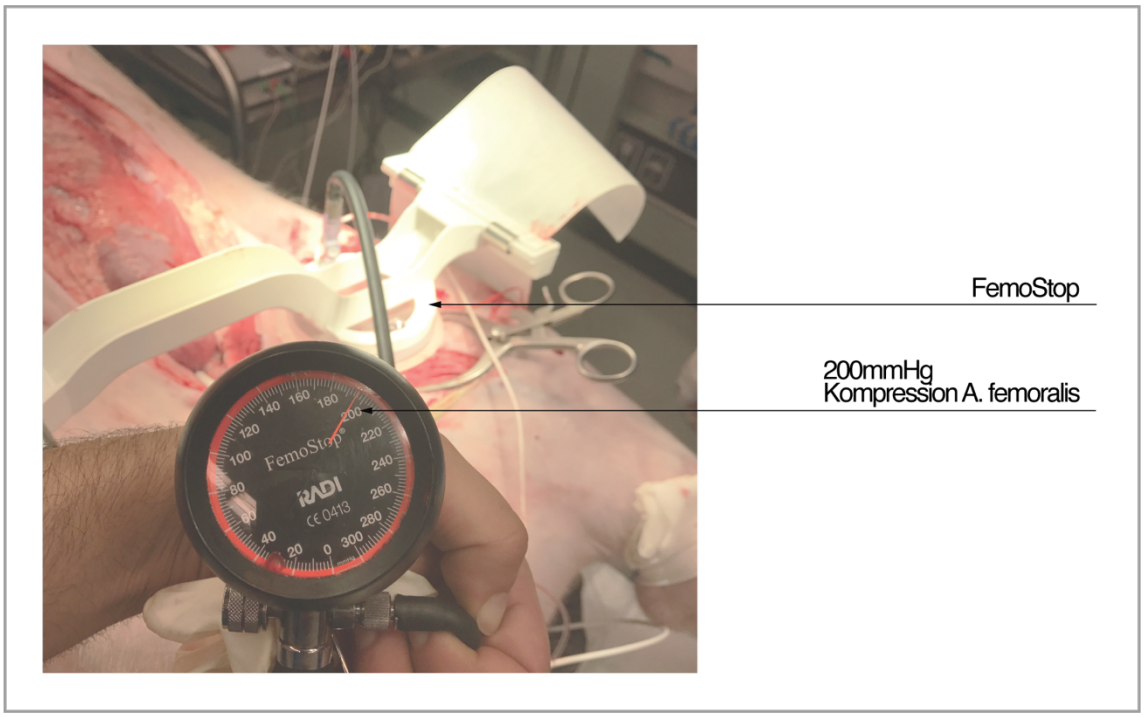



*Abb.16: Anwendung FemoStop zur Kompression der A.femoralis sinistra mit 200 mmHg für 5 Minuten*
Quelle: Autorin dieser Arbeit/ Catharina Gäth 2020

Bei Auftreten einer Blutung, Versagen des Hämostyptikums unmittelbar nach Entfernung der Kompression wurde dieses erneut appliziert. Es wurde eine erneute 5-minütige Kompression bei 200 mmHg durchgeführt. Der post-interventitonelle Blutverlust sowie hämodynamische und laborchemische Parameter wurden dokumentiert.

### 2.7.3 Return to Baseline

Nach Durchführung der T1-Messung wurde mit der Steigerung des Blutdrucks begonnen.
Dazu wurde ein Teil der Schweine (Gruppe 1.1 und 1.2) mit Volumen, in diesem Fall mit HAES 6 % (hydroxyl starch und ringer lactat) substituiert, bis der MAP > 60 mmHg beziehungsweise dem des Baseline-Wertes entsprach.
Die anderen Tiere (Gruppe 2.1 und 2.2) erhielten Katecholamine zur Steigerung des Blutdrucks. Eine Volumensubstitution wurde in diesen Gruppen bis zum Erreichen des prä-interventionellen Ausgangs-MAP unterlassen. Das Auftreten einer Blutung, bevor der Ausgangs-MAP erreicht wurde, beziehungsweise bevor die Nachbeobachtungszeit von 120 Minuten nach Erreichen der Baseline-Werte abgelaufen war, wurde als Versagen des Hämostyptikums und Versuchsende definiert. In diesem Fall wurden bei Beginn der Blutung hämodynamische und laborchemische Parameter erhoben und dokumentiert.

Nach Erreichen des Ausgangs-MAP wurde die nächste Messung (T2 Messung) zur Erhebung der Hämodynamik und Laborchemie durchgeführt. Die Flussgeschwindigkeit der A. femoralis wurde dokumentiert. Auch eine weitere Applikation von Mikrosphären fand statt.

### 2.7.4 Nachbeobachtungszeit

Bei Wirkung des Hämostyptikums und stehender Blutung wurde das Tier für weitere 60 Minuten beobachtet und bereits genannte Parameter erhoben (T3 Messung) (siehe Tabellen 2 und 3). Im Verlauf der Versuche wurde auf eine Durchführung der T3 Messung verzichtet (Versuchstiere 18 -27). Nach weiteren 60 Minuten wurde die letzte Messung durchgeführt (T4 Messung) und Mikrosphären wurden gegeben.

### 2.7.5 Euthanasie und Organentnahme

Nach Beendigung des Versuchsprotokolls erfolgte die Euthanasie des Tieres mit Embutramid (T61) durch einen Veterinär in tiefer Narkose. Zur Aufarbeitung und Analyse der Mikrosphären wurden die Leber, die rechte und linke Niere sowie das Rückenmark entnommen und in Formalin gelegt.

### 2.7.6 Mikrosphären

In diesem Kapitel wird die Anwendung der Mikrosphären im Versuch sowie deren Aufarbeitung und Auswertung im Verlauf erläutert.

#### 2.7.6.1 Applikation der Mikrosphären

Das verwendete Protokoll wurde auf der Grundlage von Publikationen von Glenny et al. (1993), Van Oosterhout et al. (1995), Tan et al. (1997) und Raab et al. (1999) erstellt.

Zur Vorbereitung der Mikrosphären (MS) wurden diese zunächst mit Hilfe eines Vortex (Genie2, Bender& Hobein AG, Zürich, Schweiz) für 3 Minuten durchmischt. Anschließend wurden die MS im Ultraschall-Wasserbad (Sonorex TK52H, Bandelin, Deutschland) lichtgeschützt für 6-10 Minuten aufbewahrt. Vor der Injektion der MS wurden diese erneut für weitere 3 Minuten gevortext.
Zum gegebenen Messzeitpunkt (siehe auch 2.7 Versuchsprotokoll) wurden mit Hilfe einer Spritze 4 ml der MS Lösung sowie 6 ml NaCl aufgezogen. Die manuelle Applikation der MS erfolgte über den LA-Katheter. Hierbei wurde das Gemisch kontinuierlich über eine Minute und immer durch dieselbe Person injiziert. Anschließend wurde der Katheter mit 10 ml NaCl gespült.

Gleichzeitig wurden mit Hilfe einer Abzugspumpe (Model 640A, Harvard Apparatus, South Natick, MA) mit definierter Abzugsgeschwindigkeit von 190,8 ml/h über einen Zeitraum von 4 Minuten 12,72 ml Blut über den Pigtail-Katheter aus der Aorta abdominalis abgezogen. Die Referenzprobe wurde in einem Sample Processing Unit (SPU), einem speziell konstruierten Röhrchen, das den Verlust der MS während der Aufbereitung minimiert, aufgefangen. Teil des SPU ist der Filter, bestehend aus einem Polyamid-Drahtnetz mit einer Maschengröße von 7 µm, um die 15 µm großen MS aufzufangen (Raab et al., 1999). Das Blut wurde durch ein Sogsystem durch den Filter gesogen und das Katheter-Schlauchsystem wurde im Anschluss an die 4 Minuten mit destilliertem Aqua (Aqua dest.) gespült. Im Filter verblieb die MS-Referenzprobe. Die gewonnene Referenzprobe ist für die Auswertung der Organproben essenziell. Besonders zu beachten ist die Vulnerabilität der MS. Sie müssen lichtgeschützt und kühl bei 2-8 °C gelagert werden. Aus diesem Grund wurden die Filter in Aluminiumfolie gewickelt und kühl gelagert.

Die MS Applikation erfolgte zu gegebenen Messpunkten: Baseline, T1, T2 und T4. Um die Organperfusion zu den verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden zu können, wurde bei jedem Messpunkt ein anderer Fluoreszenzfarbstoff verwendet, welcher bei der späteren Aufbereitung der Proben photometrisch bei einer bestimmten Wellenlänge detektiert werden konnte.

Zur weiteren Aufbereitung war es notwendig nach Euthanasie des Tieres die Organe zu entnehmen. Für diese Studie wurden die Leber, die rechte und linke Niere sowie das Rückenmark entnommen. Zur Fixierung der Organe wurden diese für mindestens 7 Tage in 4 %iger Formalinlösung aufbewahrt.

#### 2.7.6.2 Vorbereitung der Organe

Das in 4 prozentigem Formalin fixierte Organ (in dieser Studie Leber, Niere links, Niere rechts und Rückenmark) wurde aus der Lösung entnommen und mit Papiertüchern abgetrocknet. Nun wurde das Organ mit einem Skalpell in Würfel geschnitten. Unbenutzte Filter des SPU wurden mit je 4 g Leber oder Niere bzw. 1,7 g Rückenmark befüllt. Besonders bei Niere und Leber war darauf zu achten, das Bindegewebe großzügig zu entfernen, da dies schlechter durchblutet wird und so die Messwerte verfälschen würde. Es wurden von jedem Organ jeweils 6 Proben eingewogen und in SPU Filter verpackt.

Bevor das Rückenmark portioniert wurde, wurde die Dura mater entfernt und die Länge des gesamten Rückenmarks gemessen. Die Stücke wurden von kranial nach kaudal abgeschnitten und eingewogen, so dass im Nachhinein Aussagen zur Durchblutung einzelner Rückenmarksabschnitte getroffen werden konnten. Die Anzahl der Proben war nicht festgelegt.

### 2.7.6.3 Vorbereitung der chemischen Lösungen

Um die Organe verdauen zu können und organisches Gewebe von den MS zu trennen, wurden Kalilauge (KOH) sowie Phosphatpuffer zur späteren Neutralisation, benötigt. Die Kalilauge wurde aus 1000 ml Aqua dest. unter langsamer Zugabe von 224,4 g KOH (TH.Geyer GmbH &Co. KG, Hamburg, Deutschland) unter ständigem Rühren hergestellt. Zusätzlich wurden auf 1000ml Kalilauge 10 ml von 2 %igem Tween 80 (Merck, Darmstadt, Deutschland) gegeben, um die Oberflächenspannung der Lauge zu verringern. Durch die verringerte Oberflächenspannung sammeln sich die MS eher im Zentrum als an der Oberfläche oder an der Wand des Filter (Raab et al., 1999). Der Phosphatpuffer wurde hergestellt indem 29,9 g K2HPO4 (TH.Geyer GmbH &Co. KG, Hamburg, Deutschland) mit 800 ml Aqua dest. sowie 5,88 g KH2PO4 (TH.Geyer GmbH &Co. KG, Hamburg, Deutschland) mit 200 ml Aqua dest. vermengt wurden. Der Ziel-pH des Phosphatpuffers betrug 7,4.

### 2.7.6.4 Auflösung und Extraktion der Mikrosphären

Das SPU mit dem geschnittenen und eingewogenen Organ wurde mit ca. 30 ml Kalilauge übergossen, so dass das Organ vollständig überdeckt war. Um die Kristallisation der Kalilauge durch Kontakt mit der Umgebungsluft zu verhindern, wurden zusätzlich 2 ml von 100 % Isopropanol hinzugefügt. Bei Auflösung des Organs sammeln sich die MS in der Kontaktschicht zwischen Kalilauge und Isopropanol. Zur Beschleunigung des Zersetzungs-Prozesses wurden die vorbereiteten Proben bei 40 °C 12-24 h im Wärmebad gelagert bis die Organe sich vollständig aufgelöst hatten. Schütteln der Proben war in jedem Fall zu vermeiden.

### 2.7.6.5 Filtration und Spülung

Die fertig aufgelösten Organproben wurden im weiteren Verlauf mit dem Phosphatpuffer gespült und gewaschen, um die Kalilauge zu neutralisieren. Hierzu wurde der Filter mit den Mikrosphären entfernt, die Kalilauge verworfen und der Filter wieder in das SPU eingesetzt. Um die gesamte Kalilauge zu entfernen, wurden die SPU bei 2000 rpm für 3 Minuten ohne Bremse, zentrifugiert. Im Anschluss wurde auch die abzentrifugierte Kalilauge entfernt und Phosphatpuffer auf den Filter gegeben. Es folgte eine erneute Zentrifugation bei 2000 rpm für 3 Minuten. Dieser Spülvorgang wurde ein weiteres Mal durchgeführt. Am Ende des Vorgangs wurde der gespülte Filter mit den MS in ein sauberes SPU überführt.

### 2.7.6.6 Extraktion des Farbstoffes

Zur Extraktion des Fluoreszenz-Farbstoffes erfolgte die Zugabe von 2 ml Lösungsmittel (Cellosolve Acetat – Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA) direkt auf den Filter. Im

Anschluss wurde dieser im geschlossenen SPU 2 Minuten mit Hilfe eines Vortex durchmischt. In diesem Vorgang wird der Farbstoff von den Mikrosphären gelöst. Die MS können den Filter nicht passieren. Es folgte die Zentrifugation der Proben bei 2000 rpm für weitere 3 Minuten. Die abzentrifugierte Flüssigkeit, bestehend aus Lösungsmittel und Fluoreszenz-Farbstoff, befand sich nun im Röhrchen und wurde mit einem Fluoreszenzspektrometer (Fluoreszensspektrometer LS50B - Perkin Elmer, Üblingen) in einer Glasküvette gemessen und ihre Konzentration bestimmt.

| | **Exzitationsmaximum (nm)** | **Emissionsmaximum (nm)** |
|---|---|---|
| **Orange** | 534 | 554 |
| **Blue** | 356 | 424 |
| **Yellow Green** | 495 | 505 |
| **Red** | 570 | 598 |
| **Blue Green** | 427 | 468 |
| **Crimson** | 612 | 638 |
| **Scarlet** | 651 | 680 |

*Tbl. 4: Exzitations- und Emissionsmaximum der Fluoreszenz-Farbstoffe der MS*
(Life Technologies Corporation, Eugene, Oregon)

### 2.7.6.7 Referenzproben

Die während der Injektion der MS abgesogenen Blutproben aus der Aorta sind die Referenzproben zur Berechnung der Organperfusion. Wie auch die Organ-Proben durchliefen die Referenzen denselben Aufbereitungsprozess. Bei der photometrischen Konzentrationsbestimmung war es notwendig, eine Verdünnungsreihe zu erstellen.

Die Berechnung der Organdurchblutung pro Gramm erfolgte anhand folgender Formel (Tan et al., 1997):

$$\frac{F_R \text{ x } (\frac{I_{Organ}}{I_{Referenz}})}{G_{Organ}}$$

$F_R$: Abzugsrate der Referenzprobe (ml/min)

$I_{Organ}$: Fluoreszenz Intensität des Organs

$I_{Referenz}$: Fluoreszenz Intensität der Referenz

$G_{Organ}$: Gewicht des Organs

## 2.8 Statistische Methoden

Zur Analyse der erhobenen Daten wurden diese in Versuchsgruppen PolyP-Gruppe und QCCG Gruppe sowie in Versuchsuntergruppen Gruppe 1.1, Gruppe 1.2, Gruppe 2.1 und Gruppe 2.2 aufgeteilt. Mithilfe von Microsoft Excel, Version 12.37, wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen zu ausgewählten Parametern berechnet und graphisch dargestellt. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der statistischen Signifikanz mit diesem Programm. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Im Ergebnis-Teil sind die p-Werte exemplarisch für die Überlebenszeit, die Flussgeschwindigkeit der A.femoralis und den MAP dargestellt. Eine weitere Datenaufarbeitung in Form einer Kaplan-Meier-Kurve und eines Box-Plots erfolgte durch die Statistiker/-innen des Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery des University of Texas‘ Health Science Center in Houston, USA.

# 3 Ergebnis

Die im Material und Methoden Teil beschriebenen standardisierten Versuchsbedingungen waren die Voraussetzung zur Erhebung vergleichbarer Werte. Wie in den Tabellen 2 und 3 bereits dargelegt, erfolgte die Erhebung der Parameter an definierten Messpunkten. Die Darstellung der Versuchsgruppen ist der Abbildung 2 auf Seite 11 zu entnehmen.

Zum Messpunkt T3, welcher dem Zeitpunkt 60 Minuten nach Erreichen des Ausgangsblutdruckes (T2 Messpunkt) entsprach, wurden in den Gruppen 2.1 und 2.2 keine Werte erhoben. In beiden Gruppen erfolgte erst 120 Minuten nach Erreichen der Baseline-Werte (also zum T4 Messpunkt) eine Erhebung der geforderten Parameter. Die Auswertung der erhobenen Parameter erfolgte nach Sortierung der Schweine in die Präparatgruppen *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG) (n=13) und Polyphosphat (PolyP) (n=14). Eine detailliertere Analyse erfolgte durch die Unterteilung der Gruppe in Untergruppen (siehe Abbildung 2).

## 3.1 Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit der Hämostyptika

### 3.1.1 Mortalität

Die Mortalitätsrate der QCCG-Gruppe betrug 25 %. Bei folgenden Versuchstieren versagte das Präparat: Tier 1, 2, 4 und 6. Dies hatte den Tod der Tiere sowie die Beendigung des Versuchs zur Folge. Bei 7 Versuchstieren der PolyP-Gruppe (Tiere 8, 10, 13, 18, 20, 22, 24) konnte eine suffiziente Blutstillung nicht bis zum Versuchsende erfolgen. Die Mortalität der PolyP-Gruppe betrug dementsprechend 50 %.

### 3.1.2 Überlebenszeit

Die Überlebenszeit der Tiere gibt den Zeitraum von der Applikation bis zum Versagen des Hämostyptikums oder bis zum Versuchsende an. Es wurden alle Versuchstiere berücksichtigt. Das Versagen des Präparates wurde als Auftreten einer sichtbaren Blutung vor Beendigung der Nachbeobachtungszeit (der Zeitraum von T1 bis T4 (siehe Abbildung 11) definiert. Wie in Tabelle 5 dargelegt und in Abb. 17 veranschaulicht, betrug die mittlere Überlebenszeit in der Gruppe 1.1 *120 Minuten*, in der Gruppe 1.2 *145 Minuten*, in der Gruppe 2.1 *123 Minuten* und in der Gruppe 2.2 *60 Minuten*.

| Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|
| 02:00:30 | 02:25:20 | 02:03:12 | 01:00:24 |

*Tbl. 5: Mittelwerte der Überlebenszeit der Untergruppen gemessen in [h]*

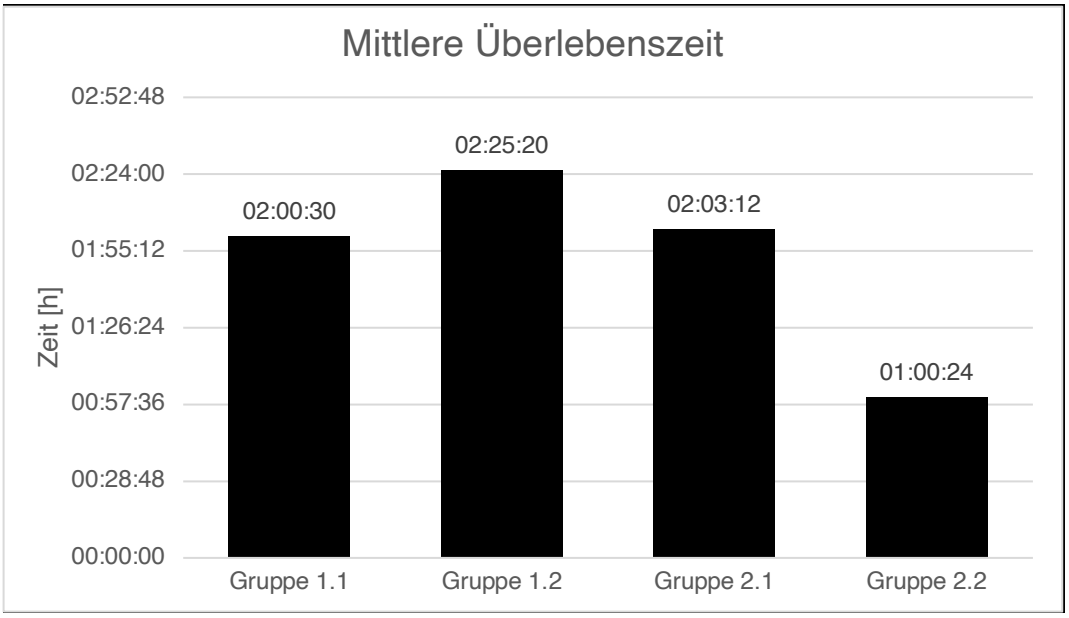



*Abb. 17: Mittlere Überlebenszeit der Untergruppen in [h]*

Bei Anwendung von QCCG betrug die mittlere Überlebenszeit der Versuchstiere 121 Minuten. Die Versuchstiere der PolyP-Gruppe (n=14) überlebten im Mittel 136 Minuten, somit 15 Minuten länger, als die Tiere der QCCG-Gruppe (n=13).
Es wurde eine Signifikanz von 0,652 berechnet. Dieses Ergebnis wird bei p >0,05 als nicht signifikant gewertet.

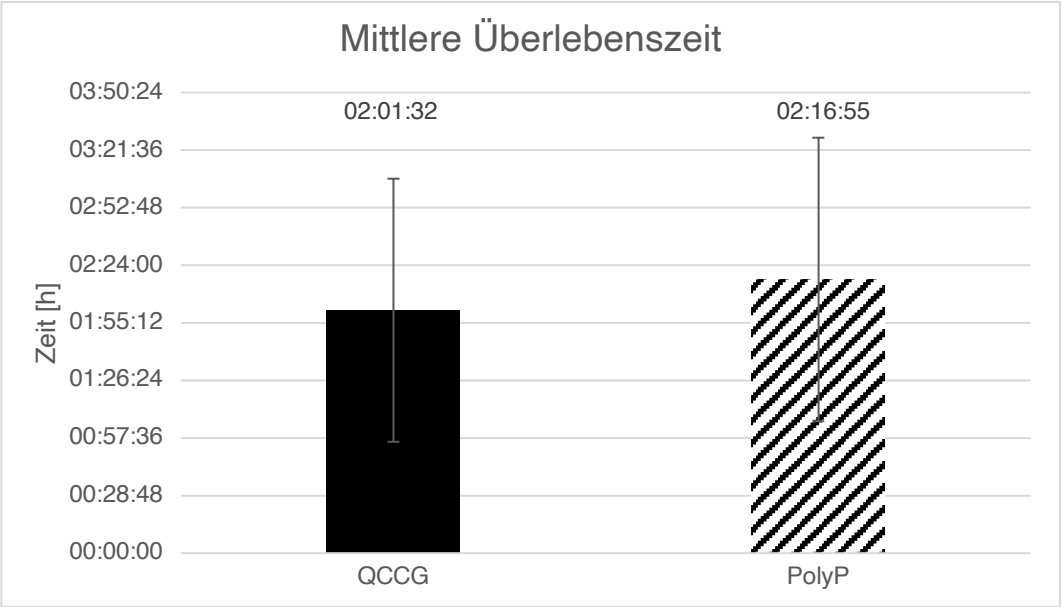



*Abb. 18: Mittlere Überlebenszeit und Standardabweichungen der Gruppen in [h]*

### 3.1.3 Blutdruck bei Versagen

Neben der Beurteilung der Mortalität (siehe 3.1.1.) wurde bei Präparatversagen (QCCG n=4, PolyP n=7) der Blutdruck erhoben, um die spezifische Wirksamkeit der Präparate näher zu untersuchen. Bei Versagen der Präparate war der Blutdruck in beiden Versuchsgruppen annähernd gleich. Bei der Anwendung von QCCG trat eine Blutung bei durchschnittlichen Blutdruck-Werten von *83,67 ± 9,5 mmHg* systolisch und *52,67 ± 12,66 mmHg* diastolisch auf. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug bei diesen Tieren im Durchschnitt *68 ± 11,79 mmHg*. Die Versuchstiere der PolyP-Gruppe hatten zum Zeitpunkt des Präparat-Versagens im Mittel einen systolischen Blutdruck von *94,29 ± 23,96 mmHg* und einen diastolischen Blutdruck von *56,43 ± 13,33 mmHg*. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug im Durchschnitt *68,86 ± 12,17 mmHg*. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 6 sowie in den Diagrammen (Abbildung 19 und Abbildung 20) visualisiert.

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **MAP** | 68,00 ± 11,79 | 68,86 ± 12,17 |
| **$RR_{syst}$** | 83,67 ± 9,50 | 94,29 ± 23,96 |
| **$RR_{diast}$** | 52,67 ± 12,66 | 56,43 ± 13,33 |

*Tbl. 6: Mittelwerte ± Standardabweichungen des systolischen ($RR_{syst}$), diastolischen ($RR_{diast}$) Blutdrucks und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) der Versuchsgruppen bei Präparat-Versagen gemessen in [mmHg]*

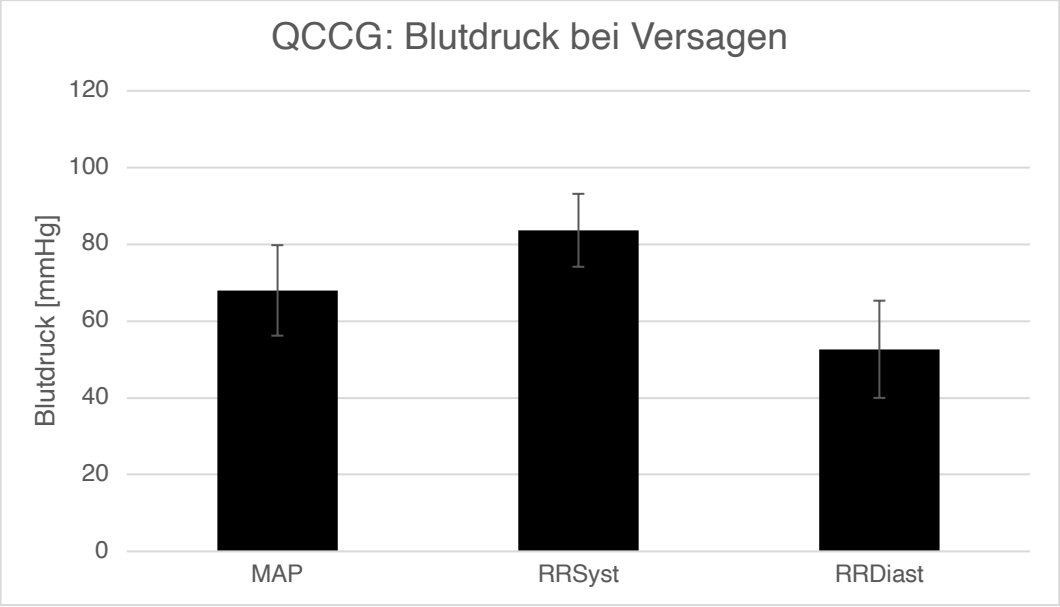



*Abb. 19: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen ($RR_{syst}$), diastolischen ($RR_{diast}$) Blutdrucks und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) der QCCG-Gruppe bei Präparat-Versagen in [mmHg]*

Eine Auswertung des gemessenen Blutdrucks bei überlebenden Tieren zum Messpunkt T4 ist im Anhang zum Vergleich dargestellt (siehe Anhang, Seite VII).

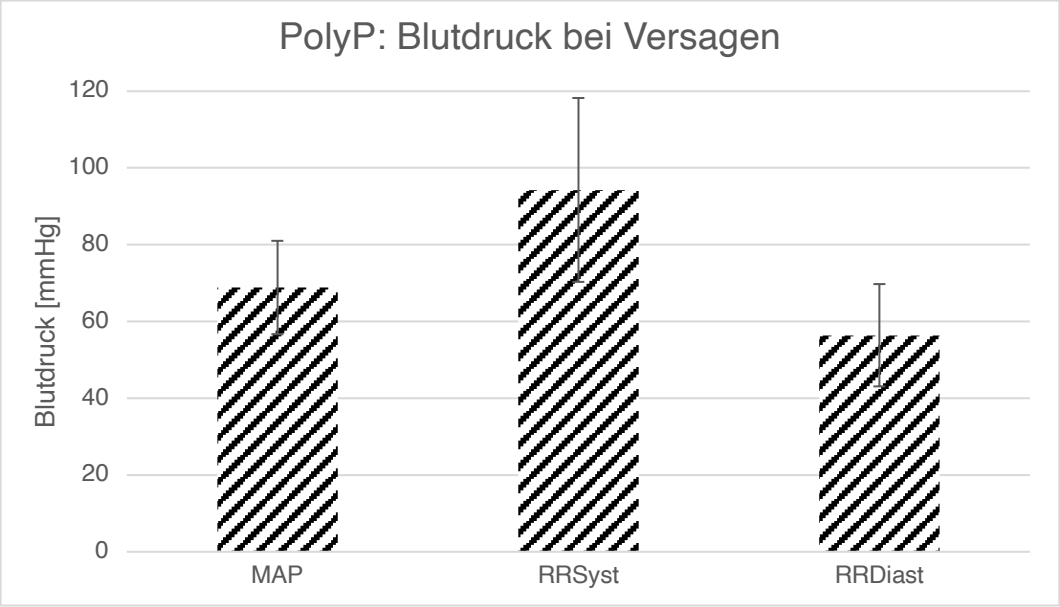



*Abb. 20: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen ($RR_{syst}$), diastolischen ($RR_{diast}$) Blutdrucks und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) der PolyP-Gruppe bei Präparat-Versagen in [mmHg]*

### 3.1.4 Überlebenszeit analysiert nach Produkt und Ausgangsblutdruck

Abbildung 21 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Versuchsgruppen in Korrelation zum Blutdruck. Es wurde die Abhängigkeit der Präparate und Blutdruckparameter analysiert. So betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit bei allen Tieren zu Beginn des Versuches bei Ausgangsblutdruckwerten 100 %. Mit dem Verstreichen der Zeit nach dem Schock kam es in den Gruppen CG<baseline, CG>baseline und PG>baseline zur Verringerung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

In der PolyP-Gruppe kam es 50 Minuten nach Schock, bei höheren Blutdruckwerten als der Ausgangsblutdruck zu einer Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 45 %. Zwischen 50 Minuten und 100 Minuten nach Schock verringerte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 25 % bis zum Versuchsende. Blieb der Blutdruck kleiner als der Ausgangswert, so betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 100 %. In der QCCG-Gruppe zeigte sich bei Blutdruckwerten unterhalb des Ausgangsblutdrucks 50 Minuten nach Applikation eine Verringerung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 80 % bis zum Versuchsende. Bei Blutdruckwerten größer als der Ausgangsblutdruck zeigte sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70 % bis zum Versuchsende.

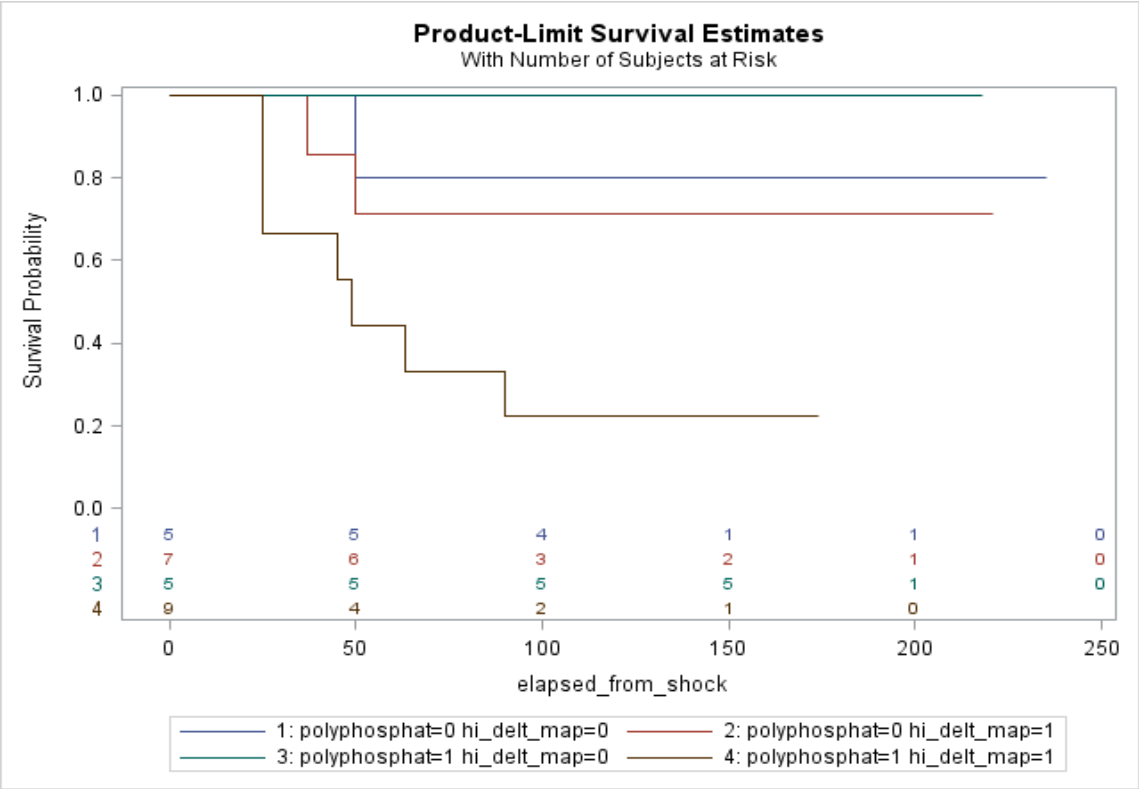



*Abb. 21: Überlebensrate der Tiere in Abhängigkeit von Zeit und Blutdruck*

### 3.1.5 Blutverlust

Prä-interventioneller Blutverlust wird definiert als der Blutverlust nach Läsion der Arteria femoralis zur Erzeugung eines Volumenmangelschocks vor Applikation des Präparates. Dieses Blut wurde mittels Kompressen und Bauchtüchern aufgefangen. Das Nettogewicht des aufgesogenen Blutes wurde ermittelt und ist in Tabelle 7 dargestellt. Der prä-interventionelle Blutverlust der Versuchstiere betrug in Gruppe 1.1 im Durchschnitt *499,17 ± 216,45 g* und in Gruppe 1.2 im Durchschnitt *526,09 ± 192,53 g*. In der Gruppe 2.1 war der Mittelwert des prä-interventionellen Blutverlustes *674,73 ± 195,77 g*, während in Gruppe 2.2 im Mittel *620,62 ± 178,93 g* Blut durch die Läsion verloren gingen. Eine graphische Darstellung dieser Ergebnisse ist in Abbildung 22 zu sehen.

Auch der post-interventionelle Blutverlust, als gemessene Blutmenge unter der Applikation bis zur Präparatwirksamkeit und bei Präparat-Versagen, wurde dokumentiert. In Gruppe 1.2 gingen im Durchschnitt *123,06 ± 128,35 g* Blut verloren. In Gruppe 2.2 wurde im Mittel ein Blutverlust von *81,62 ± 101,26 g* verzeichnet (siehe Tabelle 7).

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Prä-interventionell** | 499,17 ± 216,45 | 526,09 ± 192,53 | 674,73 ± 195,77 | 620,62 ± 178,93 |
| **Post-interventionell** | 104,83 ± 113,08 | 123,06 ± 128,35 | 81,62 ± 101,26 | 81,62 ± 101,26 |

*Tbl. 7: Mittelwerte ± Standardabweichungen des prä-interventionellen und post-interventionellen Blutverlusts der Untergruppen gemessen in [g]*

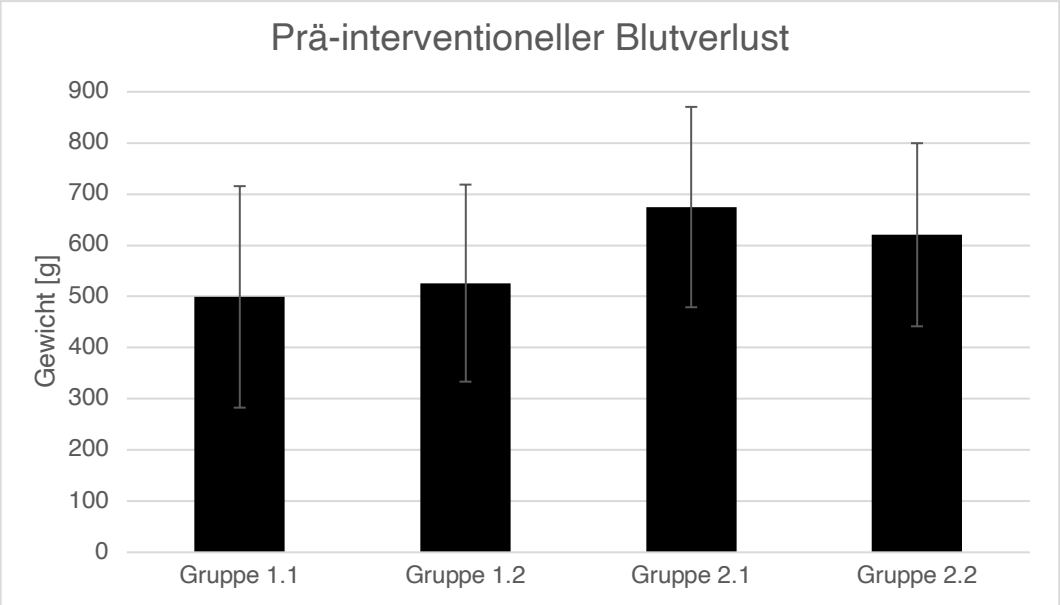



*Abb. 22: Mittlerer prä-interventioneller Blutverlust und Standardabweichungen der Untergruppen gemessen in [g]*

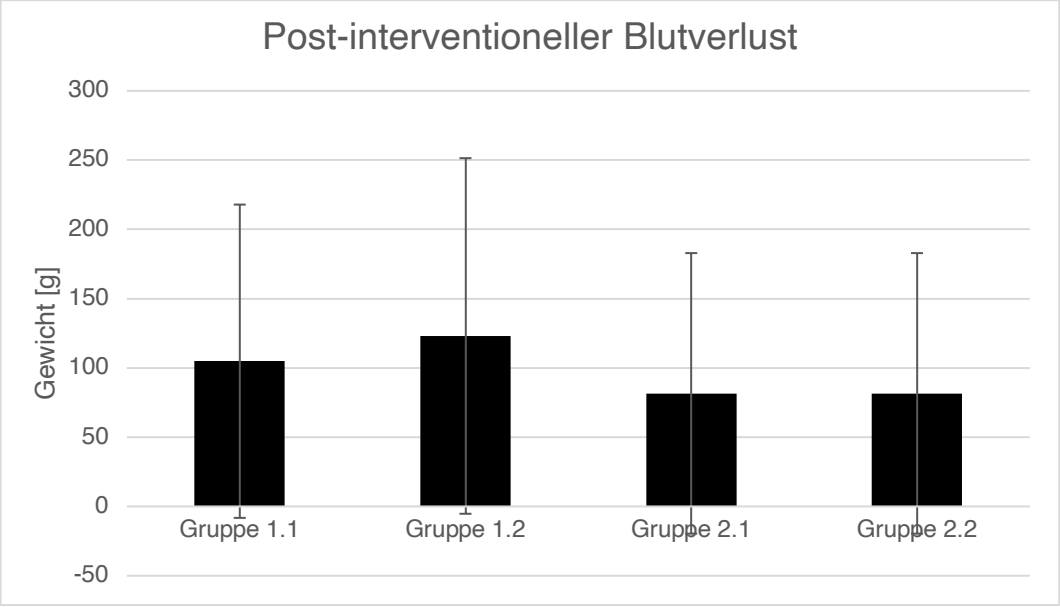



*Abb. 23: Mittlerer post-interventioneller Blutverlust und Standardabweichungen der Untergruppen gemessen in [g]*

Vor Anwendung der Präparate zeigte sich in beiden Versuchsgruppen ein ähnlicher Blutverlust: QCCG-Gruppe *549,58 ± 215,24 g* und PolyP-Gruppe *564,76 ± 188,79 g*. Die Unterschiede des post-interventionellen Blutverlusts waren gering: QCCG-Gruppe *100,98 ± 112,05* g sowie PolyP-Gruppe *106,11 ± 117,28 g*. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 8 sowie in den Abbildungen 24 und 25 dargestellt.

| | **QCCG** | **PolyP** |
|---|---|---|
| **Prä-interventionell** | 549,58 ± 215,24 | 564,76 ± 188,79 |
| **Post-interventionell** | 100,98 ± 112,05 | 106,11 ± 117,28 |

*Tbl. 8: Mittelwerte ± Standardabweichungen des prä-interventionellen und post-interventionellen Blutverlustes der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe gemessenen in [g]*

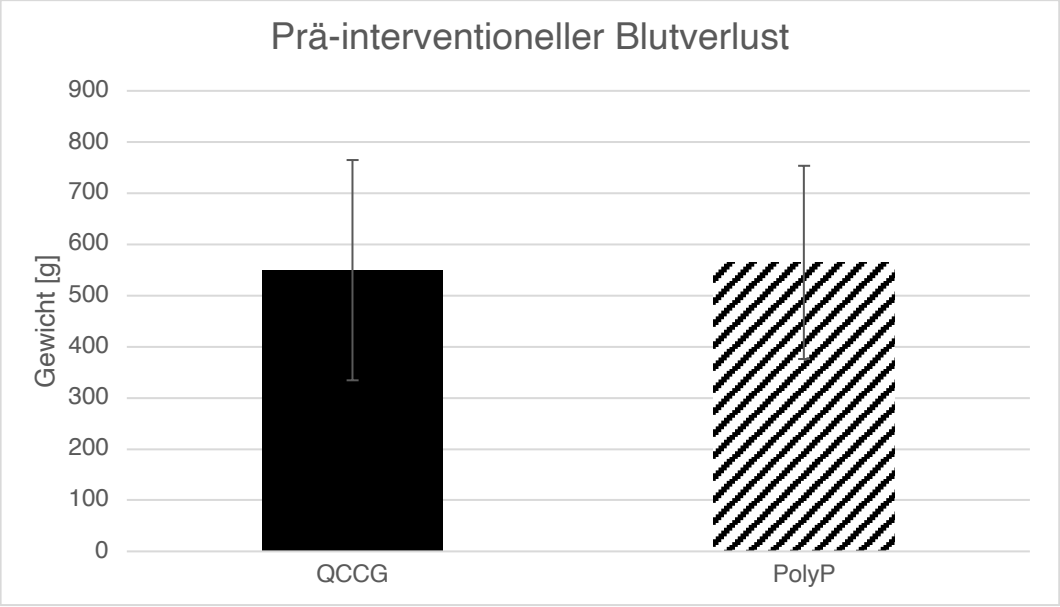



*Abb. 24: Mittlerer prä-interventioneller Blutverlust und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe gemessen in [g]*

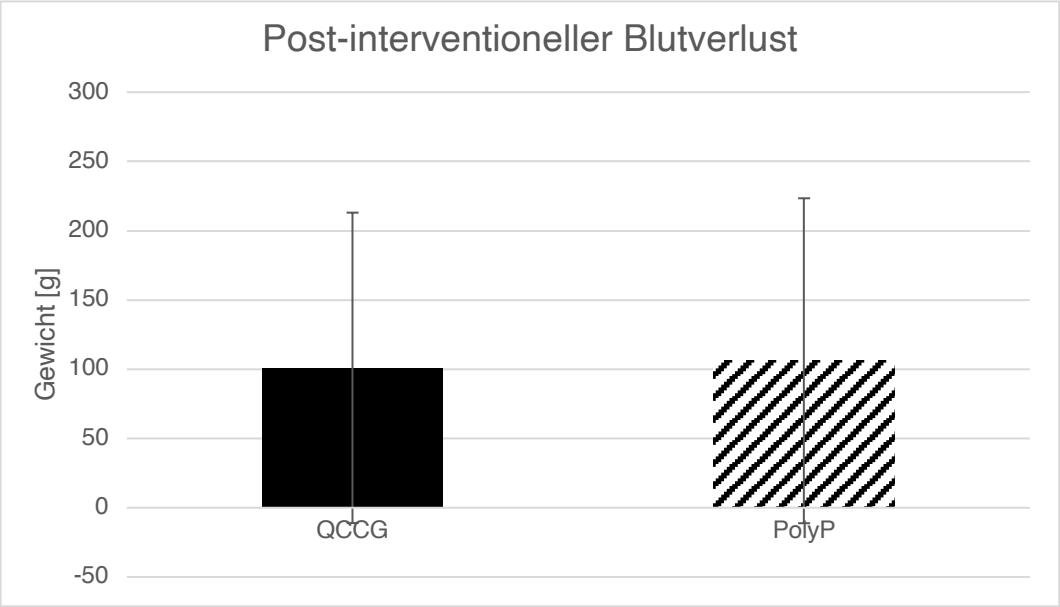



*Abb. 25: Mittlerer post-interventioneller Blutverlust und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe gemessen in [g]*

### 3.1.6 Reapplikation der Hämostyptika

Im Falle eines Präparat-Versagens erfolgte eine Reapplikation unmittelbar nach der 5-minütigen Kompressionsphase (siehe 2.7.2). In fünf Fällen musste das Präparat neu appliziert werden (siehe Tabelle 9). Bei den Versuchstieren 13, 16 und 22 der PolyP-Gruppe sowie den Versuchstieren 1 und 21 der QCCG-Gruppe war dies der Fall.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Anzahl der Reapplikationen** | 1 | 2 | 1 | 1 |

*Tbl. 9: Darstellung der Anzahl der Reapplikationen der Untergruppen.*

### 3.1.7 Flussgeschwindigkeit der A. femoralis

Die Flussgeschwindigkeit der linken A.femoralis wurde mithilfe der Transit Time Flow Measurement Methode (TTFM-Methode) durchgeführt (siehe 2.5.). Die Intention zur Anwendung dieser Methode war eine kontinuierliche Überwachung der Extremitäten-Perfusion bei appliziertem Hämostyptikum und weggelassenem FemoStop nachzuweisen. Die erhobenen Werte zur Flussgeschwindigkeit wurden in Tabelle 10 dargestellt. Durchschnittliche Ausgangswerte der Flussgeschwindigkeit waren in Gruppe 1.1 *177,43 ± 86,24 ml/min*, in Gruppe 1.2 *154,44 ± 79,28 ml/min*, in Gruppe 2.1 *123,80 ± 31,71 ml/min* und in Gruppe 2.2 *140,00 ± 26,26 ml/min*. Am Messpunkt T1 während der Applikation einer 5-minütigen Kompression gab es keine Perfusion der unteren linken Extremität. Nach Aufhebung der Kompression und Steigerung des Blutdruckes konnte ein Blutfluss der linken A. femoralis nachgewiesen werden. Eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit in Gruppe 1.1 mit durchschnittlich *184,71 ± 45,17 ml/min* und in Gruppe 1.2 mit durchschnittlich *159,56 ± 82,75 ml/min* war zu verzeichnen. Ein Blutfluss des Gefäßes konnte in allen Gruppen bis zum Versuchsende festgestellt werden. Zum Messpunkt T3 wurden in den Gruppen 2.1 und 2.2 keine Werte erhoben. Die Visualisierung der Flussgeschwindigkeiten der Untergruppen an den definierten Messpunkten ist den Abbildungen 26 - 29 zu entnehmen.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 177,43 ± 86,24 | 154,44 ± 79,28 | 123,80 ± 31,71 | 140,00 ± 26,26 |
| **T1** | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| **T2** | 184,71 ± 45,17 | 159,56 ± 82,75 | 32,40 ± 21,80 | 41,40 ± 60,32 |
| **T3** | 130,75 ± 50,09 | 111,33 ± 69,28 | - | - |
| **T4** | 135,33 ± 42,48 | 91,71 ± 47,25 | 81,20 ± 72,14 | 61,75 ± 71,59 |

*Tbl. 10: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Flussgeschwindigkeiten der A.femoralis sinistra der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [ml/min]*

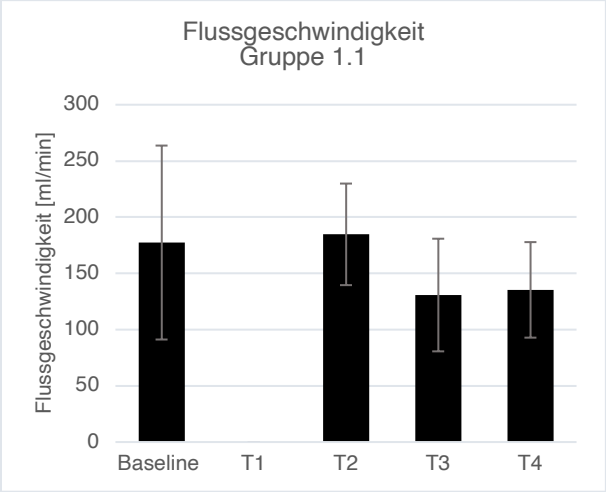



*Abb. 26: Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

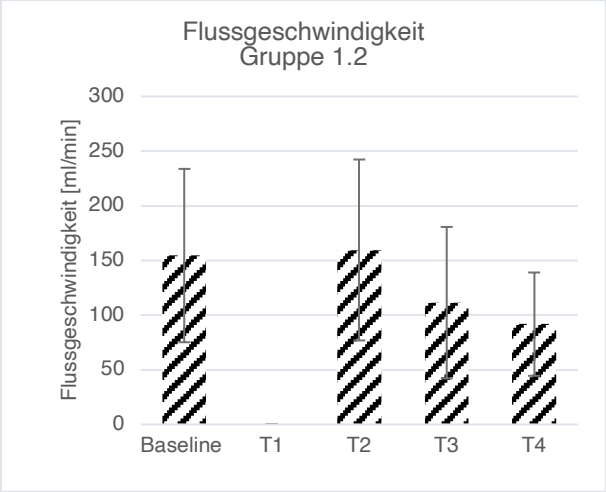



*Abb. 27: Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

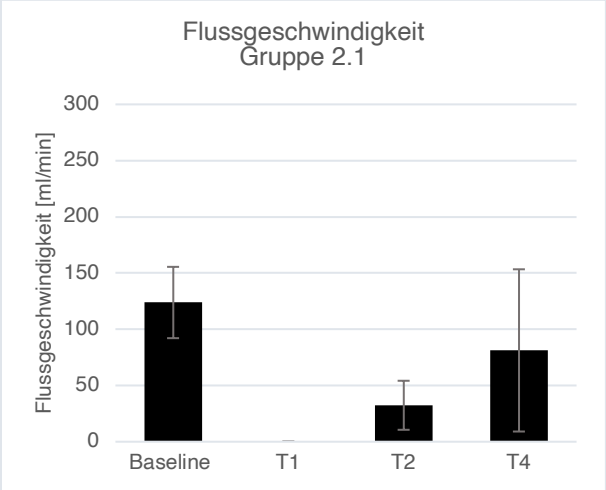



*Abb. 28: Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

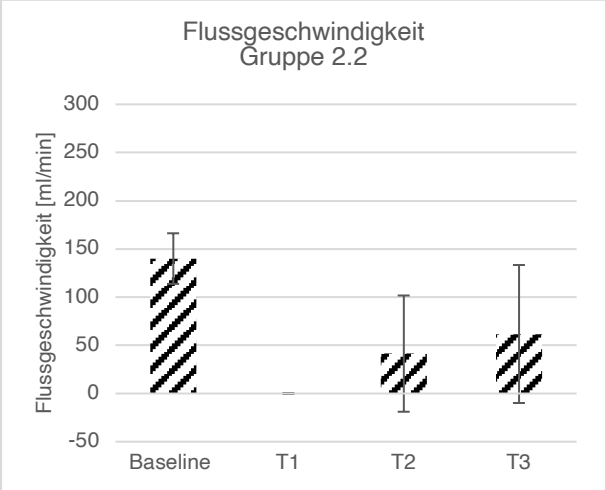



*Abb. 29 : Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

Tabelle 11 zeigt die mittleren Flussgeschwindigkeiten und deren Standardabweichungen der Gruppen QCCG und PolyP (graphische Darstellung siehe Abbildung 30). Die mittleren Ausgangs-Flussgeschwindigkeiten beider Gruppen sind mit *155,08 ± 72,01 ml/min* in der QCCG-Gruppe und *149,29 ± 64,28 ml/min* in der PolyP-Gruppe vergleichbar. Das Verhalten der Flussgeschwindigkeiten beider Gruppen ist im Verlauf ähnlich. Bei Messpunkt T1 gab es keinen Blutfluss durch das Gefäß.

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **Baseline** | 155,08 ± 72,01 | 149,29 ± 64,28 |
| **T1** | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| **T2** | 121,25 ± 86,24 | 123,71 ± 88,08 |
| **T3** | 130,75 ± 50,09 | 111,33 ± 69,28 |
| **T4** | 110,73 ± 61,51 | 82,49 ± 54,56 |

*Tbl. 11: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Flussgeschwindigkeiten der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [ml/min]*

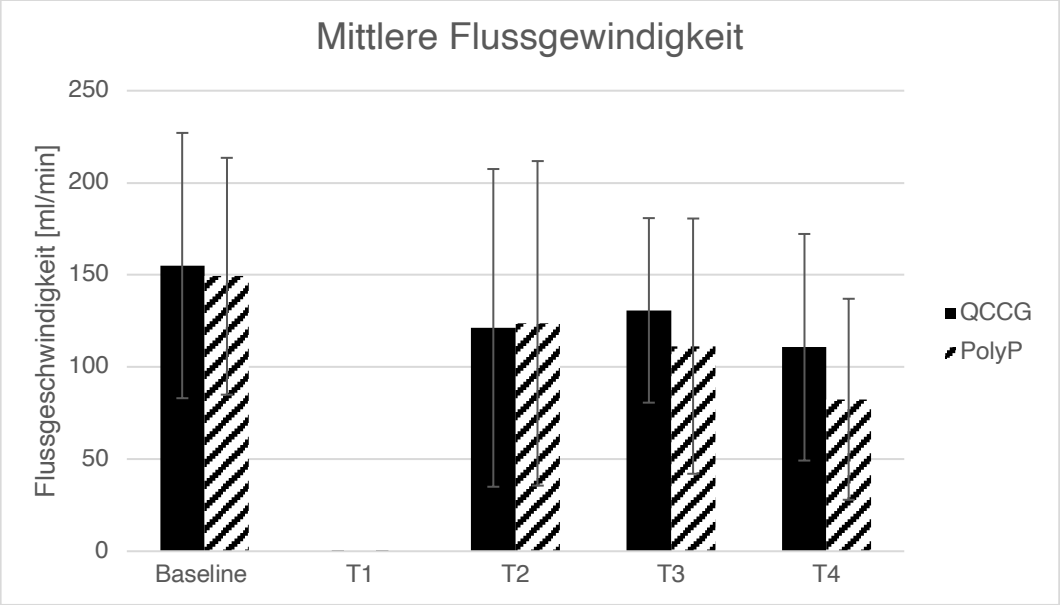



*Abb. 30: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Flussgeschwindigkeiten der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [ml/min]*

Exemplarisch wurde der p-Wert für die gemessenen Flussgeschwindigkeiten an den definierten Messpunkten bestimmt und in der folgenden Tabelle 12 dargestellt. Der p-Wert war zu keinem Messpunkt <0,05, die Ergebnisse werden somit als nicht signifikant angesehen.

| | Signifikanz |
|---|---|
| **Baseline** | 0,894 |
| **T1** | - |
| **T2** | 0,110 |
| **T3** | 0,736 |
| **T4** | 0,410 |

*Abb. 12: Berechnung der Signifikanz der gemessenen Flussgeschwindigkeiten der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten*

Eine graphische Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeiten der Gruppen ist in Abbildung 31 und Abbildung 32 dargestellt. In der QCCG-Gruppe betrug die mittlere Flussgeschwindigkeit am Messpunkt T2 *121,25 ± 86,24 ml/min*. Eine Steigerung des Blutflusses wurde am Messpunkt T3 mit einem Fluss von durchschnittlich *130,75 ± 50,09 ml/min* gemessen. Bis Versuchsende betrug der Blutfluss durchschnittlich *110,73 ± 61,51 ml/min*.

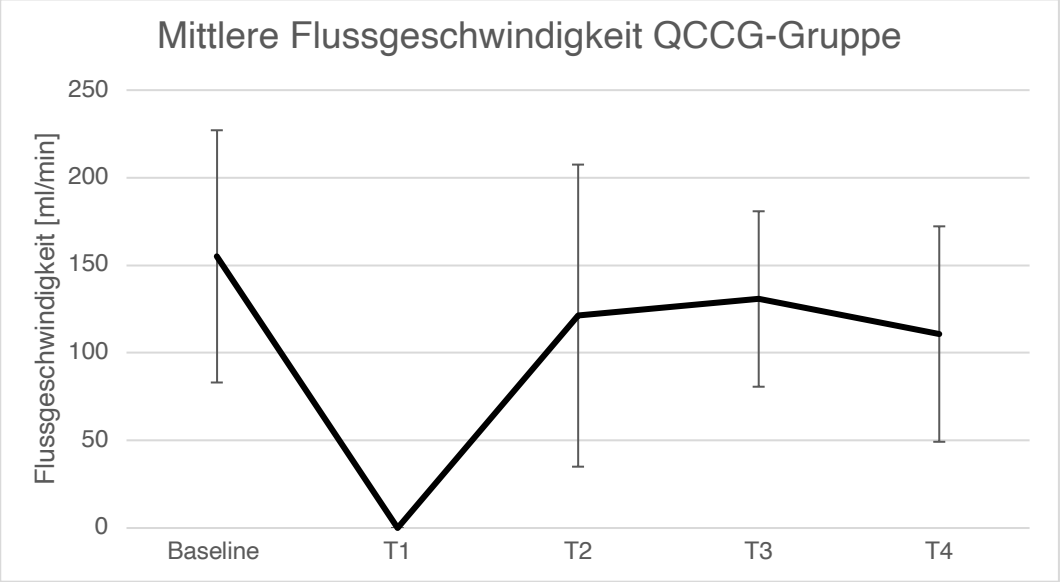



*Abb. 31: Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min]*

In der PolyP-Gruppe betrug die mittlere Flussgeschwindigkeit am Messpunkt T2 *123,71 ± 88,08 ml/min*. Eine Steigerung des Blutflusses wurde am Messpunkt T3 mit einem Fluss von durchschnittlich *111,33 ± 69,28 ml/min* gemessen. Bis Versuchsende betrug der Blutfluss durchschnittlich *82,49 ± 54,56 ml/min*.

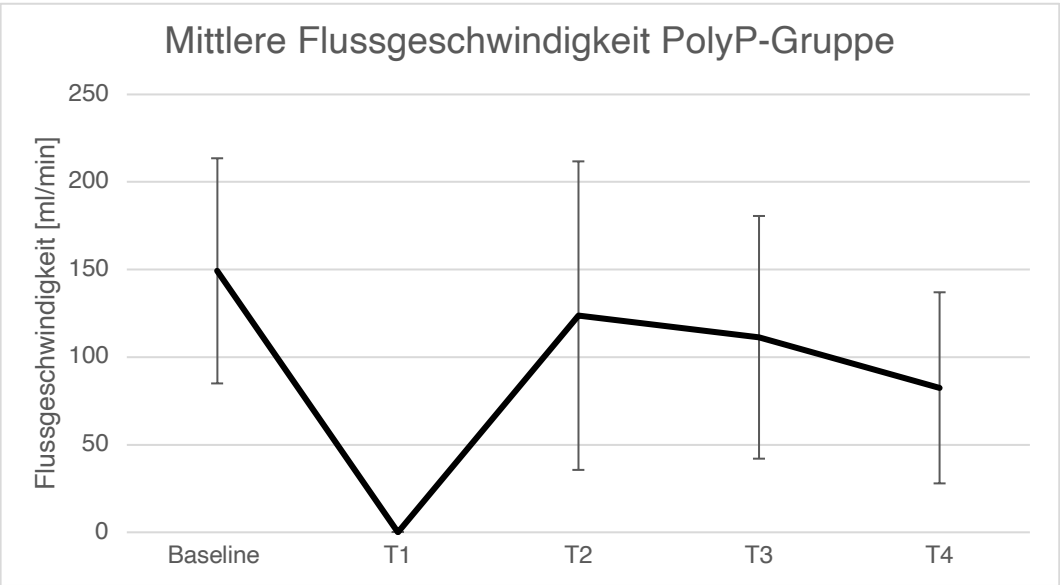



*Abb. 32: Mittlere Flussgeschwindigkeiten und Standardabweichungen der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min]*

### 3.1.8 Post-interventionelle Volumengabe

Es erfolgte eine konstante Gabe von Sterofundin versetzt mit 500 I.E. Heparin bei einer Basisflussrate von *10 ml/kg/KG/h*. Post-interventionell wurde zusätzlich zur Steigerung des Blutdrucks und zur Stabilisierung der Hämodynamik in den Gruppen 1.1 und 1.2 Volumen in Form von HAES 6 % infundiert. Es wurden im Mittel in der QCCG-Gruppe *1654 ± 555 ml* und bei der PolyP-Gruppe *1500 ± 677 ml* HAES 6 % verabreicht. Weitere Ergebnisse zur Volumengabe während des Versuches sowie die totale post-interventionelle Volumengabe sind Tabelle 13 zu entnehmen und im Diagramm (Abbildung 33) veranschaulicht.

| | **QCCG** | **PolyP** |
|---|---|---|
| **Post-interventionell von T1 bis T2** | 1.654 ± 555 | 1.500 ± 677 |
| **Post-interventionell von T2 bis T4** | 1.250 ± 546 | 1.050 ± 369 |
| **Totales post-interventionelles Volumen** | 1.417 ± 617 | 1.304 ± 598 |

*Tbl. 13: Mittelwerte ± Standardabweichungen des infundierten Volumens in Form von HAES 6 % der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [ml]*

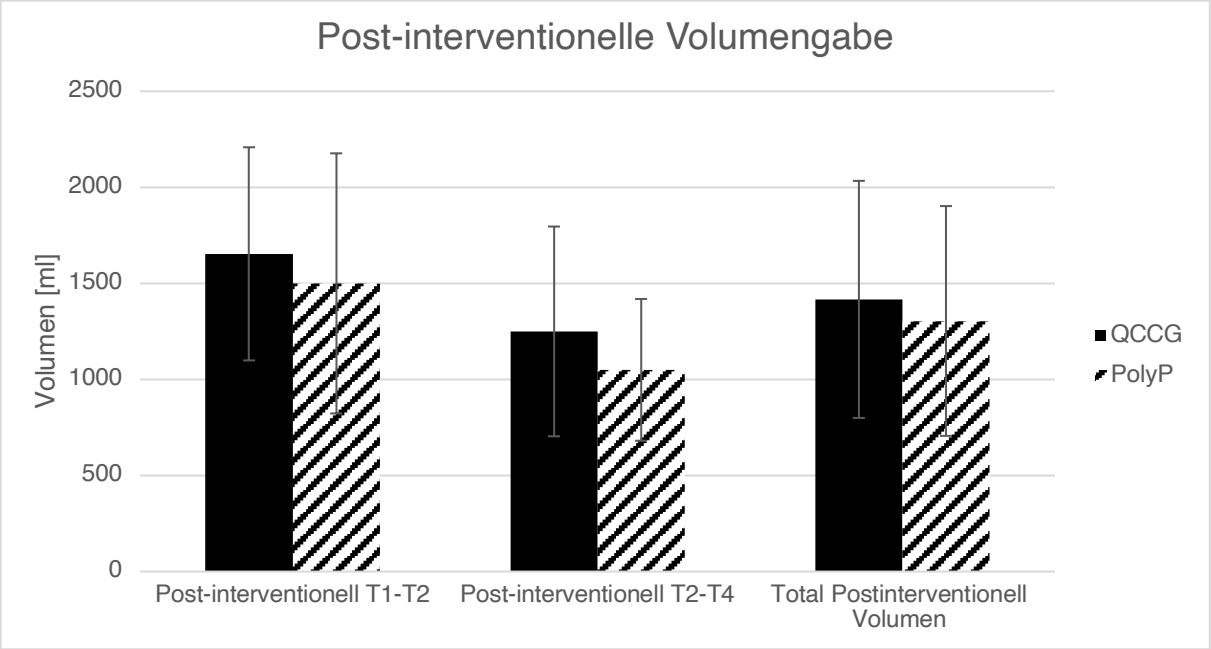



*Abb. 33: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der post-interventionellen Volumengabe in Form von HAES 6 % der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten*

### 3.1.9 Post-interventionelle Katecholamingabe

Anders als in den Gruppen 1.1 und 1.2 wurden in den Gruppen 2.1 und 2.2 nach dem Schock Katecholamine (1ml = 0,5µg *Norepinephrintartrat/ Noradrenalintartrat*) zur Stabilisierung der Hämodynamik und zur Steigerung des Blutdruckes verabreicht. In der QCCG-Gruppe (Gruppe 2.1) wurden Katecholamine mit einer durchschnittlichen Flussrate von *14,16 ml/h (7,3 µg*) infundiert. In der PolyP-Gruppe (Gruppe 2.2) wurden pro Tier durchschnittlich *15,06 ml/h (7,53 µg*) Katecholamine verabreicht. Oben genannte Werte wurden in der Abbildung 34 dargestellt.

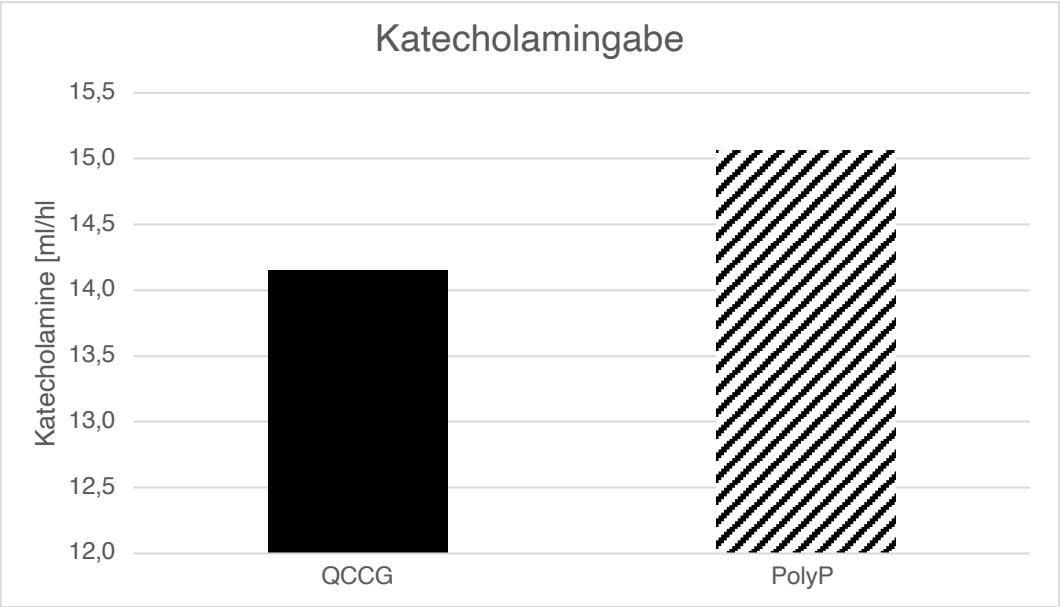



*Abb. 34: Mittelwerte der Katecholamingabe der Versuchsgruppen in [ml/h]*

## 3.2 Hämodynamik

Die Beurteilung der Hämodynamik erfolgte an ausgewählten Parametern zu den definierten Messpunkten. Diese wurden mithilfe des PiCCO und des PAC erhoben und erfasst. Ausgewählte Parameter sind:

- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
- Systolischer Blutdruck (RRsyst)
- Diastolischer Blutdruck (RRdiast)
- Herzfrequenz
- Herzzeitvolumen (HZV)

Diese Parameter sind im Folgenden tabellarisch dargestellt und exemplarisch graphisch abgebildet. (Siehe Anhang, Seite VII ff., für die erhobenen Werte des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) und zentralvenösen Druckes (ZVD)).

### 3.2.1 Mittlerer arterieller Blutdruck

Der MAP wurde konstant aufgezeichnet. Wichtig für den Versuchsablauf war es, eine stabile hämodynamische Ausgangssituation zu gewährleisten. Diese zeigte sich an durchschnittlichen MAPs von *66,50 ± 16,65 mmHg* in Gruppe 1.1, *79,44 ± 13,37 mmHg* in Gruppe 1.2, *76,80 ± 11,10 mmHg* in Gruppe 2.1 und *69,80 ± 5,89 mmHg* in Gruppe 2.2. In dieser Versuchsreihe wurde der Schock anhand eines MAP <60 mmHg definiert. Alle erhobenen Werte des Messpunktes T1 entsprachen dieser Definition (siehe Tabelle 14). Zwischen T1 und T2 erfolgte eine Steigerung des Blutdrucks auf mindestens das Ausgangsniveau. Am Messpunkt T2 wurden folgende durchschnittliche MAP-Werte verzeichnet: Gruppe 1.1 *76,59 ± 17,25 mmHg*, Gruppe 1.2 *82,44 ± 12,53 mmHg*, Gruppe 2.1 *80,00 ± 16,37 mmHg* und Gruppe 2.2 *84,00 ± 24,77 mmHg*. Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, konnte in den Gruppen 1.1, 2.1 und 2.2 der MAP annähernd konstant bis zum Versuchsende aufrechterhalten werden. Eine Darstellung ist in den Abbildungen 35 bis Abbildung 38 gezeigt.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 66,50 ± 16,65 | 79,44 ± 13,37 | 76,80 ± 11,10 | 69,80 ± 5,89 |
| **T1** | 46,63 ± 13,67 | 40,00 ± 13,26 | 44,20 ± 18,55 | 39,20 ± 12,52 |
| **T2** | 76,59 ± 17,25 | 82,44 ± 12,53 | 80,00 ± 16,37 | 84,00 ± 24,77 |
| **T3** | 74,75 ± 8,26 | 66,83 ± 8,86 | - | - |
| **T4** | 62,67 ± 11,18 | 58,56 ± 8,72 | 85,40 ± 18,15 | 82,60 ± 16,71 |

*Tbl. 14: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen mittleren arteriellen Blutdrücke der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

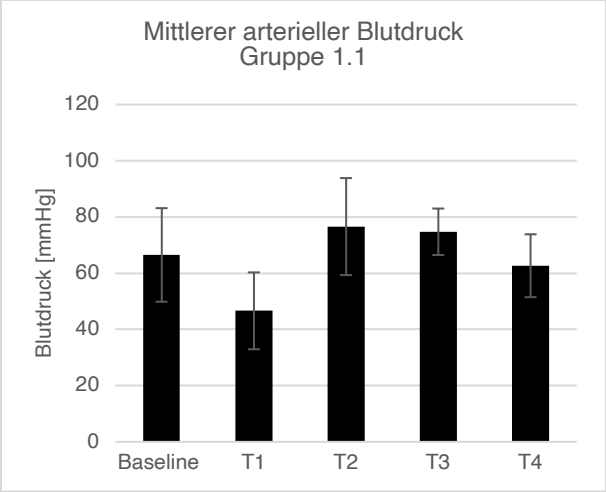



*Abb. 35: Mittlere arterielle Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

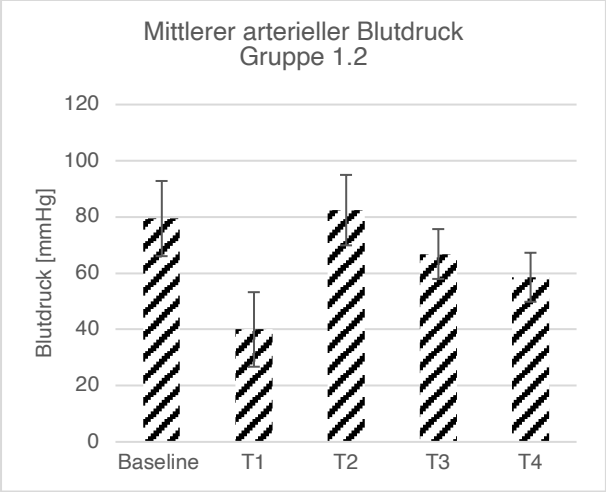



*Abb. 36: Mittlere arterielle Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

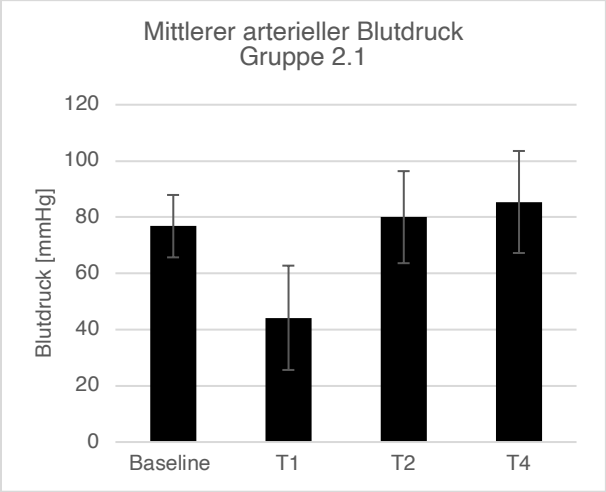



*Abb. 37: Mittlere arterielle Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

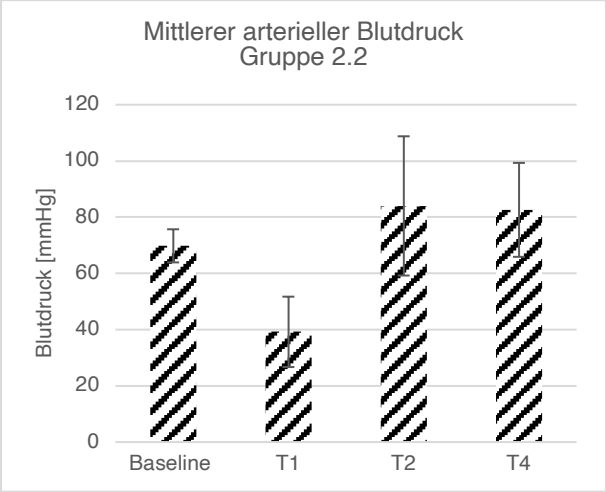



*Abb. 38: Mittlere arterielle Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

Tabelle 15 zeigt die durchschnittlichen MAPs der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe. Der Ausgangs-MAP der QCCG-Gruppe betrug im Mittel *69,31 ± 14,00 mmHg*, in der PolyP-Gruppe im Mittel *74,50 ± 13,11 mmHg*. Am Messpunkt T1 zeigte sich der durchschnittliche MAP, der Schock-Definition entsprechend, in der QCCG-Gruppe bei *42,69 ± 13,36 mmHg* und in der PolyP-Gruppe bei *37,50 ± 12,14 mmHg*. Abbildung 39 visualisiert die Steigerung des MAP und dessen Aufrechterhaltung bis Versuchsende.

| | **QCCG** | **PolyP** |
|---|---|---|
| **Baseline** | 69,31 ± 14,00 | 74,50 ± 13,11 |
| **T1** | 42,69 ± 13,36 | 37,50 ± 12,14 |
| **T2** | 74,90 ± 15,04 | 78,93 ± 12,93 |
| **T3** | 74,75 ± 8,26 | 66,83 ± 8,86 |
| **T4** | 68,00 ± 11,23 | 63,93 ± 11,43 |

*Tbl. 15: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen mittleren arteriellen Blutdrücke der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

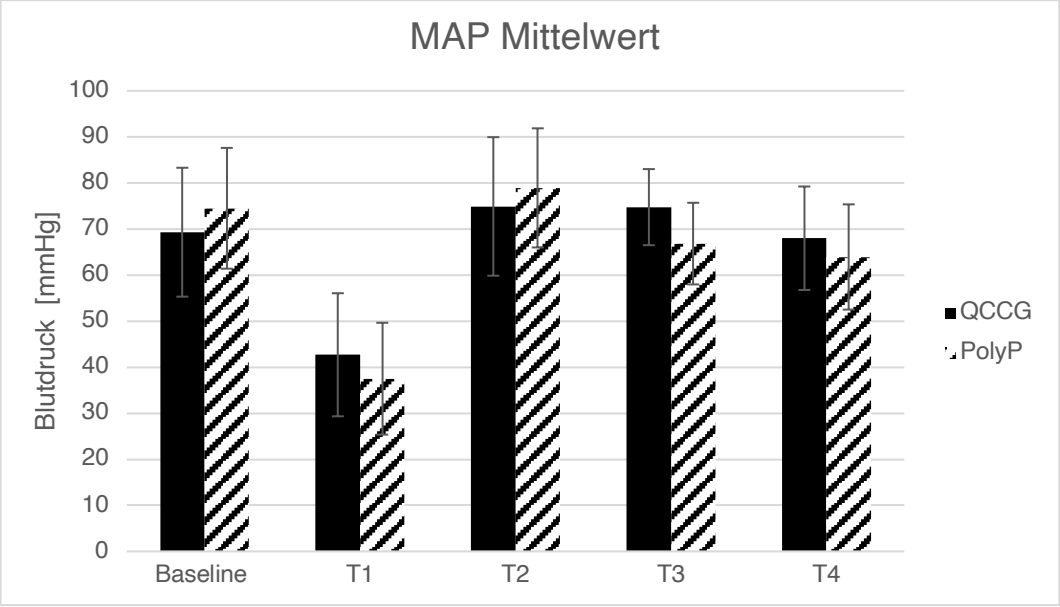



*Abb. 39: Mittlere arterielle Blutdrücke und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe und PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

Exemplarisch wurde der p-Wert für den gemessenen MAP an den definierten Messpunkten bestimmt und in Tabelle 16 dargestellt. Der p-Wert war zu keinem Messpunkt <0,05, die Ergebnisse werden somit als nicht signifikant angesehen.

| | **Signifikanz** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,529 |
| **T1** | 0,562 |
| **T2** | 0,110 |
| **T3** | 0,736 |
| **T4** | 0,077 |

*Abb. 16: Berechnung der Signifikanz der gemessenen MAP der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten*

### 3.2.2 Systolischer Blutdruck

Die systolische Blutdruckkurve verläuft analog zu den unter 3.2.1 beschriebenen MAP-Werten. Durchschnittliche Ausgangs-Werte des systolischen Blutdrucks betrugen in Gruppe 1.1 *81,50 ± 14,48 mmHg*, in Gruppe 1.2 *93,78 ± 14,37 mmHg*, in Gruppe 2.1 *91,40 ± 15,44 mmHg* und in Gruppe 2.2 *88,00 ± 7,97 mmHg*. Im Schock wurde der systolische Blutdruck im Mittel zwischen *55,00 ± 16,20 mmHg* in Gruppe 1.2 und *62,75 ± 10,42 mmHg* in Gruppe 1.1 gemessen. Eine anschließende Steigerung und Aufrechterhaltung des systolischen Blutdrucks war, wie Tabelle 17 zu entnehmen ist, in allen Gruppen suffizient möglich. Eine Veranschaulichung des dynamischen Verlaufs des systolischen Blutdrucks zeigen die Abbildungen 40 - 43.

| | Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 81,50 ± 14,48 | 93,78 ± 14,37 | 91,40 ± 15,44 | 88,00 ± 7,97 |
| **T1** | 62,75 ± 10,42 | 55,00 ± 16,20 | 60,20 ± 11,14 | 58,80 ± 9,65 |
| **T2** | 89,24 ± 13,75 | 90,44 ± 11,81 | 106,60 ± 24,91 | 123,20 ± 18,19 |
| **T3** | 85,25 ± 5,44 | 81,33 ± 5,54 | - | - |
| **T4** | 80,75 ± 16,04 | 70,56 ± 9,71 | 122,00 ± 15,13 | 121,00 ± 25,50 |

*Tbl. 17: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systolischen Blutdrücke der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

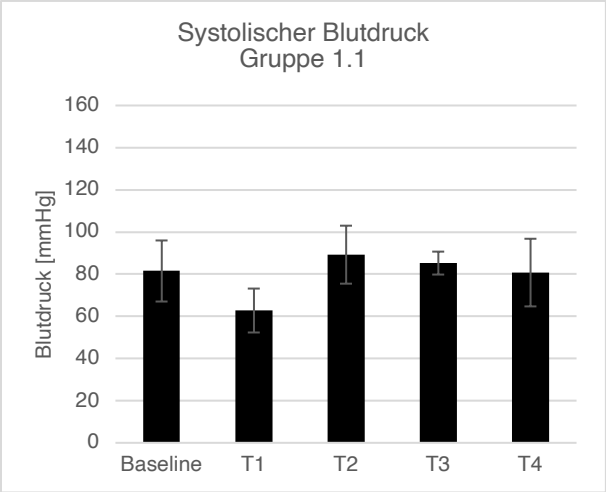



*Abb. 40: Mittlere systolische Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

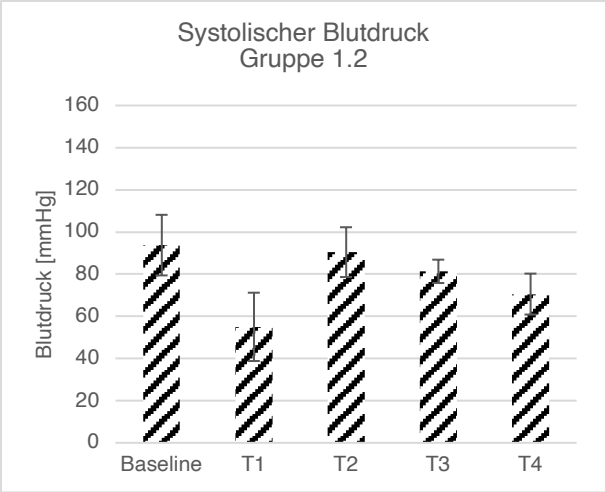



*Abb. 41: Mittlere systolische Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

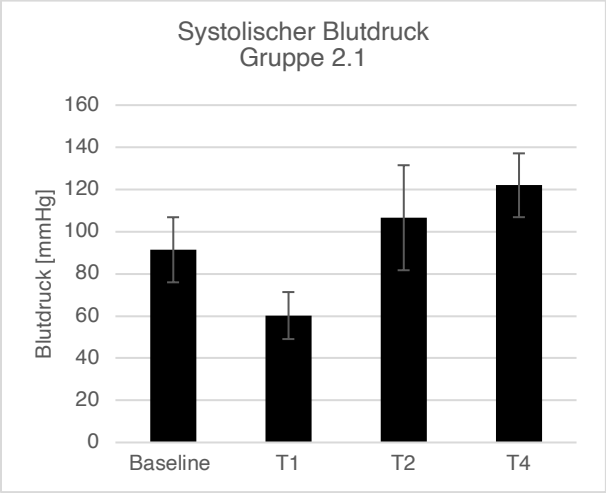



*Abb. 42: Mittlere systolische Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

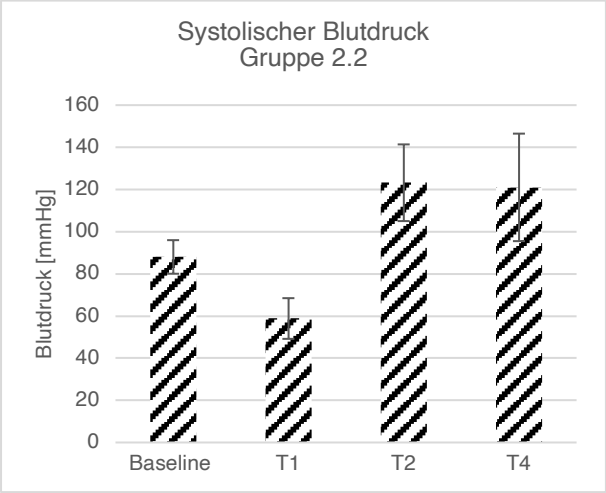



*Abb. 43: Mittlere systolische Blutdrücke und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

In Tabelle 18 sind die durchschnittlichen systolischen Blutdrücke an den definierten Messpunkten der QCCG- und PolyP-Gruppe dargestellt. Die Dynamik der Werte entspricht der bereits zu Tabelle 17 erfolgten Beschreibung und wird in Abbildung 44 visualisiert.

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **Baseline** | 85,31 ± 15,06 | 91,71 ± 12,44 |
| **T1** | 61,77 ± 10,31 | 56,36 ± 13,92 |
| **T2** | 95,92 ± 19,86 | 102,14 ± 21,28 |
| **T3** | 85,25 ± 5,44 | 81,33 ± 5,54 |
| **T4** | 92,00 ± 24,23 | 88,57 ± 29,79 |

*Tbl. 18: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systolischen Blutdrücke der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

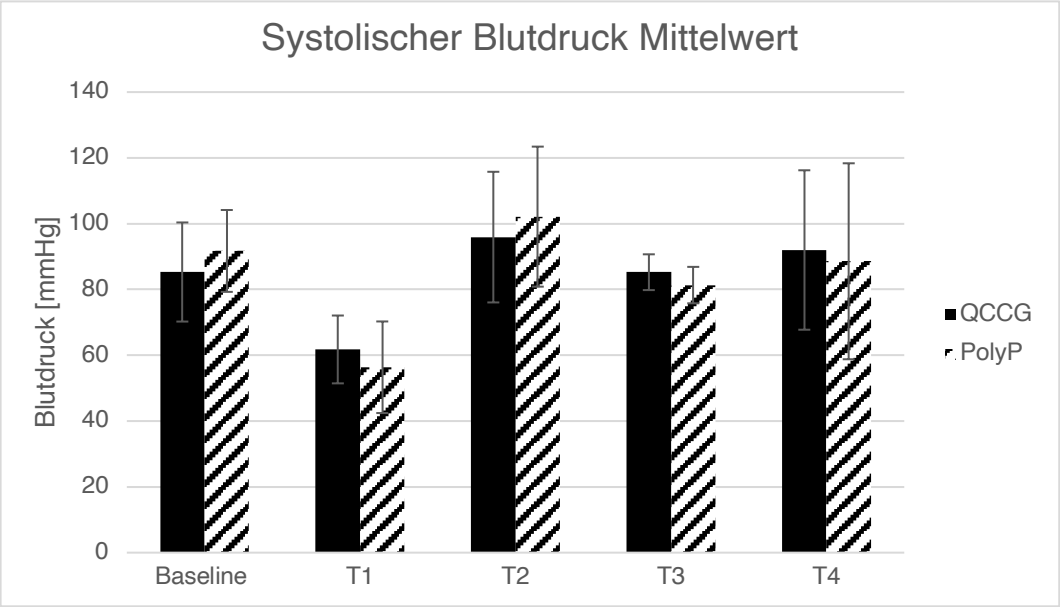



*Abb. 44: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systolischen Blutdrücke der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

### 3.2.3 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck verhält sich dynamisch entsprechend dem Verlauf des unter 3.2.1 beschriebenen MAP und unter 3.2.2 beschriebenen systolischen Blutdrucks. Erhobene Werte sind der folgenden Tabelle 19 zu entnehmen.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 52,50 ± 15,66 | 63,89 ± 13,03 | 57,60 ± 6,11 | 50,40 ± 5,90 |
| **T1** | 36,25 ± 14,93 | 41,67 ± 25,30 | 24,80 ± 9,42 | 24,20 ± 8,47 |
| **T2** | 62,13 ± 18,46 | 74,22 ± 13,53 | 58,40 ± 4,50 | 57,80 ± 16,27 |
| **T3** | 64,75 ± 8,85 | 62,83 ± 11,23 | - | - |
| **T4** | 50,83 ±12,56 | 53,78 ± 12,32 | 57,20 ± 7,19 | 55,80 ± 10,80 |

*Tbl. 19: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen diastolischen Blutdrücke der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [mmHg]*

### 3.2.4 Herzfrequenz

Tabelle 20 zeigt die erhobenen Mittelwerte der Herzfrequenzen über den gesamten Versuchsverlauf. Die durchschnittlichen Ausgangs-Herzfrequenzen lagen zwischen *66,13 ± 15,16 Schläge/min* in Gruppe 1.1 und *86,60 ± 28,73 Schläge/min* in Gruppe 2.1. Am Messpunkt T1 im Schockgeschehen stieg die mittlere Herzfrequenz in allen Untergruppen an. So wurde eine mittlere Herzfrequenz von *88,13 ± 25,22 Schläge/min* in Gruppe 1.1, *100,78 ± 42,68 Schläge/min* in Gruppe 1.2, *114,40 ± 46,23 Schläge/min* in Gruppe 2.1 und *81,50 ± 17,94 Schläge/min* in Gruppe 2.2 festgestellt. Eine Reduktion der Herzfrequenz auf die Ausgangswerte konnte bis Versuchsende in keiner Gruppe erreicht werden. Eine graphische Darstellung der Herzfrequenz über den Versuchsverlauf ist den Abbildungen 45 - 48 zu entnehmen.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 66,13 ± 15,16 | 76,22 ± 18,71 | 86,60 ± 28,73 | 69,25 ± 12,82 |
| **T1** | 88,13 ± 25,22 | 100,78 ± 42,68 | 114,40 ± 46,23 | 81,50 ± 17,94 |
| **T2** | 90,66 ± 18,56 | 95,44 ± 22,27 | 136,20 ± 49,38 | 121,00 ± 6,78 |
| **T3** | 85,00 ± 16,83 | 107,67 ± 30,20 | - | - |
| **T4** | 87,67 ± 30,53 | 91,44 ± 27,98 | 109,40 ± 28,36 | 114,00 ±10,39 |

*Tbl. 20: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzfrequenz der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [Schläge/min]*

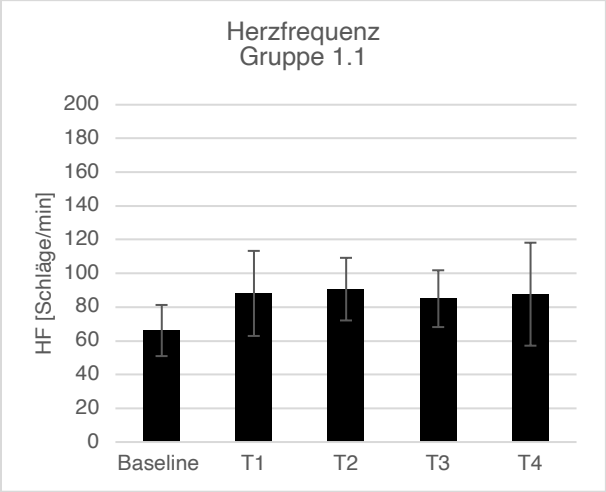



*Abb. 45: Mittlere Herzfrequenz und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

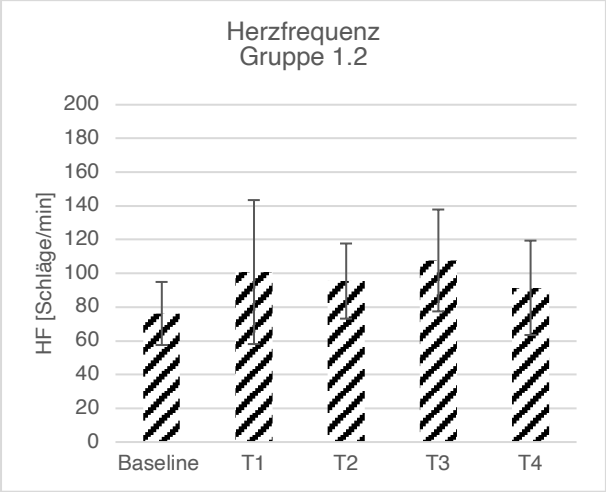



*Abb. 46: Mittlere Herzfrequenz und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

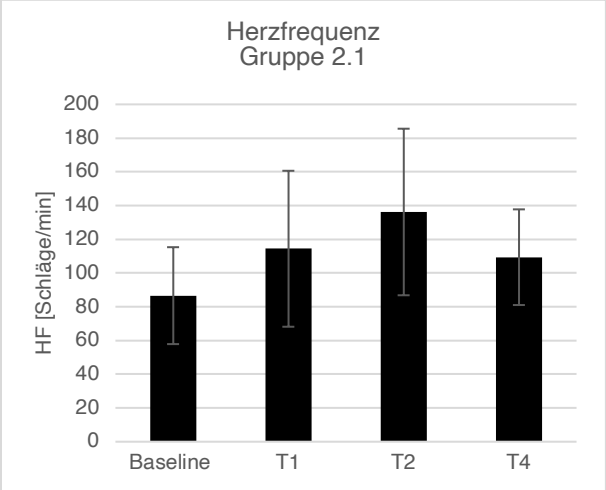



*Abb. 47: Mittlere Herzfrequenz und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

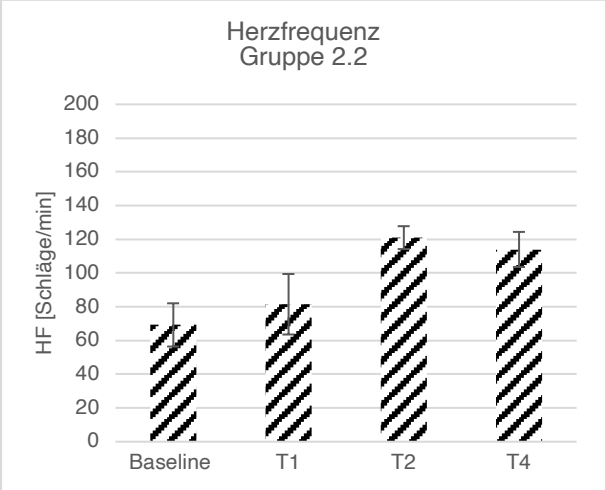



*Abb. 48: Mittlere Herzfrequenz und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

In der Auswertung der Versuchsgruppen zeigte sich ein ähnlich dynamischer Verlauf (siehe Tabelle 21 und Abbildung 49). Ausgangswerte der Herzfrequenz lagen im Durchschnitt in der QCCG-Gruppe bei *74,00 ± 22,73 Schläge/min* und in der PolyP-Gruppe bei *74,07 ± 16,45 Schläge/min*. Am Messpunkt T3 konnten keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen Herzfrequenzen zwischen den Gruppen festgestellt werden. In der QCCG-Gruppe betrug die mittlere Herzfrequenz *85,00 ± 16,83 Schläge/min* und in der PolyP-Gruppe *107,67 ± 30,20 Schläge/min*. Am Ende des Versuchsprotokolls war die Herzfrequenz im Mittel mit *97,55 ± 30,27 Schläge/min* in der QCCG-Gruppe und *97,93 ± 24,86 Schläge/min* in der PolyP-Gruppe annähernd gleich.

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **Baseline** | 74,00 ± 22,73 | 74,07 ± 16,45 |
| **T1** | 98,23 ± 35,50 | 95,29 ± 35,74 |
| **T2** | 108,17 ± 39,31 | 106,64 ± 24,71 |
| **T3** | 85,00 ± 16,83 | 107,67 ± 30,20 |
| **T4** | 97,55 ± 30,27 | 97,93 ± 24,86 |

*Tbl. 21: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzfrequenz der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [Schläge/min]*

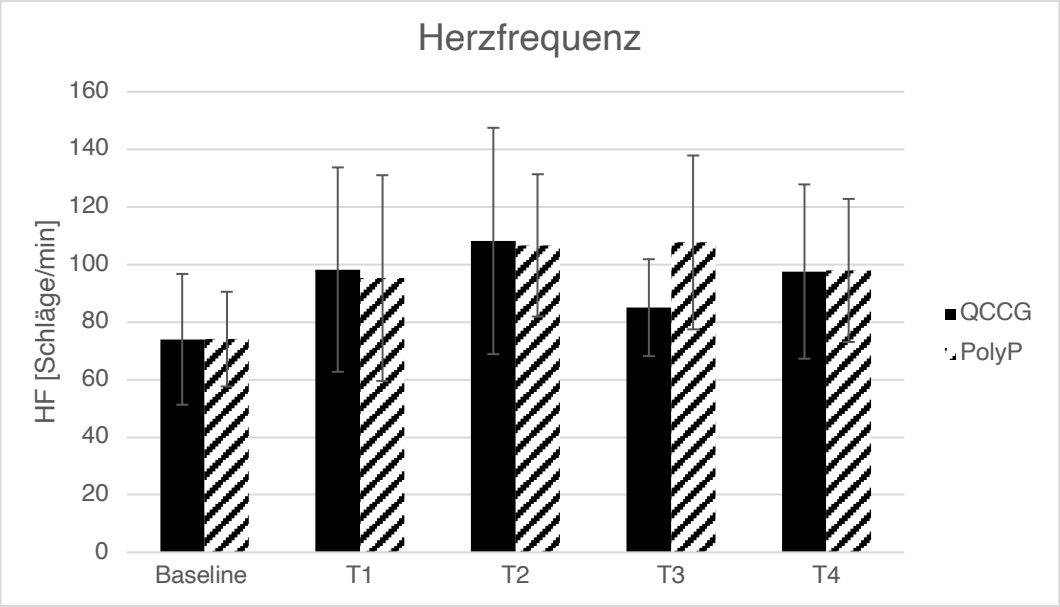



*Abb. 49: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzfrequenz der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [Schläge/min]*

### 3.2.5 Herzzeitvolumen

Die durchschnittlich gemessenen Herzzeitvolumina der Untergruppen an den definierten Messpunkten sind in Tabelle 22 und in den Abbildungen 50 bis 53 dargestellt. Ausgangswerte der Herzzeitvolumina betrugen zwischen *5,50 ± 0,76 l/min* in Gruppe 2.2 und *6,19 ± 1,20 l/min* in Gruppe 1.2. Am Messpunkt T1 kam es in allen Gruppen zur Reduktion des durchschnittlichen Herzzeitvolumens: Gruppe 1.1 *5,11± 1,28 l/min*, Gruppe 1.2 *4,16 ± 0,95 l/min*, Gruppe 2.1 *4,20 ± 1,10 l/min* und Gruppe 2.2 *3,85 ± 0,42 l/min*. Nach einer Steigerung des Blutdrucks, durch Volumen- oder Katecholamin-Gabe, konnte auch eine Steigerung der durchschnittlichen Herzzeitvolumina verzeichnet werden, die in allen Gruppen die Baseline-Werte überstiegen (siehe hierzu Abbildungen 50 - 53).

| | Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 6,17 ± 1,05 | 6,19 ± 1,20 | 5,59 ± 1,87 | 5,50 ± 0,76 |
| **T1** | 5,11± 1,28 | 4,16 ± 0,95 | 4,20 ± 1,10 | 3,85 ± 0,42 |
| **T2** | 8,36 ± 1,06 | 8,52 ± 1,37 | 6,53 ± 1,36 | 7,42 ± 1,53 |
| **T3** | 6,71 ± 0,84 | 7,76 ± 1,49 | - | - |
| **T4** | 5,86 ± 1,01 | 5,77 ± 1,48 | 9,21 ± 2,60 | 10,15 ± 1,72 |

*Tbl. 22: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzzeitvolumina der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [l/min]*

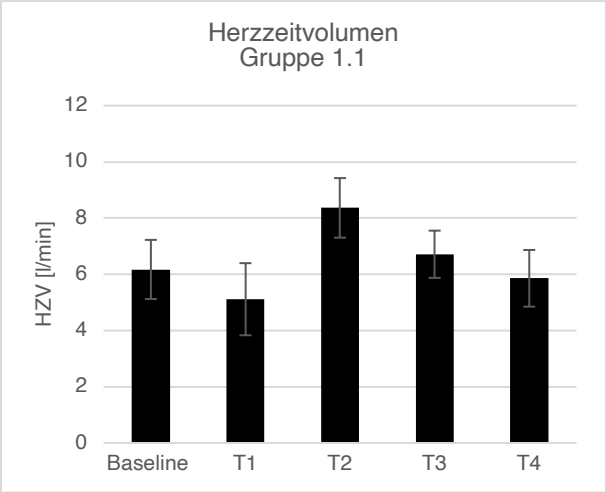



*Abb. 50: Mittlere Herzzeitvolumina und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

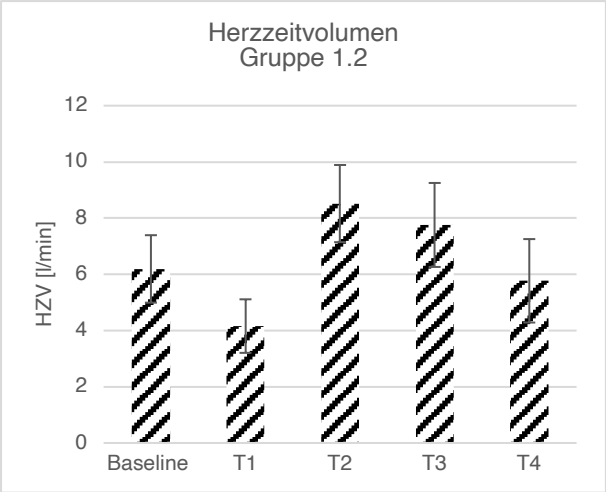



*Abb. 51: Mittlere Herzzeitvolumina und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

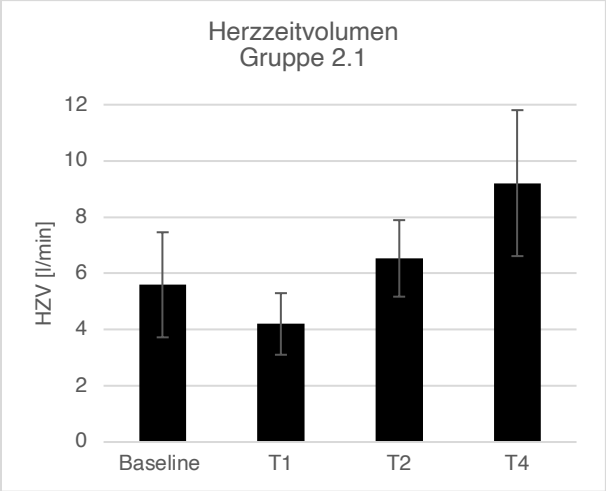



*Abb. 52: Mittlere Herzzeitvolumina und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

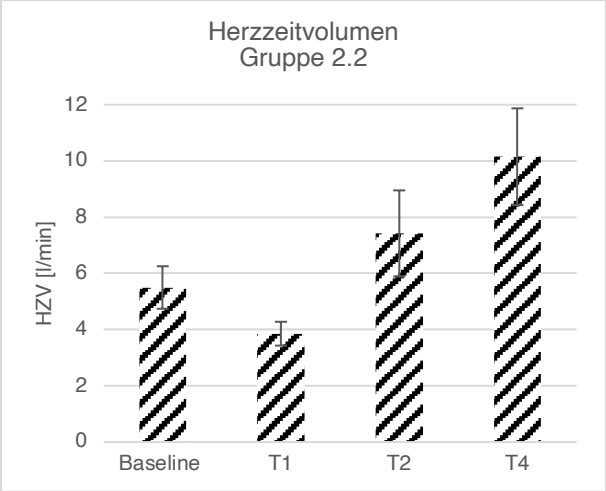



*Abb. 53: Mittlere Herzzeitvolumina und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

Tabelle 23 und Abbildung 54 zeigen die durchschnittlichen Ergebnisse der Versuchsgruppen. Durch den erzeugten Schock wurde eine Reduktion des HZV bewirkt: QCCG-Gruppe *4,81 ± 1,27 l/min* und PolyP-Gruppe *4,09 ± 0,78 l/min*. Post-interventionell kam es zur Steigerung der durchschnittlichen Herzzeitvolumina in der QCCG-Gruppe um *2,84 l/min* zwischen T1 und T2. In der PolyP-Gruppe betrug das durchschnittliche Herzzeitvolumen *4,02 l/min*, welches einem Anstieg von *1,18 l/min* entspricht. Bei Versuchsende wurden in beiden Gruppen ähnliche Durchschnittswerte der Herzzeitvolumina gemessen.

| | **QCCG** | **Poly P** |
|---|---|---|
| **Baseline** | 5,91 ± 1,42 | 5,96 ± 1,09 |
| **T1** | 4,81 ± 1,27 | 4,09 ± 0,78 |
| **T2** | 7,65 ± 1,15 | 8,11 ± 1,50 |
| **T3** | 6,71 ± 0,84 | 7,76 ± 1,49 |
| **T4** | 7,37 ± 2,50 | 7,32 ± 2,63 |

*Tbl. 23: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzzeitvolumina der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [l/min]*

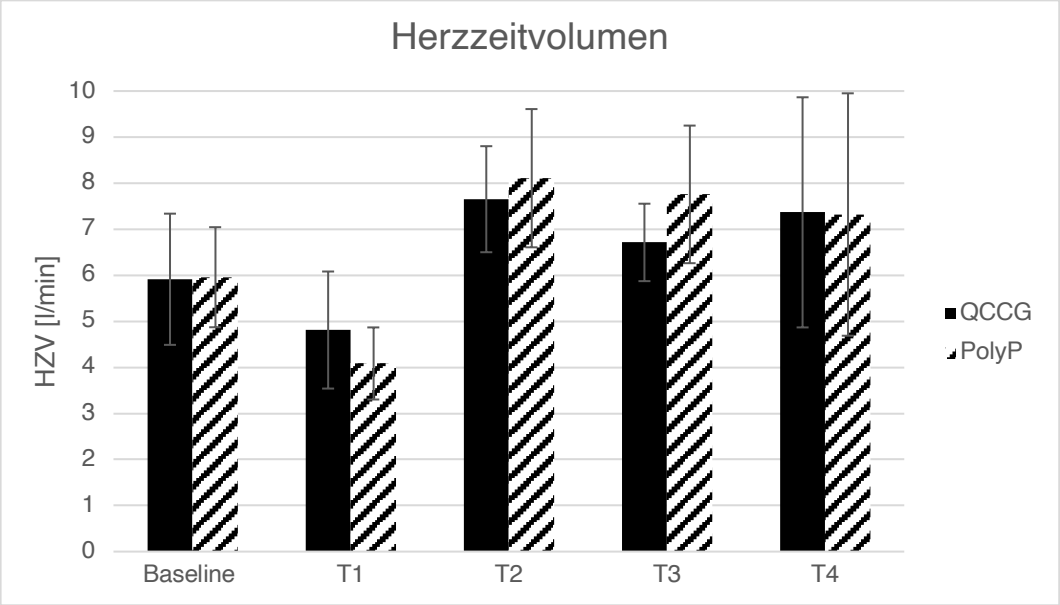



*Abb. 54: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Herzzeitvolumina der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [l/min]*

## 3.3 Blut und Gerinnung

Eine wichtige Rolle bei der körpereigenen Hämostase spielt die Zusammensetzung des Blutes. Eine funktionierende intrinsische Blutgerinnung ist für die Wirksamkeit beider Präparate notwendig. Neben der Gerinnungskaskade ist auch die Thrombozytenzahl maßgeblich für die Entstehung eines Thrombus und den Verschluss der Läsion.

Zur Beurteilung der für die Hämostase relevanten Blutbestandteile wurden folgende ausgewählte Parameter analysiert:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Fibrinogen
- Thrombozyten

Eine Aufarbeitung ausgewählter Parameter ist im Folgenden tabellarisch dargelegt.

Erhobene Werte folgender Parameter sind im Anhang (siehe Seite X ff.) zu finden:

- Thrombinzeit
- Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- pH-Wert
- Laktatkonzentration

### 3.3.1 Hämoglobin

Der Hämoglobin-Gehalt des Blutes ist ein Parameter für die Sauerstoffversorgung des Organismus. Über den gesamten Versuchsablauf wurden, wie in Tabelle 24 dokumentiert, annähernd konstante durchschnittliche Hämoglobinwerte gemessen.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 7,44 ± 1,06 | 7,39 ± 0,76 | 7,36 ± 1,84 | 6,94 ± 1,08 |
| **T1** | 7,73 ± 0,95 | 7,80 ± 0,82 | 7,60 ± 1,82 | 7,10 ± 1,00 |
| **T2** | 6,05 ± 1,08 | 6,14 ± 0,84 | 10,18 ± 1,81 | 9,98 ± 0,38 |
| **T3** | 7,50 ± 0,81 | 7,05 ± 0,72 | - | - |
| **T4** | 7,43 ± 0,78 | 6,77 ± 1,10 | 7,20 ± 0,84 | 6,64 ± 0,67 |

*Tbl. 24: Mittelwerte ± Standardabweichungen des gemessenen Hämoglobins der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [g/dl]*

### 3.3.2 Hämatokrit

„Der Volumenanteil der Blutzellen am Gesamtvolumen des Blutes wird als Hämatokrit bezeichnet“ (Rassow et al., 2016). Tabelle 25 zeigt die erhobene durchschnittliche Hämatokrit-Konzentration. Ein starker Abfall des Hämatokrits fand in keiner Gruppe statt.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 23,18 ± 3,08 | 23,08 ± 2,38 | 23,20 ± 6,25 | 21,74 ± 3,51 |
| **T1** | 23,81 ± 2,73 | 24,34 ± 2,91 | 23,52 ± 6,11 | 22,08 ± 3,54 |
| **T2** | 18,09 ± 3,11 | 18,92 ± 2,71 | 32,96 ± 6,79 | 35,40 ± 7,65 |
| **T3** | 22,93 ± 2,15 | 21,92 ± 2,23 | - | - |
| **T4** | 22,78 ± 2,56 | 20,87 ± 3,17 | 22,18 ± 2,57 | 20,56 ± 2,15 |

*Tbl. 25: Mittelwerte ± Standardabweichungen des gemessenen Hämatokrits der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [%]*

### 3.3.3 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein im Blutplasma enthaltenes Protein, welches als Teil der Gerinnungskaskade zu Fibrin umgewandelt wird (Rassow et al., 2016). Durchschnittliche Ausgangswerte der Fibrinogen-Konzentration betrugen in Gruppe 1.1 *2,13 ± 0,35 mg/dl, Einheit*, in Gruppe 1.2 *2,76 ± 0,48 mg/dl Einheit*, in Gruppe 2.1 *2,71 ± 1,41 mg/dl Einheit* und in Gruppe 2.2 *2,17 ± 0,79 mg/dl Einheit*. Während des Versuches kam es, wie in Tabelle 26 erkennbar, zur Reduktion der Fibrinogen-Konzentration.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 2,13 ± 0,35 | 2,76 ± 0,48 | 2,71 ± 1,41 | 2,17 ± 0,79 |
| **T1** | 2,15 ± 0,32 | 2,65 ± 0,36 | 2,53 ± 1,39 | 1,95 ± 0,38 |
| **T2** | 1,63 ± 0,25 | 2,05 ± 0,16 | 2,63 ± 1,30 | 2,12 ± 0,38 |
| **T3** | 1,50 ± 0,41 | 2,27 ± 0,14 | - | - |
| **T4** | 2,04 ± 0,24 | 2,27 ± 0,13 | 1,94 ± 1,23 | 1,57 ± 0,41 |

*Tbl. 26: Mittelwerte ± Standardabweichungen des gemessenen Fibrinogens der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [mg/dl]*

### 3.3.4 Thrombozyten

Die durchschnittliche Anzahl der Thrombozyten, welche, wie in 1.2 beschrieben, eine wichtige Rolle bei der Bildung eines Blutthrombus spielen, ist der Tabelle 27 zu entnehmen. Während des Versuchsverlaufs ist ein Abfall der Thrombozyten-Konzentration zu beobachten. Ausgangswerte der Thrombozytenzahl lag zwischen *325,13 ± 89,05 /µl* in Gruppe 1.1 und *255,00 ± 81,95 /µl* in Gruppe 2.2. Am Ende der Nachbeobachtungszeit betrug am Messpunkt T4 die durchschnittliche Thrombozytenzahl zwischen *274,17 ± 74,19 /µl* in Gruppe 1.1 und *218,60 ± 75,65 /µl* in Gruppe 2.2.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 325,13 ± 89,05 | 299,22 ± 55,51 | 271,20 ± 66,40 | 255,00 ± 81,95 |
| **T1** | 315,38 ± 80,92 | 317,67 ± 73,77 | 267,20 ± 47,08 | 264,00 ± 70,18 |
| **T2** | 226,75 ± 66,46 | 240,89 ± 59,73 | 268,00 ± 49,74 | 277,60 ± 84,72 |
| **T3** | 302,00 ± 80,04 | 281,50 ± 80,52 | - | - |
| **T4** | 274,17 ± 74,19 | 267,67 ± 61,73 | 222,60 ± 41,30 | 218,60 ± 75,65 |

*Tbl. 27: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Thrombozytenzahl /µl, der Untergruppen an den definierten Messpunkten*

## 3.4 Organdurchblutung:
## Auswertung der Fluoreszenz-markierten Mikrosphären

Um den Effekt des Volumenmangelschocks auf ausgewählte Organe zu belegen (siehe 1.1 Folgen von Blutverlust), wurde mit Hilfe der Mikrosphären-Methode die Perfusion ausgewählter Organe (Leber, Nieren und Rückenmark) quantifiziert. Mittels Fluoreszenzspektrometrie konnte die Mikrosphärenkonzentration im Organ bestimmt und die Durchblutung des Organs an den definierten Messzeitpunkten ermittelt werden (Nähere Erläuterungen zur Mikrosphären Methode siehe 2.4).

### 3.4.1 Durchblutung der Leber

Tabelle 28 zeigt die durchschnittliche Durchblutung der Leber der Versuchstiere der QCCG-Gruppe. Im Verlauf wurde eine Abnahme der Durchblutung während des Schocks (Messpunkt T1) auf $0{,}132 \pm 0{,}072\ ml/min^{-1}/g^{-1}$ beobachtet. Im Anschluss wurde eine Steigerung der Durchblutung bis zum Versuchsende auf $0{,}233 \pm 0{,}135\ ml/min^{-1}/g^{-1}$ festgestellt. Abbildung 55 zeigt den Verlauf der Durchblutung der Leber graphisch.

Betrachtet man die Durchblutung der Leber der PolyP-Gruppe, so zeigte sich vom Baseline-Messpunkt zum T1-Messpunkt eine durchschnittliche Steigerung der Organdurchblutung um $0{,}078\ ml/min^{-1}/g^{-1}$. Im Verlauf verminderte sich die Organdurchblutung. Der Verlauf der Leberdurchblutung der PolyP-Gruppe ist in Tabelle 29 aufgelistet und in Abbildung 56 dargestellt.

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,136 ± 0,109 |
| **T1** | 0,132 ± 0,072 |
| **T2** | 0,136 ± 0,0779 |
| **T4** | 0,233 ± 0,135 |

*Tbl. 28: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der Leber der QCCG- Gruppe an den definierten Messpunkten in [$ml/min^{-1}/g^{-1}$]*

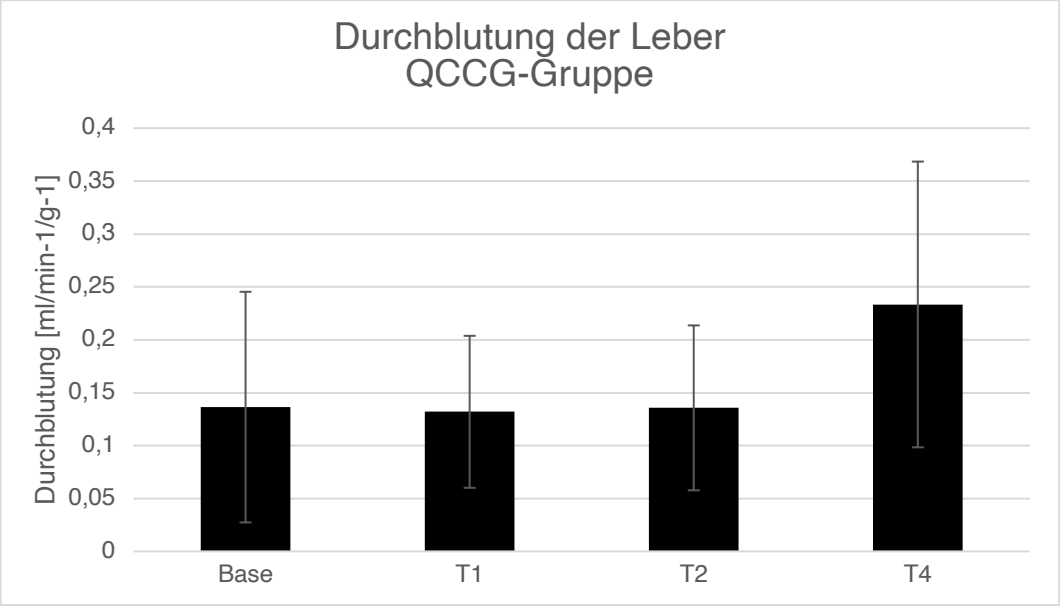



*Abb. 55: Durchschnittliche Durchblutung der Leber und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,063 ± 0,041 |
| **T1** | 0,141 ± 0,122 |
| **T2** | 0,101 ± 0,125 |
| **T4** | 0,097 ± 0,068 |

*Tbl. 29: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der Leber der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

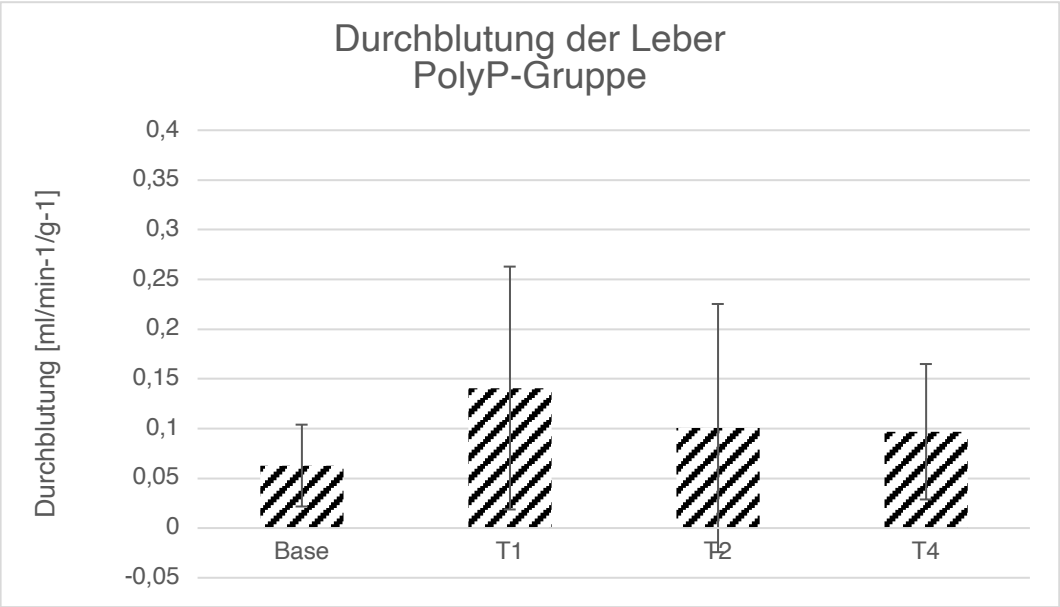



*Abb. 56: Durchschnittliche Durchblutung der Leber und Standardabweichungen der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

### 3.4.2 Durchblutung der linken Niere

Die Durchblutung der linken Niere zeigte in beiden Versuchsgruppen einen vergleichbaren dynamischen Verlauf. In der QCCG-Gruppe betrug die Ausgangsdurchblutung *1,545 ± 0,918 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$*. Am Messpunkt T1 ließ sich eine Reduktion auf *1,209 ± 0,758 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$* beobachten. Die Versuchstiere der PolyP-Gruppe zeigten eine durchschnittliche Ausgangs-Nierendurchblutung von *0,997 ± 0,442 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$*, welche sich im Verlauf am Messpunkt T1 auf *0,858 ± 0,605 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$* verringerte. Im weiteren Versuchsverlauf kam es in der linken Niere zur Steigerung der Durchblutung in beiden Versuchsgruppen. Messwerte sind den Tabellen 30 und 31 zu entnehmen. Eine graphische Darstellung zeigen die Abbildungen 57 und 58.

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 1,545 ± 0,918 |
| **T1** | 1,209 ± 0,758 |
| **T2** | 1,296 ± 0,900 |
| **T4** | 2,072 ± 1,022 |

*Tbl. 30: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der linken Niere der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,997 ± 0,442 |
| **T1** | 0,858 ± 0,605 |
| **T2** | 1,225 ± 0,861 |
| **T4** | 1,234 ± 0,754 |

*Tbl. 31: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der linken Niere der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

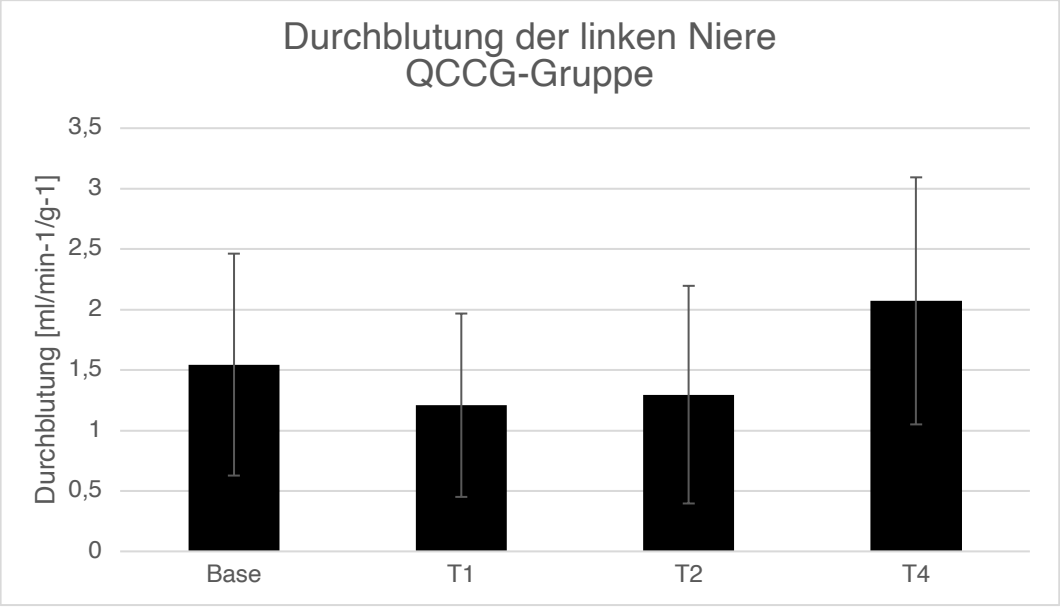



*Abb. 57: Durchschnittliche Durchblutung der linken Niere und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

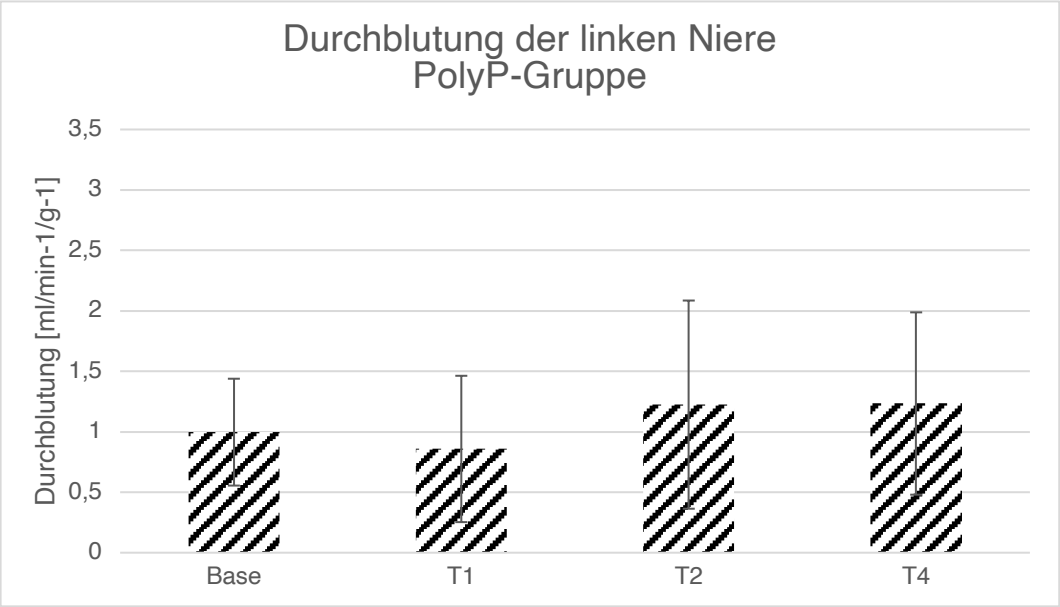



*Abb. 58: Durchschnittliche Durchblutung der linken Niere und Standardabweichungen der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

### 3.4.3 Durchblutung der rechten Niere

Die durchschnittliche Durchblutung der rechten Niere beider Versuchsgruppen ist in den Tabellen 32 und 33 dargestellt. Es kommt zu einer Verminderung der Organdurchblutung am Messpunkt T1, vergleichbar mit den Werten der linken Niere (beschrieben unter 3.4.2). In der QCCG-Gruppe verringert sich die Durchblutung im Mittel um 0*,0489 ml/min*$^{-1}$*/g*$^{-1}$, während es in der PolyP-Gruppe zu einer Reduktion von *0,0219 ml/min*$^{-1}$*/g*$^{-1}$ kommt. In beiden Versuchsgruppen konnte eine Steigerung der Durchblutung zwischen den Messpunkten T1 und T2 festgestellt werden. In der PolyP-Gruppe trat eine erneute Verminderung der Durchblutung am Ende der Nachbeobachtungszeit (T4-Messpunkt) auf. Abbildung 59 und 60 zeigen die graphische Darstellung genannter Werte und den dynamischen Verlauf der Nierendurchblutung.

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 1,417 ± 0,665 |
| **T1** | 1,368 ± 0,700 |
| **T2** | 1,896 ± 1,181 |
| **T4** | 2,173 ± 0,849 |

*Tbl. 32: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der rechten Niere der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min*$^{-1}$*/g*$^{-1}$*]*

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 1,136 ± 0,562 |
| **T1** | 1,114 ± 0,930 |
| **T2** | 1,334 ± 0,884 |
| **T4** | 1,020 ± 0,564 |

*Tbl. 33: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung der rechten Niere der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min*$^{-1}$*/g*$^{-1}$*]*

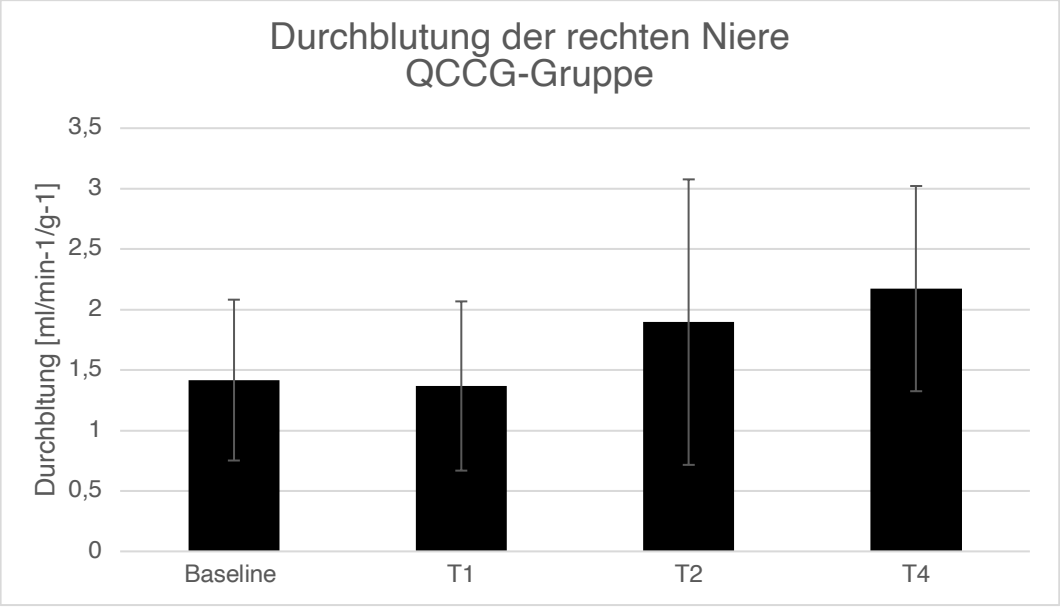



*Abb. 59: Durchschnittliche Durchblutung der rechten Niere und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

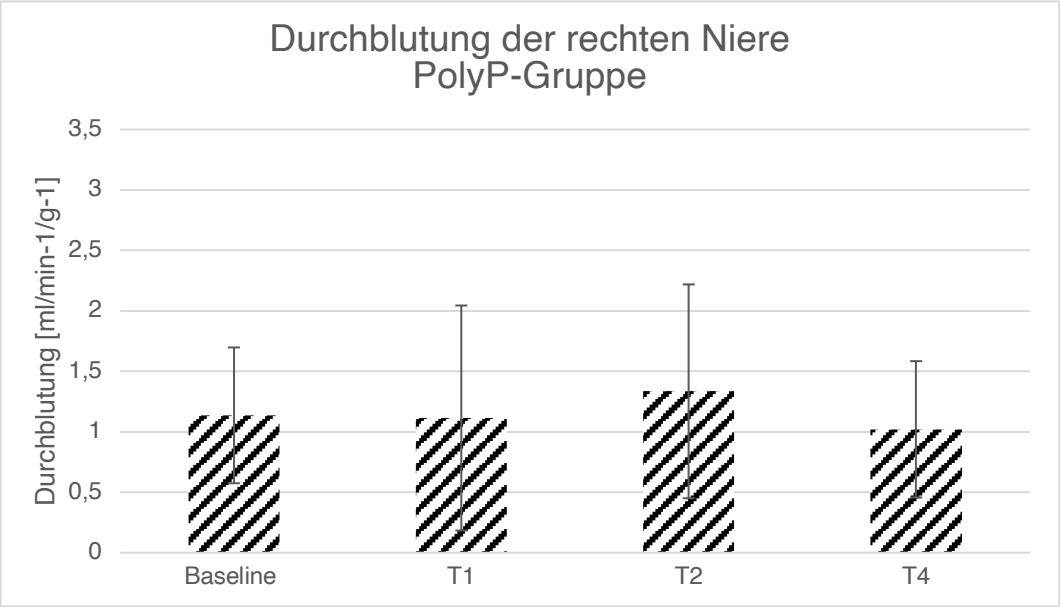



*Abb. 60: Durchschnittliche Durchblutung der rechten Niere und Standardabweichungen der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

### 3.4.4 Durchblutung des Rückenmarks

Die durchschnittliche Durchblutung des Rückenmarks der QCCG-Gruppe ist in Tabelle 34 und graphisch in Abbildung 61 dargestellt. Eine Ausgangs-Organperfusion von *0,105 ± 0,088 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$* wurde gemessen. Am Messpunkt T1 war eine Reduktion der Durchblutung (*0,1 ± 0,055 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$*) feststellbar. Eine weitere Verminderung der durchschnittlichen Rückenmarks-Perfusion auf *0,088 ± 0,035 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$* wurde am Messpunkt T2 erhoben. In der PolyP-Gruppe betrug die durchschnittliche Ausgangs-Durchblutung des Rückenmarks *0,116 ± 0,058 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$*. Am Messpunkt T1 kam es zur Reduktion der Organperfusion um *0,0138 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$*. Im Verlauf konnte die durchschnittliche Durchblutung des Rückenmarks auf *0,113 ± 0,059 ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$* gesteigert werden. Die tabellarische und visuelle Darstellung ist der Tabelle 35 und Abbildung 62 zu entnehmen.

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,105 ± 0,088 |
| **T1** | 0,100 ± 0,055 |
| **T2** | 0,088 ± 0,035 |
| **T4** | 0,121 ± 0,078 |

*Tbl. 34: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung des Rückenmarks der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

| | **Mittelwert ± SD** |
|---|---|
| **Baseline** | 0,116 ± 0,058 |
| **T1** | 0,102 ± 0,073 |
| **T2** | 0,113 ± 0,059 |
| **T4** | 0,096 ± 0,063 |

*Tbl. 35: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Durchblutung des Rückenmarks der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

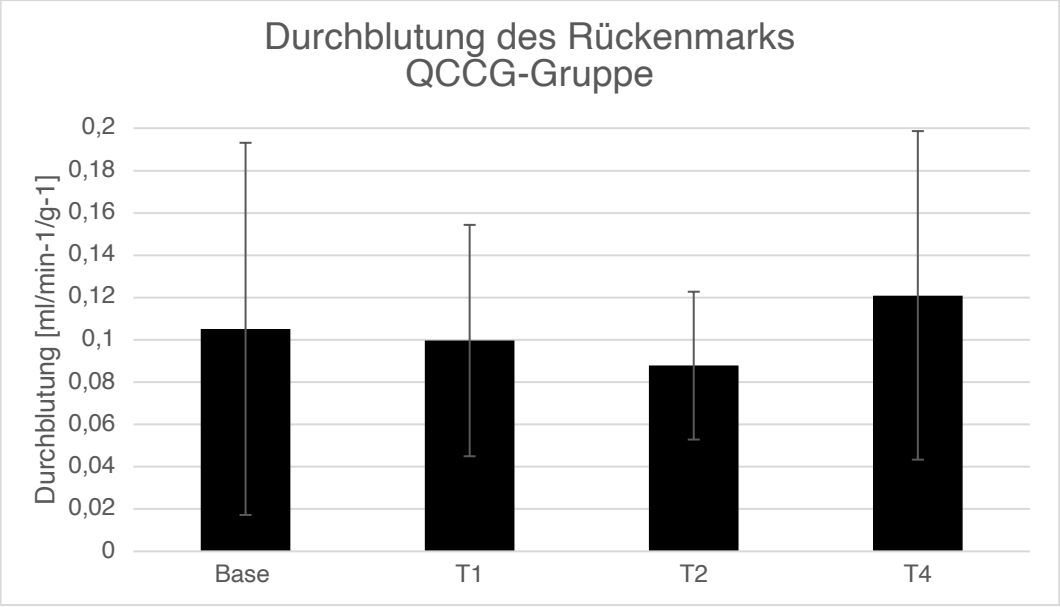



*Abb. 61: Durchschnittliche Durchblutung des Rückenmarks und Standardabweichungen der QCCG-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

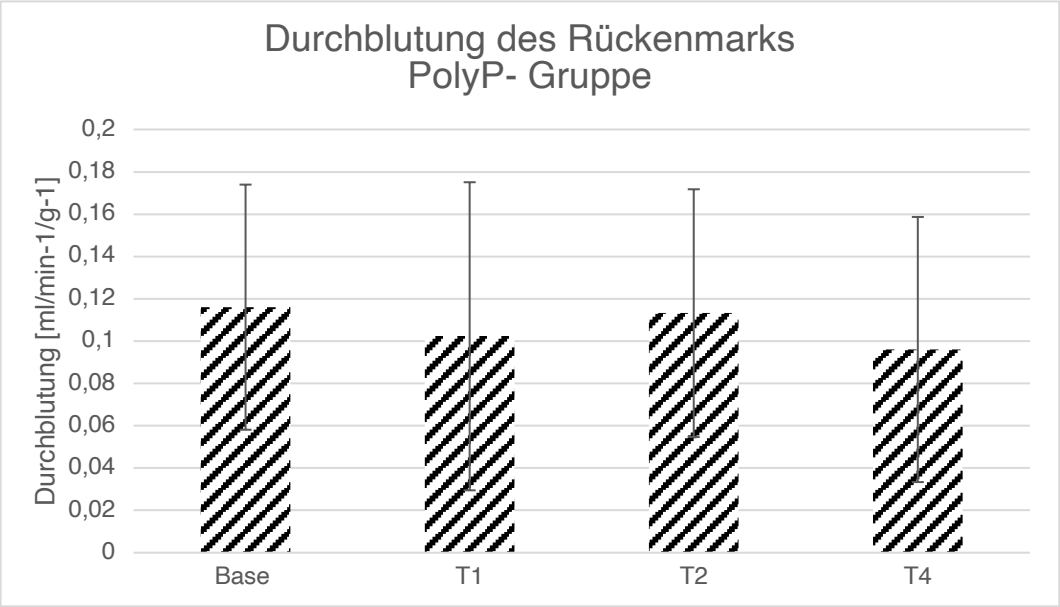



*Abb. 62: Durchschnittliche Durchblutung des Rückenmarks und Standardabweichungen der PolyP-Gruppe an den definierten Messpunkten in [ml/min$^{-1}$/g$^{-1}$]*

# 4 Diskussion

## 4.1 Relevanz und Problematik

Der Verblutungstod ist die häufigste Todesursache, innerhalb der ersten 24h, infolge schwerer traumatischer Verletzungen in der militärischen und zivilen prähospitalen Medizin (Peng, 2020, Granville-Chapman et al., 2011). Durch erhöhten Druck und Anstieg der Flussgeschwindigkeit kommt es, besonders bei der Verletzung von Arterien, zu schnellem Blutverlust und so zum Versagen des lebenswichtigen Herz-Kreislaufsystems (Granville-Chapman et al., 2011).

Eine schnelle und suffiziente Kontrolle kritischer Blutungen steht bei der Versorgung von Verletzten immer an erster Stelle und ist in jedem Fall überlebenswichtig (Schwartz et al., 2011). Es gilt, die letale Triade aus Koagulopathie, Azidose und Hypothermie zu durchbrechen (Khan and Mujahid, 2018). Studien zu Traumata in militärischen Kampfeinsätzen zeigen immer wieder, dass durch eine suffiziente Behandlung traumatischer Blutungen ein erheblicher Anteil der Todesfälle hätte verhindert werden können.
Retrospektive Studien zu Verletzungsmechanismen und -mustern helfen, den Umgang mit derartigen Traumata zu verbessern. Im Folgenden werden Studien zu Einsatzverletzungen und der Relevanz des Verblutungstodes dargelegt.

Die traumatischen Verletzungen militärischer Einsätze stellen eine besondere Kohorte von Verletzungsmustern dar. Zu den häufigsten Ursachen tödlicher Traumata gehören in 70 -76,8 % Explosionsverletzungen (Sharrock et al., 2019, Antebi et al., 2016, Kauvar et al., 2006), meist durch Improvised Explosive Devices (IED) verursacht. So genannte IEDs sind derzeitig eine der Hauptursachen für tödliche Verletzungen im Kriegsgebiet. Es handelt sich um selbstkonstruierte Sprengsätze, die situationsabhängig gezündet werden. Entstehende Wunden haben eine außergewöhnliche Tiefe, Erscheinung und Lokalisation (Khoshmohabat et al., 2016). In 22,1 % der Fälle sind Schussverletzungen und in 4,2 % sonstige Auslöser, wie zum Beispiel Verkehrsunfälle, Grund für das Versterben von Soldaten in Kriegs- und Krisengebieten (Kauvar et al., 2006). 90,9 % der Verletzungen auf dem Gefechtsfeld sind lebensgefährliche, starke externe, häufig auch junktionale, Blutungen (Eastridge et al., 2012, Hinck, 2011, Bulger et al., 2014). Bei Stichverletzungen im Thorax oder Abdomen besteht ein besonders hohes Risiko für die Verletzung von großen Blutgefäßen wie Aorta oder Vena cava (Kauvar et al., 2006). Auch Stichverletzungen an Extremitäten sind eine häufige Ursache von hohem Blutverlust und verantwortlich für die Hälfte aller vermeidbaren Todesfälle im Einsatz (Khoshmohabat et al., 2016).

Eine Studie von Sharrock et al. (2019) untersuchte vaskuläre Verletzungsmechanismen und -muster aus Einsätzen im Irak und Afghanistan in der Zeit von 2003-2014. Arterielle Verletzungen der unteren Extremität traten mit 43 % der Fälle am häufigsten auf. In 39 % der Fälle kam es zu kritischen Gefäßverletzungen der oberen Extremität. Diese Studie zeigt, dass eine besondere Häufung von Extremitätentraumata, im Vergleich zu Verletzungen anderer Körperregionen, wie zum Beispiel der Hals- und Kopfbereich, verzeichnet werden kann. Eine Mortaliätsrate von 21 % durch schwere Extremitätentraumata konnte festgestellt werden (Keene et al., 2016).

Einen Sonderfall stellen junktionale Blutungen dar. Dieses sind Verletzungen von Blutgefäßen in Leiste, Gluteal- und Beckenregionen, Perineum, Achselhöhle, Schultern und Nackenbasis (Bulger et al., 2014). Die Problematik bei der suffizienten Versorgung junktionaler Blutungen liegt besonders in der Schwierigkeit, die Blutung zu lokalisieren und der eingeschränkten Kompressions-Möglichkeit bedingt durch anatomische Gegebenheiten (Khoshmohabat et al., 2016). Eine TQ-Anlage ist häufig erschwert oder nicht möglich (Littlejohn et al., 2011). Eine Analyse von junktionalen Blutungslokalisationen in der Traumamedizin zeigte, dass in 39,2 % der Fälle die Blutungen zervikal und in 60,8 % der Fälle Blutungen in Axillar- und Leistenregion auftraten (Eastridge et al., 2012). Bei Verletzungen der großen Gefäße besteht die größte Gefahr, in der akuten Phase, vor suffizienter chirurgischer Versorgung zu versterben (Kauvar et al., 2006). 50 % der Traumapatienten mit schweren Blutungen verstarben innerhalb der ersten 12 h, häufig sogar bevor eine medizinische Versorgungseinheit erreicht werden konnte (Schreiber and Neveleff, 2011, Gegel et al., 2012). Auch Nevin und Brohi (2017) belegen eine 50 prozentige Mortalität bei Traumapatienten, die aufgrund von massivem Blutverlust, eine schnelle und voluminöse Transfusion benötigten. Die Hälfte dieser Patienten verstarb innerhalb von 24 h. 50 % dieser Patienten verstarb bereits innerhalb der ersten 3h aufgrund des starken Blutverlustes. Eine Studie zur Mortalität bei Einsatzverletzungen zeigte, dass 87,3 % der Soldaten verstarben, bevor das medizinische Versorgungszentrum erreicht werden konnte (Eastridge et al., 2012). Rückblickend hätten von den Verstorbenen 24,3 % durch die Anwendung blutungsstillender Hämostyptika suffizient behandelt und ihr Überleben gesichert werden können. Kheirabadi et al. (2009) zeigte, dass 24 % der einsatzbedingten Todesfälle, welche in 85 % der Fälle starke Blutungen waren, mit effektiveren Blutstillungsmaßnahmen hätten abgewendet werden können. (auch in (Cox et al., 2009)).

Die oben beschriebenen Verletzungsmuster und dargelegten Todeszahlen aus militärischen Einsätzen zeigen, dass neben der Anwendung von TQs eine Applikation von blutgerinnungsfördernden Präparaten notwendig ist. Eine prähospitale Anwendung von Hämostyptika ist zur Reduktion der Morbidität und Mortalität durch Blutverlust unumgänglich (Littlejohn et al., 2011).

## 4.2 QCCG und PolyP in der Anwendung

Zur Blutstillung im prähospitalen Setting sind einige Hämostyptika verfügbar und auf dem Markt etabliert. Wie unter 1.3 beschrieben, gibt es verschiedene Produkte mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Am häufigsten verwendet werden *HemCon®* und *Celox™*, mucoadhäsive Substanzen sowie *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG), ein Kaolin basiertes Prokoagulanz. Keines der genannten Präparate entspricht jedoch den Idealkriterien eines Hämostyptikums für den prä-klinischen Einsatz nach Boulton et al. (2018) und Pusateri et al. (2006) (siehe 1.3.5). Es besteht weiterhin Bedarf die Präparate zu verbessern und neue zu entwickeln.

### 4.2.1 Erkenntnisse aus klinischen Studien

Das neue Polyphosphat-Präparat wurde unter Berücksichtigung der Idealkriterien entwickelt und verspricht großes Potential in der zukünftigen Versorgung von stark blutenden Wunden. Es zeichnet sich besonders durch Biodegradierbarkeit und Bioresorbierbarkeit aus (interne Informationen, vom Entwickler, ICL Group, Ladenburg). Weitere Modifikationen des Produktes zum Beispiel durch Veränderung der Matrix sind noch notwendig. Die Anwendung von Polyphosphat als Hämostyptikum muss in seiner Anwendung am lebenden Organismus, besonders am Großtiermodell, noch erprobt werden. Das Polyphosphat-Präparat wurde bisher nicht als Medizinprodukt zugelassen.
Bedingt durch die erst kürzlich zurückliegende Entwicklung des Polyphosphat-Präparates gibt es keine Vergleichsstudien, die die hämostatischen Eigenschaften des Präparates zur Blutstillung traumatischer Verletzungen belegen.

QCCG wurde in dieser Studie als Vergleichspräparat ausgewählt. Es ist ein im prä-klinischen Alltag etabliertes Hämostyptikum, das sich aufgrund seiner vielseitigen Studienlage in verschiedenen Anwendungsgebieten als Vergleichspräparat eignet. Zur Beurteilung der Präparat-Wirksamkeit von QCCG in der praktischen Anwendung wurden retrospektive Studien durchgeführt. Einige werden im Folgenden vorgestellt. Eine Vergleichbarkeit dieser Studien und der angewendeten Vergleichsprodukte untereinander erscheint durch verschiedene Kautelen der einzelnen Studien schwierig.

Eine retrospektive Untersuchung anhand des UK Joint Theater Trauma Registry zeigte eine Anwendung von Hämostyptika in 317 von 3792 Fällen im Zeitraum von 2003 – 2014 in Einsätzen im Irak und Afghanistan (Winstanley et al., 2019). Zu den am häufigsten verwendeten Hämostyptika zählten *Celox*™ (212 Fälle), *HemCon*® (87 Fälle) und QCCG (18 Fälle). Diese Studie zeigt, dass durch die Anwendung von Hämostyptika die Überlebenschance der Soldaten/-innen um 7 % verbessert werden konnte.

Eine multiinstitutionelle retrospektive Analyse zur prähospitalen Anwendung von QCCG und Tourniquets im Zeitraum von 2009 – 2014 wurde von Leonard et al. (2016) durchgeführt. Sie belegt die Effektivität und Sicherheit dieser Methoden zur Blutstillung auch in der zivilen Patientenversorgung. Es konnte gezeigt werden, dass ein großes Patienten/-innenkollektiv, darunter Frauen, Kinder, Ältere, mit vielen Komorbiditäten und verschiedenen atraumatischen und traumatischen Verletzungsmustern suffizient behandelt werden konnte. Im genannten Zeitraum wurden 95 Patienten/-innen mit Blutungen behandelt. 40 Patienten/-innen wurden mit QCCG versorgt, eine Blutstillung war in 89 % der Fälle möglich. QCCG wurde insbesondere bei Versagen des TQs appliziert. Die Verletzungsmuster im Zivilen ähneln denen des Militärischen. So wurde QCCG in 20 % bei oberen und in 15 % bei unteren Extremitätenverletzungen zur Blutstillung verwendet. Bei junktionalen Blutungen wurden bis zu drei QCCG Präparate zum Erlangen einer Hämostase verwendet. Die Mortalität betrug 0 %. Es wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert.

Travers et al. (2016) führte von 2011 – 2014 eine prospektive Studie zur Anwendung von QCCG in der prähospitalen Versorgung durch. Die Anwendung von QCCG erfolgte bei Versagen von gewöhnlichen Blutstillungsmaßnahmen (direkte Kompression mit Kompressen, elastische Bandagen oder TQ). In 22 von 30 Fällen der QCCG Anwendung war eine vollständige Blutstillung möglich. Bei 6 Patienten/-innen konnte die Blutung durch die Anwendung von QCCG vermindert werden. Es wurde gezeigt, dass nach erfolgreicher Applikation von QCCG ein vorher angelegtes TQ gelöst werden kann. Dies verringert den Zeitraum der TQ Anwendung und reduziert mögliche Folgekomplikationen der temporären Abbindung.

Eine retrospektive Analyse der Anwendung von Hämostyptika in Kampfeinsätzen in Afghanistan und im Irak von 2007 – 2016 wurde von Schauer et al. (2018) durchgeführt. Diese zeigte eine Anwendung von Hämostyptika in 566 Fällen, davon wurde in 201 Fällen QCCG angewendet. Die Datenauswertung zeigte, dass Hämostyptika bei besonders schweren Verletzungen mit hohem Injury Severity Score (ISS) an Schusswunden appliziert wurden. In

diesen Fällen war der systolische Blutdruck besonders niedrig sowie die Transfusion von Blutprodukten und die gleichzeitige Anwendung von TQs notwendig.

Eine effektive praktische Anwendung von QCCG konnte auch durch Shina et al. (2015) gezeigt werden. Eine Blutstillung und Kontrolle der Blutung war in 88,6 % der Fälle bei junktionalen Blutungen und in 91,9 % der Fälle bei nicht-junktionalen Blutungen möglich.

In der klinischen Anwendung konnte eine Verbesserung der Hämostase durch die Anwendung von QCCG bei dermatochirurgischen Operationen erzielt werden. Auch bei intramuskulären Wunden zeigte das Präparat eine suffiziente Wirkung, ohne dass Nebenwirkungen auftraten (Shiu and Keller, 2019).

Welch et al. (2019) zeigte in einer Review, dass neben QCCG auch *HemCon*® und *Celox*™ Anwendung in der prä-klinischen Blutstillung sowohl im Militär, als auch in der zivilen Traumamedizin finden.

Trotz der vorliegenden und oben beschriebenen Studien mangelt es an klinischen Untersuchungen von hoher Qualität, die die Anwendung und Wirkung von Hämostyptika in der praktischen Anwendung untersuchen. QCCG ist mit 390 Studien das am häufigsten angewandte Hämostyptikum (Welch et al., 2019). Es ist das Präparat mit der besten Evidenz und wird als Mittel der Wahl empfohlen (Peng, 2020).

### 4.2.2 Erkenntnisse aus tierexperimenteller Forschung

Die Wirkung des Polyphosphat-Präparats wurde durch diese Versuchsreihe zum ersten Mal am Schweinemodell bei arterieller Blutung getestet. Es gibt keine Vergleichsstudien, die die in vivo Wirkung von Polyphosphat auf die Hämostase untersuchen.

Die Studienlage zur Anwendung von QCCG am Tiermodell ist im Vergleich zu Hämostyptika anderer Produktgruppen relativ groß. Aufgrund seiner Stellung als Goldstandard wird es auch häufig in tierexperimentellen Studien als Kontrollgruppe verwendet. Im Folgenden werden Studien, die die Anwendung von QCCG als Hämostyptikum beschreiben, vorgestellt.

Cox und Rall (2017) verglichen in ihrer Studie das neue Präparat *XSTAT*® mit QCCG in einem Schweinemodell. Es wurden 60 % des Blutvolumens mit Hextend ersetzt, um eine Verdünnungskoagulopathie zu erzeugen. Anschließend wurde eine arterielle und venöse junktionale Blutung in der Axilla mit 30 Sekunden freier Blutungszeit erzeugt. In dieser Zeit

zeigte sich ein Blutverlust von 813 ml ± 220 ml Blut mit einem durchschnittlichen MAP von 38,5 mmHg ± 6,9 mmHg. Es erfolgte die Hämostyptikaapplikation auf dem Blutpool im Wundgrund ohne anschließende manuelle Kompression. Der post-interventionelle Blutverlust bei den mit QCCG versorgten Schweinen betrug 849 ±228 mmHg. Es erfolgte keine sofortige Hämostase. Eine Blutstillung war erst nach 33,8 ±4,8 min möglich. Keines der QCCG Schweine überlebte bis zum Ende der Beobachtungszeit von zwei Stunden.

In einer tierexperimentellen Studie von Arnaud et al. (2011) wurde die blutstillende Wirkung von QCCG und *TraumaStat* bei arterieller Blutung miteinander verglichen. Es wurde eine 4 mm Punktion der Femoralarterie erzeugt. Nach einer 45 Sekunden langen Blutung mit einem durchschnittlichen Blutverlust von 17 % ± 4 % des errechneten Gesamtblutvolumens wurde ein durchschnittlicher MAP von 35,2 ± 8 mmHg erreicht. Im Anschluss erfolgte die Applikation des Hämostyptikums mit 5-minütiger manueller Kompression. In den ersten 30 min wurden zur Stabilisierung des Blutdrucks 500 ml Flüssigkeit verabreicht. Die Gesamtbeobachtungszeit betrug 3 h. QCCG wurde bei acht Schweinen dieses Modells angewendet. Die Überlebensrate bei den QCCG Tieren betrug 88 % mit einer mittleren Überlebenszeit von 174 min. Der postinterventionelle Blutverlust betrug 28,6 % ± 25,2 %. Am Ende wurde im Durchschnitt ein MAP von 44 mmHg erreicht. QCCG wird als sehr absorptionsfähiges (effektiver als *TraumaStat*) Präparat beschrieben. Das Präparat ist sehr kontaktfähig mit der Wundoberfläche. Die meisten Komplikationen traten bei Verringerung der manuellen Kompression sowie der Steigerung des RR durch Flüssigkeitsgabe auf.

Johnson und Johnson (2019) untersuchten am etablierten Modell nach Kheirbadie et al. (siehe Anhang, Seite III) die Wirkung von QCCG und *Celox™Rapid*. Nach einer 6 mm Gefäßpunktion und einer 45 sek Blutung wurde das Hämostyptikum appliziert. QCCG zeigte in 100 % der Fälle eine initiale sowie anhaltende Hämostase über die Beobachtungszeit von 1 h. Eine Überlegenheit von QCCG wurde nachgewiesen.

Eine weitere Studie von Hillis et al. (2014), orientiert am Schweinemodell, untersuchte die Wirkung von NuStat und QCCG als Kontrollgruppe. Nach 45 sek Blutung wurde QCCG an sieben Versuchstieren angewendet. Eine 3-minütige manuelle Kompression erfolgte nach Applikation. Bei vier Versuchstieren konnte eine sofortige Hämostase erreicht werden. Im Verlauf kam es bei drei von sieben Schweinen zu erneuten Blutungen. Nach der Beobachtungszeit von 60 min post-interventionell war die Blutstillung bei sechs Schweinen nachzuweisen. Innerhalb der 60 min Beobachtungszeit kam es zu durchschnittlich 1218,3 ml

Blutverlust. Es zeigte sich, dass das Präparat QCCG 89,7 ml Blut absorbiert. Um den MAP von durchschnittlich 88 mmHg konstant und aufrecht zu halten, wurden im Mittel 842 ml Flüssigkeit infundiert. Alle Versuchstiere überlebten bis zum Ende des Versuchsprotokolls.

Neben der Hypovolämie ist das Individuum durch erhöhten Blutverlust auch für Hypothermie, Koagulopathie, Infektionen, Azidose und multiples Organversagen exponiert. Zur weiteren Untersuchung dieser Einflussfaktoren erfolgte eine Testung der Wirkung von QCCG an hypothermen, häemodilutierten Tieren (Johnson et al., 2014). Zur Hämodilution wurde 30 % des Blutvolumens mit Ringer Laktat Lösung ersetzt und das Versuchstier auf 34 °C heruntergekühlt. Durch Transsektion der Femoralgefäße erfolgte eine 1-minütige unkontrollierte Blutung, welche im Anschluss mit QCCG oder dem Kontrollpräparat versorgt und 5 min manuell komprimiert wurde. 11 von 13 Schweinen (84,6 %) zeigten bei der Anwendung von QCCG eine Hämostase. Auch die Flüssigkeitsgabe von im Mittel 4115 ml ± 1377 ml war möglich, bevor eine erneute Blutung auftrat. Dies zeigt, dass QCCG auch unter hypothermen und hämodilutierten Bedingungen wirksam ist.
Im Vergleich von QCCG mit *ChitoGauze*® (einem Chitosan basierten Hämostyptikum) konnte in einer Versuchsreihe von Schwartz et al. (2011) kein signifikanter Wirkungsunterschied festgestellt werden. Beide Produkte zeigten eine Effektivität von 100 %. Keines der Versuchstiere starb bis Erreichen des Versuchsprotokolls mit einer Nachbeobachtungszeit von 180 min.

*QCCG Control+*, wurde suffizient in einer tierexperimentellen Studie von Koko et al. (2017) zur Blutstillung von Verletzungen der retrohepatischen, inferioren Vena Cava verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass das kaolinbasierte Hämostyptikum QCCG nicht nur arterielle Extremitätenblutungen zu stillen vermag, sondern auch bei Läsionen zentraler großer Gefäße effizient wirkt.

Die Wirkung eines Hämostyptikums, in diesem Fall QCCG, ist maßgeblich vom Ausmaß der Verletzung abhängig. So konnte bei einer Studie von Schwartz et al. (2019), bei einer Hemikorporektomie keine Blutstillung durch QCCG erfolgen.

Gegel et al. (2013) beschreiben, dass durch die Anwendung von QCCG im Tierversuch das Überleben verbessert und der Blutverlust vermindert werden konnte. Im Vergleich zu anderen Hämostyptika zeigte sich bei der Anwendung von QCCG eine stärkere Formierung eines Thrombus.

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen klinischen und tierexperimentellen Studienlage, ist QCCG ein wirksames Hämostyptikum und essenziell zur Sicherung des Überlebens bei starken Blutungen. Den in 1.3.5 beschriebenen Idealkriterien eines Hämostyptikums entspricht QCCG jedoch nicht. Hervorzuheben ist hier die notwendige Entfernung (Granville-Chapman et al., 2011) nach 24 h (Schreiber and Neveleff, 2011), da das Trägermaterial von QCCG nicht resorbierbar ist (Tan, 2011a, Sena et al., 2013). Ein Training zur suffizienteren Anwendung von QCCG wird empfohlen (Ran et al., 2010).

## 4.3 Polyphosphat und *QuickClot® Combat Gauze®* im Vergleich

Ziel der durchgeführten Studie war es, die Wirksamkeit von Polyphosphat als neues Hämostyptikum, zur Blutstillung einer arteriellen Extremitätenverletzung zu untersuchen. Als Vergleichsprodukt wurde QCCG verwendet. Die Versuche wurden unter Einhaltung des standardisierten Versuchsprotokolls (siehe 2.7) und kontrollierten Bedingungen durchgeführt. Unter Berücksichtigung der p-Werte wurden keine signifikanten Unterschiede beider Versuchsgruppen festgestellt.

### 4.3.1 Präparatwirkung

In dieser Studie wurde die Mortalität als Indikator der Wirksamkeit des Produktes gewählt. In beiden Präparat-Gruppen unterschied sich die Mortalitätsrate. Die Versuchstiere der QCCG-Gruppe hatten eine Mortalitätsrate von 25 %. In der PolyP-Gruppe war die Mortalität doppelt so hoch: 50 % der Tiere starben durch das Versagen des Produktes. Anders als in oben beschriebenen Studien mit Überlebensraten von 88 % bis 100 % scheint in dieser Studie die Mortalitätsrate vergleichsweise hoch zu sein. Trotz größerer Mortalität der Versuchstiere der PolyP-Gruppe, betrug die Überlebenszeit dieser Tiere im Mittel 136 min, 15 min länger als Versuchstiere der QCCG-Gruppe. Dies lässt den Schluss zu, dass weitere Parameter Einfluss auf die Wirksamkeit der Hämostyptika hatten.

Unter Betrachtung des mittleren arteriellen Blutdrucks bei Versagen der Präparate, zeigten sich in beiden Gruppen annähernd gleiche Werte: PolyP-Gruppe 68,86 ± 12,17 mmHg, QCCG-Gruppe 68,00 ± 11,79 mmHg. Die Wirksamkeit der Hämostyptika scheint maßgeblich von der Höhe des Blutdruckes abhängig zu sein. Abhängig von der post-interventionell vergangenen Zeit sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Versuchstiere in beiden Gruppen. Bei einer kontinuierlichen Steigerung des Blutdrucks nach dem Schockereignis lässt sich eine Korrelation zwischen dem Versagen der Präparate und dem Blutdruck herstellen. In der PolyP-Gruppe kam es bei MAP-Werten größer als der Ausgangs-MAP-Wert zu einer Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 45 % noch innerhalb der ersten Stunde nach dem Schock. Bei

den QCCG Versuchstieren kam es zur Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit auf 70 %. Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass bei beiden Präparaten mit höherem Blutdruck die Überlebenswahrscheinlichkeit abnimmt und das Präparat-Versagen zunimmt. Hierbei zeigte PolyP schwächere Wirksamkeit als QCCG.

In der Realität scheint daher die Anwendung des Prinzips der permissiven Hypotension zur Erhöhung der Präparat-Wirksamkeit sinnvoll. Permissive Hypotension bezeichnet das Vorgehen bei hypovolämen Patienten im Volumenmangelschock, bei denen die Hämodynamik und Organperfusion durch Verminderung der Flüssigkeitssubstitution aufrechterhalten wird, ohne den Blutdruck zu steigern ($RR_{syst}$ 85 +/- 5 mmHg) und den Blutverlust dadurch möglicherweise zu verstärken.

Midwinter und Woolley (2011) untersuchten in ihrer Review die Studienlage zu Wiederbelebung und Blutgerinnung bei Traumapatienten/-innen. Bei schwerverletzten Patienten/-innen erfolgte Flüssigkeitsgabe, um verlorenes Blutvolumen auszugleichen, die Sauerstoffversorgung des Gewebes aufrechtzuerhalten und so die Hämodynamik zu stabilisieren. Studien haben gezeigt, dass der Ansatz einer permissiven Hypotonie (beschrieben in 1.3.4) mit einem systolischen Ziel-Blutdruck von 80 mmHg eine Reduktion der Mortalität bewirken kann. Durch den verhältnismäßig niedrigen Blutdruck kann sich das Blutgerinnsel, welches zur Hämostase führt, besser stabilisieren. Ein niedriger Blutdruck würde zusätzlich, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, zur verbesserten und prolongierten Wirksamkeit von Hämostyptika führen, bis schlussendlich eine chirurgische Versorgung möglich ist.

Der systolische Blutdruck bei Versagen der PolyP - Präparate betrug im Mittel
94,29 ± 23,96 mmHg, während QCCG-Präparate im Mittel bei 83,67 ± 9,50 mmHg versagten. Dies bestätigt, dass ein Ziel-Blutdruck von 80 mmHg systolisch, die Suffizienz der Präparate, aber auch der Organperfusion, erhalten würde. Eine permissive Hypotonie kann jedoch auch mit schweren Komplikationen einhergehen. Durch permanent niedrigen Blutdruck kann es zur Entgleisung des Säure-Basen-Haushalts mit Folge einer Azidose kommen. Zudem kann eine druckbedingte Minderperfusion von Gewebe, besonders im Gehirn, schwerwiegende Konsequenzen haben. Unter Betrachtung der Vor- und Nachteile stellt die permissive Hypotension dennoch die beste Voraussetzung zur suffizienten Wirkung von PolyP und QCCG dar. PolyP scheint unter Betrachtung der Mortalitätsrate QCCG unterlegen zu sein. Unter dem Aspekt des Blutdruckes ist die Wirksamkeit beider Präparate gleichwertig und bis zu einem systolischen Blutdruck von 80 mmHg gewährleistet.

Neben der Wirksamkeit der Präparate in Abhängigkeit des Blutdrucks sollten die individuellen Wirkmechanismen der Präparate berücksichtigt werden. Das hier erstmals am Tiermodell angewendete PolyP zeichnet sich besonders durch seine Wirkung auf den intrinsischen Pfad der Blutgerinnungskaskade (siehe 2.3.1.1) aus. Polyphosphat ist natürlicherweise bereits in den Thrombozyten des Organismus vorhanden und führt bei Freisetzung zur Aktivierung von Faktor XII (Müller and Renné, 2011). Eine zusätzliche Gabe von Polyphosphat führt in der Folge zu einer beschleunigten Aktivierung der Gerinnungskaskade. Die Aktivierung von Faktor V wird ebenfalls gefördert (Smith et al., 2006). Neben der beschleunigten Bildung eines Fibringerinnsels kommt es durch PolyP, in Abhängigkeit von Calcium, zur Verstärkung des Thrombus durch Modifikation des Massen-Längen Verhältnis (Smith and Morrissey, 2008). In Folge kommt es zu einer Verzögerung der Lyse des Thrombus, verstärkt durch die Erhöhung der Anzahl von anti-fibrinolysierenden Agentien, wie Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI). Damit Polyphosphat suffizient wirken kann, ist eine Anwesenheit von Faktor XII notwendig (Smith et al., 2006, Smith and Morrissey, 2008). Wie diese Studie zeigen konnte, wirkt PolyP auch suffizient bei voll-heparinisierten Schweinen. Dies bedeutet, dass PolyP in der klinischen Anwendung auch bei antikoagulierten Patienten wirksam angewendet werden kann.

Anders als PolyP ist das in QCCG enthaltene Kaolin ein anorganisches Mineral, welches nicht natürlich im menschlichen oder tierischen Organismus vorkommt. Wie unter 2.3.2.1 beschrieben, ist die Wirkung von Kaolin von einem funktionierenden Gerinnungssystem abhängig. Die hämostatische Eigenschaft von Kaolin wird neben der Aktivierung von Faktor XII, mit der Beschleunigung des intrinsischen Gerinnungspfades, vornehmlich durch die Erhöhung der lokalen Konzentration der Gerinnungsfaktoren bewirkt (Ran et al., 2010, Politi et al., 2011).

Essenziell für die Wirksamkeit beider Präparate ist das Trägermaterial. Das in dieser Studie verwendete PolyP wurde auf einer biodegradierbaren und bioresorbierbaren Folie aufgetragen. Das PolyP-Sheet ist durch seine glatte und weniger saugfähige Matrix (Trägersubstanz) schwieriger in die Wundhöhle zu applizieren. Dadurch wird beim *Woundpacking* weniger Kompression in der Wundhöhle erzeugt. QCCG ist hingegen weder biodegradier noch -resorbierbar. Es zeichnet sich besonders durch das saugfeste Trägermaterial aus und eignet sich gut zum blutstillungsunterstützenden *Woundpacking*. Durch *Woundpacking* kann durch die Applikation des Hämostyptikums, zusätzlich zur Blutstillung durch den Wirkstoff des Hämostyptikums, eine Blutstillung durch Kompression der Wunde erreicht werden.
Die z-gefaltete Trägerkompresse des QCCG, mit einer Größe von 7,5 cm x 370 cm (Smith et al., 2013) konnte auch in dieser Studie gut zum Austamponieren der Wundhöhle verwendet werden.

Neben der Mortalität, bedingt durch das Präparat, ist es notwendig, den Blutverlust zu beurteilen. Der prä-interventionelle Blutverlust, der Blutverlust vor Applikation der Präparate, betrug in beiden Versuchsgruppen zwischen 499,17 ± 216,45 g und 620,62 ± 178,93 g. Viel entscheidender und wichtiger zur Beurteilung der Effektivität der Präparate ist jedoch der post-interventionelle Blutverlust. Er gibt an, wie wirksam das Hämostyptikum ist und wie viel Blut durch die Applikation bis zur Präparatwirksamkeit und das Versagen des Präparates verloren ging. In der QCCG-Gruppe betrug der post-interventionelle Blutverlust 100,98 ± 112,05 g in der PolyP-Gruppe 106,11 ± 117,28 g. Beide Versuchsgruppen zeigten eine ähnliche Menge an Blutverlust, dies belegt die vergleichbare Wirkung von PolyP und QCCG. Die grundsätzlich verschiedenen Trägersubstanzen beider Präparat-Gruppen (wie oben beschreiben), scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf den Blutverlust zu haben. PolyP zeigt trotz geringer Saugfestigkeit eine suffiziente Wirkung auch bei Blutdrucksteigerung.

Eine Reapplikation der Präparate war bei der QCCG-Gruppe in 2 von 13 Versuchstieren und in der PolyP-Gruppe in 3 von 14 Fällen notwendig. Dies könnte durch Applikationsfehler oder durch die unterschiedliche Beschaffenheit der Trägermaterialoberflächen mit der Folge der Präparat-Dislokation bedingt gewesen sein.

### 4.3.2 TTFM

Die Transit Time Flow Measurement Methode (siehe 2.5) wurde zur Verifizierung der Extremitäten-Perfusion bei appliziertem Hämostyptikum über den gesamten Versuchsablauf angewendet. Ein Ausgangsfluss war bei allen Gruppen mit einer Flussrate von über 120ml/min vorhanden. Bei Applikation des FemoStops und der Kompression des Hämostyptikums mit 200 mmHg für 5 min fand keine Extremitäten-Perfusion statt. Nach Lockerung des FemoStops kam es zur erneuten Zunahme der Extremitäten-Perfusion mit appliziertem Hämostyptikum.
Mit der TTFM Methode wurde erstmals die Perfusionsgewährleistung bei Hämostyptika-Applikation, in beiden Versuchsgruppen untersucht und nachgewiesen. Anders als bei einer TQ-Anlage kann bei einer Applikation von QCCG oder PolyP die vitalitässichernde Extremitätenperfusion bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Hämostase suffizient erfolgen. In beiden Präparat-Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Flussraten. Die Extremitäten-Perfusion spielt besonders bei längeren Transportzeiten und längeren Zeitintervallen bis zur chirurgischen Versorgung eine wichtige Rolle und verringert das Auftreten möglicher Folgeschäden.

### 4.3.3 Stabilisierung der Hämodynamik post-interventionell

Nach der Intervention wurden, zur Stabilisierung der Hämodynamik und zur Steigerung des MAP auf das Ausgangsniveau verschiedene Maßnahmen ergriffen. In den Gruppen 1.1 und 1.2 wurde post-interventionell Volumen in Form von HAES 6 %, (kolloidales Plasmaersatzmittel) verabreicht. Das totale post-interventionelle Volumen betrug in der QCCG-Gruppe 1.417 ± 617 ml etwa 110 ml mehr als in der PolyP-Gruppe (1.304 ± 598 ml). Versuchstiere der Versuchsgruppen hatten ähnliche Hämodynamik und vergleichbare Bedingungen zur Überprüfung der Wirksamkeit der Präparate. In den Versuchsuntergruppen 2.1 und 2.2 wurden Katecholamine in Form von Noradrenalin, zur Stabilisierung der Hämodynamik nach Schock gegeben. Noradrenalin wirkt durch die Aktivität an β1-Rezeptoren des Herzens positiv chronotrop, positiv inotrop, positiv dromotrop und positiv lusitrop. Es kommt zur Blutdrucksteigerung und zur Erzeugung von Bradykardie und zeitgleich zur Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes durch die Kontraktion peripherer Gefäße (Schneider and Richling, 2020). In der QCCG-Gruppe betrug die durchschnittliche Laufrate des Katecholamins *14,16 ml/*h, in der PolyP Gruppe durchschnittlich *15,06 ml/h*, 1 ml/h mehr Katecholamine. Die Unterschiede der Laufraten wurden als nicht signifikant angesehen. Eine Steigerung des MAP auf Ausgangs-Werte konnte in allen Gruppen erreicht werden und stellt für alle Gruppen vergleichbare hämodynamische Verhältnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit der Präparate dar.

### 4.3.4 Hämodynamik

Die Anwendung von Hämostyptika erfolgt in der Praxis bei hämodynamischen Ausnahme-Verhältnissen, sprich im Schock. Durch massiven Blutverlust kommt es zur physiologischen Gegenregulation des Körpers, um wichtige Organfunktionen aufrecht zu erhalten (siehe 1.1). Die Aufzeichnung der Hämodynamik erfolgte, um den Volumenmangelschock und die damit einhergehenden Veränderungen zu verifizieren und die Wirkung der Hämostyptika bei unterschiedlicher Hämodynamik zu beurteilen. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen physiologische und in beiden Versuchsgruppen ähnliche Ausgangswerte des Blutdruckes, der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Die Ausgangbedingungen sind für beide Gruppen als gleichwertig zu betrachten.

Ausgangwerte waren im Mittel:

MAP: QCCG-Gruppe 69,31 ± 14,00 mmHg, PolyP-Gruppe 74,50 ± 13,1 mmHg

HF: QCCG-Gruppe 74,00 ± 22,73 Schläge/min, PolyP-Gruppe 74,07 ± 16,45 Schläge/min

HZV: QCCG-Gruppe 5,91 ± 1,42 l/min, PolyP-Gruppe 5,96 ± 1,09 l/min

Nach der Verletzung der Arterie und dem so induzierten Volumen-Mangelschock zeigte sich eine Verringerung des mittleren arteriellen Blutdruckes in beiden Versuchsgruppen (QCCG-

Gruppe 42,69 ± 13,36 mmHg und PolyP-Gruppe 37,50 ± 12,14 mmHg (Messpunkt T1)) entsprechend der vorausgesetzten Schockdefinition von MAP ≥60 mmHg. Dies impliziert ebenfalls eine Verringerung des systolischen und diastolischen Blutdrucks zum Messpunkt 1 (T1). Als weitere Reaktion auf den Blutverlust zeigte sich reflektorisch eine Steigerung der Herzfrequenz von initial 74,00 ± 22,73 Schläge/min auf 98,23 ± 35,50 Schläge/min in der QCCG-Gruppe und von 74,07 ± 16,45 Schläge/ min auf 95,29 ± 35,74 Schläge/min in der PolyP-Gruppe. Des Weiteren kam es zu einer Verringerung des Herzzeitvolumens, des systemischen Gefäßwiderstandes und des zentralen venösen Druckes zum Zeitpunkt des Schocks. Die beschriebenen Veränderungen sind physiologische Reaktionen des Körpers auf den plötzlichen Blutverlust und dienen dazu, die Organfunktionen durch die Aufrechterhaltung des Sauerstofftransportes zu gewährleisten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Hämodynamik in beiden Versuchsgruppen festgestellt werden.

Im Verlauf des Versuchsprotokolls erfolgte die Applikation des jeweiligen Hämostyptikums und die Gabe von Volumen oder Katecholaminen zur Stabilisierung der Hämodynamik und Prüfung der Wirksamkeit des Hämostyptikums. Bis zum Messpunkt T2 wurde der MAP auf mindestens den Ausgangswert gesteigert (QCCG-Gruppe 74,90 ± 15,04 mmHg und PolyP-Gruppe 78,93 ± 12,93 mmHg). Auch nach Erzeugung des Schocks und der Gabe von Volumen oder Katecholaminen kam es zu einer weiteren Steigerung der Herzfrequenz auf 108,17 ± 39,31 Schläge/min in der QCCG-Gruppe und 106,64 ± 24,71 Schläge/min in der PolyP-Gruppe. Zum Messpunkt T2 konnten das Herzzeitvolumen und der zentralvenöse Druck wieder gesteigert werden. Der systemische Gefäßwiderstand wurde weiter reduziert. Im Verlauf des Versuchs konnten zu den Messpunkten T3 und T4 keine auffälligen hämodynamischen Veränderungen verzeichnet werden. Die Nachbeobachtungszeit von >120 min diente hauptsächlich der Überprüfung der Effizienz der Hämostyptika.

### 4.3.5 Organdurchblutung – Auswertung der Mikrosphären

Die Mikrosphären-Methode (beschrieben unter 2.4) diente zusätzlich zur Verifizierung des Schocks und zur Darstellung der Auswirkung des Blutverlustes und des Schocks auf die Perfusion der parenchymatösen Organe (Leber und Nieren) und des Rückenmarks. In allen untersuchten Organen zeigte sich während des Volumenmangel-Schocks eine Reduktion der Organdurchblutung. Eine Ausnahme stellte hier die Leberdurchblutung der PolyP-Gruppe dar, bei der es vom Baseline-Messpunkt zum T1-Messpunkt zu einer durchschnittlichen Steigerung der Organdurchblutung um $0{,}078\ ml/min^{-1}/g^{-}$ kam. Nach Intervention und Steigerung des Blutdrucks kam es reflektorisch zu einer Steigerung der Durchblutung der Leber, der Nieren und

des Rückenmarks. Die beschriebene Dynamik der Organperfusion im Schock unterstreicht und belegt, wie auch die hämodynamischen Parameter (Beschreibung siehe oben) das Vorhandensein und das Ausmaß eines Schockzustandes. Der Schockzustand dient zur Erzeugung realitätsnaher Voraussetzungen zur Applikation der Präparate. Hämostyptika werden in der Regel bei bereits erhöhtem Blutverlust und vorhandenem Schock appliziert.

### 4.3.6 Blut und Gerinnung

Die Wirkung der Hämostyptika ist maßgeblich von der Zusammensetzung des Blutes und der Funktionalität der Gerinnungskaskade abhängig. Ausgewählte Parameter (sieh 3.3) wurden zur Beurteilung der Blutgerinnung über den Versuchszeitraum erhoben: Hämoglobin, Hämatokrit, Fibrinogen, Thrombozyten. Das für den Sauerstofftransport des Blutes verantwortliche Hämoglobin zeigte über den Versuchsablauf keine signifikanten Konzentrationsänderungen. Hier am Exempel der durchschnittlichen Hämoglobin Konzentration von Gruppe 1.1 dargelegt, betrug die Hämoglobin Konzentration am Baseline Messpunkt *7,44 ± 1,06 g/dl* und am Ende der Nachbeobachtungszeit, am Messpunkt T4, *7,43 ± 0,78 g/dl*. Im Verlauf des Versuchs wurde eine Reduktion des Fibrinogens gemessen. Fibrinogen wird physiologisch als Protein der Gerinnungskaskade, bei der Blutgerinnung zu Fibrin umgewandelt (Rassow et al., 2016). Dies erklärt die Verminderung der Fibrinogen Konzentration. Ebenso wie Fibrin spielen Thrombozyten als Bestandteil des Blutthrombus eine essenzielle Rolle bei der Blutgerinnung. Den Erwartungen entsprechend kam es, durch die Blutgerinnung, im Verlauf zur Verminderung der Anzahl der freien Thrombozyten. Der pH-Wert spielt für die Funktionalität des Gerinnungssystems eine wichtige Rolle. Über den gesamten Versuchszeitraum blieben die pH-Werte beider Versuchsgruppen konstant. Die Blutgerinnung wurde nicht durch Azidose oder Alkalose beeinflusst, es herrschten demnach optimale Bedingungen für Hämostase.

## 4.4 Limitationen

Eine direkte Übertragbarkeit der Wirkung der Hämostyptika am Schwein auf den Menschen kann aufgrund von Unterschieden in der Genetik, Blutzusammensetzung und Anatomie angezweifelt werden. Um die Wirksamkeit der Hämostyptika in der praktischen Anwendung zu verifizieren, müsste eine Applikation am Menschen erfolgen.

Außerdem stellt sich die Frage, ob das Tier-Schockmodell und die künstlich erzeugte Verletzung ein der Realität entsprechendes Trauma-Szenario ausreichend abzubilden vermag (Gordy et al., 2011).

Zu beachten ist, dass die Blutgerinnung und so die Wirksamkeit von Hämostyptika durch die im Blut vorhandene Gerinnungsfaktorkonzentration (Littlejohn et al., 2015), die im Schock sezernierten endogenen Stressfaktoren, aber auch durch die Körpertemperatur, beeinflusst werden. Diese Faktoren wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

In dieser Versuchsreihe wurden die Präparate nicht verblindet appliziert. Die Materialeigenschaften unterschieden sich visuell, dies könnte zu einem unbewussten Bias in der Anwendung, vor allem bei der Applikation, geführt haben.

Die Anzahl der Versuchstiere war relativ gering im Vergleich zu retrospektiven klinischen Beobachtungsstudien. Um eine fundierte Aussage zu treffen und die Ergebnisse zu untermauern, müsste die Fallzahl vergrößert werden.

Die heutige Studienlage über die Hämostyptika ist von relativ geringem Umfang. Es gibt keine Vergleichsstudien zur Anwendung und Wirkung von PolyP. Bedingt durch die Heterogenität der (klinischen und tierexperimentellen) Studienlage (Verwendung verschiedener Versuchsmodelle) (Behrens et al., 2014a) kann keine abschließende Beurteilung zur Effektivität beider Präparate, also PolyP und QCCG, angegeben werden. Diese Studie wurde in Anlehnung an die gängigsten Versuchsmodellen konstruiert (Evaluationsmodelle bereits durchgeführter Studien, siehe Anhang, Seite V).

Auch die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit von Hämostyptika anhand von klinischen Studien ist, aufgrund unterschiedlicher Verletzungsmuster, Blutungsstärken, individuellen physiologischen Parametern (Blutdruck, Blutzusammensetzung) und Methoden eingeschränkt.

Bedingt durch die Dominanz von QCCG, Celox und HC in der klinischen Verwendung, könnten die Ergebnisse verzerrt werden (Welch et al., 2019). Es gibt keine klinische Studie, die alle Präparate unter gleichen Bedingungen einschließt, so dass ein Vergleich nur indirekt möglich ist (Bulger et al., 2014).

Die Wirkung von Hämostyptika ist besonders durch das Verletzungsausmaß limitiert, bei schweren Verletzungen, wie zum Beispiel bei einer Hemikorporektomie kann es ohne proximale Kompression der Aorta nicht zur Hämostase kommen (Schwartz et al., 2019). So ist bezogen

auf diese Studie die arterielle Verletzung unter Umständen nicht ausreichend, um die Verletzungsmuster des Gefechtsfeldes nachzustellen.
Auch die Organperfusionsbestimmung mittels Mikrosphärenapplikation ist sehr fehleranfällig. Bereits bei der Applikation können MS durch Lichtexposition oder suboptimale Temperaturverhältnisse zerstört werden. Auch beim Aufarbeitungsprozess sind diese Risiken vorhanden. Außerdem kann es beim Waschungsprozess zu Verlusten der MS kommen. Trotz der Fehleranfälligkeit ist die Anwendung von MS eine sehr genaue Methode, um die temporäre Organperfusion zu verschiedenen Zeitpunkten adäquat nachzuweisen.

## 4.5 Ausblick und Notwendigkeiten

In einer zukünftigen tierexperimentellen Studie sollte PolyP auf dem gleichen Trägermaterial wie QCCG aufgebracht sein, um eine bessere Vergleichbarkeit herstellen zu können. Um die Relevanz und Bedeutung der Trägersubstanz für die Präparat-Wirkung zu untersuchen, sollten unterschiedliche Trägermaterialien, vorzugsweise resorbierbare Substanzen, wie zum Beispiel Kompressen, Agar-Agar und expandierbare und saugfähige Zellulose-Schwämmchen, mit derselben Wirksubstanz (PolyP) beschichtet und am gleichen Modell untersucht werden.
Auch sollte die Applikation doppelt-verblindet durchgeführt werden, um Bias im Applikationsprozess zu verhindern.
Eine zukünftige Untersuchung der Wirkung von Polyphosphat bei Bewegungen ist wichtig, um eine realitätsnahe Anwendung nachstellen zu können.
Es ist notwendig neue Präparate zu entwickeln, die biokompatibel und bioresorbierbar sind, sodass eine Entfernung nicht mehr notwendig ist (Bennett, 2017). Auch die Kombination verschiedener Hämostyptika in einem Präparat verspricht eine Steigerung der Effektivität (Chen et al., 2018).
Retrospektive Analysen der präklinischen Anwendung von Hämostyptika sind hilfreich, um deren Wirkung in der Realität zu beurteilen. Dennoch sollten zusätzlich Studien zur richtigen Anwendung der Präparate durchgeführt werden, um die Effizienz der Hämostyptika zu sichern und Behandlungsabläufe zu verbessern (Schauer et al., 2017).
Die Anwendung von Hämostyptika, besonders QCCG, ist auf externe Blutungen beschränkt. *QuickClot Control* + ist ein Präparat, das auch für die Anwendung an Organblutungen der Klasse III und IV geeignet ist. Hämostyptika sind zur Anwendung an Augen, Luftwegen,
Thorax- und Kopfverletzungen, speziell Gehirnmasse, weder geeignet noch zugelassen (Allison, 2019). Es besteht die Notwendigkeit für Verletzungen der oben angegebenen Körperregionen wirkungsvolle Hämostyptika zu entwickeln. Zudem sollte in zukünftigen Studien die Bedeutung der permissiven Hypotension in Bezug auf die Wirksamkeit des Hämostyptikums gezielt untersucht werden.

# 5 Fazit

Hämostyptika stellen in der Traumaversorgung, insbesondere bei junktionalen Blutungen und bei Versagen des TQ, die wichtigste Maßnahme zur Blutstillung dar. Um mehr Leben zu retten, ist es wichtig, aus Erfahrungen in der praktischen Anwendung von Hämostyptika zu lernen.
Das in dieser Studie untersuchte Polyphosphat birgt großes Potential bei der Anwendung an arteriellen Blutungen. Obwohl die Mortalitätsrate im Vergleich zu QCCG doppelt so hoch war, ist unter Berücksichtigung weiterer Parameter eine Gleichwertigkeit der Produkte festzustellen. Eine Senkung der Überlebenswahrscheinlichkeit beider Versuchsgruppen in Abhängigkeit einer Blutdrucksteigerung wurde festgestellt.

Die beste Wirkung des PolyP kann unter den hämodynamischen Bedingungen einer permissiven Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von kleiner oder gleich 80mmHg erfolgen. Polyphosphat zeichnet sich besonders durch seine biodegradierbaren und -resorbierbaren Eigenschaften aus. Es birgt kein allergenes Potential. Diese Eigenschaften des PolyP sind besonders in der praktischen Anwendung von Vorteil. PolyP als Hämostyptikum kann sowohl in der militärischen Traumaversorgung, als auch in der zivilen Rettung angewendet werden. Auch bei atraumatischen Blutungen, wie zum Beispiel bei Nasenbluten, ist die Anwendung von PolyP sinnvoll.

In Zukunft sollte PolyP optimiert werden, zum Beispiel durch ein Trägermaterial mit saugfähigen Eigenschaften, um die Effizienz der Blutstillung noch zu steigern. Weitere klinische Studien zur Verbesserung des Produktes und Untersuchung der Wirksamkeit sind notwendig.

# 6 Zusammenfassung

Der Verblutungstod ist eine aktuelle und lebensgefährliche Problematik in der militärischen Traumamedizin und der prä-klinischen zivilen Patientenversorgung. Hämostyptika, blutungsstillende Präparate, werden eingesetzt, um den Verblutungstod zu unterbinden. Dennoch gibt es kein Präparat, welches allen Kriterien eines idealen Hämostyptikums entspricht. In dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Polyphosphat (PolyP) und *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG), bei arterieller Blutung und Volumenmangelschock am lebenden Organismus miteinander verglichen. Ziel war es, durch die Anwendung von genannten Präparaten eine suffiziente Hämostase der arteriellen Blutung zu erreichen und so den post-interventionellen Blutverlust zu verringern.

Die Durchführung der Versuche erfolgte als randomisierte experimentelle Studie am Großtiermodell mit Schweinen. Parameter der Hämodynamik und Respiration sowie BGA, Blutgerinnung und kleines Blutbild wurden kontinuierlich erhoben. Mittels Flussmesssonde wurde die Flussgeschwindigkeit in der linken Arteria femoralis zu jedem Zeitpunkt des Versuches abgeleitet. Mittels einer 3,6 mm Gefäßstanze wurde eine arterielle Blutung der A. femoralis sinistra erzeugt und durch einen Blutverlust von ca. 800g-1000 g, und daraus folgend einem MAP <60 mmHg ein Volumenmangelschock erzeugt. Anschließend erfolgte die Applikation des Hämostyptikums (PolyP/ QCCG) auf der Arterie und die fünf-minütige Kompression bei 200 mmHg.
Nach der Blutstillung folgte die post-interventionelle Beobachtungsphase zur Beurteilung der Wirksamkeit der Hämostyptika, nach Blutdrucksteigerung durch Volumensubstitution, mit HAES 6 % oder durch Katecholamin Gabe.
Zur Verifizierung des Schocks wurde die Mikrozirkulation von parenchymatösen Organen, prä- und post-interventionell, durch die Anwendung der Mikrosphären Methode dargestellt.

Das in dieser Studie getestete PolyP erfüllt die Kriterien eines idealen Hämostyptikums, besonders durch seine bioresorbierbaren und biodegradierbaren Eigenschaften. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass bei Hämostyptika-Applikation eine permissive Hypotonie, mit einem systolischen Ziel-Blutdruck von 80 mmHg eine Reduktion der Mortalität bewirkt. Durch den verhältnismäßig niedrigen Blutdruck kann sich das Blutgerinnsel, welches zur Hämostase führt, besser stabilisieren, bis eine chirurgische Versorgung möglich ist.
In Zukunft sollten weitere Studien zur Wirksamkeit von PolyP durchgeführt werden, um das Produkt noch weiter zu verbessern.

# 7 Summary

Hemorrhage is a life-threatening problem in trauma medicine and pre-hospital civil patient care. Hemostatic dressings are used to stop severe bleeding and thus can prevent patients from bleeding to death.
Nevertheless, there is no hemostatic dressing that fulfills all criteria of an ideal hemostat.

In this work the effectiveness of two hemostats, polyphosphate (PolyP) and *QuickClot® Combat Gauze®* (QCCG), was tested on pigs. The test subjects were inflicted an arterial bleeding and a volume depletion shock. The aim of this randomized experimental study was to use PolyP and QCCG sufficiently to stop the arterial bleeding und thus minimize and prevent post-interventional blood loss.

27 German domestic pigs were used to conduct this trial. Hemodynamics, respiratory parameters as well as ABG, blood coagulation and small blood count were constantly monitored. Using the transit time flow measurement method, the blood flow velocity of the left femoral artery was measured continuously.
An arterial hemorrhage of the left femoral artery was made, using a 3.6mm vascular punch. Due to the lesion of the vessel a volume deficiency shock with blood loss of approximately 800g-1000g, and an MAP <600mHg was caused. Afterwards the hemostatic dressings, either PolyP or QCCG, were applied to the lesion directly with a compression of 200mmHg for the following five minutes.
After the hemorrhage control the post-interventional follow up time of 120 minutes began. The aim was to assess the efficiency of the hemostat after increasing the blood pressure by volume substitution or catecholamines.

To verify the shock, the microcirculation of parenchymal organs, pre- and post-interventional, was measured and analyzed using the fluorescence microsphere method.

The PolyP fulfills the criteria of an ideal hemostat, especially because of its biodegradable and bioresorbable properties. The results of this study show that in addition to the hemostatic dressing itself permissive hypotension, with a systolic blood pressure of 80mmHg, plays an important role leading to the reduction of mortality. Due to the relatively low blood pressure, the formation of a stable blood clot is assured until surgical care is provided.
Future studies should focus on the efficacy of PolyP, to improve the product.

# 8 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AF | Atemfrequenz |
| aPTT | Aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| BGA | Blutgasanalyse |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| F | French |
| GEDV | Globales enddiastolisches Volumen |
| HF | Herzfrequenz |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| i.v. | intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| LA -Katheter | Linksatrialer Katheter |
| MAC | Minimale alveoläre Konzentration |
| MAP | Arterieller Mitteldruck |
| MS | Fluoreszenz-markierte Mikrosphären |
| n | Anzahl der Versuchstiere |
| p | Wahrscheinlichkeit |
| PAC | Pulmonalarterienkatheter |
| PCWP | Pulmonal arterieller Druck |
| PEEP | Positiver endexspiratorischer Druck |
| PiCCO | Pulse Contour Cardiac Output System |
| PolyP | Polyphosphat |
| QCCG | *QuickClot® Combat Gauze®* |
| RR | Blutdruck |
| RVEDV | Rechtsventrikulär diastolisches Volumen |
| SD | Standardabweichung |
| SPU | Sample Processing Unit |
| SV | Schlagvolumen |
| $SVO^2$ | Gemischtvenöse Oxymetrie |
| SVR | Systemischer Gefäßwiderstand |
| TCCC | Tactical Combat Casualty Care |
| TF | Tissue factor |
| TFPI | Tissue factor pathway inhibitor |
| TQ | Tourniquet |
| TTFM | Transit Time Flow Measurement |

| | |
|---|---|
| vWF | Von Willebrand Faktor |
| ZVD | Zentralvenöser Druck |
| ZVK | Zentraler Venenkatheter |

# 9 Literaturverzeichnis


ALLISON, H. A. 2019. Hemorrhage Control: Lessons Learned From the Battlefield Use of Hemostatic Agents That Can Be Applied in a Hospital Setting. *Crit Care Nurs Q,* 42**,** 165-172.

ANTEBI, B., BENOV, A., MANN-SALINAS, E. A., LE, T. D., CANCIO, L. C., WENKE, J. C., PARAN, H., YITZHAK, A., TARIF, B., GROSS, K. R., DAGAN, D. & GLASSBERG, E. 2016. Analysis of injury patterns and roles of care in US and Israel militaries during recent conflicts: Two are better than one. *J Trauma Acute Care Surg,* 81**,** S87-s94.

ARNAUD, F., TERANISHI, K., OKADA, T., PARRENO-SACDALAN, D., HUPALO, D., MCNAMEE, G., CARR, W., BURRIS, D. & MCCARRON, R. 2011. Comparison of Combat Gauze and TraumaStat in two severe groin injury models. *J Surg Res,* 169**,** 92-8.

BEHRENS, A. M., SIKORSKI, M. J. & KOFINAS, P. 2014a. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. *Journal of biomedical materials research. Part A,* 102**,** 4182-4194.

BEHRENS, A. M., SIKORSKI, M. J. & KOFINAS, P. 2014b. Hemostatic strategies for traumatic and surgical bleeding. *J Biomed Mater Res A,* 102**,** 4182-94.

BELDI, G., BOSSHARD, A., HESS, O. M., ALTHAUS, U. & WALPOTH, B. H. 2000. Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *Ann Thorac Surg,* 70**,** 212-7.

BENNETT, B. L. 2017. Bleeding Control Using Hemostatic Dressings: Lessons Learned. *Wilderness Environ Med,* 28**,** S39-s49.

BENNETT, B. L. & LITTLEJOHN, L. 2014. Review of new topical hemostatic dressings for combat casualty care. *Mil Med,* 179**,** 497-514.

BOULTON, A. J., LEWIS, C. T., NAUMANN, D. N. & MIDWINTER, M. J. 2018. Prehospital haemostatic dressings for trauma: a systematic review. *Emerg Med J,* 35**,** 449-457.

BULGER, E. M., SNYDER, D., SCHOELLES, K., GOTSCHALL, C., DAWSON, D., LANG, E., SANDDAL, N. D., BUTLER, F. K., FALLAT, M., TAILLAC, P., WHITE, L., SALOMONE, J. P., SEIFARTH, W., BETZNER, M. J., JOHANNIGMAN, J. & MCSWAIN, N., JR. 2014. An evidence-based prehospital guideline for external hemorrhage control: American College of Surgeons Committee on Trauma. *Prehosp Emerg Care,* 18**,** 163-73.

BUTLER, F. K. 2017. Two Decades of Saving Lives on the Battlefield: Tactical Combat Casualty Care Turns 20. *Mil Med,* 182**,** e1563-e1568.

CHEN, Z., HAN, L., LIU, C., DU, Y., HU, X., DU, G., SHAN, C., YANG, K., WANG, C., LI, M., LI, F. & TIAN, F. 2018. A rapid hemostatic sponge based on large, mesoporous silica nanoparticles and N-alkylated chitosan. *Nanoscale,* 10**,** 20234-20245.

CHIARA, O., CIMBANASSI, S., BELLANOVA, G., CHIARUGI, M., MINGOLI, A., OLIVERO, G., RIBALDI, S., TUGNOLI, G., BASILICO, S., BINDI, F., BRIANI, L., RENZI, F., CHIRLETTI, P., DI GREZIA, G., MARTINO, A., MARZAIOLI, R., NOSCHESE, G., PORTOLANI, N., RUSCELLI, P., ZAGO, M., SGARDELLO, S., STAGNITTI, F. & MINIELLO, S. 2018. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg,* 18**,** 68.

COX, E. D., SCHREIBER, M. A., MCMANUS, J., WADE, C. E. & HOLCOMB, J. B. 2009. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion,* 49 Suppl 5**,** 248s-55s.

COX, J. M. & RALL, J. M. 2017. Evaluation of XSTAT(R) and QuickClot(R) Combat Gauze(R) in a Swine Model of Lethal Junctional Hemorrhage in Coagulopathic Swine. *J Spec Oper Med,* 17**,** 64-67.

DI GIAMMARCO, G., PANO, M., CIRMENI, S., PELINI, P., VITOLLA, G. & DI MAURO, M. 2006. Predictive value of intraoperative transit-time flow measurement for short-term graft patency in coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 132**,** 468-74.

EASTRIDGE, B. J., MABRY, R. L., SEGUIN, P., CANTRELL, J., TOPS, T., URIBE, P., MALLETT, O., ZUBKO, T., OETJEN-GERDES, L., RASMUSSEN, T. E., BUTLER, F. K., KOTWAL, R. S., HOLCOMB, J. B., WADE, C., CHAMPION, H., LAWNICK, M., MOORES, L. & BLACKBOURNE, L. H. 2012. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg,* 73**,** S431-7.

GEGEL, B., BURGERT, J., GASKO, J., CAMPBELL, C., MARTENS, M., KECK, J., REYNOLDS, H., LOUGHREN, M. & JOHNSON, D. 2012. The effects of QuikClot Combat Gauze and movement on hemorrhage control in a porcine model. *Mil Med,* 177**,** 1543-7.

GEGEL, B. T., AUSTIN, P. N. & JOHNSON, A. D. 2013. An evidence-based review of the use of a combat gauze (QuikClot) for hemorrhage control. *Aana j,* 81**,** 453-8.

GENZWÜRKER, H., WETSCH 2013. Endspurt Klinik: AINS - Skript 7 ANästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin udn Schmerztherapie

GIUSEPPE D'ANCONA, H. L. K., MARCO RICCI, SUSAN SCHMID, JACOB BERGSLAND, TOMAS A. SALERNO 2000. Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting,. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery,* 17**,** 287-293.

GLENNY, R. W., BERNARD, S. & BRINKLEY, M. 1993. Validation of fluorescent-labeled microspheres for measurement of regional organ perfusion. *J Appl Physiol (1985),* 74**,** 2585-97.

GORDY, S. D., RHEE, P. & SCHREIBER, M. A. 2011. Military applications of novel hemostatic devices. *Expert Rev Med Devices,* 8**,** 41-7.

GRANVILLE-CHAPMAN, J., JACOBS, N. & MIDWINTER, M. J. 2011. Pre-hospital haemostatic dressings: a systematic review. *Injury,* 42**,** 447-59.

GRISSOM, T. E. & FANG, R. 2015. Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting. *Curr Opin Anaesthesiol,* 28**,** 210-6.

HEROLD GERD, U. M. 2018. *Innere Medizin* Köln, Herold, Gerd (Verlag).

HICKMAN, D. A., PAWLOWSKI, C. L., SEKHON, U. D. S., MARKS, J. & GUPTA, A. S. 2018. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. *Adv Mater,* 30.

HILLIS, G. R., YI, C. J., AMRANI, D. L., AKERS, T. W., SCHWARTZ, R., WEDMORE, I. & MCMANUS, J. G. 2014. Evaluation of NuStatr, a Novel Nonimpregnated Hemostatic Dressing, Compared With Combat Gauze in Severe Traumatic Porcine Hemorrhage Model. *J Spec Oper Med,* 14**,** 41-7.

HINCK, F., DITTMER, IVERSEN, GATZKA, DEBUS 2011. Lokal und systemisch wirkende Hämostyptika bei Kriegsverwundung - Möglichkeiten der nichtchirurgischen Blutstillung beweglicher Sanitätskräfte. *Gefäßchirurgie, Springer Medizin*

HOFER, M. 2005. *Sono Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg,* Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG

JOHNSON, D., BATES, S., NUKALO, S., STAUB, A., HINES, A., LEISHMAN, T., MICHEL, J., SIKES, D., GEGEL, B. & BURGERT, J. 2014. The effects of QuikClot Combat Gauze on hemorrhage control in the presence of hemodilution and hypothermia. *Ann Med Surg (Lond),* 3**,** 21-5.

JOHNSON, D. & JOHNSON, M. 2019. The effects of QuikClot Combat Gauze and Celox Rapid on hemorrhage control. *Am J Disaster Med,* 14**,** 17-23.

KAUVAR, D. S., LEFERING, R. & WADE, C. E. 2006. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma,* 60**,** S3-11.

KEENE, D. D., PENN-BARWELL, J. G., WOOD, P. R., HUNT, N., DELANEY, R., CLASPER, J., RUSSELL, R. J. & MAHONEY, P. F. 2016. Died of wounds: a mortality review. *J R Army Med Corps,* 162**,** 355-360.

KHAN, M. A. & MUJAHID, M. 2018. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol,* 124**,** 138-147.

KHAN, M. A. & MUJAHID, M. 2019. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol,* 124**,** 138-147.

KHEIRABADI, B. S., ARNAUD, F., MCCARRON, R., MURDOCK, A. D., HODGE, D. L., RITTER, B., DUBICK, M. A. & BLACKBOURNE, L. H. 2011. Development of a standard swine hemorrhage model for efficacy assessment of topical hemostatic agents. *J Trauma,* 71**,** S139-46.

KHEIRABADI, B. S., EDENS, J. W., TERRAZAS, I. B., ESTEP, J. S., KLEMCKE, H. G., DUBICK, M. A. & HOLCOMB, J. B. 2009. Comparison of new hemostatic granules/powders with currently deployed hemostatic products in a lethal model of extremity arterial hemorrhage in swine. *J Trauma,* 66**,** 316-26; discussion 327-8.

KHOSHMOHABAT, H., PAYDAR, S., KAZEMI, H. M. & DALFARDI, B. 2016. Overview of Agents Used for Emergency Hemostasis. *Trauma Mon,* 21**,** e26023.

KOKO, K. R., MCCAULEY, B. M., GAUGHAN, J. P., NOLAN, R. S., FROMER, M. W., HAGAMAN, A. L. R., CHORON, R. L., BROWN, S. A. & HAZELTON, J. P. 2017. Kaolin-based hemostatic dressing improves hemorrhage control from a penetrating inferior vena cava injury in coagulopathic swine. *J Trauma Acute Care Surg,* 83**,** 71-76.

KULLA, M. 2019. [CPR after traumatic event: Don`t get under pressure!]. *Anaesthesist,* 68**,** 129-131.

LEONARD, J., ZIETLOW, J., MORRIS, D., BERNS, K., EYER, S., MARTINSON, K., JENKINS, D. & ZIETLOW, S. 2016. A multi-institutional study of hemostatic gauze and tourniquets in rural civilian trauma. *J Trauma Acute Care Surg,* 81**,** 441-4.

LIER, H., KREP, H., SCHROEDER, S. & STUBER, F. 2008. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma,* 65**,** 951-60.

LITTLEJOHN, L., BENNETT, B. L. & DREW, B. 2015. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part two, hemostatic dressings and other adjuncts. *Wilderness Environ Med,* 26**,** 246-54.

LITTLEJOHN, L. F., DEVLIN, J. J., KIRCHER, S. S., LUEKEN, R., MELIA, M. R. & JOHNSON, A. S. 2011. Comparison of Celox-A, ChitoFlex, WoundStat, and combat gauze hemostatic agents versus standard gauze dressing in control of hemorrhage in a swine model of penetrating trauma. *Acad Emerg Med,* 18**,** 340-50.

LÖFFLER/PETRIDES 2014a. Schematische Darstellung der Blutgerinnungskaskade. *Biochemie und Pathobiochemie* 9ed.: Springer Verlag Berlin Heidelberg.

LÖFFLER/PETRIDES 2014b. Thrombozyten - Blutgerinnung & Fibrinolyse. *Biochemie und Pathobiochemie* Springer Verlag Berlin Heidelberg: Springer

MAILER, R. K. W., HANEL, L., ALLENDE, M. & RENNE, T. 2019. Polyphosphate as a Target for Interference With Inflammation and Thrombosis. *Front Med (Lausanne),* 6**,** 76.

MEDISTIM. Available: https://medistim.com/technology/#technology-1 [Accessed 12.01. 2020].

MIDWINTER, M. J. & WOOLLEY, T. 2011. Resuscitation and coagulation in the severely injured trauma patient. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci,* 366**,** 192-203.

MORGAN, C. G., NEIDERT, L. E., HATHAWAY, E. N., RODRIGUEZ, G. J., SCHAUB, L. J., CARDIN, S. & GLASER, J. J. 2019. Evaluation of prolonged 'Permissive Hypotension': results from a 6-hour hemorrhage protocol in swine. *Trauma Surg Acute Care Open,* 4**,** e000369.

MÜLLER, F. & RENNÉ, T. 2011. Platelet polyphosphates: The nexus of primary and secondary hemostasis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation,* 71**,** 82-86.

NEVIN, D. G. & BROHI, K. 2017. Permissive hypotension for active haemorrhage in trauma. *Anaesthesia,* 72**,** 1443-1448.

NOLAN, J. P. & PULLINGER, R. 2014. Hypovolaemic shock. *Bmj,* 348**,** g1139.

PAPAE, KURTZ & SILBERNAGEL 2014. *Physiologie,* Stuttgart, Thieme.

PENG, H. T. 2020. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res,* 7**,** 13.

POLITI, L., APRILE, A., PAGANELLI, C., AMATO, A., ZOCCAI, G. B., SGURA, F., MONOPOLI, D., ROSSI, R., MODENA, M. G. & SANGIORGI, G. M. 2011. Randomized clinical trial on short-time compression with Kaolin-filled pad: a new strategy to avoid early bleeding and subacute radial artery occlusion after percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol,* 24**,** 65-72.

PROFORCETACTICALEQUIPMENT. *QuickClot Combat Gauze Z-Fold* [Online]. Available: http://proforce.ch/de/produktesortiment/quikclot-combat-gauze-z-fold-ce [Accessed 01.05.19].

PUSATERI, A. E., HOLCOMB, J. B., KHEIRABADI, B. S., ALAM, H. B., WADE, C. E. & RYAN, K. L. 2006. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma,* 60**,** 674-82.

RAAB, S., THEIN, E., HARRIS, A. G. & MESSMER, K. 1999. A new sample-processing unit for the fluorescent microsphere method. *Am J Physiol,* 276**,** H1801-6.

RAN, Y., HADAD, E., DAHER, S., GANOR, O., KOHN, J., YEGOROV, Y., BARTAL, C., ASH, N. & HIRSCHHORN, G. 2010. QuikClot Combat Gauze use for hemorrhage control in military trauma: January 2009 Israel Defense Force experience in the Gaza Strip--a preliminary report of 14 cases. *Prehosp Disaster Med,* 25**,** 584-8.

RASSOW, J., HAUSER, K. & DEUTZMANN, R. 2016. *Duale Reihe Biochemie* Stuttgart, Thieme.

S3-LEITLINIE-POLYTRAUMA 2016. S3 - Leitlinie Polytrauma/ Schwerverletzten Behandlung *In:* UNFALLCHIRURGIE, D. G. F. (ed.). Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

SCHAUER, S. G., APRIL, M. D., NAYLOR, J. F., FISHER, A. D., CUNNINGHAM, C. W., RYAN, K. L., THOMAS, K. C., BRILLHART, D. B., FERNANDEZ, J. R. D. & ANTONACCI, M. A. 2017. QuikClot(R) Combat Gauze(R) Use by Ground Forces in Afghanistan The Prehospital Trauma Registry Experience. *J Spec Oper Med,* 17**,** 101-106.

SCHAUER, S. G., APRIL, M. D., NAYLOR, J. F., MADDRY, J. K., ARANA, A. A., DUBICK, M. A., FISHER, A. D., CUNNINGHAM, C. W. & PUSATERI, A. E. 2018. Prehospital Application of Hemostatic Agents in Iraq and Afghanistan. *Prehosp Emerg Care,* 22**,** 614-623.

SCHNEIDER, D. & RICHLING, F. 2020. Wirkstoffe von A-Z. *In:* SCHNEIDER, D. & RICHLING, F. (eds.) *Datenbank Arzneimittel.*

SCHREIBER, M. A. & NEVELEFF, D. J. 2011. Achieving hemostasis with topical hemostats: making clinically and economically appropriate decisions in the surgical and trauma settings. *Aorn j,* 94**,** S1-20.

SCHWARTZ, R. B., REYNOLDS, B. Z., SHIVER, S. A., LERNER, E. B., GREENFIELD, E. M., SOLIS, R. A., KIMPEL, N. A., COULE, P. L. & MCMANUS, J. G. 2011. Comparison of two packable hemostatic Gauze dressings in a porcine hemorrhage model. *Prehosp Emerg Care,* 15**,** 477-82.

SCHWARTZ, R. B., SHIVER, S. A., REYNOLDS, B. Z., LOWRY, J., HOLSTEN, S. B., AKERS, T. W. & LYON, M. 2019. The Use of the Abdominal Aortic and Junctional Tourniquet Versus Combat Gauze in a Porcine Hemicorporectomy Model. *J Spec Oper Med,* 19**,** 69-72.

SENA, M. J., DOUGLAS, G., GERLACH, T., GRAYSON, J. K., PICHAKRON, K. O. & ZIEROLD, D. 2013. A pilot study of the use of kaolin-impregnated gauze (Combat Gauze) for packing high-grade hepatic injuries in a hypothermic coagulopathic swine model. *J Surg Res,* 183**,** 704-9.

SHARROCK, A. E., REMICK, K. N., MIDWINTER, M. J. & RICKARD, R. F. 2019. Combat vascular injury: Influence of mechanism of injury on outcome. *Injury,* 50**,** 125-130.

SHINA, A., LIPSKY, A. M., NADLER, R., LEVI, M., BENOV, A., RAN, Y., YITZHAK, A. & GLASSBERG, E. 2015. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: A case series of 122 patients. *J Trauma Acute Care Surg,* 79**,** S204-9.

SHIU, V. F. & KELLER, R. 2019. Use of QuikClot Combat Gauze during Mohs stages for intraoperative hemostasis. *J Am Acad Dermatol,* 80**,** e117-e118.

SMITH, A. H., LAIRD, C., PORTER, K. & BLOCH, M. 2013. Haemostatic dressings in prehospital care. *Emerg Med J,* 30**,** 784-9.

SMITH, S. A. & MORRISSEY, J. H. 2008. Polyphosphate enhances fibrin clot structure. *Blood,* 112**,** 2810-2816.

SMITH, S. A. & MORRISSEY, J. H. 2014. Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol,* 21**,** 388-94.

SMITH, S. A., MUTCH, N. J., BASKAR, D., ROHLOFF, P., DOCAMPO, R. & MORRISSEY, J. H. 2006. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 103**,** 903-908.

STÖHR, A. J., FLORENT; HELM, MATTHIAS; HOSSFELD, BJÖRN 2017. Traumatologische und chirurgische Notfälle. *Notfallmedizin up2date 04/2017,* 12**,** 395-405.

STRIEBEL, H. W. 2020. Ersatz von Blutverlusten. *In:* STRIEBEL, H. W. (ed.) *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin.* 10., aktualisierte Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.

TAGGART, D. P., THUIJS, D., DI GIAMMARCO, G., PUSKAS, J. D., WENDT, D., TRACHIOTIS, G. D., KIESER, T. M., KAPPETEIN, A. P. & HEAD, S. J. 2019. Intraoperative transit-time flow measurement and high-frequency ultrasound assessment in coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

TAN, E., BLEEKER CP 2011a. Field experience with a chitosan based haemostatic dressing. *Medical Corbs International Formum* 3./4. -2011.

TAN, E., BLEEKER, CP. 2011b. Field experience with a chitosan based haemostatic dressing. *Medical Corbs International Formum,* 3./4. .

TAN, W., RIGGS, K. W., THIES, R. L. & RURAK, D. W. 1997. Use of an automated fluorescent microsphere method to measure regional blood flow in the fetal lamb. *Can J Physiol Pharmacol,* 75**,** 959-68.

TRAVERS, S., LEFORT, H., RAMDANI, E., LEMOINE, S., JOST, D., BIGNAND, M. & TOURTIER, J. P. 2016. Hemostatic dressings in civil prehospital practice: 30 uses of QuikClot Combat Gauze. *Eur J Emerg Med,* 23**,** 391-4.

VAN OOSTERHOUT, M. F., WILLIGERS, H. M., RENEMAN, R. S. & PRINZEN, F. W. 1995. Fluorescent microspheres to measure organ perfusion: validation of a simplified sample processing technique. *Am J Physiol,* 269**,** H725-33.

VERHOEF, J. J., BARENDRECHT, A. D., NICKEL, K. F., DIJKXHOORN, K., KENNE, E., LABBERTON, L., MCCARTY, O. J., SCHIFFELERS, R., HEIJNEN, H. F., HENDRICKX, A. P., SCHELLEKENS, H., FENS, M. H., DE MAAT, S., RENNE, T. & MAAS, C. 2017. Polyphosphate nanoparticles on the platelet surface trigger contact system activation. *Blood,* 129**,** 1707-1717.

WALPOTH, B. H., BOSSHARD, A., GENYK, I., KIPFER, B., BERDAT, P. A., HESS, O. M., ALTHAUS, U. & CARREL, T. P. 1998. Transit-time flow measurement for detection of early graft failure during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg,* 66**,** 1097-100.

WELCH, M., BARRATT, J., PETERS, A. & WRIGHT, C. 2019. Systematic review of prehospital haemostatic dressings. *J R Army Med Corps*.

WINSTANLEY, M., SMITH, J. E. & WRIGHT, C. 2019. Catastrophic haemorrhage in military major trauma patients: a retrospective database analysis of haemostatic agents used on the battlefield. *J R Army Med Corps,* 165**,** 405-409.

Z-MEDIA. 2018. *Quck Clot: Power to Stop Bleeding* [Online]. Available: https://quikclot.com/QuikClot/About-QuikClot# [Accessed 05.01.2020 2020].

# 10 Abbildungsverzeichnis


| Abbildung | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | **Gerinnungskaskade**<br>LÖFFLER/PETRIDES 2014.<br>Schematische Darstellung der Blutgerinnungskaskade<br>(Abb. 69.4).<br>*Biochemie und Pathobiochemie* 9ed.: Springer Verlag Berlin Heidelberg. | 5 |
| 3 | **Einfluss von Polyphosphat auf die Blutgerinnungskaskade**<br>SMITH, S. A. & MORRISSEY, J. H. 2014.<br>Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis.<br>Curr Opin Hematol, 21, 388-94. | 13 |
| 5 | ***QuickClot® Combat Gauze®*, Präparat und Sterilgutverpackung**<br>ROFORCETACTICALEQUIPMENT.<br>*QuickClot® Combat Gauze®* Z-Fold [Online].<br>Available: http://proforce.ch/de/produktesortiment/quikclot-combat-gauze-z-fold-ce<br>[Accessed 01.05.19]. | 15 |
| 6 | **Schematische Darstellung TTFM Methode**<br>BELDI, G., BOSSHARD, A., HESS, O. M., ALTHAUS, U. & WALPOTH, B. H. 2000.<br>Transit time flow measurement: Experimental validation and comparison of three different systems.<br>Ann Thorac Surg, 70, 212-7. | 19 |
| I | **Ausschnitt TCCC Guidelines**<br>(Stand 01.08.2018),<br>Herausgegeben vom Departement of Defense, USA. | I |

# 11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. Sabine Wipper. Ihre Begeisterung an experimenteller Forschung ist wie ein Funke auf mich übergesprungen. Nur durch ihre Unterstützung, Förderung und Motivation war es möglich, die Versuche durchzuführen, welche die Grundlage dieser Arbeit waren.
Genauso möchte ich mich für die umfassende und zuverlässige Betreuung durch Herrn Oberfeldarzt Dr. Daniel Hinck bedanken. Der fachliche Austausch und die thematischen Diskussionen waren zu jeder Zeit hilfreich, eine Bereicherung und die Grundlage dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Herrn Prof Dr. Sebastian Debus dafür danken, dass ich meine Promotion in der Klinik für Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchführen durfte.

Auch geht mein Dank an das gesamte Team der *Arbeitsgruppe HASI* sowie an alle Mitbeteiligten in der Forschungstierhaltung und im Tier-OP. Nur durch die intensive Zusammenarbeit konnten die Versuche so effizient und erfolgreich durchgeführt werden. Danke für die vielen anstrengenden, lehrreichen, produktiven und unvergesslichen Stunden.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Statistiker/-innen des Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery des University of Texans' Health Science Center in Houston, USA, für die Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung der durch die Versuche gewonnenen Daten.

Ein weiterer Dank gilt dem gefäßchirurgischen Forschungslabor und dessen Team. Danke für die Bereitstellung der Einrichtung und die Unterstützung bei der Mikrosphären-Aufarbeitung.

Ein wesentlicher Beitrag zur weiteren Auswertung wurde durch die Bereitstellung der Einrichtung, insbesondere des Sepktralphotometers der Physik der Universität Ulm geleistet. Dies wurde besonders durch Herrn Detlef Russ ermöglicht, vielen Dank dafür.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern und meinem Bruder. Danke für die fortwährende und zuverlässige Unterstützung. Nur durch eure Geduld, Motivation und exzellente Koffeinversorgung in Form von Kaffee, war es mir möglich, diese Arbeit schließlich fertigzustellen.

# 12 Curriculum Vitae

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

# 13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

# ANHANG

## A. Grundlagen und Geschichte - Leitlinien TCCC

Für die Versorgung von Kriegsverwundeten wurden spezielle Leitlinien, die Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines, 1996 verfasst (Butler, 2017).

Das TCCC Committee ist eine Gruppe von Experten, welche anhand von Einsatzerfahrungen aus z.B: Irak und Afghanistan Regulationen zur besseren und effizienteren Verwundetenversorgung erstellt und dem aktuellen Forschungsstand anpasst (Bulger et al., 2014).

So behandelt auch die TCCC Guideline den Umgang mit starken Blutungen. Und ist neben der Damage control rescucitation – mit cABCDE-Algorithmus und permissiver Hypotension, mit Bluttransfusionen und anderen Flüssigkeiten, eine Leitlinie zur Behandlung von Blutungen (Sharrock et al., 2019).

**Basic Management Plan for Tactical Field Care**

1. Establish a security perimeter in accordance with unit tactical standard operating procedures and/or battle drills. Maintain tactical situational awareness.

2. Triage casualties as required. Casualties with an altered mental status should have weapons and communications equipment taken away immediately.

3. Massive Hemorrhage
   a. Assess for unrecognized hemorrhage and control all sources of bleeding. If not already done, use a CoTCCC-recommended limb tourniquet to control life-threatening external hemorrhage that is anatomically amenable to tourniquet use or for any traumatic amputation. Apply directly to the skin 2-3 inches above the bleeding site. If bleeding is not controlled with the first tourniquet, apply a second tourniquet side-by-side with the first.
   b. For compressible (external) hemorrhage not amenable to limb tourniquet use or as an adjunct to tourniquet removal, use Combat Gauze as the CoTCCC hemostatic dressing of choice.
      - Alternative hemostatic adjuncts:
        - Celox Gauze or
        - ChitoGauze or
        - XStat (Best for deep, narrow-tract junctional wounds)
      - Hemostatic dressings should be applied with at least 3 minutes of direct pressure (optional for XStat). Each dressing works differently, so if one fails to control bleeding, it may be removed and a fresh dressing of the same type or a different type applied. (Note: XStat is not to be removed in the field, but additional XStat, other hemostatic adjuncts, or trauma dressings may be applied over it.)
      - If the bleeding site is amenable to use of a junctional tourniquet, immediately apply a CoTCCC-recommended junctional tourniquet. Do not delay in the application of the junctional tourniquet once it is ready for use. Apply hemostatic dressings with direct pressure if a junctional tourniquet is not available or while the junctional tourniquet is being readied for use.

*Abb. I: Ausschnitt TCCC Guidelines (Stand 01.08.2018), Herausgegeben vom Departement of Defense, USA*

## B. Das Tourniquet

Das Tourniquet (TQ) ist eine zirkumferentielle Bandage, die durch Druck den Verschluss von Gefäßen bewirkt und den Blutfluss – d.h. auch den Blutverlust wirkungsvoll unterbindet (Hickman et al., 2018, Smith et al., 2013)**.** Bereits durch die Einführung von TQs konnte eine Reduktion von 85 % der Todesfälle durch Blutungen, erzielt werden (Eastridge et al., 2012). Das TQ ist durch seine einfache und effektive Anlage (auch Selbstanlage) eine lebensrettende Maßnahme für Verwundete mit lebensgefährlichen, arteriellen Extremitätenblutungen (Eastridge et al., 2012). Auch Grissom und Fang (2015) konnten zeigen, dass eine vermehrte Verfügbarkeit und verbesserte Ausbildung in der Anwendung von TQs die Blutstillungserfolge in der präklinischen Versorgung positiv verändert hat. Es trägt heute zur wesentlichen Sicherung des Überlebens bei starken Blutungen bei (Allison, 2019).

In der militärischen sowie zivilen präklinischen Versorgung gehört das TQ mittlerweile zum Standardequipment (Bulger et al., 2014). Als unerwünschte Nebenwirkungen sind neben Ischämie des abgebundenen Areals auch Nervenschädigungen bekannt (Hickman et al., 2018). Des Weiteren wurden TQs entwickelt, um junktionale Blutungen zu stoppen, welche die Femoralarterie distal des Leistenbandes komprimieren (Gaspary et al., 2019).

## C. Präparatübersicht

| | |
|---|---|
| **Material** | - Granular/ Pulver/ Kompresse (Boulton et al., 2018) |
| **Gewicht** | - Leichtes (Pusateri et al., 2006) |
| **Preis pro Stück** | - Relativ kostengünstig (Pusateri et al., 2006) |
| **Haltbarkeit** | - Mindestens 2 Jahre (Pusateri et al., 2006)<br>- Anwendbarkeit und Haltbarkeit unter Extrembedingungen: Temperaturen von -10 – 55°C (Pusateri et al., 2006) |
| **Anwendbarkeit/ Training** | - Einfache Anwendbarkeit auch ohne Training, vom Verletzten selbst oder vom Partner (Pusateri et al., 2006) |
| **Vorbereitung** | - Fertige Benutzung ohne große Vorbereitung (Pusateri et al., 2006) |
| **Effizienz** | - Fähigkeit Blutungen großer Gefäße, Arterien und Venen innerhalb von 2 Minuten zu stoppen (Boulton et al., 2018, Pusateri et al., 2006)<br>- Effizienz auch bei Applikation auf feuchter Oberfläche „Blood pool“ (Pusateri et al., 2006) |
| **Sicherheit und Nebenwirkungen** | - Sichere Anwendbarkeit<br>- Keine Verbrennung/ allergische Reaktion/ Nekrose<br>- Keine bakterielle/ virale Transmission (Pusateri et al., 2006) |
| **Entfernung** | - Biokompatibel und biodegradierbar (Boulton et al., 2018) |

*Tbl. I: Idealkriterien eines Hämostyptikums für den präklinischen Einsatz nach Pusateri et al. (2006) und Boulton et al. (2018)*

| | *QuickClot® Combat Gauze® (Z-Media, Wallingford, CT)* | **Polyphosphat *** |
|---|---|---|
| **Material** | - Granular/ Pulver/ Kompresse (Boulton et al., 2018) | - Polyphosphat auf variables Trägermaterial aufgebracht<br>- Herstellung unter sterilen Bedingungen vollsynthetisch |
| **Gewicht** | - Leichtes (Pusateri et al., 2006) | - leicht |
| **Preis pro Stück** | - Relativ kostengünstig (Pusateri et al., 2006) | - kostengünstig |
| **Haltbarkeit** | - Mindestens 2 Jahre (Pusateri et al., 2006)<br>- Anwendbarkeit und Haltbarkeit unter Extrembedingungen: Temperaturen von -10 – 55°C (Pusateri et al., 2006) | - Lange Haltbarkeit |
| **Anwendbarkeit/ Training** | - Einfache Anwendbarkeit, auch ohne Training, vom Verletzten selbst oder vom Partner (Pusateri et al., 2006) | - In der Theorie einfache Anwendbarkeit, auch ohne Training, vom Verletzten selbst oder vom Partner |
| **Vorbereitung** | - Fertige Benutzung ohne große Vorbereitung (Pusateri et al., 2006) | - Fertige Benutzung ohne große Vorbereitung |
| **Effizienz** | - Fähigkeit Blutungen großer Gefäße, Arterien und Venen innerhalb von 2 Minuten zu stoppen (Boulton et al., 2018, Pusateri et al., 2006)<br>- Effizienz auch bei Applikation auf feuchter Oberfläche „Blood pool“ (Pusateri et al., 2006) | - Bisher keine Testung am lebenden Organismus auf arterieller Blutung |
| **Sicherheit und Nebenwirkungen** | - Sichere Anwendbarkeit<br>- Keine Verbrennung/ allergische Reaktion/ Nekrose<br>- Keine bakterielle/ virale Transmission (Pusateri et al., 2006) | - Sichere Anwendbarkeit<br>- Bisherige Testung zeigte keine Verbrennung/ allergische Reaktion/ Nekrose<br>- Keine bakterielle/ virale Transmission |
| **Entfernung** | - Biokompatibel und biodegradierbar (Boulton et al., 2018)<br>- Nicht resorbierbar (Tan, 2011b) | - Biokompatibel und biodegradierbar<br>- Resorbierbar, Entfernung nicht notwendig |

* Nähere Informationen können aufgrund von Patentschutz nicht angegeben werden.

*Tbl. II: Gegenüberstellung der Präparateigenschaften von QCCG und PolyP*

## D. Evaluationsmodelle bereits durchgeführter Studien

Nach der Narkotisierung und Katheterisierung des Tieres zur hämodynamischen Überwachung, erfolgte die Präparation der Leiste. Um die Arterie freizulegen wurde die Leistenregion 10cm inzidiert, der Muskel (M.adbductor) entfernt (Ward et al., 2007) und das Gefäß für 5cm freigelegt. Die Adventitia wurde entfernt sowie Seitenäste legiert. Um eine maximale Gefäßdilatation zu erzeugen, wurde das Gefäße im Anschluss mit einer 1-2%igen Lidocain getränkten Kompresse behandelt (Arnaud et al., 2011).

Nach einer Stabilisierungsphase wurde die Baseline-Messung zur Erhebung hämodynamischer Ausgangswerte durchgeführt. Hierbei war darauf zu achten, dass der arterielle Mitteldruck (MAP) >60mmHg betrug, um eine ausreichende hämodynamische Stabilität vor Beginn der Intervention zu gewährleisten.

Um eine Läsion in der Leistenarterie zu erzeugen, wurde der Blutfluss im Gefäß zunächst unterbrochen und mittels Skalpell 3-4mm eingeschnitten. Im Anschluss wurden (Hillis et al., 2014). 4mm (Arnaud et al., 2011), 5,5mm (Hillis et al., 2014) und 6mm (Kheirabadi et al., 2011, Johnson and Johnson, 2019) Gefäßstanzen verwendet. Nach Lösen der Klemmen erfolgte die Blutung.
Auch die vollständige Durchtrennung der Leistenarterie und -vene wurde in Studien von Arnaud et al. (2009, 2011) Johnson et al. (2012) sowie an den axillären Gefäßen durch Cox and Rall (2017) durchgeführt und untersucht.
Die Dauer der unkontrollierten Blutung betrug 45 Sekunden (Kheirabadi et al., 2011, Acheson et al., 2005) bis 2 Minuten (Arnaud et al., 2009, Arnaud et al., 2011).
Das Blut wurde mittels Sauger oder saugfähigem Material aufgefangen und gewogen, um die Mengen des Blutverlustes zu ermitteln.
Die Zuordnung der Produkte erfolgte randomisiert und bis zum Zeitpunkt der Applikation verblindet (Kheirabadi et al., 2009).
Das Hämostyptikum wurde innerhalb von 1 Minute, der Herstellerempfehlung entsprechend, appliziert. Ein konstanter Druck von 200mmHg wurde über einen Zeitraum von 3-5 Min auf die Wunde ausgeübt.

Die Gabe von Flüssigkeit zur Stabilisierung der Hämodynamik erfolgte unmittelbar nach Beendigung der Kompression. Bis zum Erreichen eines MAP < 65mmHg wurde kolloidale und kristalloide Flüssigkeit verabreicht (Acheson et al., 2005, Kheirabadi et al., 2009).
Die Gesamt-Beobachtungszeit erfolgte über einen Zeitraum von 120 -180 Minuten nach der Intervention oder bis zum Tod des Tieres.

# E. Ergänzung zum Ergebnisteil

## a. Effekt des Schocks auf die Wirkung des Hämostyptikums

Abbildung II stellt die errechnete Blutdruckdifferenz der Versuchsgruppen zum Ausgangs-MAP dar. Die Einteilung der Gruppen erfolgte hier nach Präparat (QCCG oder PolyP) und deren Versagen bzw. Erfolg.

Errechnet und dargestellt wurde die Blutdruckdifferenz der Versuchstiere einer Gruppe.

Die MAP Differenz der QCCG Gruppe mit erfolgreichen Präparaten betrug -8,5. Eine Verteilungsbreite von 6 (max.) und -15 (min) wurde festgestellt.

Die Darstellung der Blutdruckdifferenz bei Tieren mit QCCG-Versagen hat ebenfalls eine große Verteilungsbreite. Der Median befindet sich bei 12,5.

Bei Tieren der Polyphosphat Gruppe mit erfolgreicher Präparat-Anwendung zeigte sich eine Median MAP Differenz von -14. In dieser Gruppe konnte die größte Verteilungsbreite von 2 (max.) bis -40 (min.) nachgewiesen werden.

Die Gruppe der Versagten PolyP Präparate zeigte die kleinste Verteilungsbreite, mit Ausnahme eines Ausreißers mit einer MAP Differenz >20. Der Median betrug -6.

Betrachtet man besonders die Gruppen mit Präparatversagen, zeigt sich, dass die MAP Differenz in der PolyP Gruppe eine geringere Verteilungsbreite als die der QCCG Gruppe hat. Das Präparatversagen kann in kausalen Zusammenhang mit der Blutdruckänderung gebracht werden.

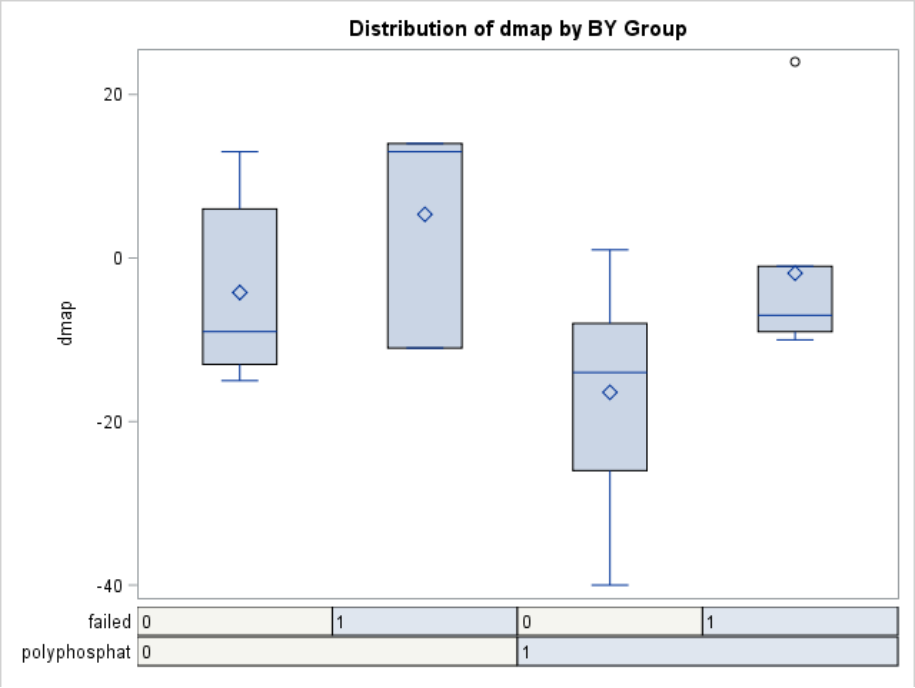



*Abb. II: Verteilung der MAP Differenz einzelner Präparat-Gruppen*

### b. Blutdruck am Messpunkt T4 aller überlebenden Tiere

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **MAP** | 67,56 ± 8,33 | 66,64 ± 7,57 |
| **$RR_{syst}$** | 91,13 ± 21,42 | 90,64 ± 22,15 |
| **$RR_{diast}$** | 56,81 ± 9,47 | 56,93 ± 9,67 |

*Tbl. III: Mittelwerte ± Standardabweichungen des systolischen ($RR_{syst}$), diastolischen ($RR_{diast}$) Blutdrucks und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) der Versuchsgruppen zum Messpunkt T4 gemessen in [mmHg]*

Diese Tabelle wurde zum Vergleich der Blutdruckwerte bei Versagen der Präparate und bei suffizienten Präparaten zum Versuchsende erstellt (siehe auch Tabelle 6). Es konnte gezeigt werden, dass sich die Werte nicht signifikant voneinander unterschieden. In der QCCG- Gruppe betrug der MAP zum Versuchsendpunkt im Mittel *67,56 ± 8,33 mmHg* während bei Präparat-Versagen in derselben Gruppe ein durchschnittlicher MAP von *68,00 ± 11,79 mmHg* festgestellt wurde. Auch in der PolyP-Gruppe zeigte sich der MAP zum Versuchsende im Mittel bei *66,64 ± 7,57mmHg*. Bei Versagen des PolyP wurde ein MAP von *68,86 ± 12,17mmHg* festgestellt.

### c. Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Die erhobenen Werte zum systemischen Gefäßwiderstand sind in Tabelle IV und in den Abbildungen III - VI dargestellt. Durchschnittliche Ausgangswerte des systemischen Gefäßwiderstandes betrugen zwischen *807,12 ± 292,36 dyn x sec x* $cm^{-5}$ in Gruppe 1.1 und *1020,44 ± 276,26 dyn x sec x* $cm^{-5}$ in Gruppe 1.2. Bis zum Messpunkt T2 konnte in allen Gruppen eine Reduktion des systemischen Gefäßwiderstandes beobachtet werden. Durchschnittliche systemische Gefäßwiderstände lagen zwischen *683,23 ± 179,05 dyn x sec x* $cm^{-5}$ in Gruppe 1.1 und *788,00 ± 219,48 dyn x sec x* $cm^{-5}$ in Gruppe 2.1.

| | Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 807,12 ± 292,36 | 1020,44 ± 276,26 | 978,00 ± 373,52 | 848,00 ± 162,54 |
| **T1** | 752,41 ± 236,67 | 898,89 ± 307,63 | 828,67 ± 352,69 | 788,00 ± 152,87 |
| **T2** | 683,23 ± 179,05 | 760,00 ± 122,37 | 788,00 ± 219,48 | 738,00 ± 211,12 |
| **T3** | 765,00 ± 166,23 | 713,33 ± 141,23 | - | - |
| **T4** | 773,10 ± 153,64 | 841,67 ± 265,75 | 612,00 ± 233,92 | 534,00 ± 90,99 |

*Tbl. IV: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systemischen Gefäßwiderstände in [dyn x sec x* $cm^{-5}$*] der Untergruppen an den definierten Messpunkten*

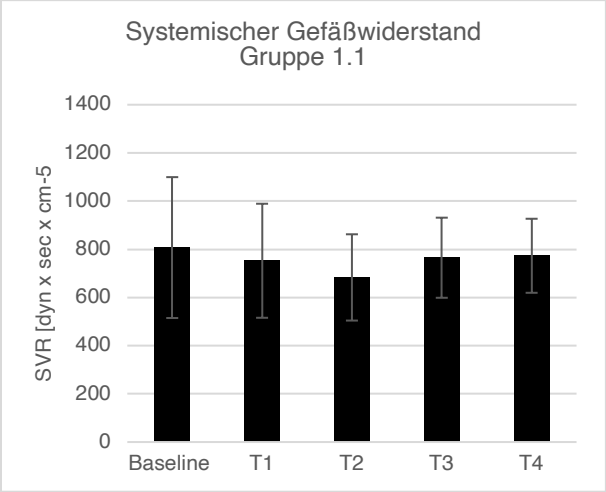



*Abb. III: Mittlere systemische Gefäßwiderstände und Standardabweichungen der Gruppe 1.1*

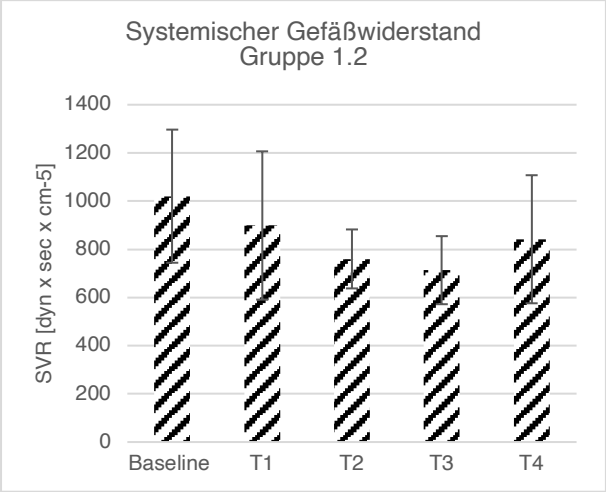



*Abb. IV: Mittlere systemische Gefäßwiderstände und Standardabweichungen der Gruppe 1.2*

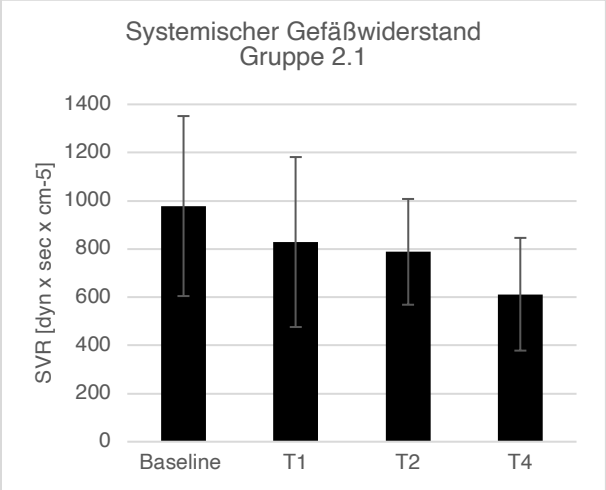



*Abb. V: Mittlere systemische Gefäßwiderstände und Standardabweichungen der Gruppe 2.1*

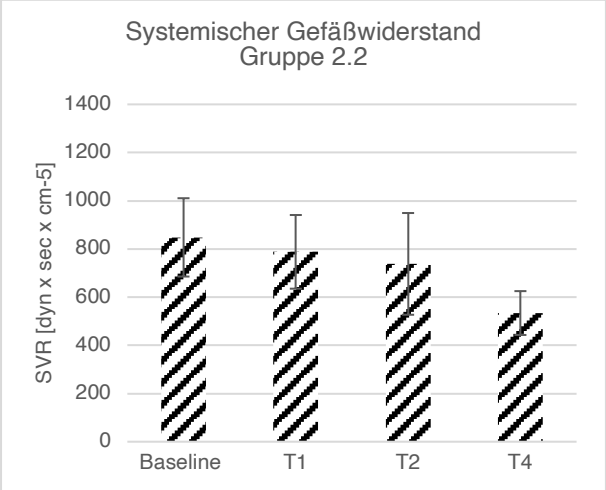



*Abb. VI: Mittlere systemische Gefäßwiderstände und Standardabweichungen der Gruppe 2.2*

Ergebnisse der Versuchsgruppen sind in Tabelle V und Abbildung VII abgebildet.

| | QCCG | PolyP |
|---|---|---|
| **Baseline** | 872,84 ± 322,26 | 958,86 ± 249,90 |
| **T1** | 781,74 ± 275,01 | 859,29 ± 261,67 |
| **T2** | 723,53 ± 193,83 | 752,14 ± 151,82 |
| **T3** | 765,00 ± 166,23 | 713,33 ± 141,23 |
| **T4** | 699,87 ± 201,91 | 731,79 ± 263,47 |

*Tbl. V: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systemischen Gefäßwiderstände der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [dyn x sec x cm $^{-5}$]*

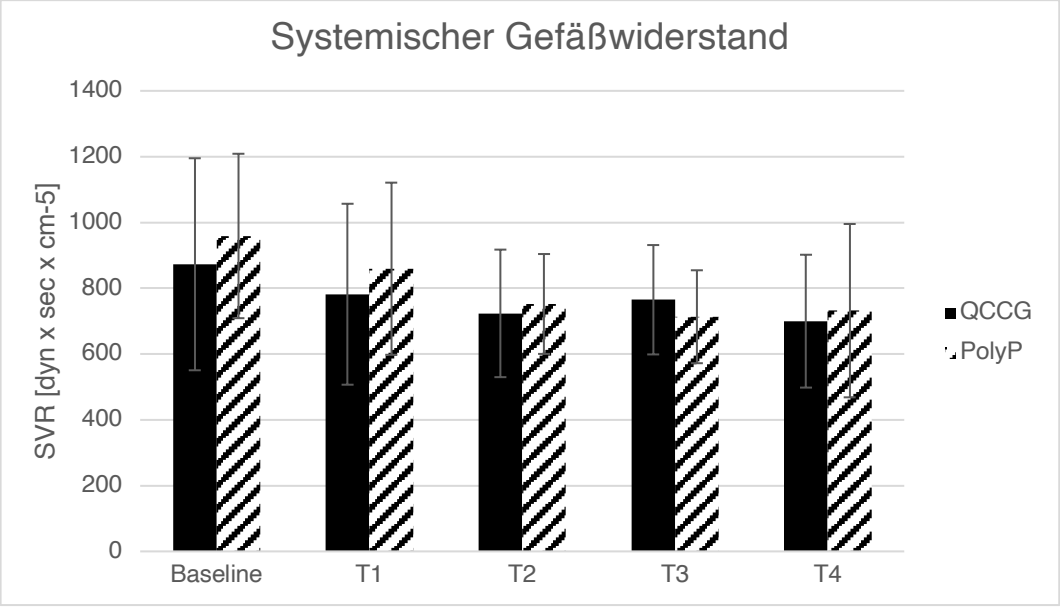



*Abb. VII: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen systemischen Gefäßwiderstände der Versuchsgruppen an den definierten Messpunkten in [dyn x sec x cm $^{-5}$]*

### d. Zentralvenöser Druck (ZVD)

Der zentralvenöse Druck wurde, ähnlich wie die bereits beschriebenen hämodynamischen Parameter (3.2.1 – 3.2.5), durch die Erzeugung des Volumenmangelschocks beeinflusst. Am Messpunkt T1 betrug der durchschnittliche zentralvenöse Druck zwischen *2,11± 1,90 cm$H_2O$* in Gruppe 1.2 und 5*,60 ± 3,44 cm$H_2O$* in Gruppe 2.1. Bei Steigerung des Blutdrucks zwischen Messpunkt T1 und T2 nahm der durchschnittliche zentralvenöse Druck, besonders in Gruppe 2.1 auf 8*,80 ± 9,73 cm$H_2O$,* zu.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 6,25 ± 3,01 | 6,13 ± 2,73 | 11,75 ± 7,23 | 8,60 ± 4,83 |
| **T1** | 3,25 ± 2,66 | 2,11± 1,90 | 5,60 ± 3,44 | 5,00 ± 4,06 |
| **T2** | 7,25 ± 4,13 | 5,67 ± 2,45 | 8,80 ± 9,73 | 4,40 ± 3,71 |
| **T3** | 4,25 ± 4,43 | 2,67 ± 1,63 | - | - |
| **T4** | 5,83 ± 4,58 | 3,67 ± 0,00 | 10,00 ± 8,09 | 7,20± 3,96 |

*Tbl. VI: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen zentralvenösen Drücke der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [cm$H_2O$]*

### e. Thrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit

| | Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 73,25 ± 42,71 | 137,33 ± 45,14 | 76,40 ± 68,28 | 81,60 ± 63,63 |
| **T1** | 89,75 ± 53,15 | 114,33 ± 69,24 | 39,20 ± 25,96 | 72,00 ± 73,11 |
| **T2** | 67,50 ± 58,60 | 45,33 ± 43,67 | 33,00 ± 17,82 | 62,40 ± 35,16 |
| **T3** | 46,75 ± 15,95 | 24,83 ± 4,31 | - | - |
| **T4** | 24,17 ± 2,71 | 41,11 ± 45,03 | 21,60 ± 7,16 | 30,80 ± 10,69 |

*Tbl. VII: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen Thrombinzeit der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [Sekunden]*

Die Thrombinzeit definiert die Zeit der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Sie wird durch die Gabe von Heparin beeinflusst und verlängert. Erhobene Werte (siehe Tabelle VII) zeigen den Einfluss von Heparin auf die Gerinnungszeit bereits zu Versuchsbeginn.

| | Gruppe 1.1 | Gruppe 1.2 | Gruppe 2.1 | Gruppe 2.2 |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 112,25 ± 38,03 | 125,89 ± 43,07 | 117,60 ± 27,53 | 105,80 ± 37,57 |
| **T1** | 129,13 ± 32,35 | 113,11 ± 43,78 | 115,60 ± 27,12 | 110,20 ± 37,97 |
| **T2** | 73,38 ± 32,23 | 56,56 ± 29,74 | 85,40 ± 28,71 | 98,80 ± 30,01 |
| **T3** | 92,00 ± 42,36 | 24,83 ± 4,31 | - | - |
| **T4** | 59,67 ± 21,40 | 60,89 ± 20,97 | 56,20 ± 7,56 | 62,80 ± 32,72 |

*Tbl. VIII: Mittelwerte ± Standardabweichungen der gemessenen aktivierten partiellen Thromboplastinzeit der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [Sekunden]*

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist ein Parameter zur Beurteilung der intrinsischen Gerinnung, auch sie wird durch die Gabe von Heparin beeinflusst. Erhobene Werte können Tabelle VIII entnommen werden. Da sowohl die Thormbinzeit und die aPTT bereits zu Versuchsbeginn maßgeblich durch die Heparin-Gabe beeinflusst wurden, konnte eine Verlaufs-Beurteilung nicht adäquat erfolgen.

### f. pH-Wert

Die folgende Tabelle IX zeigt die durchschnittlichen pH-Werte an den definierten Messpunkten. Die pH-Werte blieben über den gesamten Versuchszeitraum konstant. Durchschnittliche Ausgangs-pH-Werte lagen zwischen *7,44 ± 0,18* in Gruppe 2.1 und *7,54 ± 0,04* in Gruppe 2.2. Am Ende der Nachbeobachtungszeit betrugen die pH-Werte im Mittel zwischen *7,47 ± 0,04* in Gruppe 2.2 und *7,52 ± 0,04* in Gruppe 2.1.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 7,49 ± 0,05 | 7,49 ± 0,05 | 7,44 ± 0,18 | 7,54 ± 0,04 |
| **T1** | 7,51 ± 0,09 | 7,52 ± 0,06 | 7,52 ± 0,04 | 7,53 ± 0,02 |
| **T2** | 7,50 ± 0,04 | 7,50 ± 0,05 | 7,46 ± 0,05 | 7,45 ± 0,04 |
| **T3** | 7,50 ± 0,06 | 7,49 ± 0,07 | - | - |
| **T4** | 7,50 ± 0,04 | 7,50 ± 0,03 | 7,52 ± 0,04 | 7,47 ± 0,04 |

*Tbl. IX: Mittelwerte ± Standardabweichungen des gemessenen pH-Wertes der Untergruppen an den definierten Messpunkten*

### g. Laktatkonzentration

Die Laktatkonzentration über den gesamten Versuchszeitraum ist in Tabelle X dargestellt. Im Versuchsverlauf kommt es in allen Gruppen zur Reduktion der Laktat-Konzentration.

| | **Gruppe 1.1** | **Gruppe 1.2** | **Gruppe 2.1** | **Gruppe 2.2** |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline** | 2,23 ± 0,71 | 2,00 ± 0,45 | 2,16 ± 0,40 | 2,32 ± 0,39 |
| **T1** | 2,18 ± 0,70 | 1,88 ± 0,75 | 2,16 ± 0,51 | 2,18 ± 0,37 |
| **T2** | 2,33 ± 0,65 | 2,12 ± 1,00 | 1,94 ± 0,44 | 1,86 ± 0,27 |
| **T3** | 1,80 ± 0,37 | 1,63 ± 1,01 | - | - |
| **T4** | 1,57 ± 0,39 | 1,63 ± 0,59 | 2,04 ± 0,50 | 2,06± 0,61 |

*Tbl. X: Mittelwerte ± Standardabweichungen des gemessenen Laktat-Anteils der Untergruppen an den definierten Messpunkten in [mmol/l]*