A. Philipp, H. P. Wendel[1], N. Weber[1], G. Ziemer[1], D. E. Birnbaum

Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Klinikum der Universität Regensburg (Direktor: Prof. Dr. D. E. Birnbaum)

[1] Abt. Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. G. Ziemer)

Problemfall: abnormaler Druckgradient über dem Membranoxygenator – Häufigkeit und mögliche Ursachen

Zusammenfassung

Das Auftreten eines abnormalen Druckgradienten (APG) über dem Membranoxygenator (MO) ist ein ernster Zwischenfall während der EKZ; er kann durch multiple Ursachen hervorgerufen werden. Allgemein gültige Hypothese ist, dass durch Fibrinauflagerungen an den Oxygenationsfasern der Querschnitt des Blutpfades reduziert wird und sich dadurch der Widerstand für den Blutfluss erhöht. Diese Widerstandserhöhung kann so fulminant sein, dass der Oxygenator ausgetauscht werden muss. Eine allgemeine Beobachtung ist, dass dieses APG-Problem bei heparinbeschichteten oder anderweitig oberflächenmodifizierten Oxygenatoren nahezu nicht auftritt. In einer In-vivo- und In-vitro-Untersuchung wurden mögliche Ursachen des APG evaluiert.

In einer retrospektiven Analyse wurde bei 4954 Perfusionen mit insgesamt 17 unterschiedlichen MOs die Inzidenz einer APG-Entstehung gemessen. Der Druckabfall über dem Oxygenator wurde bei allen Perfusionen bei 5,0 l/min Blutfluss und einer arteriellen Bluttemperatur von 34 °C gemessen. Bei 2636 von den 4954 Perfusionen wurde ein Oxygenator mit einer „veredelten“ Oberfläche eingesetzt. Bei den MOs mit unbehandelter Membranoberfläche (2318) wurde bei 107 Perfusionen ein APG-Ereignis gemessen (4,6 %), wovon bei 13 Perfusionen der MO ausgetauscht werden musste. In der Gruppe der oberflächenbehandelten Oxygenatoren (2636) war ein MO-Austausch nur in einem Fall notwendig.

Bei der In-vitro-Untersuchung wurden 2 unterschiedliche Modifikationen eines Oxygenator-Typs gegen eine unbeschichtete Kontrollgruppe verglichen (Jostra Quadrox: BioLine, SafeLine und unbeschichtet). Das Blut wurde in einem standardisierten Set-up eines Herz-Lungen-Maschinen-Modells für 120 Minuten rezirkuliert. Bei definierten Zeitpunkten wurden Leukozyten, Thrombozyten und Thrombozytenaktivierung bestimmt. Dabei zeigten die unbeschichteten Oxygenationssysteme eine signifikant höhere Zelladhäsion und eine signifikant stärkere Thrombozytenaktivierung als die oberflächenveredelten MOs.

Der Vorteil einer Oberflächenbehandlung liegt vermutlich darin, dass sich sehr schnell eine blutfreundliche Sekundärmembran ausbildet und somit eine weitere Denaturierung und Aktivierung von Plasmaproteinen und Blutzellen unterbleibt.

Schlüsselwörter

Extrakorporale Zirkulation, Abnormal Pressure Gradient (APG), Membranoxygenator, Heparinbeschichtung.

Summary

The study investigates in two different approaches (in vivo and in vitro) the possible causative mechanism of an abnormally high pressure gradient (APG) across a hollow fibre membrane oxygenator and whether coating of the fibres can limit or abolish this phenomenon.

A commonly believed hypothesis is that the raised pressure gradient is due to fibrin and platelet aggregation onto the hollow fibres causing an acute narrowing of the blood path. This pressure rise is often transient in nature but can also in extreme cases necessitate the exchange of the oxygenator.

The in vivo part of the study examines 4954 adult extracorporeal circulations whereby 17 different membrane oxygenator models, both coated and uncoated, were used. Different methods of coating are described in detail: Medtronic (CBAS), Baxter Duraflo II, Jostra BioLine (BE and BP), Jostra SafeLine. The pressure gradient across the membrane oxygenator was measured at standardised conditions (blood flow 5 l/min, blood temperature 34 °C).

The in-vitro part of the study investigates 3 different types of the same membrane oxygenator (Jostra: BioLine, SafeLine and uncoated, 7 in each group) using an extracorporeal circuit model primed with human blood. The blood was circulated for 120 mins under standardised conditions. Blood samples were taken at eight predetermined intervals for investigation of leukocyte and platelet counts, as well as platelet activation (ß-thromboglobulin).

Results: In the in-vivo part of the study an APG was seen in the uncoated models in 107 of 2318 cases (4,6 %) leading to 13 emergency oxygenator changes and in only one single oxygenator of 2636 cases of the coated group (0,003 %), also necessitating an oxygenator exchange.

Measured leukocyte and platelet counts in the in-vitro part of the study showed in the two coated models significantly less reduction compared to the uncoated model, platelet activation was inversely proportional to platelet reduction.

Summary: The advantages of coating the hollow fibres of a membrane oxygenator are probably due to a reduced or selective adhesion of certain plasma proteins leading to the swift formation of a biocompatible secondary membrane on the foreign surface which in turn prohibits further denaturation and activation of the adhered plasma proteins. The adhesion of platelet activating fibrinogen and other factors leading to an oxygenator thrombosis are thus reduced.

Key Words

Extracorporeal circulation, abnormal pressure gradient (APG), membranoxygenator, heparin-coating.

Einleitung

Eine gefürchtete Komplikation während der EKZ ist die Entwicklung eines abnormalen Druckgradienten (APG: Abnormal Pressure Gradient) über dem Membranoxygenator (MO), welcher im Extremfall zum totalen Oxygenatorversagen führen kann. Dieses Phänomen beruht vermutlich auf einer erhöhten Fibrin- und Thrombozytenablagerung, insbesondere an den Membranen, wodurch sich der Querschnitt des Blutflusses zwischen den Hohlfasern stark verkleinert.

In der Mehrzahl der Fälle ist diese Druckerhöhung reversibel, im Einzelfall kann sie jedoch so massiv und anhaltend sein, dass der MO während der laufenden EKZ ausgetauscht werden muss (Abb. 1 und 2).

Oberflächenvergütete Oxygenationssysteme finden in der Herzchirurgie zunehmend Akzeptanz. Zum Beispiel soll durch die Beschichtung der extrakorporalen Systeme mit dem Antikoagulans Heparin eine Imitation des am natürlichen Endothel antithrombotisch wirkenden Heparinsulfats erzielt werden [1]. Die bisher publizierten Daten sind zwar noch relativ inhomogen, insgesamt kann jedoch von einer signifikanten Reduzierung der zellulären und humoralen Aktivierungsmechanismen ausgegangen werden (s. Reviews v. Gravlee, 1994 [2], Janvier, 1996 [3], Hsu, 1997 [4], Wendel, 1999 [5]). Die exakten Wirkmechanismen, die sich beim Kontakt von Blut mit Fremdoberflächen abspielen, sind jedoch immer noch nicht vollständig aufgeklärt.

In der Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie am Klinikum der Universität Regensburg wurde in einer umfangreichen Patientenstudie untersucht, ob sich mit der Verwendung von heparinbeschichteten oder anderweitig vergüteten Oberflächen von Membranoxygenatoren ein APG ausschließen lässt.

In einer zusätzlich durchgeführten In-vitro-Studie wurde die Thrombozyten- und Leukozytenadhäsion sowohl an bioaktiven als auch biopassiven Beschichtungen von Oxygenationssystemen in einem Herz-Lungen-Maschinen-Modell untersucht, um damit Rückschlüsse auf das Auftreten von APGs ziehen zu können.

Material und Methoden

Studie 1 (Patienten)

Untersucht wurden 4954 Perfusionen im Zeitraum vom 1. 01. 1995 bis zum 31. 12. 1999, dabei kamen 17 unterschiedliche MO-Typen zum Einsatz. Die MOs, bei denen die Membran heparinbeschichtet bzw. anderweitig oberflächenveredelt war, wurden in Gruppe I zusammengefasst. MOs mit unbehandelter Oberfläche wurden der Gruppe II zugeordnet. Bei allen Perfusionen wurde für den verwendeten MO unter definierten Bedingungen (Blutfluss 5,0 l/min, art. Bluttemperatur 34 °C) der Druckabfall (dpMO) mittels Differenzdruckmessung über dem Oxygenator bestimmt. Dieser gemessene Wert wurde in der EKZ-Datenbank (relationale Oracle-Datenbank) als spezifischer dpMO-Wert dokumentiert. Der Hämoglobinwert zum Bestimmungszeitpunkt

Abb. 1: Arterieller Blutfilter (ABF) nach Beendigung einer EKZ mit massivem APG über ABF und MO

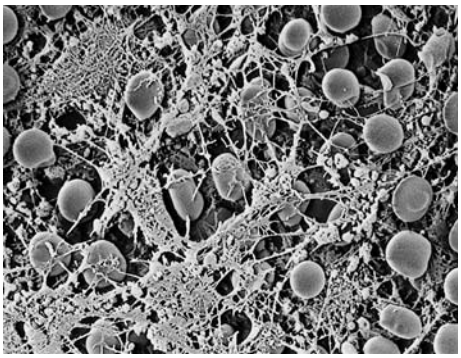

Abb. 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Faserbündels des MO (siehe Abb. 1), der wegen des massiven APG ausgetauscht wurde. Dichtes Fibrinnetz, mit Thrombozyten und anderen Blutzellen vernetzt.

des dpMO in Gruppe I lag bei 7,99 ± 0,934 g/dl, in Gruppe II wurde ein Hb von 7,99 ± 0,933 g/dl gemessen.

Ein „APG-Ereignis“ wurde in der EKZ-Datenbank dokumentiert, wenn in der initialen Bypassphase ein dpMO-Anstieg um das Doppelte des spezifischen dpMO-Wertes des jeweiligen Oxygenators gemessen wurde. Der APG musste über mindestens eine Minute messbar sein.

Nachfolgend aufgeführt sind die unterschiedlichen Beschichtungs- bzw. Vergütungsverfahren der eingesetzten Membranoxygenatoren.

I Medtronic (CBAS):

Die Heparinbeschichtungsmethode der schwedischen Firma Carmeda wurde bereits Anfang der 80er Jahre entwickelt und wenig später von Medtronic in Lizenz für EKZ-Anwendungen übernommen. Durch spezielle kovalente Koppelungsmechanismen wird eine sogenannte „Endpunktbefestigung“ der Heparinmoleküle erzielt, bei der ein Großteil der aktiven Heparinsequenzen frei im Blutstrom wirksam ist. Dadurch wird einerseits eine weniger thrombogene Oberfläche erzielt und andererseits die Denaturierung der adhärierten Plasmaproteine reduziert.

II Baxter (Duraflo II):

Bei der Duraflo-II-Heparinbeschichtung handelt es sich um eine ionische Bindung von Heparin-Benzalkonium-Chlorid-Komplexen, die eine für ionische Bindungen relativ feste Verankerung mit der Fremdoberfläche ermöglichen. Duraflo II ist seit dem Jahr 1988 im klinischen Einsatz, und es wurden zahlreiche tierexperimentelle, klinische und In-vitro-Studien durchgeführt, um die klinische Wirksamkeit zu überprüfen.

III Jostra (BioLine [BE und BP]):

Bei diesen Heparinbeschichtungsmethoden werden Polypeptide eingesetzt, um Heparin an das Molekül zu binden. Diese Polypeptide können auf der Oberfläche adsorbiert werden und dienen als „Link“-System für die Heparinmoleküle. Die Polypeptidadsorption kann sowohl auf hydrophilen wie auch hydrophoben Oberflächen erfolgen. (Eine stabile Anbindung der Heparinmoleküle wird durch die Ausbildung kovalenter Bindungen und ionischer Interaktionen zwischen Heparinmolekül und immobilisiertem Polypeptid erreicht). Die intermolekulare Vernetzung der Beschichtungskomponenten, d. h. der Anteil der kovalent an das Polypeptid gebundenen Heparinmoleküle ist bei BioLine Coating BP höher als bei BioLine Coating BE.

IV Jostra (SafeLine):

Die SafeLine-Behandlung des Quadrox-Oxygenators ist eine physikalische Oberflächenbehandlung – Jostra verwendet hierzu einen synthetischen Hilfsstoff zur Hydrophilisierung der Membranoberfläche. Dadurch kann die Membran problemlos mit Blut benetzt werden. Der Vorgang der Oberflächenbenetzung und die darauf folgende natürliche Bildung eines Quasiendothels wird so beschleunigt. Der synthetische Hilfsstoff wird physikalisch stabil über elektrostatische und van der Waalsche Kräfte an die Membranoberfläche gebunden.

Studie 2 (HLM- Modell)
Zur Simulation einer EKZ wurde ein etabliertes HLM-Modell eingesetzt [6]. Über einen Zeitraum von 120 Minuten wurden in diesem kurzgeschlossenen System 500 ml frisch abgenommenes heparinisiertes Humanblut (3 IU Liquemin pro ml Maschinenfüllvolumen, Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz) mit Hilfe einer Rollerpumpe (Sarns Inc., Ann Arbor, USA) bei einem konstanten Blutfluss von 3 l/min und einem mittleren arteriellen Druck von 60 mm Hg rezirkuliert. Ein Hypothermiegerät (Typ Q 102, Haake, Berlin, BRD) hielt die Temperatur am arteriellen Oxygenatorausgang auf 28 °C. Das Priming-Volumen bestand gemäß OP-Bedingungen aus 78,3 ml Glukoselösung (5 %, Delta Pharma, Pfullingen, BRD), 206 ml Ringerlaktat (Schiwa, Glandorf, BRD) und 15,7 ml Natriumhydrogenkarbonat ($NaHCO_2$ 8,4 %, Braun Melsungen AG, Melsungen, BRD). Die Oxygenierung erfolgte mit einem Gasgemisch aus 77 % N_2, 20 % O_2 und 3 % CO_2. Pro Testlauf wurden Proben aus der Blutkonserve (Kontrolle) und zu 7 unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten (AZP) aus dem arteriellen Schenkel des Oxygenators entnommen (Tab. 1).

AZP 1:	aus der Blutkonserve (Kontrolle)
AZP 2:	nach 1 Minute Rezirkulation
AZP 3:	nach 5 Minuten Rezirkulation
AZP 4:	nach 10 Minuten Rezirkulation
AZP 5:	nach 20 Minuten Rezirkulation
AZP 6:	nach 30 Minuten Rezirkulation
AZP 7:	nach 60 Minuten Rezirkulation
AZP 8:	nach 120 Minuten Rezirkulation

Tab. 1: Abnahmezeitpunkte der Proben

Die Versuchsreihe bestand aus 21 Membranoxygenatoren vom Typ Quadrox (Jostra Medizintechnik, Hirrlingen, BRD). Sieben dieser Oxygenatoren und Schlauchsysteme besaßen die BioLine-Heparinbeschichtung, 7 davon waren mit der SafeLine-Oberflächenvergütung versehen, und weitere 7 hatten keine Oberflächenvergütung (Kontrolle). Die Versuchsreihe bestand somit aus 3 unterschiedlichen Gruppen mit jeweils 7 Oxygenatoren.

Zellzahlen (Thrombozyten, Leukozyten)
Die Blutzellzahlen wurden aus EDTA-Blut sofort nach der Abnahme mit Hilfe eines vollautomatischen Zellzählers (Sysmex K 1000, Sysmex Corporation, Kobe, Japan) bestimmt.

ß-Thromboglobulin (ß-TG)
Die Quantifizierung der Thrombozytenaktivierung erfolgte über die Bestimmung von humanem ß-TG in Plasma mit einem Sandwich-Enzym-Immunoassay (Boehringer Mannheim, Mannheim, BRD). Das heißt, plättchenarmes Plasma (Antikoagulans 10 % [Vol] CTAD: Citrat, Theophyllin, Adenosin, Dipyridamol) wurde in der mit $F(ab')_2$ anti-ß-Thromboglobulin beschichteten Mikrotitrationsplatte inkubiert. Die Konjugation mit anti-ß-TG-Peroxidase erfolgte nach 5 Waschschritten. Anschließend wurde mit dem chromogenen Substrat (o-Phenylendiamin, Harnstoffperoxid) inkubiert und die Farbreaktion mit HCl (1 mol/l) abgestoppt. Die Extinktionen der gebundenen POD-Aktivität konnten bei 492 nm abgelesen und die Konzentrationen (IU/ml) anhand einer doppelt-logarithmischen Eichkurve ermittelt werden.

Statistik
Zur Unterscheidung einer dilutions- von einer verbrauchsbedingten Veränderung der Plasmaproteinspiegel wurden die Werte derjenigen Plasmafaktoren, die aus dilutiertem Blut bestimmt wurden, einer Hämatokrit-Korrektur unterzogen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert (MW) ± Standardfehler (SEM) angegeben. Die Analyse der zeit- und gruppenabhängigen Unterschiede erfolgte mit der Statistik-Software SPSS (SPSS Software Inc., Chicago, USA) mittels der multivariaten Varianzanalyse. P-Werte < 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

Ergebnisse

Studie 1 (Patienten):
Es konnte bei 4954 Perfusionen gezeigt werden, dass ein APG (Abnormal Pressure Gradient) nur bei Membranoxygenatoren auftrat, deren Membranoberfläche aus unbehandeltem Polypropylen bestand (bis auf eine einzige Ausnahme). Die Inzidenz eines APG betrug somit in Gruppe I 0,003 %, in der Gruppe II hingegen 4,6 %. Von den 2313 eingesetzten Quadrox SafeLine wurde ein MO aufgrund eines massiven und anhaltenden APGs ausgetauscht (Tab. 2 und 3).
Bei den heparinbeschichteten bzw. oberflächenvergüteten MOs wurde nur ein APG gemessen, der das Einschlusskriterium – Druckanstieg auf das Doppelte des spezifischen dpMO-Wertes –, erfüllte. Bei insgesamt drei Quadrox SafeLine und je einem Univox Spiral bzw. Maxima CBPRF wurde ein kurzzeitiger APG-Peak (< 1 Minute) beobachtet.
In der Gruppe II wurde bei 107 EKZ ein APG gemessen. Bei 13 Patienten war der Druckanstieg so massiv und irreversibel, dass entschieden wurde, den MO auszutauschen. Teilweise wurden die ausgetauschten Membranoxygenatoren aufgeschnitten und elektronenrastermikroskopisch untersucht. Bei allen war eine Fibrinmatrix mit zellulären Einlagerungen zu erkennen (s. Abb. 1 und 2). Das APG-Problem war bei den Patienten immer mit einer Koronarsklerose verbunden, d. h., wurde als primärer Eingriff ein Aortenklappenersatz durchgeführt, hatten die Patienten begleitend eine Koronar- bzw. Gefäßsklerose.

MO	Anzahl	APG-Problem	MO ausgetauscht
heparinbeschichtet bzw. oberflächenveredelt	2636	1	1
nicht beschichtet bzw. keine Oberflächenveredelung	2318	107	13

Tab. 2: Zusammenfassung der APG-Ereignisse und der ausgetauschten MOs

Studie 2 (HLM-Modell)
Thrombozyten (Abb. 3):
In den Versuchsgruppen mit BioLine- und SafeLine-Oberflächenvergütungen fielen die Thrombozytenzahlen während der ersten 60 Minuten Zirkulation nur unwesentlich ab (BioLine: von 211,33 ± 7,65 x 10^3/µl auf 183,00 ± 7,28 x 10^3/µl; SafeLine: von 263,83 ± 27,87 auf 226,00 ± 20,18 x 10^3/µl). Nach 120 Minuten fand in diesen beiden Gruppen eine etwas stärkere Reduzierung der Thrombozyten statt, und zwar bei BioLine auf 127,83 ± 14,46 x 10^3/µl und bei SafeLine auf 165,33 ± 24,95 x 10^3/µl. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p = 0,263). Im Gegensatz zum Verlauf der Thrombozytenzahlen bei den o. a. beschichteten Oxygenationssystemen konnte bei der unbeschichteten Kontrollgruppe eine sofortige hochsignifikante (p < 0,001) Reduzierung der Blutplättchen gemessen werden. Bereits nach 1 Minute Zirkulation sanken die Thrombozyten vom Ausgangswert von 213,00 ± 9,29 x 10^3/µl auf 32,67 ± 13,97 x 10^3/µl ab (p < 0,001). Es ist anzunehmen, dass dieses Phänomen auf eine sofortige Adhäsion der Thrombozyten an der ca. 3 m^2 großen Fremdoberfläche zurückzuführen ist. Während 5 bis 30 Minuten Re-

Oxygenator	*Hersteller*	*Anzahl*	*spezifischer dpMO*	*APG*	*MO-Austausch*
Gruppe I: heparinbeschichtet bzw. mit Oberflächenveredelung					
Quadrox Spezial (SafeLine)	Jostra	2313	37 ± 6	1	1
Quadrox BP bzw BE	Jostra	190	32 ± 5	–	–
Maxima CBPRF	Medtronic	104	48 ± 7	–	–
Univox Spiral Gold	Baxter	29	50 ± 12	–	–
Gruppe II: nicht beschichtet bzw. keine Oberflächenveredelung					
SMO 440	3M	809	95 ± 18	47	4
Maxima PRF bzw Plus	Medtronic	485	49 ± 9	15	3
Quadrox	Jostra	324	37 ± 7	12	2
Maxima Forte	Medtronic	198	98 ± 14	13	2
Hilite	Medos	276	82 ± 11	3	–
Affinity	Avecor	85	55 ± 7	5	1
Avant	Dideco	60	77 ± 7	7	–
Optima	Cobe	20	94 ± 9	1	–
Biocor 200	Minntech	20	63 ± 4	–	–
D 703	Dideco	21	74 ± 7	1	
Quantum	Bard	20	101 ± 8	2	1

Tab. 3: Anzahl der eingesetzten MOs mit ihren spezifischen dpMO-Werten, den APG-Ereignissen und die Zahl der ausgetauschten MOs. Oxygenatoren, die aufgrund anderer Ursachen (Plasmalecks, Leckage beim Primevorgang etc.) ausgetauscht wurden, sind in der Tabelle nicht erfasst.

zirkulation blieben die Thrombozyten auf einem konstant niedrigen Level von 4,33 ±1,91 x 10^3/µl bis 11,83 ± 2,22 x 10^3/µl, und stiegen dann zum Ende der Rezirkulation wieder auf Werte von 82,50 ± 14,15 x 10^3/µl an.

ß-Thromboglobulin (Abb. 4)

Die Freisetzung des Thrombozytenaktivierungsmarkers ß-Thromboglobulin verlief umgekehrt proportional zum Thrombozytenverlust. Bei den Versuchsgruppen BioLine und SafeLine stiegen die ß-TG-Werte erst zum Ende der Rezirkulation an. Nach 120 Minuten Rezirkulation wurden Plasmakonzentrationen von 1257,17 ± 171,89 IU/ml (BioLine) bzw. von 858,14 ± 272,29 IU/ml (SafeLine) gemessen ($p = 0,284$).

Ein massiver, hochsignifikanter ($p < 0,001$) Anstieg des ß-Thromboglobulins zeigte sich bei der unbeschichteten Kontrollgruppe und zwar auf 5927,22 ± 313,61 IU/ml nach 120 Minuten!

Leukozyten (Abb. 5)

Bei den Leukozytenzahlen fanden sich ähnliche Veränderungen wie bei den Thrombozyten. Die beiden beschichteten Versuchsgruppen zeigten in den ersten 60 Minuten nur einen geringen Abfall (BioLine: von 5,47 ± 0,35 x 10^3/µl bis 4,52 ± 0,28 x 10^3/µl; SafeLine: von 6,15 ± 0,58 x 10^3/µl bis 5,37 ± 0,55 x 10^3/µl); dann eine stärkere Verminderung der Leukozytenzahlen nach 120 Minuten Rezirkulation (BioLine: 3,52 ± 0,23 x 10^3/µl; SafeLine: 4,83 ± 0,61 x 10^3/µl). Zwischen diesen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Die Kontrollgruppe wies dagegen einen konstanten Abfall der Leukozytenzahl während der gesamten Rezirkulation auf (4,85 ± 0,40 x 10^3/µl bis 2,02 ± 0,20 x 10^3/µl). Diese Reduzierung unterschied sich statistisch hochsignifikant im Vergleich zu den Ergebnissen der beiden beschichteten Oxygenationssysteme ($p < 0,01$).

Diskussion

In einer großen schwedischen Untersuchung von 6918 kardiopulmonalen Bypassoperationen trat das Oxygenatorversagen als insgesamt häufigste Komplikation bei 1,6 % aller Eingriffe auf [7]. Als letztendlich auslösendes Phänomen kann immer eine pathologische Fibrinablagerung beobachtet werden [8] (siehe Abb. 2), welche dann eine reaktive Matrix für die konsekutive Thrombozytenadhäsion und -aggregation darstellt. Das Problem bei den heutigen moderneren MOs liegt darin, dass mit immer kleineren Gasaustauschflächen (Wettbewerb um kleinstes Priming-Volumen) effizientere Leistungsdaten erreicht werden sollen, d. h. die Querschnittsfläche für den Blutfluss wird immer kleiner. Dadurch steigt das Risiko der Oxygenatorthrombose, wenn es in den dünnen Strömungskanälen zu Einengungen aufgrund von Adhäsions- bzw. Aggregationsphänomenen kommt.

Eine mögliche Ursache für diese überschießende Gerinnungsaktivierung kann in einer thrombophilen Grunderkrankung der

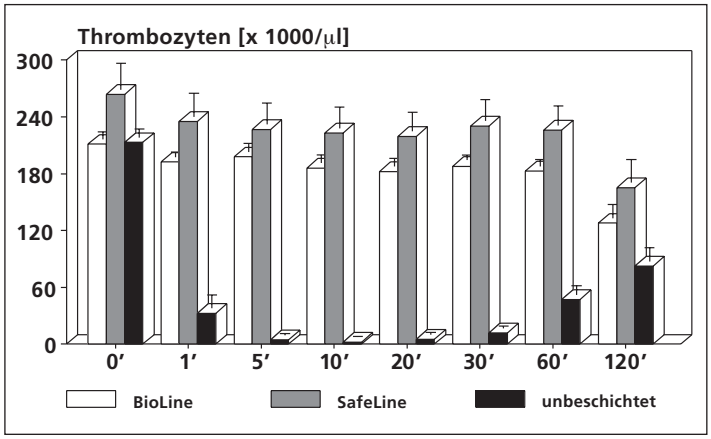

Abb. 3: Verlauf der Thrombozytenzahlen (MW ± SEM) während 120-minütiger Rezirkulation in einem HLM-Modell

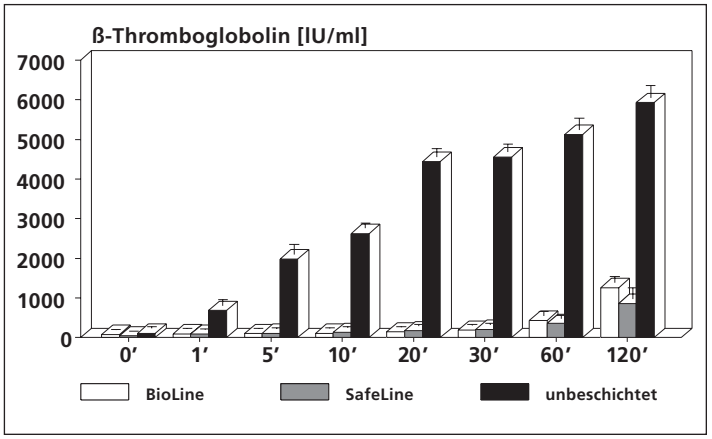

Abb. 4: Verlauf der Konzentrationen von ß-Thromboglobulin (MW ± SEM) während 120-minütiger Rezirkulation in einem HLM-Modell

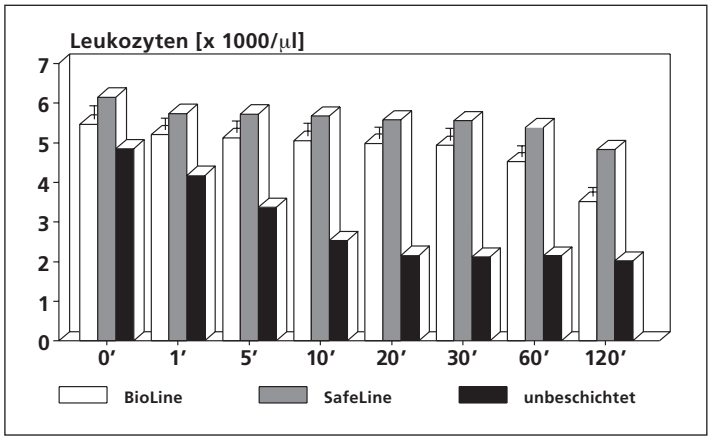

Abb. 5: Verlauf der Leukozytenzahlen (MW ± SEM) während 120-minütiger Rezirkulation in einem HLM-Modell

jeweiligen Patienten liegen (APC-Resistenz, Defizit an bestimmten Plasmafaktoren wie Protein-C, Protein-S etc.). Erkrankungsunabhängig treten jedoch generell bei allen Patienten Ablagerungen von Plasmaproteinen an den Oberflächen der EKZ-Systeme auf. Diese Proteinschichten besitzen allerdings nur eine Dicke von wenigen Nanometern, wodurch noch keine Beeinträchtigung der Strömungsverhältnisse auftreten. Erst eine erhöhte Fibrin- und Thrombozytenanlagerung an den Membranen führt zu einer signifikanten Querschnittsverengung des Blutflusses zwischen den Hohlfasern und kann einen APG bewirken. Der prinzipiell bei allen Membranoxygenatoren erkennbare Druckanstieg wird allerdings bei intaktem Hämostasesystem nach einer gewissen Zeitspanne (ca. 10 Minuten), vermutlich aufgrund einer einsetzenden fibrinolytischen Gegenregulation, wieder aufgehoben: der Druck über dem Oxygenator fällt wieder ab.

Trotzdem ist der Druckanstieg über dem Oxygenator eine äußerst unerwünschte Erscheinung, die dann oft zu einem signifikant erhöhten Adrenalinspiegel des Perfusionisten führt (nicht gemessen – sollte aber einmal in einer separaten Studie evaluiert werden).

In den vorliegenden Untersuchungen wurde der Frage nachgegangen, warum die Druckanstiege bei beschichteten EKZ-Systemen nicht bzw. wesentlich moderater auftreten. Die Vorteile einer effizienten Beschichtung bestehen vermutlich in der geringeren bzw. selektiven Adhäsion von bestimmten Plasmaproteinen, welche einerseits zu einer schnellen Bildung einer blutfreundlichen Sekundärmembran auf der Oberfläche führt und andererseits eine weitere Denaturierung und somit Aktivierung der adhärierten Proteine verhindert. Festphasengebundenes Fibrinogen führt zu einer starken Aktivierung der Thrombozyten, anschließender Adhäsion, Aggregation und in fortgeschrittenem Zustand zu Thrombosierungsprozessen [9–12]. Insofern tragen die Adsorptionseigenschaften einer Fremdoberfläche entscheidend dazu bei, ob dem daran vorbeiströmenden Blut aktivatorische oder inhibitorische Stimuli präsentiert werden [13, 14]. Insbesondere die Adsorption von Fibrinogen, Thrombin, Fibronektin, Kininogen, Komplementfaktor C3 u. a. wird als Schlüsselmechanismus für die weitere Bluttraumatisierung an einer Fremdoberfläche betrachtet [9, 15, 16]. In der vorliegenden In-vitro-Studie konnte bei den beiden beschichteten Oxygenationssystemen ein signifikant geringerer Thrombozyten- und Leukozytenabfall im Vergleich zur unbeschichteten Kontrollgruppe festgestellt werden. Dies bedeutet allerdings nicht, dass 80 % der Thrombozyten zerstört wurden, sondern dass eine sofortige Adhäsion der Thrombozyten an der ca. 3 m^2 großen Fremdoberfläche der EKZ-Systeme stattgefunden hat. Dies lässt sich auch durch die im weiteren Verlauf der EKZ wieder sichtbare Zunahme der Plättchenzahlen belegen. Bei der klinischen EKZ tritt das Phänomen des Plättchenverlustes nicht so ausgeprägt auf, da Patienten ca. 5–6 l Blut besitzen, im In-vitro-HLM-Modell jedoch nur 500 ml eingesetzt werden. Das heißt, bei gleich großer Fremdoberfläche kommt beim Patienten ca. die 10fache Blutmenge in Kontakt mit den EKZ-Systemen, wodurch der Thrombozytenabfall bei zahlenmäßig gleich großer Adhäsion nicht mehr so deutlich festzustellen ist.

In einer kürzlich publizierten experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Fibrinogenadsorption an einer Fremdoberfläche nicht das entscheidende Kriterium für deren Thrombogenität ausmacht [17], sondern dass die Belegung mit anderen Plasmaproteinen wie z. B. Kininogen vermutlich einen Hauptfaktor für die Passivierung einer Fremdoberfläche bei Blutkontakt darstellt. Dies bestätigten auch die Untersuchungen aus S. L. Coopers Arbeitsgruppe [18, 19], die zeigen konnten, dass Beschichtungen mit Kininogen eine signifikant reduzierte Granulozytenadhäsion bewirken.

Schlussbemerkung

Die Vorteile der beschichteten Oxygenierungssysteme bestehen in der selektiven Adsorption von Plasmaproteinen, welche einerseits zu einer schnellen Bildung einer blutfreundlichen Sekundärmembran auf der Oberfläche führen und andererseits eine weitere Denaturierung und Aktivierung der adsorbierten Proteine verhindern. Dies kann sowohl durch Biopassivierung als auch durch Bioaktivierung der Fremdoberflächen erzielt werden. Dadurch wird die pathologische Anlagerung von Fibrin, Thrombozyten und anderen Blutzellen an den Oxygenatormembranen reduziert, und es kann somit die Gefahr eines Oxygenatorversagens nahezu ausgeschlossen werden.

LITERATUR
beim Verfasser

Alois Philipp
Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93042 Regensburg