

Dirk Hinrich Sander

Dr.med.

## **Auswirkungen auf die zelluläre und plasmatische Gerinnung durch die Verwendung von Surface Modifying Additives (SMARxT) bei extrakorporaler Zirkulation in der Herzchirurgie**

Geboren am 06.09.1972 in Ludwigshafen am Rhein

Examen am 23.05.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Saggau

Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei kardiochirurgischen Eingriffen führt zu multiplen Gerinnungs- und Entzündungsreaktionen der „whole body inflammatory response“, die zu intra- und postoperativen Komplikationen wie Fieber, Thrombose und Thromboembolien mit erhöhtem Risiko für Mikrozirkulationsstörungen sowie Blutungen und Bluttransfusionsbedarf führen können. Für die Biokompatibilität von Systemen für die extrakorporale Zirkulation (EKZ) zeichnen mehrere Faktoren in ihrer Gesamtheit verantwortlich. Eine Minimierung dieser Risikofaktoren dient der Erhöhung der Biokompatibilität mit einhergehender Verbesserung der Patientensituation.

Ein Ansatz zur Verbesserung der Biokompatibilität ist die Minimierung der Aktivierung der „inflammatory response“ an den Oberflächen der EKZ-Systeme. Hierzu wurde eine neue Substanz, SMARxT genannt, entwickelt, die sich im Rahmen des Produktionsprozesses an den Oberflächen der EKZ-Systeme anreichert. Hierdurch wird die Anlagerung von Fibrinogen, die eine zentrale Rolle bei der Reaktion des Organismus auf Fremdmaterialien spielt, vermindert.

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob durch die Anwendung von SMARxT unter klinischen Bedingungen eine verminderte Aktivierung der plasmatischen und der zellulären Gerinnung sowie eine Verbesserung des postoperativen Verlaufs resultiert.

Hierfür wurden im Rahmen einer doppelblind randomisierten Studie bei 80 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen, die eine Hälfte mit SMARxT-Systemen die andere Hälfte mit Standardsystemen operiert. Bezüglich der plasmatischen Gerinnung wurden die Thromboplastinzeit (Quick) als Marker für die extrinsische plasmatische Gerinnung,

partielle Thromboplastinzeit (PTT) als Marker für die intrinsische plasmatische Gerinnung, sowie Antithrombin III (AT III), Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) und Prothrombin-Spaltprodukte (F 1+2) als Marker für die Thrombinbildung untersucht. Im Hinblick auf die zelluläre Gerinnung wurde die Thrombozytenzahl sowie  $\beta$ -Thromboglobulin als Zeichen für die Thrombozytenaktivierung bestimmt. Als Indikatoren für ein verbessertes postoperatives Outcome dienten Verweildauer auf der Intensivstation, Intubationsdauer, postoperativer Blutverlust und Transfusion von Blutprodukten.

Sämtliche oben genannten Parameter bezüglich der plasmatischen Gerinnung zeigten in beiden Gruppen eine identische Kinetik und keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es konnte daher in der vorliegenden Arbeit keinerlei Reduktion der mit der extrakorporalen Zirkulation verbundenen plasmatischen Gerinnungsaktivierung durch die Anwendung von SMARxT im Vergleich zu unbehandelten Systemen dargestellt werden. Auch bezüglich des Verbrauchs der Thrombozyten konnte keinerlei statistisch relevante Differenz zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Es fand sich jedoch während der extrakorporalen Zirkulation eine signifikant verminderte Thrombozytenaktivierung dargestellt durch den Verlauf von  $\beta$ -Thromboglobulin in der SMARxT-Gruppe. Vier Stunden postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen beiden Gruppen bezüglich der  $\beta$ -Thromboglobulin-Konzentration im Blut. Dies weist eindeutig auf einen geringeren thrombozytenaktivierenden Effekt während der extrakorporalen Zirkulation durch die SMARxT-haltigen HLM-Systeme gegenüber den Standardsystemen hin. Auf den klinischen Verlauf der postoperativen Phase wirkte sich die auf biochemischer Ebene festgestellte geringere Thrombozytenaktivierung nicht nachweisbar verbessernd aus. So waren der Blutverlust, die Dauer des Aufenthaltes der Patienten auf der Intensivstation und die Intubationsdauer in beiden Gruppen gleich. Lediglich bei der postoperativen Gabe von Blutprodukten lässt sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu einer geringeren Transfusionsfrequenz in der SMARxT-Gruppe erkennen.

Es lässt sich somit zwar auf biochemischer Ebene eine Erhöhung der Biokompatibilität der EKZ-Systeme mit SMARxT im klinischen Versuch zeigen, dieser bleibt in dieser Studie jedoch ohne nachweisbare Verbesserung der Patientensituation. Dies könnte dafür sprechen, dass andere Stellglieder als die Oberflächenaktivierung für sich allein genommen für eine erhöhte Biokompatibilität von größerer Wichtigkeit sein könnten. Die Wertigkeit jedes einzelnen dieser Glieder im Verhältnis zu den anderen ist bisher unklar und bedürfte noch weiterer Abklärung.

Festzuhalten bleibt, dass mit der Verminderung der Thrombozytenaktivierung ein erster Schritt auf dem Weg zu biokompatibleren EKZ-Systemen getan ist. Eine größere Bedeutung könnte diese im Rahmen von Operationen von Hochrisiko-Patienten und bei längeren EKZ-Zeiten besitzen. Dies sollte Gegenstand von weiteren Untersuchungen sein.