
A. Haverich, Ch. Huth (Hrsg.)

Fibrinklebung in der Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie



Steinkopff Verlag Darmstadt

Prof. Dr. A. Haverich
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Str. 7
D-24105 Kiel

Prof. Dr. Ch. Huth
Abteilung für Thorax- und
Kardiovaskularchirurgie
Kerckhoff-Klinik der
Max-Planck-Gesellschaft
Benekestraße 4–6
D-61231 Bad Nauheim

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Fibrinklebung in der Herz-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

Haverich; Ch. Huth (Hrsg.). – Darmstadt: Steinkopff, 1993

ISBN-13:978-3-642-72504-3

e-ISBN-13:978-3-642-72503-6

DOI: 10.1007/978-3-642-72503-6

NE: Haverich, Axel [Hrsg.]

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Copyright © 1993 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag & Co. KG Darmstadt
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1993

Verlagsredaktion: Sabine Müller – Herstellung: Heinz J. Schäfer

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Gesamtherstellung: Vereinigte Buchdruckereien, Bad Buchau
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Der Rückgriff auf das physiologische Prinzip der Wundheilung, Defekte mit Fibrin zu verschließen oder die Verbindung zwischen durchtrennten Gewebeschichten wiederherzustellen und Blutstillung zu erreichen, wurde von Bergel bereits 1909 propagiert. Matras berichtete 1972 über eine erfolgreiche Nervenklebung mit Fibrin und Spängler 1975 über den Effekt der Fibrinklebung zur Blutstillung in der Herzchirurgie unter den Bedingungen der Antikoagulation. Die Bereitstellung eines konfektionierten Fibrinklebers, dessen Infektionsrisiko durch optimierte Sterilisationsverfahren minimiert wurde und der durch den Zusatz von Aprotinin außerdem Fibrinolyse-resistent ist, führte zu einem breiten Einsatz in allen Gebieten der Chirurgie.

Es ist Anliegen der vorliegenden Monographie, das Indikationsspektrum für den Einsatz des Fibrinklebers in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie zu beleuchten. Neben einer Bestandsaufnahme soll ein Ausblick auf Entwicklungen wie den GRF- und GRG-Kleber oder den Einsatz primär dichter Gefäßprothesen gegeben werden. Die Tatsache, daß die Fibrinklebung auf das biologische Prinzip der Wundheilung zurückgreift, sichert dieser Technik weiterhin ein Indikationsfeld von der lokalen Hämostase auch unter Antikoagulationsbedingungen bis zur Gewebeadaptation und Anastomosenabdichtung in der Herz-, Lungen- und Transplantationschirurgie.

Der zunehmende Kostendruck wird der Fibrinklebung aufgrund des Einsparens von OP-Zeit, teuren Alternativmethoden und Blutkonserven ihren festen Platz in der Chirurgie sichern.

Kiel und Bad Nauheim, im September 1993

A. Haverich
Ch. Huth

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Klebstoffe in der Chirurgie – Versuch einer Bestandsaufnahme	
Stemberger, A., R. Ascherl, M. A. Scherer	1
Grundlagen der Fibrinklebung: Qualitätsanforderungen und Infektionssicherheit von Fibrinkleber	
Kaeser, A., N. Dum	13
Applikationstechniken bei der Fibrinklebung	
Wirth, Ch., J. Odar	25
Tierexperimentelle Erprobung eines formaldehydfreien Kollagenklebstoffes	
Ennker, J., I. C. Ennker, S. Dörge, T. Wiese, H. Hausmann, H. A. Schoon, M. Rimpler, R. Hetzer	35
Fibrinkleberanwendung bei der chirurgischen Therapie der koronaren Herzerkrankung	
Hammel, D., M. Weyand, H. H. Scheld	47
Fibrinklebung zum Abdichten von Gefäßprothesen und Patches	
Huth, Ch.	55
Klebereinsatz in der Chirurgie der Aortendissektion	
Schmid, F. X., H. Oelert	65
Fibrinkleber bei der Transplantation intrathorakaler Organe	
Haverich, A., S. W. Hirt, M. Karck, J. Cremer, H. G. Borst	71
Fibrinkleber als Adjuvans in der Thoraxchirurgie – am Beispiel von Lungenmetastasen und Chylothorax	
Zerkowski, H.-R., G. Roth, K. Hakim-Meibodi, B. Frickenstein, N. Doetsch, M. Knocks, J. Chr. Reidemeister	79
Verwendung des Fibrinklebers Tisseel bei 300 Patienten in der offenen Herzchirurgie	
Kieser, T. M., A. Maitland, L. Parsons, R. C. Woodman	85
Biophysikalische Eigenschaften des Gelatine-Resorzinformaldehyd/Glutaraldehyd-Klebers	
Albes, J. M., Ch. Krettek	97
Infektionsprophylaxe in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie durch Aussprühen der Leistenwunden mit Fibrinkleber	
Rüppel, V.	107

Klebstoffe in der Chirurgie – Versuch einer Bestandsaufnahme*

A. Stemberger, R. Ascherl, M. A. Scherer

Institut für Experimentelle Chirurgie der TU München

Der Wunsch nach dem „Leim des Lebens“ ist so alt wie die Menschheit. Fortschritte der Chemie haben zur Entwicklung verschiedenster technischer Klebstoffe geführt. Wenn man den Prospekt eines namhaften Herstellers technischer Kleber durchblättert, dann gibt es für die Verbindung von Metallen, Keramik, Gummi und Kunststoffen miteinander und untereinander immer den richtigen Klebstoff! Auch beim Bau von Automobilen und Flugzeugen kann heute zur Verbindung hochbelasteter Werkstoffe auf den Einsatz von Klebstoffen nicht mehr verzichtet werden. Die Entwicklung neuer Werkstoffe erfordert maßgeschneiderte Klebstoffe, – eine Herausforderung, die von Chemikern sehr ernst genommen wird (22, 39, 54, 62).

Es ist eigentlich naheliegend, Klebstoffe auch in der Medizin einzusetzen (38, 43, 55, 77). In der folgenden Tabelle (Tabelle 1) sind Einsatzgebiete von medizinischen Klebstoffen und deren chemische Struktur, wie von Wang 1974 publiziert, zusammengestellt (74, 75). Giebel und Rimpler haben diese und andere Systeme einer kritischen Prüfung unterzogen und machen Angaben zur In-vitro-Festigkeit anhand von Knochenklebungen (28, 29). Klinische Bedeutung haben aber nur Acrylate, das Gelatine-Resorcin-Formaldehydsystem und die Fibrinklebung als Weiterentwicklung des sogenannten „plasma clot welding“ erlangt.

Acrylkleber, also Homologe der alpha-Cyanoacrylate, wurden über einen relativ langen Zeitraum in den verschiedensten operativen Bereichen verwendet. Die besten Erfahrungen liegen mit Klebstoffen vom Typ N-Butylcyanoacrylat vor. Lösungen der entsprechenden Monomere werden auf die zu verklebenden Gewebereiche aufgebracht und die Autopolymerisation durch Wasser, respektive das Hydroxylanion, ausgelöst. Die Chemie der festen Bindung von Klebstoff und Gewebe ist bisher nicht vollständig aufgeklärt (41, 74). Van der Waals Kräfte und Bindung von freien Valenzen zwischen Gewebe und Klebstoff bewirken die teilweise hohen initialen Gewebefestigkeiten; in einzelnen Fällen konnte sogar auf Nahtmaterial verzichtet werden. Von Nachteil ist, daß diese Systeme fast nur auf blutrockenen Gewebeflächen gut haften. Die Angaben zur Gewebefestigkeit sind uneinheitlich. Unmittelbar nach dem Verkleben werden hohe Festigkeiten beschrieben, allerdings zeigte im Verlauf der Wundheilung nur durch Naht fixiertes Gewebe wesentlich höhere Festigkeiten. Bei den Homologen der alpha-Cyanoacrylsäuren nimmt von den Methyl- bis Isobutylderivaten die Gewebefestigkeit und auch die Gewebetoxizität ab.

Ein großer Nachteil ist die schlechte Biodegradation, die sehr langsam einsetzt und das eingebrachte Klebermaterial nur unvollständig abbaut (48). In Umkehrung

* Herrn Prof. Dr. G. Blümel zum 65. Geburtstag gewidmet.

Tabelle 1. Gewebeklebstoffe – Zusammensetzung und Anwendungsgebiete. (Nach 74, 75)

Typ des Klebstoffes	chemische Charakterisierung	Anwendungsgebiete
Cyanoacrylat	Abkömmlinge der α -Cyanoacrylsäure; Verklebung durch Autopolymerisation	Knochenzement Haut-Gewebeklebung
Biobond EDH	Mischung von Cyanoacrylat, Polyisocyanat und Gummi gelöst in Nitromethan; komplexe Reaktion nach Autopolymerisation von Cyanoacrylat (Methyl-2-Cyanoacrylatmonomer) und Vulkanisierung von Nitrilgummi durch Polyisocyanat	Knochenzement Haut-Gewebeklebung
Polyurethan	Präpolymer, ein Polyurethan, gebildet aus einer Polyhydroxyverbindung und einem aromatischen Diisocyanat, wird mit Feuchtigkeit und/oder weiterem Zusatz der Polyhydroxyverbindung zur Gewebefixierung verwendet	Zahnfüllung Gefäßchirurgie
Epoxyharze	Zweikomponentenkleber; Präpolymer aus Bisphenol und Epichlorhydrin wird mit einem Härter, einem Polyamin, zur Reaktion gebracht	Zahnfüllung Knochenchirurgie
Silikonklebstoff	Lösung von niedermolekularen organischen Silikonen in leicht flüchtigen halogenen Lösungsmitteln, Verklebung nach dem Verdampfen der Lösungsmittel	Fixierung von temporären Hautabdeckmaterialien
Polystyrollösung	Lösung von Polystyrol in Äther; Verklebung nach dem Verdampfen des Lösungsmittels	Knochenzement Knochenchirurgie
Gummizement	Neoprengummi und Phenolharze gelöst in leicht flüchtigen Lösungsmitteln; Verklebung nach dem Verdampfen des Lösungsmittels	Gefäßchirurgie für Gefäßpatches
Gelatine-Resorcin-Formaldehyd	Gelatine und Resorcin ergeben eine hochvisköse Lösung, die – mit 37%iger Formaldehydlösung auf Gewebe gebracht – in einer komplexen Reaktion eine feste Bindung von Methylgruppen mit freien Aminogruppen des Gewebes eingehen	Blutstillung bei parenchymatösen Organen; Gefäßchirurgie
Blutplasma (Fibrinklebung)	biologischer Zweikomponentenkleber: Thrombin und Fibrinogen, auf Gewebe gebracht, erzeugen einen Fibrinfilmm	Blutstillung Gefäßchirurgie

der chemischen Synthese werden Formaldehyd sowie die Ester der Acrylsäure freigesetzt. Die in umfangreichen histologischen Studien nachgewiesene Gewebetoxizität wird dem Formaldehyd zugeschrieben. Die Acrylkleberschicht, die nur verzögert abgebaut wird, ist eine Barriere für die einsetzende Wundheilung. Diese anlässlich eines Expertentreffens in Wien bereits 1967 mitgeteilten Befunde sind auch heute noch gültig (16). Blümel und Gottlob haben auf die Toxizität der Acrylkleber bei Gefäßanastomosen aufmerksam gemacht und auf die Gefahr der Thrombosierung hingewiesen (12).

In Amerika und Europa sind, nach großer Euphorie, die Monomeren der Acrylkleber wieder vollständig aus den Operationssälen verschwunden. Höhermolekulare Ester haben teilweise auch in den Ländern des ehemaligen kommunistischen Machtbereiches eine gewisse Bedeutung erlangt. Die Implantation von Kunstge-

leken ist ohne Knochenzemente auf der Basis von Acrylkleber heute nicht mehr vorstellbar. Hierzu werden ein Monomer wie Methylmethacrylat mit einem Pulver auf der Basis von Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat gemischt. Bei genauer Beachtung der Gebrauchsanweisung, insbesondere etablierter Techniken wie dem sogenannten Vakuum-Mixing, kann die Polymerisationswärme 60 °C nicht überschreiten. Das Implantat läßt sich dann im Knochen mit der notwendigen Festigkeit ohne die Induktion der gefürchteten Hitzenekrosen fixieren. Zur Frage der Abbaubarkeit von Knochenzementen liegen umfangreiche Daten von Langzeituntersuchungen vor. Die mit der Anwendung von Knochenzementen verbundenen toxikologischen Risiken sind bekannt. Zum Schutz des Operationspersonals vor den gasförmigen Monomeren sind spezielle Absaugvorrichtungen in den Operationssälen wünschenswert.

Bereits 1967 wurde in Wien ein biologisch abbaubarer Mehrkomponentenkleber mit der Zusammensetzung Gelatine, Resorcin und Formaldehyd vorgestellt, der in der Folge als GRF-Kleber Eingang in die Medizin gefunden hat (5, 67). Die Basisentwicklung hinsichtlich Chemie der Komponenten, Gewebefestigkeit sowie Toxikologie wurden am Batelle Memorial Institute in Ohio durchgeführt, gefördert vom National Heart Institute. Das Rezept dieses Klebstoffes ist relativ einfach. Die Gelatine-Resorcin-Komponente läßt sich durch Anlösen von 45 Gramm handelsüblicher Gelatine mit 15 Gramm Resorcin unter Erwärmung herstellen; durch das bakterizide Resorcin erfolgt Autosterilisation. Auf die zu verklebenden Gewebeflächen wird nach Lindenmaier et al. eine 37%ige Formaldehydlösung vorsichtig aufgebracht und sofort auf dem Gewebe mit der GR-Komponente gemischt (42). Der Zusatz von Glutaraldehyd zu Formaldehyd kann die initiale Abbindefestigkeit erhöhen. Ein Vormischen von 10 Teilen der auf pH 5,0 eingestellten GR-Komponente mit einem Teil der Aldehydkomponente soll die Traumatisierung des Gewebes (wie weiter unten beschrieben) reduzieren und die Gewebebereiche innerhalb von 30 Sekunden verkleben. Für Muskelgewebe vom Rind wurden teilweise nur geringe Festigkeiten ermittelt. Im Verlauf der Wundheilung konnte dann ein Anstieg der Festigkeit beobachtet werden, wobei sich die besten Werte nur in der mit Naht versorgten Gruppe ergaben (19).

Der dem GRF-System zugrundeliegende Chemismus ist bisher nur unvollständig aufgeklärt und kann nur unter Betrachtung von in der Technik eingeführten Synthesen wie von Bakelit oder der Produktion von Spanplatten wie folgt beschrieben werden:

Bei diesen Verfahren ist die Bildung von Methylolbindungen zwischen Formaldehyd und Phenolen (Resorcin ist chemisch ein m-Dihydroxybenzol) beschrieben (9). Weiter können die von Phenolen durch Oxidation abgeleiteten Chinone funktionelle Gruppen, wie freie Aminogruppen, die in der Gelatine vorhanden sind, einbauen (74).

Nach Publikationen französischer Gefäßchirurgen, die auf mehrjährigen Erfahrungen beruhen, gelingt es mittels GRF-Kleber bei schwierig durchzuführenden Anastomosen, insbesondere bei Aneurysmen und brüchigem Gewebe, Blutstillung und Gewebefestigkeit von Nähten zu verbessern (2, 3, 51). Hier wird durch die hohe Konzentration der lokal aufgetragenen Aldehydkomponenten Formaldehyd sowie Glutaraldehyd Gewebe offensichtlich in situ fixiert. Lemperle et al. sprechen in diesem Zusammenhang von einer über mehrere Zell-Linien hinweg zu beobachtenden Formalin-Nekrose. Anzumerken ist, daß bereits seit dem Altertum Leder mit Aldehyden (im Rahmen des sogenannten "Brain Tannings"¹) gegerbt wird.

In diesem Zusammenhang wird an die Präparierung von Gefäßprothesen aus Rinderkarotiden für den heterologen Gefäßersatz erinnert (47). Im Verlauf eines komplexen Aufarbeitungsverfahrens erfolgt die Stabilisierung des Aortengewebes durch Aldehyde, insbesondere durch Glutaraldehyd. Freie Aminogruppen des Gewebes reagieren mit Aldehyden zu Verbindungen vom Schiff-Base-Typ. Bekannt ist aber auch, daß diese Bindungen in Umkehrung der Bildungsreaktion wieder Aldehyde abspalten. Der gewebetoxische Effekt von Aldehyden, die aus so präparierten Biomaterialien freigesetzt werden, ist belegt und bei Gefäßprothesen und anderen Gewebersatzmaterialien beschrieben (Speer et al. (58), Eybl et al. (25)). Im Körper werden die mit Aldehyd fixierten Biomaterialien langsam abgebaut, was beim heterologen Gefäßersatz zu fatalen Aneurysmen geführt hat.

Nach Lemperle et al. wird GRF-Kleber wie totes Gewebe zwischen 2 Wochen und 2 Monaten phagozytiert; teilweise werden einwandernde Makrophagen durch Formaldehyd im Gewebe fixiert (40). Im Unterschied zu Acrylklebern werden nur geringe Gewebenekrosen sowie geringe nachfolgende zelluläre und exsudative Reaktionen beschrieben. Einweg empfiehlt zur Mumifizierung von Gewebe in der Zahnheilkunde die lokale Anwendung einer konzentrierten Formaldehydlösung im Verbund mit Kresol (23). Kresole, also die Isomeren von 2-, 3-, oder 4-Methylphenol, sind Chemikalien, die mit dem Totenkopfsymbol versehen sind!

Die mit der lokalen Anwendung von Aldehyden und Polyphenolen verbundenen Fragen zur Toxikologie sind kritisch zu beurteilen (14, 20, 31, 34, 35, 60, 61, 66, 69). Der Umgang mit Phenolen und Aldehyden unterliegt zwischenzeitlich strengsten Sicherheitsvorkehrungen. Es sind präventive Arbeitsschutzmaßnahmen wie die geltenden MAK-Werte² und die Warnhinweise auf dem Etikett³ der entsprechenden Verbindungen einzuhalten (7).

Formaldehyd kann Krebs auslösen; beschrieben sind aber auch Dermatosen, respiratorische Schäden und immunologische Probleme (8, 27, 37, 56, 65). Nach Kontakt werden Antikörper gegen Formaldehyd-Albumin Konjugate der Klassen IgE sowie IgM und Veränderungen des T-Helfer-/Suppressorzellen-Verhältnis beobachtet (36, 68). Dies betrifft den Personenkreis mit berufsbedingtem Umgang, wie bei der Herstellung von Formaldehyd-Phenolharzen, sowie Patienten nach Kontakt mit Formaldehydsterilisierten Dialysegeräten (33).

Resorcin, respektive das entsprechende Chinon, kann Allergien auslösen; weiter sind Tumore im oberen gastrointestinalen Trakt beschrieben (1, 78). Resorcin als Reinsubstanz kommt mit dem Gefahrensymbol⁴ „mindergiftig“ in den Handel.

Unter Abwägung der toxikologischen Risiken ist der Einsatz von Gelatine-Resorcin-Formaldehyd als chirurgischer Klebstoff nur bei strengster Indikationsstellung auf die Anwendung lebensrettender Maßnahmen beschränkt. Dies betrifft insbesondere die mit Formaldehyd zu erzielende Verstärkung von Gewebe bei Aneurysmen, zur Durchführung gefäßchirurgischer Nähte (2, 3, 17, 26).

¹ Der Balg von Tieren wurde zusammen mit dem Hirn vergraben. Aus den komplexen Lipiden des Gehirngewebes werden durch Fettsäurespaltung und Oxidation ungesättigter Fettsäuren sowie von Glycerin Aldehyde wie Glyoxal, Crotonaldehyd usw. für die komplexe Reaktion freigesetzt.

² Maximale-Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) ist zum Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz einzuhalten; der gültige MAK-Wert für Formaldehyd beträgt 0,6 mg pro m³ Luft (7)!

³ Eine 37%ige Formaldehydlösung ist mit dem Totenkopfsymbol versehen, gleichbedeutend mit der Einstufung: Vorsicht, jeglicher Kontakt mit dem menschlichen Körper vermeiden. Weitere Warnhinweise betreffen die Gefahr von Verätzungen, irreversibler Schäden und Sensibilisierung (7).

Im Bereich der chirurgischen Klebstoffe hat das Fibrinklebesystem (FKS) einen festen Platz bei fast allen chirurgischen Eingriffen erlangt (52). Dieses biologische Zweikomponentensystem ist als eine Weiterentwicklung des "plasma clot welding" anzusehen. Die Anwendung von Fibrin wurde interessanterweise bereits zu Beginn des Jahrhunderts von Bergel bzw. Grey experimentell belegt (6, 30). Im 2. Weltkrieg wurde es von den Amerikanern, wie Cronkite et al., zur Blutstillung und Hautklebung insbesondere im Bereich der Versorgung von Kriegsverletzungen klinisch angewendet (10, 21). Bahnbrechende Arbeiten von Cohn zur Plasmafraktionierung und von Seegers zur Isolierung von Thrombin haben den klinischen Einsatz ermöglicht (18, 53). Nach der Wiederentdeckung durch Matras et al. (45) sowie Spängler et al. (57) wird die hochkonzentrierte Fibrinogenlösung mit Thrombin zur Gewebefixierung sowie gas- und wasserdichtem Wundverschluß, einschließlich Blutstillung, in Europa angewendet. Zur Blutstillung bei parenchymatösen Organen hat sich die Kombination des FKS-Systems mit einem resorbierbaren Kollagenvlies bewährt. Durch die FKS-Technik, also durch gebildetes Fibrin, sind unmittelbar nach der Anwendung geringe Gewebefestigkeiten zu erzielen. So kann Knorpel bis zu 2,9 N/cm², Haut mit ca. 0,5 N/cm² und Milzklebung nach Versorgung mit Kollagenvlies bis zu 0,93 N/cm² belastet werden (50, 59, 63). Das FKS-System wird heute in fast allen operativen Bereichen bei etablierten Indikationen angewendet.

Die lokal aufgebrachtten Komponenten Fibrinogen und Thrombin, respektive Fibrin, die das Wundcoagel aufbauen, halten exsudierte Plasmaproteine adsorptiv gebunden, aber auch nach dem von Faktor XIII katalysierten Einbau chemisch fixiert. Dies betrifft insbesondere die Klasse der sogenannten adhäsiven Proteine. Nachgewiesen ist, daß dieses komplex aufgebaute Wundcoagel die Wundheilung und damit die Gewebefestigkeit beschleunigt.

Der GRF-Klebstoff wurde von Chemikern erdacht, nicht wissend, daß die Natur ein vergleichbares System entwickelt hat. *Mytilus edulis*, eine Meeresmuschel, haftet auch bei starken Wellen auf steinigem Untergrund (79). Drüsen im Bereich des Muschelfußes sezernieren ein Protein mit kollagener Struktur, das in großer Zahl Dihydroxyalanin, eine für die Biologie bisher ungewöhnliche Aminosäure, enthält (70, 71, 72, 73). Der Chemismus dieses biologischen Leims ist noch nicht bis ins Detail aufgeklärt, offensichtlich werden durch Oxidation (die Beteiligung von nachgewiesenen Phenoloxidasen ist noch umstritten) chinoide Strukturen gebildet und freie Aminogruppen in einer elektrophilen Reaktion eingebaut. Zwischenzeitlich wurden Peptide und Dihydroxyalanin synthetisiert (32). Von Nachteil ist die lange Abbindezeit und das bisher nicht vollständig geklärte allergische Potential. Ein Einsatz dieses biologischen Klebesystems in der Medizin ist daher noch nicht absehbar.

⁴ Das schrägliegende Kreuz bedeutet: Nach Ergebnissen akuter Toxizitätsprüfungen oral, dermal, inhalativ sowie wie bei erheblichen Anhaltspunkten für möglichen, eventuell irreversiblen Gesundheitsschaden durch einmalige, wiederholte oder länger andauernde Aufnahme. Als Vorsichtsmaßnahmen werden angegeben: Kontakt mit dem menschlichen Körper, auch Einatmen von Dämpfen vermeiden. Gesundheitsschäden sind bei unsachgemäßer Verwendung möglich. Bei einzelnen Substanzen ist eine krebserzeugende, erbgutverändernde oder fruchtschädigende Wirkung nicht völlig auszuschließen. Hierauf wird hingewiesen, ebenso auf die Gefahr einer möglichen Sensibilisierung (7).

In Deutschland fallen Gewebeklebstoffe unter das Arzneimittelgesetz und unterliegen daher der Zulassungspflicht. Von verschiedenen Herstellern sind derzeit Fibrinkleber und Knochenzement⁵ auf Acrylatbasis zugelassen.

Bei der Entwicklung und Optimierung von Klebstoffsystemen gilt es, die Chemie des Klebstoffes der Struktur und dem Aufbau des Werkstoffes anzupassen. Wenn wir diesen Gedanken auf den Menschen übertragen, so ist es notwendig, die Anatomie respektive die Biologie und Biochemie der zu verklebenden Gewebestrukturen zu berücksichtigen. Bei Operationen wird das Gewebe vom Chirurgen nicht einfach durchtrennt, sondern anatomiegerecht präpariert und dann unter Berücksichtigung der entsprechenden Strukturen – mit Nadel und Faden – wiedervereint. In der Welt der Technik werden nur unbelebte Strukturen vereint. Es ist also undenkbar, mit einem Klebstoff ein abgetrenntes Körperteil einfach anzukleben. Die gezielte Vereinigung von Gefäßen, Nerven, Sehnen, Muskeln, Knochen usw. ist die Grundvoraussetzung für die Wundheilung. Gerade die Entwicklung moderner Nahttechniken, wie z. B. in der Gefäßchirurgie, hat der Transplantationschirurgie den Weg geebnet. Durch die einsetzenden Gerinnungsvorgänge werden die Nähte in diesen Bereichen gas- und wasserdicht versiegelt. Das intakte Wundcoagel mit den regelmäßig ausgebildeten Fibrinfäden im Verbund mit den weiter inkorporierten Plasmaproteinen, insbesondere den adhesiven Proteinen, ist dann die Matrix für die Mechanismen der Wundheilung. Ein intaktes Wundcoagel mit gut ausgebildeten Fibrinfasern im Verbund mit den zellulären Bestandteilen und den komplex gebundenen Proteinen ist die notwendige Gerüstsubstanz für die einwandernden Zellen. So führen Störungen der Fibrinbildung, wie in experimentellen Befunden von Bränstedt gezeigt, zu Störungen der Wundheilung (13). Diese im Tiermodell erhobenen Befunde decken sich mit der Erfahrung von Klinikern, daß nach Operationen bei Patienten mit Blutungsdefekten verschiedenster Genese Störungen der Wundheilung häufiger zu beobachten sind. Für die einwandernden polyploiden Stammzellen ist das Zusammenspiel des Wundcoagels mit der extrazellulären Matrix und der Zellarchitektur der residenten Zellen eine notwendige Orientierungshilfe, und diese Zellen erhalten hierdurch entscheidende Erkennungssignale für die Geweberegeneration.

Mittels synthetischer Klebstoffe wird lebendes Gewebe wie ein toter Werkstoff ohne Berücksichtigung anatomischer sowie biochemischer Strukturen verklebt und kaum abbaubare Barrieren gesetzt.

Ansatzpunkte für die Konzeption neuer Klebstoffe und Weiterentwicklung bestehender Systeme lassen sich, wenn überhaupt, nur aus der Kenntnis der Architektur, Struktur und Biochemie des Gewebes ableiten (44). Im Gewebe werden Proteine, insbesondere Strukturproteine, durch van der Waalsche Bindungen und Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Durch chemische Bindungen (siehe hierzu Tabelle 2) sind Strukturproteine wie Kollagen, Elastin und das in der Endphase der Gerinnung gebildete Fibrin verknüpft. Die an der Vernetzung der Gewebestrukturen beteiligten funktionellen Gruppen können ex vivo durch sogenannte bifunktionelle Quervernetzungsreagenzien zur Bindung von Proteinen – aber auch Enzymen oder Immunglobulinen – für Verfahren wie die Affinitätschromatographie und Fixierung lebender Zellen herangezogen werden (64, 80). Im Körper lassen

⁵ Knochenzement auf der Basis von Polymethyl-, -methylmethacrylat und dem Monomer Methylmethacrylat

Tabelle 2. Charakterisierung der in der Natur vorkommenden Vernetzung von Proteinen (Mod. n. Waite)

Protein	Typ der Vernetzung
Kollagen	Allysin und Hydroxyallysin ^{1, 2} reagieren via Schiff-Basen und/oder Aldolkondensation zu komplexen reduzierbaren und nichtreduzierbaren Verbindungen
Elastin	Desmosin, Isodesmosin
Fibrin	ϵ (γ -Glutamyl)-Lysin
Keratin	ϵ (γ -Glutamyl)-Lysin; Disulfid
Seide	Dityrosin

¹ nach 46; ² nach 49

sich die frei verfügbaren funktionellen Gruppen durch die aus der organischen Chemie bekannten Quervernetzungsreagenzien, wie bifunktionelle Aldehyde, Säurechloride, Diisocyanate usw., umsetzen (76). Leider besitzen hier nur die niedermolekularen Reagenzien eine genügend hohe Reaktivität, gleichzusetzen mit einem schnellen Abbindeverhalten, die aber aufgrund der großen Toxizität in der Medizin nicht einsetzbar sind.

Im Gewebe sind Proteine aber auch via Disulfid-Bindungen miteinander vernetzt. Fibrinogen, respektive das gebildete Fibrin, besitzt einige labile Disulfid-Bindungen, die mittels des z. B. in Blutplättchen oder Erythrozyten vorkommenden Thioredoxin-Systems in aktive SH-Gruppen übergeführt werden können (11, 15). Im Verlauf weiterer komplexer Reaktionen können somit zwischen Proteinstrukturen durch Disulfid-Brücken feste chemische Bindungen ausgebildet werden.

Durch limitierte Reduktion der im Körper zahlreich vorhandenen Disulfid-Brücken zu freien SH-Gruppen und deren Verknüpfung durch Reoxidation unter Zusatz von Proteinen wie Gelatine, die durch chemische Verfahren über freie Sulfhydrylgruppen verfügen (4), oder von reduziertem Fibrinogen mit freien Sulfhydrylgruppen, lassen sich ex vivo brauchbare Gewebefestigigkeiten erreichen. Handhabung und Stabilität freier Sulfhydrylgruppen entsprechender Gelatinepräparate oder in reduzierten Fibrinogenlösungen sind jedoch schwer zu standardisieren; dies betrifft auch Thiolspaltungen im lebenden Gewebe, wie eigene, bisher unveröffentlichte Ergebnisse zeigen. Derzeit ist nicht vorgesehen, dieses System weiter zu verfolgen.

Aktivierter Faktor XIII und Gewebetransglutaminasen können Proteine, die zur Gruppe der sogenannten adhesiven Proteine gehören, durch Verknüpfung der Σ -Aminogruppe des Lysins mit Glutamin verbinden. Dieser Chemismus ist aber nur teilweise für die Festigkeit des Fibrinklebesystems verantwortlich. Weiter ist bekannt, daß hohe Konzentrationen von Faktor XIII weder das Abbindeverhalten noch die initiale Festigkeit des Fibrinklebesystems wesentlich erhöhen.

Die Vernetzung von Kollagenketten zu stabilen Fasern erfolgt nach Oxidation von Hydroxylysin zum entsprechenden Aldehyd und Ausbildung von Aldolkondensation bzw. Schiffbasen mit sterisch benachbarten Strukturen (46, 49).

Beim Elastin führt ein vergleichbarer Mechanismus in einer komplexen Reaktion zu stabilen heterozyklischen Bindungen vom Typ der sogenannten Desmosine. Eine Nachahmung der von der Natur in den verschiedenen Proteinstrukturen entwickelten Quervernetzungen ist aufgrund der komplexen Biochemie durch einfache che-

mische Verfahren kaum zu verifizieren. Dies betrifft also Verbindungen, die sich von Schiffbasen, Faktor XIII (Transglutaminasen) katalysierten Reaktionen und Verknüpfungen via Disulfid-Brücken ableiten.

Als Schlußbetrachtung kann festgestellt werden, daß synthetische Kleber auf der Basis Acrylat, Polyurethan und Epoxidharz fast vollständig aus dem Alltag der Weichteilchirurgie verschwunden sind. Acrylate als Knochenzemente haben einen festen, unverzichtbaren Platz in der Knochenchirurgie zur Fixierung von Endoprothesen. Das Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-System hat in Frankreich bei gefäßchirurgischen Notfalleingriffen, insbesondere an Arterien, eine gewisse Bedeutung erlangt. Aufgrund der toxikologisch nicht unbedenklichen Einzelkomponenten ist auch bei akuter Lebensbedrohung eine klare Indikationsstellung unbedingt erforderlich. Der von Ennker et al. vorgestellte sogenannte Kollagenklebstoff ist als eine Weiterentwicklung des GRF-Systems anzusehen (24). Eine abschließende Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit kann erst nach dem Vorliegen fundierter pharmakologischer sowie toxikologischer Daten erfolgen. Universell in der Chirurgie einsetzbare synthetische Klebstoffe sind derzeit wenig wahrscheinlich. Auch hinsichtlich der Entwicklung von Knochenzementen zur Verankerung von Implantaten sind in der nahen Zukunft keine bahnbrechenden Neuerungen absehbar.

Fehlende oder ungenügende Biodegradation synthetischer Klebstoffe limitiert deren Einsatzgebiete. Die Optimierung chirurgischer Klebstoffe hängt vor allem von einer Verbesserung der Biodegradation ab, dies betrifft die Geschwindigkeit des Abbaus bzw. die Verträglichkeit der Einzelkomponenten einschließlich der Spaltprodukte.

Die Frage: Kleben oder Nähen? – also pro Klebstoff contra Nahtmaterial –, ist auch aus heutiger Sicht noch nicht erlaubt. Der ideale Klebstoff mit den Eigenschaften: gute Gewebefestigkeit und ungestörte oder sogar beschleunigte Wundheilung ist noch nicht erfunden. Die Kunst des Chirurgen, mit Nadel und Faden umzugehen, sollte außerdem noch die Voraussetzung für eine anatomiegerechte Gewebevereinigung und eine ungestörte Wundheilung sein. Die Menschheit ist also auf der Suche nach dem Leim des Lebens noch (k)ein bißchen weitergekommen.

Literatur

1. Abbate C, Polito I, Puglisi A, Brecciaroli R, Tanzariello A, Germano D (1989) Dermatitis from resorcinol in tyre makers. *Br J Ind Med* 46: 212–214
2. Bachet J, Goudot B, Laurian C, Gigou F, Bical O, Menu P, Richard T, Barbagelata M, Guilmet D (1979) Dissection aiguë de l'aorte. *Nouv Presse Med* 8: 1421–25
3. Bachet J, Goudot B, Teodori G, Brodaty D, Dubois C, de Lentdecker P, Guilmet D (1990) Surgery of type A acute aortic dissection with Gelatine-Resorcine-Formol biological glue: a twelve-year experience. *J Cardiovasc Surg Torino* 31: 263–73
4. Benesch R, Benesch RE (1958) Thiolation of proteins. *Biochem* 44: 848–53
5. Benichoux R, Marchal Chr, Thibaut G (1968) Spleno-hepatoplasty using crosslinked gelatin adhesive. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967*. Verlag der Wiener Med. Academie, S 97–99
6. Bergel S (1909) Über die Wirkung des Fibrins. *Dtsch Med Wschr* 35: 663–665
7. Bernabei D (1991) *Sicherheit: Handbuch für das Labor*. GIT-Verlag, Darmstadt
8. Bertazzi PA, Pesatori A, Guercilena S, Consonni D, Zocchetti C (1989) Carcinogenic risk for resin producers exposed to formaldehyde: extension of follow-up. *Med Lav* 80: 111–22
9. Beyer H (1963) *Lehrbuch der organischen Chemie*. S. Hirzel, Leipzig, S 393–94
10. Blaine G. (1946) The uses of plastics in surgery. *The Lancet* 10: 525–528

11. Blombäck B, Blombäck M, Finkbeiner W, Holmgren A, Kowalska-Loth B, Olovson G (1974) Enzymatic reduction of disulfide bonds in fibrin-ogen by the thioredoxin system. Identification of reduced bonds and studies on reoxidation process. *Thromb Res* 4: 55–75
12. Blümel G, Gottlob R (1968) Histologische Untersuchungen an mit Alkylcyanoakrylaten behandelten Gefäßen. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967*. Verlag der Wiener Med Academie, S 181–83
13. Brändstedt S, Frank F, Olson PS (1980) The fibrin net formed in a wound appears to act as a scaffold for migrating fibroblasts. *Eur Surg Res* 12: 18–21
14. Bruze M, Almgren G (1988) Occupational dermatoses in workers exposed to resins based on phenol and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 19: 272–277
15. Budzynski AZ, Stahl M (1969) Partial reduction of bovine fibrinogen by some sulphhydryl compounds. *Biochim Biophys Acta* 175: 282–89
16. Chalupnik J, Hejda N, Dobias J (1968) Zur Frage der biologischen Toleranz synthetischer Klebstoffe. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967*. Verlag der Wiener Med Academie, S 39–46
17. Chopin DK, Abbou CC, Lottmann HB, Popov Z, Lang PR, Buisson CL, Belghiti D, Colombel M, Auvert JM (1989) Conservative treatment of renal allograft rupture with polyglactin 910 mesh and gelatin resorcin formaldehyde glue. *J Urol* 142: 363–365
18. Cohn EJ (1941) The properties and functions of plasma proteins, with a consideration of the methods for their separation and purification. *Chem Rev* 28: 395–417
19. Cooper CW, Grode GA, Falb RD (1968) Surgical adhesives. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967*. Verlag der Wiener Med Academie, S 15–19
20. Council on Scientific Affairs (1989) Formaldehyde. *JAMA* 261: 1183–1187
21. Cronkite EP, Deaver JM, Lozner EL (1944) Experience with the use of thrombin with and without soluble cellulose for local hemostasis. *War Med* 5: 80–82
22. Dillgard JG, Holmes BL, Wells JC, Wolfe KL, Thompson BT (1992) Durability and surface characterization in adhesive bonding of composites. PMSE Fall meeting 1992. *Am. Chem. Soc. Div. Polym. Mat.* 67: 23
23. Einwag J (1991) Endodontie im Milchgebiß. *Zahnärztl Mittel* 81 (9): 878–884
24. Ennker J, Ennker IC, Unger M, Schoon HM, Leuschner J, Rimpler M, Hetzer R (1993) Experimentelle Testung eines formaldehydfreien Kollagenklebstoffes. *Z Herz-, Thorax-Gefäßchir* 7: 39–45
25. Eybl E, Griesmacher A, Grimm M, Wolner E (1989) Toxic effects of aldehydes released from fixed pericardium on bovine aortic endothelial cells. *J Biomed Mater Res* 23: 1355–65
26. Fabiani JN, Jebara VA, de Loche A, Carpentier A (1990) Use of glue without graft replacement for type A dissections: a new surgical technique. *Ann Thorac Surg* 50: 143–45
27. Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ (1991) Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment *Mutat Res* 259: 363–85
28. Giebel G, Rimpler M (1981) *Klebungen am Skelettsystem: Klebstoffe, 50 Jahre Hilfsstoffe für den Chirurgen (Teil 1)*. *Biomed Techn* 26: 35–40
29. Giebel G, Rimpler M, Borchers L (1981) *Klebungen am Skelettsystem, Teil 2: Untersuchungen der Klebefestigkeit von 22 Klebstoffen am Knochen*. *Biomed Techn* 27: 170–174
30. Grey EC (1915) Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynec Obstet* 21: 452–454
31. Gunasekaran S, Chvapil M (1988) Collagen based biomaterials: an ideal way of increasing their resistance to infection. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 16: 771–83
32. Kaleem K, Chertok F, Erhan S (1987) Collagen-based bioadhesive barnacle cement mimic. *Angew Makromol Chem* 155: 31–43
33. Kessler M, Cao Huu T, Mariot A, Chanliau J (1988) Hemodialysis-associated complications due to sterilising agents ethylene oxide and formaldehyde. *Contrib Nephrol* 62: 13–23
34. Korhonen A, Hemminki K, Vainio H (1983) Embryotoxic effects of acrolein, methacrylates, guanidines and resorcinol on three day chicken embryos. *Acta Pharmacol Toxicol Copenh* 52: 95–9

35. Korn AH, Fearheller SH, Filachione EM (1972) Glutaraldehyde: Nature of the reagent. *J Mol Biol* 65: 525–29
36. Kramps JA, Peltenburg LT, Kerklaan PR, Spijksma FT, Valentijn RM, Dijkman JH (1989) Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 19: 509–14
37. Langeland T, Braathen LR (1987) Allergic contact dermatitis from resorcinol. *Contact Dermatitis* 17: 126
38. Lee HL JR (1969) Adhesion between living tissue and plastics. Adhesion of epoxy and polyurethane resins to dentin and enamel. *J Biomed Mater Res* 3: 349–67
39. Lee Lieng-Huang (1992) Molecular binding mechanism for polymer and solid adhesion. PMSE Fall meeting 1992. *Am. Chem. Soc. Div. Polym. Mat.* 67: 1–3
40. Lemperle G, Köhnlein HE, Lindenmaier HL (1968) Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967.* Verlag der Wiener Med Academie, S 21–27
41. Leonard F (1968) Physical chemical aspects of cyanoacrylate tissue adhesives. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967.* Verlag der Wiener Med Academie, S 11–14
42. Lindenmaier HL, Wenig K, Köhnlein HE (1976) Neue Anwendungsmöglichkeiten von Gelatine-Gewebelebstoff an parenchymatösen Organen. *Med Welt* 27: 856–59
43. Llewellyn-Thomas E, Wang PY, Cannon JS (1974) Adhesion of synthetic organic polymer on soft tissue. A fast setting polyurethane adhesive. *J Biomed Mater Res* 8: 35–43
44. Marchand R, Woerly S (1990) Transected spinal cords grafted with in situ self-assembled collagen matrices. *Neuroscience* 36: 45–60
45. Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B (1972) Zur nahtlosen interfaszikulären Nerven- transplantation im Tierexperiment. *Wien Med Wsch* 122: 517–522
46. Miller EJ (1984) Chemistry of the collagens and their distribution. In: Piez KA, Reddi AH (eds) *Extracellular matrix biochemistry.* Elsevier, North Holland, pp 41–82
47. Nimni M, Cheung DT, Strates B, Kodama M, Sheik K (1988) Bioprosthesis derived from cross-linked and chemically modified collagenous tissues. In: Nimni ME (ed) *Collagen Vol III: Biotechnology.* CRC Press Inc, Boca Raton, Florida, pp 1–38
48. Pani KC (1968) Methods of localisation of the implanted homologous series of alpha cyanoacrylates in tissue sections. In: Gottlob R (Hrsg) *Klebstoffe in der Chirurgie. Berichte des internationalen Symposiums in Wien 1967.* Verlag der Wiener Med Academie, S 29–38
49. Robins SP (1982) Turnover and cross-linking of collagen. In: Weiss JB, Jayson MIV (eds) *Collagen in health and disease.* Churchill, Livingstone Edinburgh, pp 160–79
50. Ronneberger H, Hein B (1984) Untersuchungen mit einem Fibrin-Kleber an Rattenhaut-Stanzwunden. *Arzneim.Forsch./Drug Res* 34: 287–290
51. Rozenberg C (1984) *La colle G.R.F. Actual Odonto-Stomatol (Paris)* 146: 291–97
52. Schlag G, Redl H (eds) (1986) *Fibrin sealant in operative medicine: Otorhinolaryngology (Vol 1); Ophthalmology – Neurosurgery (Vol 2); Gynaecology and Obstetrics – Urology (Vol 3); Plastic Surgery Maxillofacial and Dental Surgery (Vol 4); Thoracic Surgery – Cardiovascular Surgery (Vol 5); General Surgery and Abdominal Surgery (Vol 6); Traumatology – Orthopaedics (Vol 7).* Springer, Berlin Heidelberg
53. Seegers WH, Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED (1938) The purification of thrombin. *J Biol Chem* 126: 91–95
54. Silverstein MS, Breuer O (1992) Enhanced adhesion in ultra high molecular weight polyethylene fibers. PMSE Fall meeting. *Am. Chem. Soc. Div. Polym. Mat.* 67: 26–27
55. Smith DC (1973) Lutes, glues, cements and adhesives in medicine and dentistry. *Biomed Engineering (London)* 8: 108–15
56. Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R (1989) Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicol Ind Health* 5: 699–730
57. Spängler HP, Braun F (Hrsg) (1983) *Fibrinklebung in der operativen Medizin.* Edition Medizin, Weinheim, Deerfield Beach, Basel
58. Speer DP, Chvapil M, Eskelson CD, Ulreich J (1980) Biological effects of residual glutaraldehyde in glutaraldehyde-tanned collagen biomaterials. *J Biomed Mat Res* 14: 753–64

59. Spilker G, Türk R, Stemberger A, Blümel G (1984) Organerhaltende und gewebeschonende Möglichkeiten in der Leber- und Milzchirurgie. Experimentelle Untersuchungen. In: Scheele J (Hrsg): Fibrinklebung. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 47–54
60. St Clair MB, Cross EA, Morgan KT (1990) Pathology and cell proliferation induced by intranasal instillation of aldehydes in the rat: comparison of glutaraldehyde and formaldehyde. *Toxicol Pathol* 18: 353–61
61. Stayner LT, Elliott L, Blade L, Keenlyside R, Halperin W (1988) A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *Am J Ind Med* 13 (6): 667–81
62. Steglich HO (1986) Neue UV-Klebstoffe. *LABO* 76: 42
63. Stemberger A, Fritsche HM, Primbs B, Blümel G (1978) Fibrinogenkonzentrate und Kollagenschwämme zur Gewebeklebung. *Med Welt* 29: 720–724
64. Stephen J, Gallop RGC, Smith H (1966) Separation of antigens by immunological specificity. *Biochem J* 101: 717–20
65. Sterling TD, Weinkam JJ (1988) Reanalysis of lung cancer mortality in a National Cancer Institute study on mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *J Occup Med* 30: 895–901
66. Sun HW, Feigal RJ, Messer HH (1990) Cytotoxicity of glutaraldehyde and formaldehyde in relation to time of exposure and concentration. *Pediatr Dermatol* 12: 303–307
67. Tatooles CJ, Braunwald NS (1966) The use of crosslinked gelatin as a tissue adhesive to control hemorrhage from liver and kidney. *Surgery* 60: 857–61
68. Trasher JD, Broughton A, Micevich P (1988) Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case reports. *Am J Ind Med* 14: 479–88
69. Universities associated for research and education in pathology, Inc (1988) Epidemiology of chronic occupational exposure to formaldehyde: report of the Ad Hoc Panel on health aspects of formaldehyde. *Toxicol Ind Health* 4: 77–90
70. Waite JH, Tanzer ML (1980) The bioadhesive of *Mytilus byssus*: a protein containing L-Dopa. *Biochem Biophys Res Com* 96: 1554–61
71. Waite JH, Tanzer ML (1981) Polyphenolic substance of *Mytilus edulis*: Novel adhesive containing L-Dopa and hydroxyproline *Science* 212: 1038–40
72. Waite JH (1983) Evidence for a repeating 3,4-dihydroxyphenylalanine- and hydroxyproline-containing decapeptide in the adhesive protein of the Mussel, *Mytilus edulis* L. *J Biol Chem* 258: 2911–15
73. Waite JH (1983) Quinone-tanned scleroproteins. In: Hochachka PW (ed) *Biochemistry of molluska*. Academic Press, New York, pp 467–503
74. Wang P (1974) Surgical adhesives and coatings. In: Ray C. (eds) *Medical Engineering*. Medical Yearbook, Chicago, pp 1123–1130
75. Wang PY, Forrester DH (1974) Conditions for the induced adhesion of hydrophobic polymers to soft tissue. *Trans Amer Soc Artif Int Organs* 20: 504–508
76. Wold F (1972) Bifunctional reagents. *Methods of Enzymology* 25 B: 623–51
77. Yamagata Sen (1982) Experimental studies of nonsuture microvascular anastomosis using soluble PVA tube and plastic adhesive. *Arch Jpn Chirg* 51 (1): 104–17
78. Yamaguchi S, Hirose M, Fukushima S, Hasegawa R, Ito N (1989) Modification by catechol and resorcinol of upper digestive tract carcinogenesis in rats treated with methyl-N-aminonitrosamine. *Cancer Res* 49 (21): 6015–18
79. Zuccharello LV (1981) Ultrastructural and cytochemical study on the enzyme gland of the foot of a mollusc. *Tissue & Cell* 13: 701–13
80. Zucchini GL, Medici A, Poletti MC, Garuti P (1989) Study of some immobilization procedures of a monoclonal antibody on a water-insoluble support (Nylon 6). Optimization of physicochemical parameters. *NucCompact* 20: 15–22

Für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. A. W. Stemberger
Institut f. Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
Ismaninger Str. 22
D-81675 München

Grundlagen der Fibrinklebung: Qualitätsanforderungen und Infektionssicherheit von Fibrinkleber

A. Kaeser, N. Dum

Heidelberg

Einleitung

Die Bedeutung des Fibrins für den primären Wundverschluß und die Wundheilung ist seit langem bekannt. Bereits 1909 wurde über Fibrin als physiologische Klebstoffsubstanz berichtet und ihm eine wundheilungsfördernde Eigenschaft zugeschrieben (2). Schon damals konnte im Tierversuch die Förderung der Fibroblastenproliferation durch Fibrin nachgewiesen werden. Basierend auf diesen ersten Erkenntnissen wurden Plasmapräparationen, die eine gegenüber Normalplasma erhöhte Konzentration an Fibrinogen enthielten, zum Teil auch bereits in Kombination mit Thrombin, zu Klebungen im Tierexperiment und im klinischen Bereich eingesetzt (3, 7, 9, 25–29). Die Ergebnisse waren hinsichtlich mechanischer Festigkeit und Dauerhaftigkeit der Klebung noch wenig befriedigend, da die verwendeten Fibrinogenkonzentrationen zu gering und die stabilisierende Funktion des Faktor XIII noch nicht bekannt waren. Heute enthält der Fibrinkleber eine ausreichend hohe Konzentration an Fibrinogen und Faktor XIII und findet aufgrund seiner blutstillenden, gewebeklebenden und z. T. wundheilungsfördernden Eigenschaften in allen operativen Fächern Anwendung.

Gerinnungsphysiologische Grundlagen und Anwendungsgebiete

Im Prinzip entspricht die Fibrinklebung der letzten Phase der Blutgerinnung und basiert auf der Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin (Abb. 1). Das Fibrinogenmolekül setzt sich aus sechs Polypeptid-Ketten zusammen. Die drei Kettentypen Alpha, Beta und Gamma sind dabei paarweise in den Molekülhälften angeordnet. Durch Thrombin wird Fibrinogen unter Freisetzung der Fibrinopeptide A und B zu Fibrinmonomeren umgesetzt. Diese bilden durch End-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anlagerung harnstofflösliches Fibrin_s. Thrombin aktiviert gleichzeitig den Faktor XIII. Das Fibrin_s-Polymer wird in einer kalziumabhängigen Reaktion durch aktivierten Faktor XIII zu harnstoffunlöslichem Fibrin_i umgewandelt. Dabei werden kovalente Bindungen zwischen benachbarten Gamma- und Alpha-Ketten der Fibrinmonomere gebildet. Das entstehende Fibrin haftet mit physikalischen und chemischen Bindekräften an dem zu verklebenden Gewebe, wobei eine besondere Affinität zu Kollagenfasern besteht.

Mit Beginn der Wundheilung kommt es zur Einsprossung von Fibroblasten und Kapillaren in das Wundgebiet, wobei das Fibrinnetz die Funktion einer Leitschiene besitzt. Dieser Vorgang ist ein von vielen Faktoren bestimmtes Geschehen, bei dem Thrombin, Fibrin und Faktor XIII eine fördernde Wirkung auf die Fibroblastenproliferation ausüben können. In der weiteren Abfolge des Wundheilungsgesche-

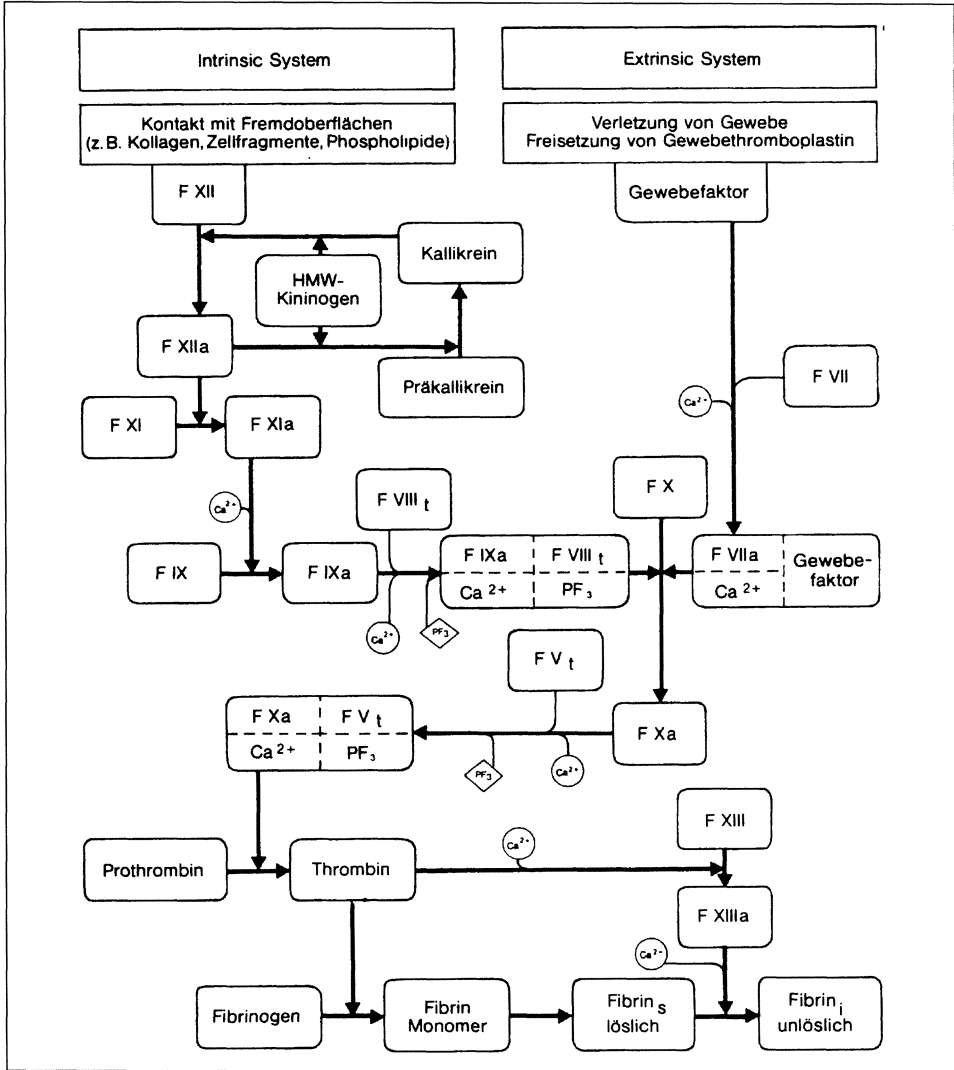


Abb. 1. Blutgerinnungsschema (aus 9a mit frdl. Genehmigung des Verlages).

hens erfolgt der erwünschte proteolytische und phagozytäre Abbau des Fibrinnetzes. Die Fibrinolyse ist u. a. abhängig von den gewebeständigen Plasminogenaktivatoren, deren Konzentration je nach Gewebe unterschiedlich sein kann. Als letzter Schritt erfolgt ein bindegewebiger Ersatz der Fibrinschicht mit anschließender Bildung von Narbengewebe (20).

Unter Berücksichtigung der erläuterten physiologischen Grundlagen ergeben sich für Fibrinkleberpräparationen prinzipiell folgende Indikationen:

- Blutstillung
- Gewebeklebung sowie
- Unterstützung der Wundheilung.

Vor allem für die beiden letztgenannten Anwendungsgebiete ist die Zusammensetzung des verwendeten Fibrinklebers von ausschlaggebender Bedeutung.

Eigenschaften verfestigter Fibrinkleber

Die Bedeutung einer physiologischen Zusammensetzung des Kleberpräparates lassen bereits Ergebnisse von Ferry und Morrison vermuten (6). Sie beschrieben 1947 die Bildung zweier unterschiedlicher Arten von Fibrinclots in Abhängigkeit von der Ionenkonzentration und/oder des pH-Wertes. Unter physiologischen Bedingungen kommt es zur Ausbildung weißer, nichttransparenter „coarse clots“, während unphysiologisch hohe Ionenkonzentrationen und/oder pH-Werte die Bildung durchsichtiger „fine clots“ zur Folge haben. Aufgrund der Unterschiede des äußeren Erscheinungsbildes wurden voneinander abweichende Fibrinstrukturen in den gebildeten Fibrinclots postuliert.

Da die Fibroblasteneinsprossung und die Bildung von Kollagenfasern vom Fibrinnetz und der Ionenkonzentration abhängig sind (1, 10, 17, 23), war es wünschenswert, neben der Untersuchung mechanischer Parameter auch den Einfluß von Kleberpräparationen unterschiedlicher Zusammensetzung auf die Fibroblasten zu erfassen. Bei den in den letzten Jahren publizierten Studien wurden ein Kleber, der eine physiologische Ionenkonzentration aufwies (A), mit einem Fibrinkleber mit hoher Salzkonzentration (B) verglichen (16). Im folgenden sollen die gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften, der Morphologie und der Interaktion mit Fibroblasten dargestellt werden.

Tabelle 1. Reißfestigkeit (g/cm²)

Inkubationszeit (min)	Präparat A	Präparat B
10	616 ± 101 (n = 5)	nicht untersucht
30	899 ± 155 (n = 8)	192 ± 41 (n = 8)

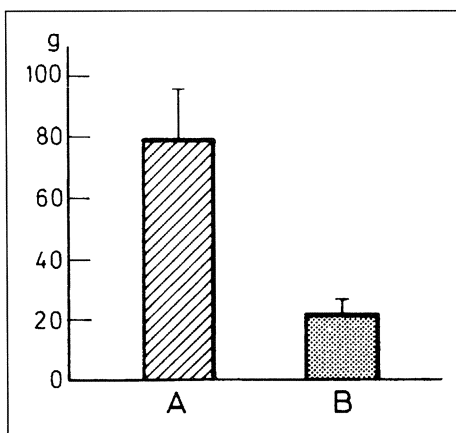


Abb. 2. Reißfestigkeit physiologisch strukturierter (A) und unstrukturierter (B) Fibrinkleberclots (aus 9a).

Reißfestigkeit und Elastizität

Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung ist abhängig von der eingesetzten Thrombinkonzentration. In der Praxis ist die Vernetzung der Fibrin-Gammaketten nach ca. 3 Minuten abgeschlossen (23). Die Ausbildung der kovalenten Bindung zwischen den Alphaketten erfolgt langsamer. Zwischen der Fibrin-Alphavernetzung und der Reißfestigkeit standardisierter Fibrinclots besteht eine Korrelation. Bei dem Kleberpräparat A wurde nach etwa 10 Minuten ein Vernetzungsgrad von 35% beobachtet, der aber bereits 70% der maximalen Festigkeit entspricht. Ähnliche Kinetiken fanden sich bei der Präparation B, wenn hohe Konzentrationen an Faktor XIII zugesetzt wurden.

Hinsichtlich der Reißfestigkeit ergab sich eine 4- bis 5fach höhere Belastbarkeit von Fibrinclots des Präparates A verglichen mit Clots des Präparates B (Tabelle 1, Abb. 2). Redl und Schlag (16) geben weiter an, daß bei ca. 50% der gebildeten Clots von Kleber B aufgrund von Brüchen keine Messungen durchgeführt werden konnten. Die Bestimmung der Elastizität war aus diesem Grund nur für das Präparat A möglich. Wie aus Abb. 3 ersichtlich, ist bei Clots dieses Fibrinklebers eine reversible Verformung bis auf mehr als die doppelte Ausgangslänge möglich.

Morphologie

Die bereits geschilderten, makroskopisch erkennbaren Unterschiede von Fibrinclots der Präparationen A und B werden bei elektronenmikroskopischer Betrachtung

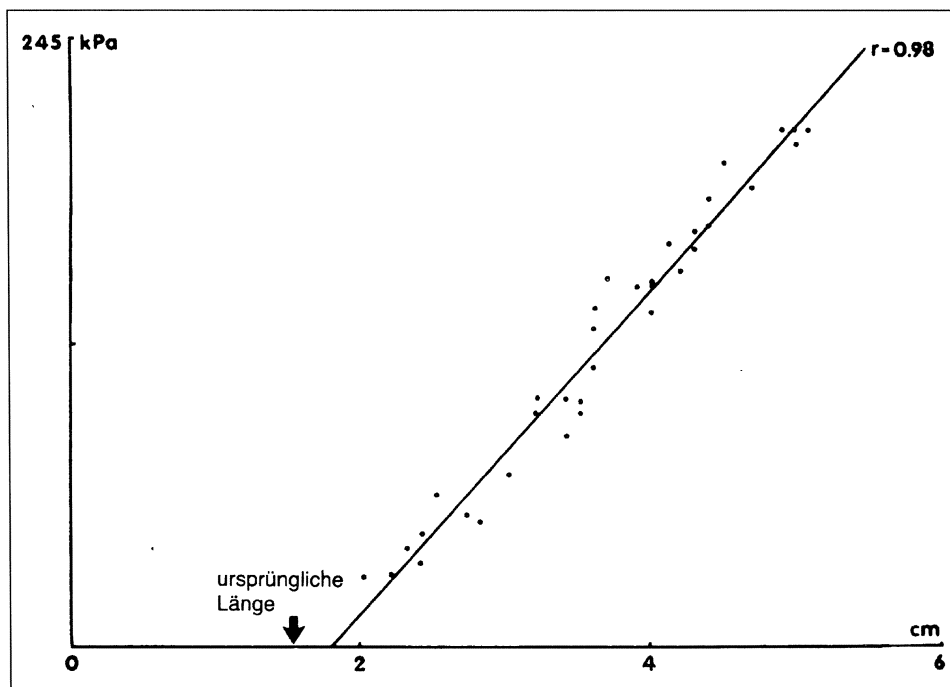


Abb. 3. Elastizität von Fibrinclots des Präparates A (aus 9a).

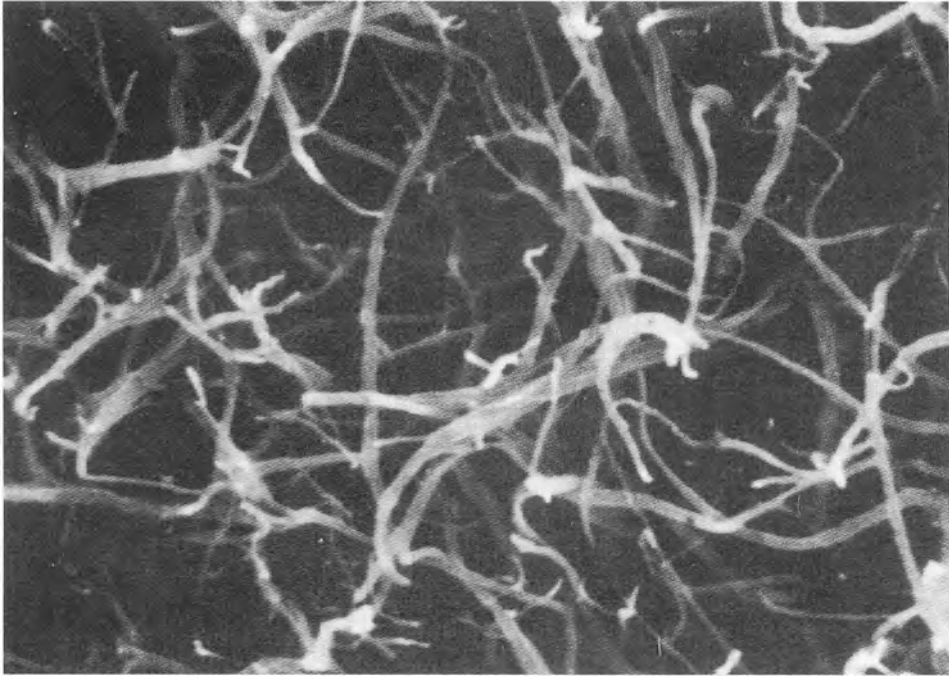


Abb. 4. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Fibrinclots des Präparates A (aus 9a).

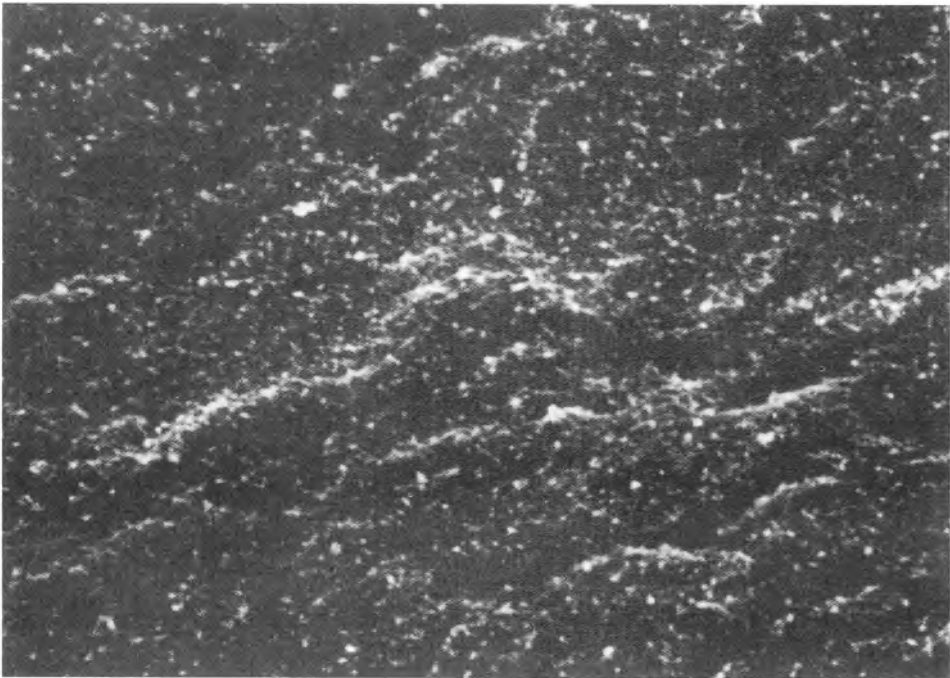


Abb. 5. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Fibrinclots des Präparates B (aus 9a).



Abb. 6. Unterschiedliche Transparenz zweier verschiedener Fibrinkleberclots (aus 9a).

tung noch deutlicher. Clots des Präparates A bestehen aus verzweigten Fibrinfäden, die in ihrer Struktur von einem Plasmaclot kaum abweichen (Abb. 4). Ein anderes Bild zeigt sich dagegen bei Fibrinclots der Präparation B (Abb. 5). Im Rasterelektronenmikroskop stellt sich eine nahezu amorphe Masse dar, in der trotz gleicher Versuchsbedingungen Fibrinfäden kaum zu erkennen sind (16). Der Kleber B bleibt nach seiner Verfestigung transparent, während die Klebung mit dem physiologischen Kleber A in einem weißlichen, deutlich sichtbaren Fibrinclot resultiert und somit eine Kontrolle der Schichtdicke und des geklebten Areals ermöglicht (Abb. 6).

Einfluß auf Fibroblasten

Bei der Wundheilung kommt, wie bereits erwähnt, den Fibroblasten eine entscheidende Bedeutung zu. Voraussetzung für die Fibroblastenproliferation ist dabei die optimale Struktur des im Wundgebiet gebildeten Fibrinnetzes. Neben der Frage, inwieweit die unterschiedliche Strukturierung von Fibrinkleberclots Einfluß auf die Fibroblastenproliferation hat, wurde auch überprüft, welche Auswirkung hohe Ionenkonzentrationen auf menschliche Fibroblasten *in vitro* zeigen (16).

Um dies zu untersuchen, erfaßten Redl und Schlag den Einfluß von Clots der Präparationen A und B auf Zellkulturen menschlicher embryonaler diploider Lungenfibroblasten. Nach Überschichten mit A-Fibrinclots beobachteten sie eine normale Fibroblastenproliferation (Abb. 7). Clots des Präparates mit unphysiologisch hohen Ionenkonzentrationen verursachten eine innerhalb weniger Minuten auftretende Deformation der Fibroblasten (Abb. 8). Zur Überprüfung der Frage, ob die fehlende Strukturierung oder die Ionenkonzentration einen negativen Einfluß auf die Fibroblasten hat, wurden die Clots beider Präparationen in isotonischer Natriumchloridlösung gewaschen. Beim Präparat A blieb die Fibroblastenproliferation unverändert, während bei den B-Clots zwar eine Verminderung, aber kein Ausbleiben der Zelldeformation erreicht wurde. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß neben einer unphysiologisch hohen Ionenkonzentration auch die fehlende Strukturierung des Fibrinclots allein schon das Wachstum von Fibroblasten ungünstig beeinflusst.

Keine Störungen von Wundheilung, Osteoneogenese und Transplantateinheilung

Untersuchungen an isolierten Zellen und Zellkulturen sind nicht ausreichend, um den Nachweis zu führen, daß der Fibrinkleber nicht zu einer Störung von Wundhei-

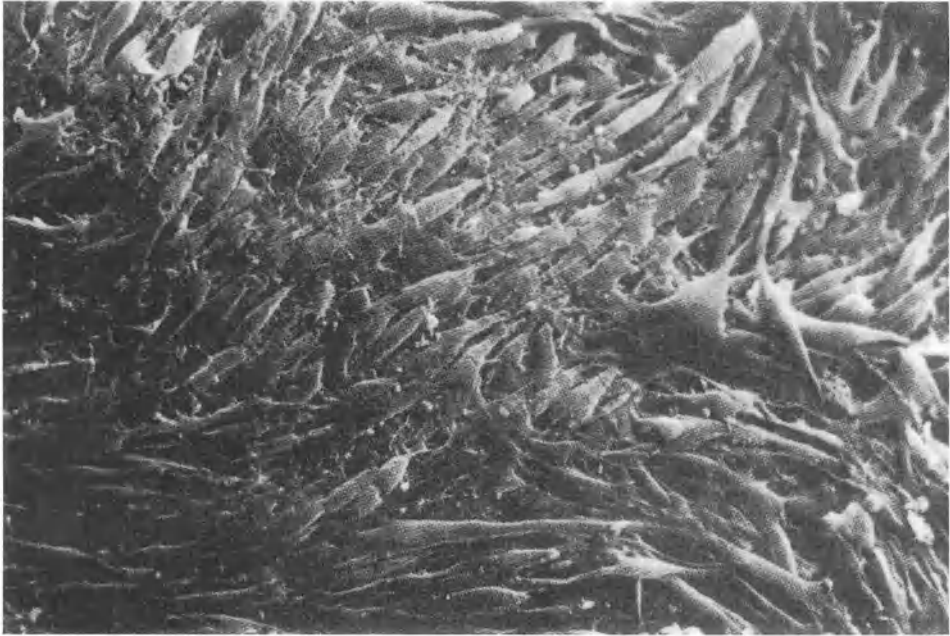


Abb. 7. Normale Fibroblastenproliferation auf Fibrinclots des Präparates A (aus 9a).

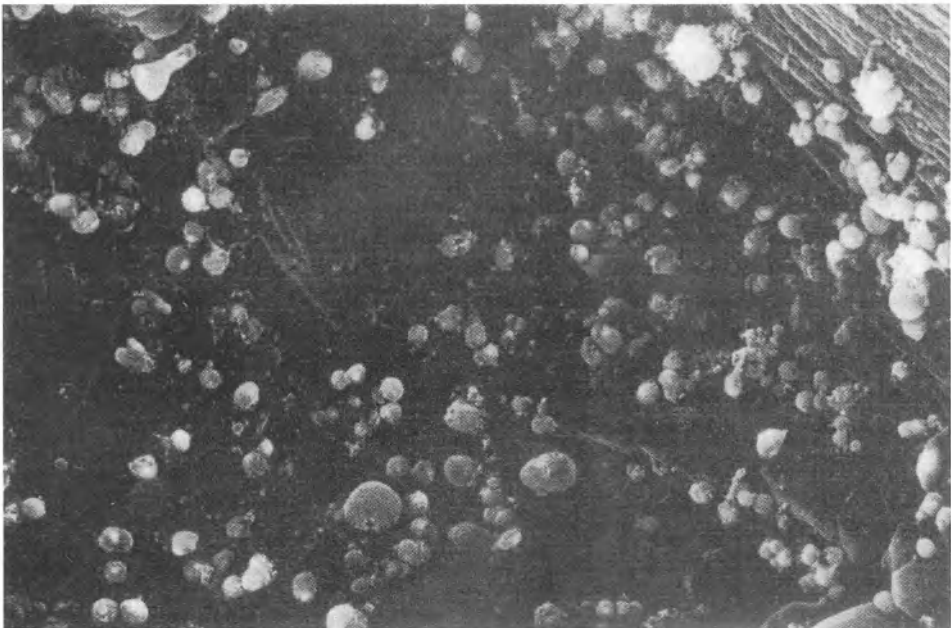


Abb. 8. Deformierte Fibroblasten auf Fibrinclots des Präparates B (aus 9a).

lung, Osteoneogenese und Transplantateinheilung führt. Dies muß durch morphometrische Studien in geeigneten In-vivo-Modellen erfolgen, wie sie z. B. von Dinges et al. mittels subkutaner Implantation von fixierter Kalbsknochenspongiosa in Ratten und histologischer Bewertung des eingewachsenen Granulationsgewebes nach 14 Tagen, mit und ohne Zusatz von Fibrinkleber im Spongiosablock, durchgeführt wurden (4). Die Autoren beobachteten eine signifikante lokale Zunahme von Granulationsgewebszellen unter dem Einfluß einer bestimmten Fibrinkleberpräparation und eine leichte, nichtsignifikante Verminderung der Masse des Granulationsgewebes gegenüber den Kontrollen. Die Beeinflussung der Wundheilung von Fibrinkleber bei vorgeschädigtem Gewebe wurde von Haas et al. (8) untersucht: Nach standardisierter thermischer Schädigung der Haut narkotisierter Ratten und Aufbringung der Kleberkomponenten in unterschiedlicher Zusammensetzung bzw. Konzentration erfolgte nach neun Tagen eine mikromorphologische sowie planimetrische Bewertung der Heilergebnisse im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Die Heilung der Verbrennungswunden wurde durch den geprüften Fibrinkleber signifikant beschleunigt (8). Am Knorpel- und Knochengewebe werden die Revascularisierung entsprechender Transplantate und die Knochenneubildung am standardisierten Kortikalis- und Spongiosadefekt durch dasselbe Präparat nicht negativ

Tabelle 2. Ergebnisse klinischer Studien zur Infektionssicherheit

a)

Fachbereich		Befund		Quelle
		mit Fibrinkleber	ohne	
Chirurgie	Hep. B	9*/139	9*/135	Scheele et al. (19)
	Hep. NANB	0/155	0/154	
HNO	Hep. B	0/147	0/132	Panis u. Scheele (13)
	Hep. NANB	0/10	0/10	
Herzchirurgie	Hep. B	0/19	–	Sugg (24)
	Hep. NANB	0/19	–	
Gynäkologie	Hep. B	0/30	0/38	Eder et al. (5)
	Hep. NANB	0/31	0/38	

b)

Fachbereich		Befund		Quelle
		mit Fibrinkleber	ohne	
Herzchirurgie	Hep. B	0/25	0/11	Rousou et al. (18)
	Hep. NANB	1**/20	0/13	
	Anti-HIV	0/26	0/12	

c)

Hepatitis B	GPT	Hepatitis NANB Anti-HCV	Anti-HIV	Quelle
0/28	0/46	0/23	0/91	Köhler et al. (11) Preiss et al. (15) Schimpf (21, 22) N.N. (12, 32)

*) zusätzliche Gabe von Blutkonserven

**) Der Patient erhielt mehr als 100 Einheiten Blut

beeinflusst, wie die Experimente von Zilch (30) und von Zilch und Noffke (31) nachwiesen.

Da durch die Fibrinklebung zumindest keine Störung der Wundheilung erfolgen soll, ist somit für eine optimale Fibrinkleberpräparation eine physiologische Ionenstärke zu fordern.

Infektionssicherheit von Tissucol

Plasma- und Spenderselektion

Das Präparat wird aus gepooltem humanem Plasma hergestellt. Die Spender unterliegen einer strengen Auswahl und Überwachung. Es wird ausschließlich Transaminase(GPT)-kontrolliertes Plasma zur Herstellung herangezogen. Auf HB_s-Antigen wird mittels Tests der dritten Generation bei jeder Spende, außerdem im Plasma-pool und im Endprodukt, geprüft. HB_s-Ag-positive Spender werden definitiv aus dem Spenderprogramm ausgeschlossen und nur HB_s-Ag-negatives Material verwendet. Weiterhin wird jede Einzelspende auf Abwesenheit von HIV-bzw. Hepatitis-C-Virus-Antikörper geprüft: Nur Anti-HIV- und Anti-HCV-negatives Plasma wird zur Produktion herangezogen.

Präparatespezifische Virusinaktivierung

Als virusinaktivierende Maßnahme werden das Kleberproteinkonzentrat (Fibrinogenkomponente) und das humane Thrombin einer produktspezifischen Virusinaktivierung unterzogen. Durch diese Behandlung wurde in Proben mit zugesetztem HIV der Virustiter um 10^6 infektiöse Einheiten pro ml reduziert. Die „infektiöse Einheit“ ist definiert als jene Menge HIV, die gerade ausreicht, um in einer Kultur von HT-H9-Zellen (Humane neoplastische T-Zelllinie; Klon H9; [14]) zu irgendeinem Zeitpunkt im Laufe von vier Wochen eine signifikante Erhöhung der Aktivität der Reversen Transkriptase zu bewirken. Die Reverse Transkriptase ist ein für Retroviren wie HIV charakteristisches Enzym, das bei der Vermehrung dieser Viren eine entscheidende Rolle spielt. Eine signifikante Erhöhung liegt dann vor, wenn die Aktivität der Reversen Transkriptase das Dreifache des Wertes einer nichtbeimpften HT-H9-Zellkultur erreicht oder überschreitet.

Klinische Studien

Die Infektionssicherheit eines Plasmaderivates kann letztendlich nur durch kontrollierte klinische Studien nachgewiesen werden. Es wurden daher mit Tissucol schon frühzeitig, noch vor der Einführung von thermoinaktiviertem Kleberproteinkonzentrat, Infektionssicherheitsstudien durchgeführt, die zeigten, daß durch Tissucol Virushepatitiden nicht übertragen wurden (Tabelle 2a).

Mit dem thermoinaktivierten Fibrinkleber Tissucol wurde im Rahmen einer Wirksamkeitsstudie am herzchirurgischen Krankengut auch eine kontrollierte klinische Infektionssicherheitsstudie durchgeführt, bei der die Patienten zusätzlich auf HIV-Serokonversion untersucht wurden. Die Studie ergab keine Hinweise auf die Übertragung von Hepatitis-Erregern oder HIV (Tabelle 2b).

Die Wirksamkeit des Verfahrens, das zur Inaktivierung viraler Erreger der Thrombinkomponente eingesetzt wird, konnte in mehreren, überwiegend prospektiven klinischen Studien nachgewiesen werden. In keinem Fall wurde die Übertragung von Hepatitisviren oder HIV beobachtet (Tabelle 2c).

Literatur

1. Beck E, Duckert F, Vogel A, Ernst M (1961) The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 6: 485–491
2. Bergel S (1909) Über die Wirkung des Fibrins. *Dtsch med Wschr* 35: 663–665
3. Cronkite EP, Lozner EL, Deaver JM (1944) Use of Thrombin and Fibrinogen in Skin Grafting. *JAMA* 124: 976–978
4. Dinges HP, Redl H, Thurner M, Schiesser A, Schlag G (1986) Morphometric Studies on Wound Healing after Systemic Administration of Adriamycin and Local Application of Fibrin Sealant. Application of a new Wound Healing Model Using Spongiosa Implants. *Path. Res. Pract.* 181: 746–754
5. Eder G, Neumann M, Cerwenka R, Baumgarten K (1986) Preliminary Results of a Randomized Controlled Study on the Risk of Hepatitis Transmission of a Two-Component Fibrin Sealant (Tissucol/Tisseel). In: Schlag G, Redl H (Hrsg) *Fibrin Sealant in Operative Medicine*, Vol. 1–7. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 51–59
6. Ferry JD, Morrison PR (1947) Preparation and properties of serum and plasma proteins. VIII. The conversion of human fibrinogen to fibrin under various conditions. *J. Amer. Chem. Soc.* 69: 388–400
7. Grey EG (1915) Fibrin as a haemostatic in cerebral surgery. *Surg Gyn Obst* 21: 452–454
8. Haas S, Stemberger A, Erhardt W, Weichenmeier J, Duspiva W, Ippisch A, Weidringer JW, Fritsche H-M, Blümel G (1983) Einfluß lokal applizierter Gerinnungsfaktoren (Fibrinkleber) auf die Wundheilung. Experimentelle Untersuchungen über den Zusatz von Fibrinolyseinhibitoren am Modell der Nervenklebung und der thermischen Hautschädigung. *Hämostaseologie* 1: 3–16
9. Heppner F (1956) Zur Frage der Blutstillung bei Hirnoperationen. *Langenbecks Arch. Dtsch. U. Chir.* 283: 458–465
- 9a. Kaeser A, Dum N (1991) Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen an Fibrinkleber. In: Drommer RB, Hotz G (Hrsg) *Fibrinklebung in der Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde*. Springer, Berlin Heidelberg, S. 3–4
10. Kasai S, Kunitomo T, Nitta J (1983) Cross-linking of fibrin by activated factor XIII stimulated attachment, morphological changes and proliferation of fibroblasts. *Biochem. Res.* 4: 155–160
11. Köhler M, Hellstern P, Wenzel E, von Blohn G (1989) Factor VII Half-life after Transfusion of a Steam-treated Factor VII Concentrate in a Patient with Homozygous Factor VII Deficiency. *Vox Sang.* 56: 200–201
12. N N: International Factor Safety Study (Publikation in Vorbereitung)
13. Panis R, Scheele J (1981) Hepatitisrisiko bei der Fibrinklebung in der HNO-Chirurgie. *Laryng. Rhinol. Otol.* 60: 367–368
14. Popovic M, Sarnagadharan MG, Read E, Gallo RC (1984) Detection, Isolation and Continuous Production of Cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from Patients with AIDS and Pre-AIDS. *Science* 224: 497–500
15. Preiss D, Eberspächer B, Abdullah D, Rosner I (1991) Safety of Vapour heated Prothrombin Complex Concentrate (PCC) Prothromplex S-TIM 4. *Thromb. Res.* 63: 651–659
16. Redl H, Schlag G (1986) Properties of Different Tissue Sealants with Special Emphasis on Fibrinogen-Based Preparations. In: Schlag G, Redl H (Hrsg) *Fibrin Sealant in Operative Medicine*. Vol. 1–7. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 27–38
17. Ross R (1968) The fibroblasts and wound repair. *Biol. Rev.* 43: 51–96

18. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J (1989) Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing resection of reoperation after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 194–203
19. Scheele J, Schrickler T, Goy RO, Lampe I, Panis R (1981) Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemeinchirurgie. *Med. Welt* 32: 783–788
20. Scheele J, Pesch HJ (1982) Morphologische Aspekte des Fibrinkleberabbaues im Tierexperiment. In: Cotta H, Braun A (Hrsg) *Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie*. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Georg Thieme, Stuttgart – New York S 35–43
21. Schimpf KI (1987) Klinische Studien zur Infektiosität von konventionellen und virusinaktivierten Gerinnungsfaktorenkonzentraten. In: Landbeck G, Schimpf KI (Hrsg). 3. Rundtischgespräch über aktuelle Probleme der Substitutionstherapie Hämophiler. Springer, Berlin–Heidelberg, S 69–79
22. Schimpf KI (1988) Substitutionstherapie Hämophiler mit virusinaktivierten Gerinnungsfaktorenkonzentraten. Studienergebnisse. In: Landbeck G, Marx R (Hrsg) 18. Hämophilie-Symposium, Hamburg 1987. Springer, Berlin – Heidelberg, S 221–224
23. Seelich T, Redl H (1981) Theoretische Grundlagen des Fibrinklebers. In: KL Schimpf (Hrsg) *Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber*. Schattauer, Stuttgart – New York, S 199–208
24. Sugg U (1985) Risiko der Hepatitisübertragung durch humanen Fibrinkleber. *Dtsch. med. Wschr.* 110: 1161–1162
25. Tarlov IM, Denslow C, Swarz S, Pineles D (1943) Plasma Clot Suture of Nerves. *Arch Surg* 47: 44–58
26. Tidrick RT, Warner ED (1944) Fibrin Fixation of Skin Transplants. *Surgery* 15: 90–95
27. Town AE (1949) The Use of Fibrin Coagulum Fixation in Ocular Surgery. *Transact Amer Ophthal Otolaryng* 54: 131–133
28. Young JZ, Medawar PB (1940) Fibrin Suture of Peripheral Nerves. *Lancet* II: 126–128
29. Young F, Favata BV (1944) “Suture” of Wounds by Plasma-Thrombin Adhesion. *War Med* 6: 80–85
30. Zilch H (1981) Der Einfluß des Fibrinklebers auf die Revaskularisierung des Knochentransplantates. *Unfallheilkunde* 84: 353–362
31. Zilch H, Noffke B (1981) Beeinflußt der Fibrinkleber die Knochenneubildung? *Unfallheilkunde* 84: 363–372
32. Shapiro A, Abe T, Aledort L, Anderle K, Hilgartner M, Kunschak M, Preston F, Rivard G, Schimpf K, and the International Factor Safety Study Group, A Study to Determine the Safety of Virus Inactivated Factor Concentrates in Patients with Factor VII and IX Deficiency Naive to Blood Product Administration. XX Int. Congr. World Federation of Hemophilia, Athen, 12.–17. 10. 1992

Für die Verfasser:
 Dr. A. Kaeser
 Im Breitspiel 13
 D-69126 Heidelberg

Applikationstechniken bei der Fibrinklebung

Ch. Wirth, J. Odar

Heidelberg

Grundsätzliche Aspekte

Die Fibrinklebung hat seit ihrer Einführung in den siebziger Jahren in der operativen Medizin einen hohen Stellenwert erreicht. Zu den sogenannten klassischen Indikationen kamen vor allem in jüngerer Zeit Anwendungsbereiche auf dem Gebiet der Endoskopie und laparoskopischen Chirurgie hinzu. Durch die Vielfalt der Einsatzmöglichkeiten der Fibrinklebung ergeben sich zahlreiche unterschiedliche Klebe- und Applikationstechniken.

Für die Fibrinklebung sind zwei Komponenten notwendig: eine hochkonzentrierte, zähflüssige Fibrinogenlösung und eine wässrige Thrombinlösung (Abb. 1). Beide Klebekomponenten werden zu gleichen Volumenanteilen auf die Klebefläche aufgetragen, und es bildet sich – bei Fibrinklebern mit physiologischer Ionenstärke – weißliches Fibrin (17). Die Resorption des verfestigten Fibrins entspricht der bei jeder Wundheilung zu beobachtenden Resorption von körpereigenem Fibrin.

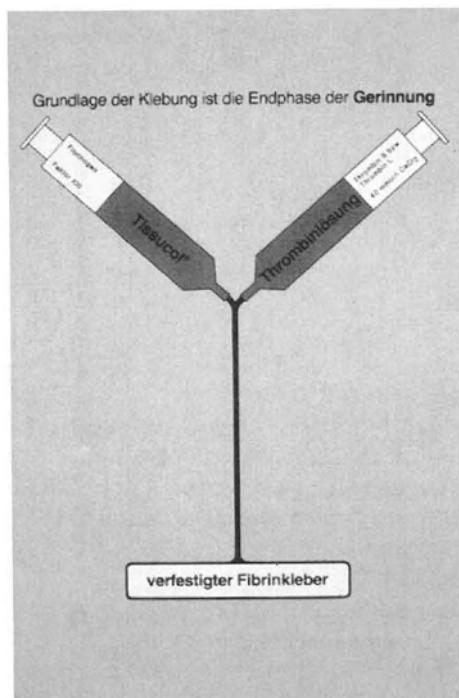


Abb. 1. Die zwei Hauptkomponenten der Fibrinklebung.

Mit der Fibrinklebung steht dem Operateur somit nicht nur ein Klebstoff, sondern ein biologisches System zur Verfügung. Neben Gewebevereinerung, Hämostase und Förderung der Wundheilung sind bei einem homologen Fibrinkleber besonders die vollständige Resorbierbarkeit und die sehr gute Verträglichkeit hervorzuheben.

Vorbereitung

Das Fibrinklebesystem existiert als tiefgefrorenes Präparat (z. B. in Fertigspritzen als Tissucol DUO S, Fa. IMMUNO, Heidelberg) oder als lyophilisiertes Material mit Lösungsmitteln in einem Kit. Das Lyophilisat wird idealerweise in dem kombinierten Wärme- und Rührgerät „Fibrinotherm“ gelöst.

Zum Auftauen des tiefgefrorenen Produktes verwendet man am besten ein steriles Wasserbad von 37 °C, in das das fertige Doppelspritzensystem gelegt wird. Der Auftauvorgang dauert je nach Packungsgröße zwischen 3 und 10 Minuten.

Dosierung

Das erforderliche Volumen an Fibrinkleber richtet sich nach der Größe der zu klebenden oder zu beschichtenden Oberfläche bzw. nach der Größe des auszufüllenden Defektes. Bei der Klebung von Flächen kann als Anhaltspunkt dienen, daß 0,5 ml Tissucol für eine Fläche von mindestens 5 cm² ausreichen. Verwendet man zur Auftragung das Duploject-System mit Sprühkopf, so läßt sich mit 0,5 ml Tissucol je nach Indikation eine Fläche von mindestens 12,5 cm² bis zu 50 cm² beschichten.

Schichtdicke/Resorptionszeit

Die Schichtdicke ist neben der Aprotininkonzentration mit Clot und der fibrinolytischen Aktivität im umgebenden Gewebe für die Dauer der Resorptionszeit, den geweblichen Durchbau und damit letztendlich für die Dauer der Wundheilung entscheidend (15, 28). Die Fibrinschicht sollte daher für einen rascheren Heilungsablauf und eine zartere Narbenbildung möglichst dünn sein (14). Dies gilt besonders dann, wenn Diffusionsvorgänge nicht behindert werden sollen, wie es z. B. bei Hautklebungen der Fall ist (2, 7, 29).

Durch die weißliche Verfärbung physiologischen Fibrins kann die Schichtdicke des aufgetragenen Fibrinklebers abgeschätzt werden. Es ist möglich, überschüssigen Fibrinkleber zu lokalisieren und zur Verhinderung von unerwünschten Verklebungen wieder zu entfernen. Bei der Versiegelung oberflächlicher Wunden, wie z. B. in der Rhinophymchirurgie, kann Fibrinkleber auch dick aufgetragen werden. Hier stellt das physiologische Fibrin einen „Epithelverband“ dar (31).

Bei einigen Indikationen, z. B. der Klebung von Nerven (10), Blutgefäßen und Achillessehnen (13, 20), sollte zum Schutz des umliegenden Gewebes vor Verklebungen eine sterile Aluminium- oder Plastikfolie unter die Klebestelle geschoben werden.

Durchmischung/Reißfestigkeit

Die höchste Reißfestigkeit wird erzielt, wenn die beiden Komponenten zu gleichen Volumenanteilen gut durchmischt aufgetragen werden (26). Um eine möglichst gute Haftfestigkeit zu erreichen, sollte vor der Applikation überschüssige Flüssigkeit von den Wund- und Gewebeoberflächen entfernt werden.

Ein weiterer wesentlicher Parameter für die Reißfestigkeit ist die Konzentration von Fibrinogen in der einen Komponente des Fibrinklebesystems (11, 25). Eine Verdünnung führt zur Abnahme der Reißfestigkeit. Für eine hohe innere Reißfestigkeit des Fibrinclots ist jedoch die Ausbildung einer physiologischen Fibrinstruktur, wie sie bei Tissucol gebildet wird, notwendig (17).

Verfestigungsgeschwindigkeit/Adaptationsdauer

Durch die Wahl der Thrombinkonzentration ist es möglich, die Verfestigungsgeschwindigkeit des Fibrinklebers zu beeinflussen.

Zur schnellen Verfestigung wird hochkonzentriertes Thrombin (500 IE/ml) verwendet. Schon nach wenigen Sekunden werden erste Fibrinfäden sichtbar, nach etwa drei Minuten sind etwa 70% der endgültigen Reißfestigkeit erreicht.

Die schnelle Verfestigung wird gewählt, wenn an der Klebestelle keine weiteren Manipulationen notwendig sind oder eine schnelle Blutstillung erreicht werden soll.

Bei der langsamen Klebung wird niedrig konzentriertes Thrombin (4 IE/ml) verwendet. Die Verfestigung setzt nach ca. 30–60 Sekunden ein, und nach ca. fünf Minuten sind 70% der endgültigen Reißfestigkeit erreicht.

Die langsame Klebung kommt zum Einsatz, wenn weitere Manipulationen, wie z. B. die Adaptation eines Hauttransplantates oder eines Knorpel-Knochen-Fragmentes, notwendig sind. Die Klebestelle muß daher bei Verwendung von hochkonzentriertem Thrombin mindestens drei Minuten, bei niedrig konzentriertem Thrombin mindestens fünf Minuten belastungs- und spannungsfrei gehalten werden.

Applikationstechniken und Geräte

Schichtweise Applikation

Bei der schichtweisen Applikation werden die beiden Komponenten nacheinander auf die Klebestelle aufgetragen. Bei Verwendung hoher Thrombinkonzentrationen



Abb. 2. Doppelspritzensystem Duploject mit Anschlußstück und Mischkanüle.

können jedoch infolge der raschen Gerinnung Grenzschichten entstehen, die eine gute Durchmischung der Komponenten behindern. Der entstehende Fibrinclot ist dann inhomogen und von geringerer Festigkeit als bei vollkommener Durchmischung beider Komponenten (26). Wenn möglich, sollten daher immer Applikationssysteme wie z. B. das Doppelspritzensystem Duploject, die eine gute Durchmischung der Komponenten gewährleisten, Verwendung finden. Klinisch wird die schichtweise bzw. sequentielle Applikation der Klebekomponenten z. B. bei der Fibrinpleurodese bei malignem Pleuraerguß (9) oder bei Störungen der primären Wundheilung (39) angewendet.

Doppelspritze mit Anschlußstück und Mischkanüle

Das Doppelspritzensystem Duploject, Fa. Immuno, Heidelberg (Abb. 2), mit Ansatzstück und Kanüle ermöglicht das gleichzeitige Auftragen der Komponenten zu gleichen Anteilen. Die Durchmischung erfolgt automatisch in einer stumpfen Kanüle. Wird jedoch das Auftragen unterbrochen, gerinnen die Komponenten in der Kanüle. Die Kanüle muß entfernt und durch eine neue ersetzt werden. Um das mehrfache Wechseln der Kanüle zu vermeiden, wird bisweilen nur das Anschlußstück zum Auftragen verwendet.

Seelich und Redl (26) haben die Wirksamkeit unterschiedlicher Klebetechniken – schichtweise Applikation versus Applikation mit Duploject – untersucht. Durch

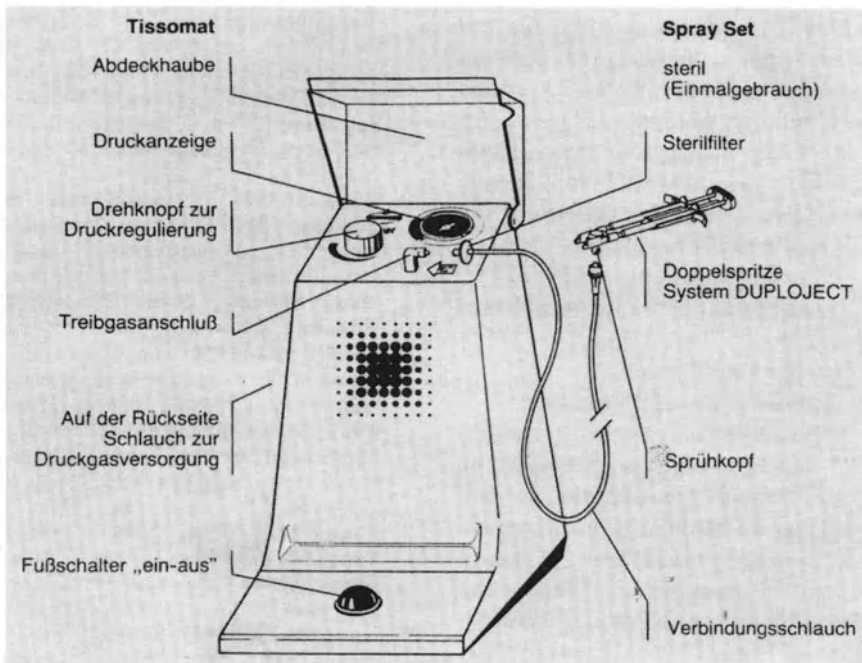


Abb. 3. TISSOMAT mit Duploject und Sprühkopf.

Versetzen einer der Komponenten mit einem Farbstoff wird die optimale Vermischung beim Einsatz des Duploject durch die gleichmäßige Farbstoffverteilung veranschaulicht. Messungen der Reißfestigkeit von Rattenhautklebungen haben gezeigt, daß infolge der guten Durchmischung bei Verwendung des Duploject deutlich höhere Werte erreicht werden als beim getrennten Auftragen der beiden Komponenten.

Das Duploject mit Ansatzstück und Kanüle wird klinisch von allen Applikationsarten am häufigsten eingesetzt.

Doppelspritze mit Sprühkopf

Bei Verwendung des Duploject mit aufgesetztem Sprühkopf wird dieser durch einen Schlauch mit eingebautem Sterilfilter mit dem Tissomat (Abb. 3) verbunden. Dieses Gerät, das an eine in Operationsräumen übliche Druckluftquelle angeschlossen werden kann, ermöglicht die Einstellung des gewünschten Drucks (2–3 bar) und hat einen Fußschalter zum Ein- und Ausschalten des Gasstroms.

Durch den austretenden Gasstrom kann zunächst unerwünschte Flüssigkeit, z. B. Blut, von der Wundfläche weggeblasen werden. Erst wenn der Kolben am Duploject gedrückt wird, werden die beiden Komponenten auf die Wundfläche aufgesprüht und bilden dort eine dünne, gleichmäßige Fibrinschicht. Nicht zu klebende

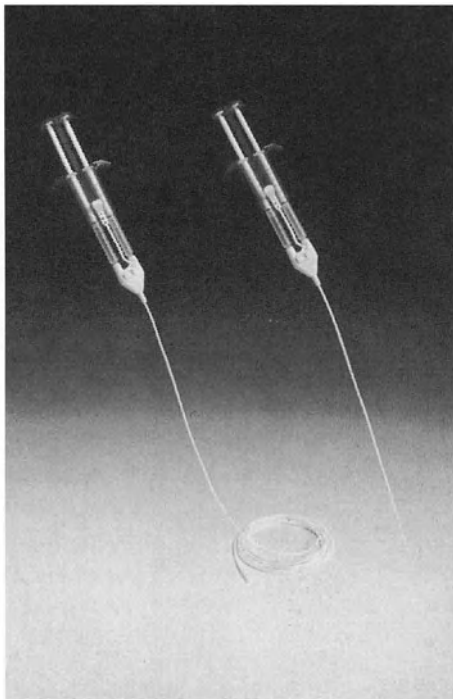


Abb. 4. Applikationskatheter Duplocath 25 und 180 cm.

Areale sollten vorher abgedeckt werden. Mit dieser Methode können in kurzer Zeit große Flächen versorgt und dabei gleichzeitig Material eingespart werden.

Zu beachten ist dabei prinzipiell, daß jede Druckgasanwendung das potentielle Risiko eines Gasemphysems, einer Gewebs- bzw. Organruptur oder einer Luftembolie in sich birgt, was lebensbedrohlich sein kann. Das Duploject-System mit Sprühkopf darf deshalb in umschlossenen Körperbereichen oder einem geringeren Abstand als 10 cm vom Gewebe nicht eingesetzt werden.

Klinisch wird die Anwendung des Sprühverfahrens z. B. bei Hauttransplantationen (5), zur Blutstillung an parenchymatösen Organen, zur Prophylaxe von Lymphfisteln (36) oder zur Wundversiegelung in der Rhinophymchirurgie verwendet (31).

Doppelspritze mit Applikationskatheter

Applikationskatheter (Abb. 4) wurden entwickelt, um die Anwendung des Fibrinklebers in schwer zugänglichen Bereichen des Operationsfeldes zu ermöglichen; dies gilt insbesondere für die Endoskopie und die minimal-invasive Chirurgie.

Über ein Anschlußstück werden die Kleberproteinlösung Tissucol und die Thrombinlösung in zwei getrennte Kanäle des Katheters befördert.

Klinisch wird die endoskopische Fibrinklebung mit Applikationskathetern zur Therapie bronchopleuraler und gastrointestinaler Fisteln (3, 8, 37) und zur Beschichtung vom Ösophagusulzera (24) verwendet. Auch in der minimal-invasiven Chirurgie wird der Fibrinkleber über diese zweilumigen Katheter angewandt.

Injektionskatheter

Die submuköse Applikation von Fibrinkleber bei Blutungen am Gastrointestinaltrakt mit Hilfe von Injektionskathetern wird derzeit in einer kontrollierten Studie getestet. Dabei soll u. a. das Risiko thromboembolischer Komplikationen bei der Applikation des Fibrinklebers in das Gewebe bewertet werden. Bei diesen Kathetern enden die Lumina in spitzen Kanülen, mit deren Hilfe z. B. blutende Ulzera unterspritzt werden. Durch Fibrinkleberanwendung wird, wie erste Ergebnisse zeigen (21, 22), in vielen Fällen eine dauerhafte Blutstillung erreicht, so daß belastende Operationen vermieden werden können.

Kombination des Fibrinklebers mit Trägermaterialien

Bei einigen Indikationen ist die kombinierte Anwendung mit Trägermaterialien, wie Kollagenvlies, Faszie, Dacron-Materialien u. a., sinnvoll.

Besonders zur Blutstillung bei Sickerblutungen empfiehlt sich das flächenhafte Auftragen der Kleberkomponenten mittels Kollagenvlies (19, 23, 34). Es ermöglicht während der Verfestigung eine Tamponade und verhindert ein Wegschwemmen der Komponenten. Beide Komponenten werden auf das Kollagenvlies aufgetragen und dieses sofort auf die möglichst trockene Wundfläche appliziert. Um das Ankleben von Instrumenten oder Handschuhen zu vermeiden, empfiehlt es sich, diese vorher anzufeuchten.

Das Trägermaterial sollte bis zur weitgehenden Verfestigung des Fibrinklebers mindestens 3–5 min angedrückt werden. Unter den Wundaufgaben nimmt das Kollagenvlies im Gegensatz zu oxidierte Zellulose und Gelatine eine herausragende Stellung bezüglich hämostypischer Wirksamkeit und klinischer Verträglichkeit ein (27).

Wichtige Kriterien sind außerdem für die Handhabung und Eignung von Kollagenvlies als Trägermaterial von Fibrinkleber die Formbeständigkeit im trockenen und besonders im feuchten Zustand sowie die Elastizität. Kollagenvliese sollten deshalb sowohl im trockenen als auch im feuchten Zustand – z. B. nach Beschichtung mit Fibrinkleber – formstabil, reißfest, hoch flexibel und elastisch sein (32).

Werden Dacronpatches (6) zur gas- und flüssigkeitsdichten Versiegelung mit Fibrinkleber vorgeclotet, so wird zunächst die zähflüssige, hochkonzentrierte Kleberproteinlösung aufgetragen und einmassiert, anschließend die Thrombinlösung. Nach der Verfestigung sollte der Dacronpatch mit steriler Kochsalzlösung nachgespült werden. Damit wird überschüssiges Thrombin entfernt, und denkbare thrombotische Komplikationen werden verhindert.

Kombination des Fibrinklebers mit anderen Substanzen

Der Fibrinkleber wird als physiologische Matrix in Verbindung mit Spongiosa (1, 33), mit Hydroxylapatit (35, 40, 42) und mit Antibiotika (1, 4, 38, 41) verwendet. Der besondere Vorteil beim Fibrinantibiotikumverbund liegt in der verzögerten Freisetzung des Antibiotikums. Um die genaue Lage des applizierten Fibrinklebers und den Verlauf der Resorption beobachten zu können, kann er mit Kontrastmitteln, wie z. B. Barium (12) oder Metrizamide (18), vermischt werden. Spiegel (30) markierte das Fibrinogen mit ⁹⁹Tc. Verschiedene Autoren (16, 24) färben den Fibrinkleber mit Disulphinblau an.

Bei der Kombination des Fibrinklebers mit anderen Substanzen muß allerdings beachtet werden, daß sich Klebereigenschaften, wie z. B. Verfestigungsgeschwindigkeit, Alpha-Kettenvernetzung oder Elastizität verändern können. Sehr wichtig in diesem Zusammenhang ist die Abwesenheit von desinfizierenden Substanzen wie z. B. Jod oder H₂O₂.

Literatur

1. Braun A (1986) Herstellung und Anwendung des Fibrin-Antibiotikum-Verbundes. In: Reifferscheid M (Hrsg) Neue Techniken in der operativen Medizin. Springer, Berlin Heidelberg, S 98–106
2. Edinger D, Mühlhng J, Schröder F, Will CH, Heine WD (1982) Experimentelle Klebung von Vollhauttransplantaten. In: Cotta H, Braun A (Hrsg) Fibrinklebung in der Orthopädie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York, S 210–217
3. Flicker M, Redl H, Zwick H (1986) Verschluß einer erworbenen ösophagobronchialen Fistel mit Fibrinkleber. Prax Klin Pneumol 40: 419–421
4. Goudarzi YM (1983) Klinische Erfahrungen mit einer Fibrin-Nebacetin-Spongiosaplastik zur Behandlung der chronischen Knocheninfektionen und als lokale Infektionsprophylaxe bei nicht infiziertem Knochenherd. Akt Traumatol 13: 205–209
5. Grabosch A, Günnewig M (1991) Die Pflege des Brandverletzten. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Barcelona S 67–69

6. Haverich A, Walterbusch G, Oelert H, Borst HG (1984) Anwendung des Fibrinklebers in der kardiovaskulären Chirurgie. In: Scheele J (Hrsg) Fibrinklebung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 143–149
7. Heine WD, Edinger D, Braun A (1982) Wundheilung nach Fibrinklebung – Histopathologische Untersuchungen. In: Cotta H, Braun A (Hrsg) Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York, S 27–34
8. Jung M, Schlicker H, Manegold BC (1987) Therapeutische Endoskopie mit Fibrinkleber. *Med Welt* 38: 141–146
9. Kreuser ED, Seifried E, Harsch U, Brass B, Schreml W, Heimpel H (1985) Fibrinpleurodesse bei malignen Pleuraergüssen. *Dtsch med Wschr* 110: 1365–1368
10. Kuderna H (1982) Fibrinklebung von Nerven Anastomosen. In: Cotta H, Braun A (Hrsg) Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York S 254–258
11. Lindner F, Elliott M, Holzer F (1980) Die Optimierung des Fibrinogen-Thrombin-Klebesystems. *Wien klin Wschr* 109 (Suppl 92): 1–9
12. McCathy PM, Frazee RC, Hughes RW, Beart RW (1987) Barium-Impregnated Fibrin Glue: Application to a Bleeding Duodenal Sinus. *Mayo Clin Proc* 62: 317–319
13. Paar O (1986) Vergleichende Untersuchungen zur Naht- und Fibrinkleberversorgung von Achillessehnen-Rupturen. In: Reifferscheid M (Hrsg) Neue Techniken in der operativen Medizin. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 95–97
14. Pesch HJ, Scheele J (1984) Lokaler Fibrinkleberabbau im Tierexperiment – Histomorphologische Untersuchungen. In: Scheele J (Hrsg) Fibrinklebung. Springer, Berlin Heidelberg, S 38–44
15. Pflüger H (1986) Lysis and Absorption of Fibrin Sealant (Tissucol/Tisseel). In: Schlag G, Redl H (eds) Fibrin Sealant in Operative Medicine: General Surgery and Abdominal Surgery, Vol 6. Springer, Berlin Heidelberg, pp 39–50
16. Redl H, Schlag G (1986) Fibrin Sealant and Its Modes of Application. In: Schlag G, Redl H (eds) Fibrin Sealant in Operative Medicine: General Surgery and Abdominal Surgery, Vol 6. Springer, Berlin Heidelberg, pp 13–26
17. Redl H, Schlag G (1986) Properties of Different Tissue Sealants with Special Emphasis on Fibrinogen-Based Preparations. In: Schlag G, Redl H (eds) Fibrin Sealant in Operative Medicine: General Surgery and Abdominal Surgery, Vol 1. Springer, Berlin Heidelberg, pp 27–38
18. Richling B (1982) Homologous controlled-viscosity fibrin for endovascular embolization. Part I: Experimental development of the medium. *Acta Neurochir* 62: 159–170
19. Roth H, Daum R (1991) Fibrinklebung an der Milz. *Med Welt* 42: 557–559
20. Rupp G (1982c) Die fibringeklebte Achillessehnenruptur. In: Cotta H, Braun A (Hrsg) Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York, S 140–141
21. Salm R, Sontheimer J, Laaff H (1988) Gewebereaktion und Blutstillungseigenschaften von Fibrinkleber versus Polidocanol. In: Manegold BD, Jung M (Hrsg) Fibrinklebung in der Endoskopie. Springer, Berlin Heidelberg New York Paris Tokyo, S 103–109
22. Salm R, Sontheimer J, Laaf H, Cegla M (1989) Tissue Reaction and Hemostatic. Characteristics – Fibrin Sealant Versus Polidocanol: Experimental and Clinical Results. In: Waclawiczek HW (ed) Progress in Fibrin Sealing. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, pp 122–129
23. Scheele J, Gall FP (1990) Blutstillungstechniken an Milz und Leber. Stellenwert im therapeutischen Gesamtkonzept. In: Bünte H, Junginger T (Hrsg) Jahrbuch der Chirurgie. Biermann, Zülpoich, FRG, S 219–242
24. Schmitt W, Lux G (1986) Fibrinklebung von Ulcera nach endoskopischer Ösophagus-varizensklerosierung. *Z Gastroenterol* 24: 595
25. Seelich T, Redl H (1980) Theoretische Grundlagen des Fibrinklebers. In: Schimpf K (Hrsg) Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber. Schattauer, Stuttgart New York, S 199–208
26. Seelich T, Redl H (1984) Applikationstechniken. In: Scheele J (Hrsg) Fibrinklebung. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 11–16

27. Silverstein ME, Keown K, Own JA, Chvafil M (1980) Kollagen Fibers as a Fleece Hemostatic Agent. *J Trauma* 20: 688–694
28. Spängler HP (1976) Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Blutgerinnungsfaktor XIII (Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen). *Wien klin Wschr* 88 (Suppl 49): 1–18
29. Spehr CH (1985) Anwendungen von Fibrinkleber bei plastisch rekonstruktiven Eingriffen am kindlichen Genitale. In: Melchior H (Hrsg) *Fibrinklebung in der Urologie*. Springer, Berlin Heidelberg, S 65–70
30. Spiegel M, Benesch J, Siebenmann R (1986) Thoracoscopic Fibrin Pleurodesis in the Treatment of Spontaneous Pneumothorax. In: Schlag G, Redl H (eds) *Fibrin Sealant in Operative Medicine: Thoracic Surgery – Cardiovascular Surgery*, Vol 5. Springer, Heidelberg, pp 95–101
31. Staindl O (1986) The use of Fibrin Sealant in Patients with Rhinophyma. In: Schlag G, Redl H (eds) *Fibrin Sealant in Operative Medicine: Plastic Surgery Maxillofacial and Dental Surgery*, Vol 4. Springer, Berlin Heidelberg, pp 63–70
32. Stemberger A, Ascherl R, Scherer MA, Kaufer CH, Pfefferer M, Blümel G, Hämostyptika in der Chirurgie – in vitro Untersuchungen zur Stimulierung der Blutgerinnung sowie Festigkeit in Kombination mit der Fibrinklebung. In: Gebhardt CH (Hrsg) *Fibrinklebung in der Allgemein- und Unfallchirurgie, Orthopädie, Kinder- und Thoraxchirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest S 27–36
33. Stübinger B, Fritsche HM, Meyer-Busche G, Rupp N, Proschka GW, Blümel G (1982) Klinische Erfahrungen mit der „Spongiosa-Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York, S 86–87
34. Uranüs S (1991) *Die Milz und ihre aktuelle Chirurgie*. W Zuckerschwerdt, München Bern Wien San Francisco, S 42–43
35. Voy ED, Serement Z (1986) Clinical trial with a mixture of tricalciumphosphate and fibrinous paste as a bone substitute in paradontal defects (Tissucol-Immuno). *Materiaux d'origine biologique et biomateriaux, Biomat*, pp 95–99
36. Waclawiczek HW, Pimpl W (1986) Lymph Fistulae Following Lymph Node Dissections: Avoidance and Treatment by use of Fibrin Sealing. In: Schlag G, Redl H (eds) *Fibrin Sealant in Operative Medicine: General Surgery and Abdominal Surgery*, Vol 6. Springer, Berlin Heidelberg, pp 180–183
37. Waclawiczek HW, Chemelizek F, Koller (1987) Endoscopic Sealing of Infected Bronchus Stump Fistulae with Fibrin Following Lung Resections. *Experimental and Clinical Experience. Surg Endosc* 1: 99–102
38. Wahler TH, Haverich A (1986) Die Fibrinklebung und der Fibrinkleberantibiotikumverbund in der Herz- und Gefäßchirurgie. In: Reifferscheid M (Hrsg) *Neue Techniken in der operativen Medizin*. Springer, Berlin Heidelberg, S 79–82
39. Wieding JU, Merten HA, Köstering H (1987) Applikation von Fibrinogen und Fibrin bei Störungen der primären Wundheilung. *Med Welt* 38: 581–587
40. Wullstein HL, Wullstein SR, Köster K, Heide J (1981) Human Biologic Tissue Adhesive and Ceramics in Surgical Reconstruction. In: *Plastic and Reconstructive Surgery of the Head and Neck. The International Symposium*, Vol 2. Rehabilitative Surgery 2. Grune and Stratton, New York, pp 354–356
41. Zilch H, Lambiris E (1986) The Sustained Release of Cefotaxim from a Fibrin-Cefotaxim Compound in Treatment of Osteitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 106: 36–41
42. Zöllner C, Beck C, Heimke G (1983) Resorbierbare, poröse Trikalziumphosphat-Keramik in der Mittelohrchirurgie. Erste klinische Ergebnisse. *Laryng Rhinol Otol* 62: 270–275

Anschrift der Verfasser:
 Dr. Ch. Wirth
 Im Breitspiel 13
 D-69126 Heidelberg

Tierexperimentelle Erprobung eines formaldehydfreien Kollagenklebstoffes

J. Ennker¹, I. C. Ennker¹, S. Dörge¹, T. Wiese¹, H. Hausmann¹, H. A. Schoon², M. Rimpler³, R. Hetzer¹

¹ Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin

² Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover

³ Institut für Medizinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Einleitung

Während der Einsatz von Klebstoffen zur Wundheilung ein jahrtausendealtes Therapieprinzip darstellt, wurde erst Anfang des 20. Jahrhunderts die hämostatische Wirkungsweise des Fibrins, Grundlage heutiger Fibrinklebungen, in der neueren Literatur beschrieben (2).

Im Jahre 1931 berichtete Hedri erstmals über eine Osteosynthese mittels eines Proteingemisches, das aus dem Kollagen von Knochen und Bindegewebe hergestellt wurde (19). Obwohl das Interesse an Klebungen in der Medizin niemals nachließ, wurden erst 1959 im Rahmen photochemischer Untersuchungen an disubstituierten Ethen-Derivaten die Alkyl-2-Cyanoacrylate als neue Klebstoffgruppe entdeckt (8). Anfang der 70er Jahre wurden solche Cyanoacrylatkleber häufiger klinisch eingesetzt (4). Leider verfügen diese Verbindungen nur über eine hohe Klebfestigkeit, nicht jedoch über eine ausreichende Biokompatibilität. Da sie außerdem nur mangelhaft resorbierbar sind, wurde ihr klinischer Einsatz inzwischen weitestgehend wieder aufgegeben.

Mitte der 60er Jahre wurde dann in Kooperation mit der Abteilung für Polymerforschung des Battelle Memorial Institute im National Heart Institute in den USA ein neuer Gewebeklebstoff entwickelt: Gelatine-Resorzin-Formaldehyd (GRF), (5–7). Er entsteht dadurch, daß sich das Resorzin in einer Kondensationsreaktion mit Formaldehyd zu langkettigen Makromolekülen verbindet, die im weiteren Reaktionsverlauf quervernetzen und damit wasserunlöslich werden. Die Gelatine wird in den entstehenden Kunststoff eingebaut. Der GRF-Klebstoff wurde Ende der 70er Jahre erstmals in Frankreich aufgrund seiner gewebeverfestigenden Eigenschaften zur Behandlung von Aortendissektionen eingesetzt (16). Wenngleich die Autoren nach ihrer Erfahrung noch keinen Fall toxischer Manifestation kennen (1), so bleibt doch – durch die Formaldehydkomponente bedingt – eine fragliche Toxizität und Kanzerogenität zu bedenken.

Die Eigenschaften des weiterhin derzeit in der Chirurgie breit eingesetzten Fibrinklebers sind hinlänglich bekannt und akzeptiert (3). Der Fibrinkleber zeichnet sich durch hervorragende biologische Verträglichkeit und rasche Resorption aus; weniger günstig ist jedoch die geringe Klebfestigkeit, die die Anwendungsmöglichkeiten deutlich begrenzt.

Es war daher wünschenswert, einen Kleber mit verbesserter Klebfestigkeit und günstigerer Biokompatibilität zu entwickeln. Das gelang an der Medizinischen

Hochschule Hannover, wo in einem interdisziplinären Arbeitskreis von Giebel und Rimpler (13) die experimentellen Grundlagen für die Weiterentwicklung eines Gelatine-Resorzin-Klebstoffes erarbeitet wurden, indem die Formaldehydkomponente durch andere aliphatische Dialdehyde ersetzt wurde (Abb. 1). Auch wenn damit unter bestimmten Bedingungen eine Verminderung der Klebefestigkeit hingenommen werden mußte, hat sich dieses Klebsystem inzwischen bewährt. Es handelt sich hierbei um einen Zweikomponentenklebstoff, der zunächst zur Verklebung osteochondraler Fragmente eingesetzt wurde (14). Die erste Komponente besteht, wie

GR-DIAL (Gewichtsanteile)		Komponente I		GRF (Gewichtsanteile)	
9		Gelatine		15	
3		Resorcin		5	
8		dest. Wasser		20	

Komponente II			
Pentandial	25%	Formaldehyd	18,5%
Ethandial	40%	Glutaraldehyd	25,0%

Anmerkung: Pentandial ist die IUPAC-Bezeichnung für Glutardialdehyd, Ethandial die für Glyoxal

Abb. 1. Zusammensetzung des GR-DIAL-Klebsystems bzw. des GRF-Klebstoffs

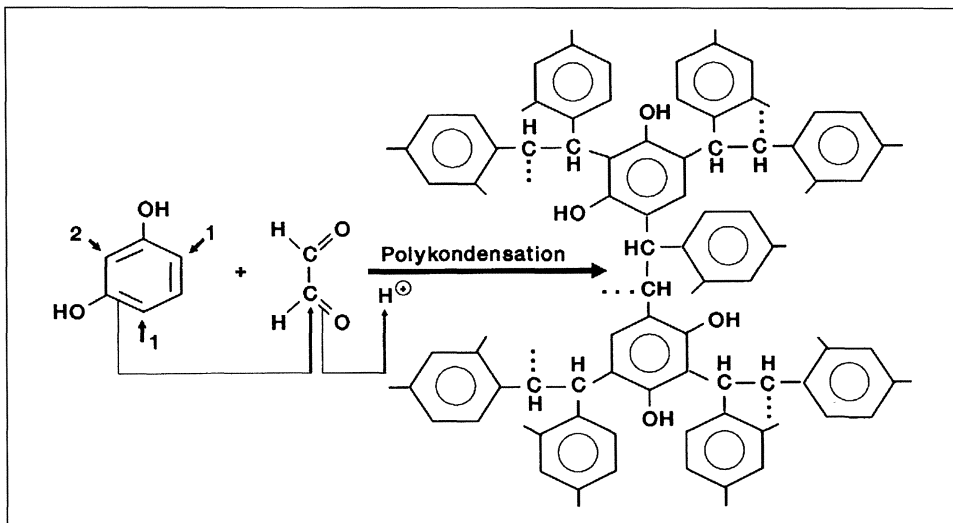


Abb. 2. Reaktionsmechanismus der Resorzin-Ethandial-Polykondensation

bei dem GRF-Klebstoff, aus einem bestimmten Gelatine-Resorzin-Kondensat von honigartiger Viskosität und Farbe. Die zweite, ein geeigneter Dialdehyd bzw. ein Dialdehydgemisch, liegt als wäßrige Lösung vor. Aufgrund seines toxischen Potentials (21) fand der einfachste Aldehyd, das Formaldehyd, keine Berücksichtigung mehr. Chemisch handelt es sich um eine Reaktion von Resorzin mit Dialdehyden in einem leicht sauren Milieu (Abb. 2).

Während bei industriell verwendeten Klebstoffen eine hohe Klebefestigkeit und die problemlose Handhabung vorrangig sind, müssen an Klebstoffe, die im lebenden Organismus eingesetzt werden sollen, zusätzliche Anforderungen gestellt werden (Tabelle 1). Hier sind im wesentlichen die gute Klebefestigkeit im feuchten Milieu, eine adäquate Biokompatibilität und die Resorbierbarkeit zu nennen. Einen idealen biologischen Klebstoff, quasi einen Alleskleber, im lebenden Organismus kann es jedoch nicht geben, denn dieser müßte über zu viele Eigenschaften verfügen, die sich teils gegenseitig ausschließen würden.

Tabelle 1. Anforderungen an Klebstoffe

-
- einfache Handhabung
 - Sterilisierbarkeit
 - adäquate Viskosität
 - niedrige Wärmeentwicklung
 - geringe Volumenänderung
 - kurze Abbindezeit
 - feste Haftung
 - geringe lokale Toxizität
 - keine systemische Toxizität
 - Biokompatibilität
 - angemessene Halbwertszeit
-

Ausgedehnte In-vitro-Untersuchungen anhand von isolierten dissezierten Aortensegmenten des Schweines bzw. Lungengewebe hatten ergeben, daß eine Erhöhung des Ethandial-Anteils zu einer Abnahme der Klebefestigkeit sowie einer Verlängerung der Abbindezeit führte (12). Vergleichsklebung mit Fibrinkleber und GRF-Kleber zeigten, daß die Klebefestigkeit des GR-DIAL-Klebesystems in verschiedenen Mischungsverhältnissen die des Fibrinklebers jeweils um ein Mehrfaches übertraf. In der Variante mit dem höchsten Mischungsverhältnis von Pentandial zu Ethandial erreichte das GR-DIAL-Klebsystem die Werte der Zugfestigkeit des GRF-Klebers.

Hinsichtlich der Aspekte Anpreßdruck, Oberflächenbeschaffenheit und Abbindezeit kann folgendes festgehalten werden:

Anpreßdruck

Eine Druckanwendung während der Abbindezeit des Klebstoffes ist aus verschiedenen Gründen sinnvoll (17):

- zum Erhalt einer verbesserten Adhäsion zwischen dem Klebstoff und dem zu fügenden Gewebe;
- zur Erhöhung der Festigkeit der Klebung: Da durch die Druckanwendung der Klebstoff größere Anteile der wahren Oberfläche erreicht, wird die wirksame Oberfläche vergrößert;

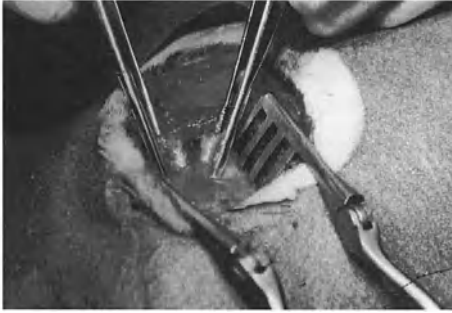


Abb. 3a. 1 cm lange Inzision des Lungenparenchyms.

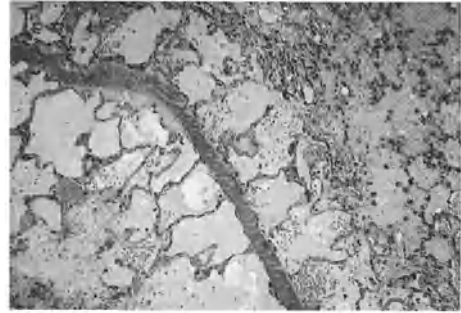


Abb. 3b. Histologie 2 Tage postoperativ: Schmale Klebefuge mit gut adaptierten Wundrändern



Abb. 3c. Geklebte Lunge zwei Wochen postoperativ

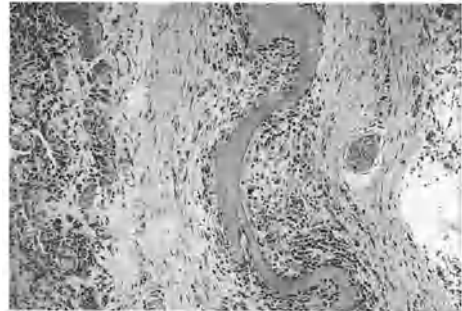


Abb. 3d. Histologie 2 Wochen postoperativ: Desintegration des Klebstoffes durch Ausbildung eines fibroangioplastischen Granulationsgewebes, ausstrahlend in subpleurale Interlobularsepten hinein; einzelne Riesenzellen. H-E-Färbung, Gerätevergrößerung 70fach



Abb. 3e. Geklebte Lunge 4 Wochen postoperativ

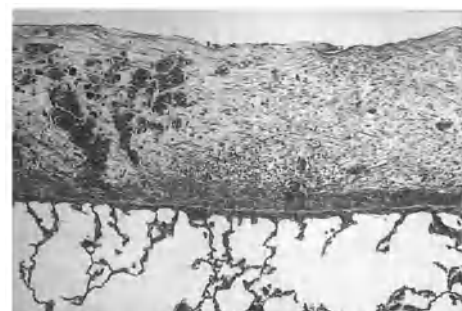


Abb. 3f. Histologie 4 Wochen postoperativ: Vollständiger Abbau des Klebstoffes im Bereich der Pleura pulmonalis, Nachweis eines mäßig gefäßreichen Granulationsgewebes. Azanfärbung, Gerätevergrößerung 70fach

- zur Fixierung des zu klebenden Gewebes, um ein Abgleiten des Gewebes vor Aushärtung, z. B. bei schräger Klebefuge, zu verhindern;
- zum Erreichen einer gleichmäßigen Klebschichtdicke.

Messungen der Zugscherfestigkeit mit und ohne Anpreßdruck geklebter Aorten-segmente zeigten signifikant höhere Werte, die bis zur Verdoppelung reichten, für mit Druck geklebte Proben. Hieraus ergibt sich die Bedeutung des Anpreßdruckes für die getesteten Klebstoffe Fibrin, GR-DIAL sowie GRF.

Oberflächenbeschaffenheit

Ebenfalls von Bedeutung für die Klebung ist die Beschaffenheit der Oberfläche. So ist wesentlich, ob diese vor der Klebung trocken oder feucht ist. Für die getesteten Klebstoffe wurde eine deutlich stärkere Zugscherfestigkeit gemessen, wenn der Untergrund trocken war.

Abbindezeit

Für eine optimale Klebung ist eine ausreichende Reaktionsdauer Voraussetzung. Bei konstanter Temperatur während der Aushärtung ist die Abbindezeit von den Konzentrationsverhältnissen der an der Reaktion beteiligten Klebekomponenten abhängig. Mit zunehmender Reaktionszeit verringert sich die pro Zeiteinheit gebildete Menge an Molekülbindungen (17). Für das GR-DIAL-Klebsystem gilt, daß die Abbindezeit durch Erhöhung des Ethandial-Anteils verlängert wird. Bei einem Mischungsverhältnis von Pentandial zu Ethandial von 4 : 1, welches durch hohe Klebefestigkeit gekennzeichnet ist, liegt die Abbindezeit im klinisch akzeptablen Rahmen von 1 min. Eine Verdopplung der Abbindezeit auf 2 min ergab eine nur insignifikante Verbesserung der Zugscherfestigkeit.

Anhand der In-vitro-Versuche konnten somit eindeutige Aussagen hinsichtlich der Klebstoffzusammensetzung sowie des Anpreßdruckes getroffen werden. Nachdem tierexperimentelle Klebungen osteochondraler Frakturen (14) sowie von Verletzungen der Milz (15) bereits eine gute Klebefestigkeit, Biokompatibilität und Resorption des GR-DIAL-Klebsystems gezeigt hatten, galt es zu erproben, inwieweit dieses auch in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie eingesetzt werden kann, und ob es den Anforderungen, die an medizinisch einsetzbare Klebstoffe gestellt werden – wie Biokompatibilität, keine systemische Toxizität, kurze Abbindezeit etc. – genügen kann.

In-vivo-Testung

Zu diesem Zweck wurden Klebungen an der Kaninchenlunge durchgeführt¹ (11). Nach Intubation über einen mittels Tracheotomie vorgeschobenen Führungsdraht und lateraler Thorakotomie wurde eine 1 cm lange Inzision des Lungenparenchyms

¹ Genehmigung zur Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren 505-42502-87/128 des Veterinär-amtes der Bezirksregierung Hannover vom 15. 1. 1988

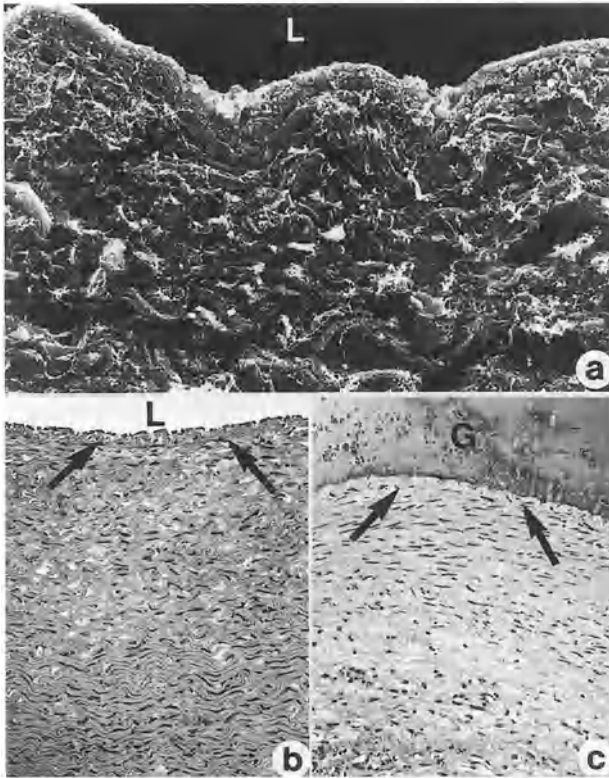


Abb. 4a, b. Aorta eines Kontrolltieres: Wellenförmige Konfiguration der Faserelemente in der Tunica media (*L* Gefäßlumen, *Pfeile* Membrana elastica interna): **a** REM, Gerätevergrößerung 1000 \times , **b** H.-E.-Färbung, Gerätevergrößerung 120 \times ; **c** 2 Tage post operationem: Wellenförmige Textur der Membrana elastica interna, Verquellung und Streckung kollagener und elastischer Fasern der Tunica media (*G* Kleber, *Pfeile* Membrana elastica interna). H.-E.-Färbung, Gerätevergrößerung 120 \times

gesetzt. Es wurden Versuchsgruppen von jeweils sechs Tieren nach zwei Tagen, nach einer, nach zwei und vier Wochen postoperativ einer makroskopischen und histologischen Begutachtung der Klebfuge zugeführt. Während es mit dem Fibrinkleber nicht möglich war, das inzidierte Lungenparenchym zu versiegeln, gelang dies mit dem GR-DIAL-Klebsystem problemlos. Es kam zu einer guten Adaptation der Wundränder; die histologische Begutachtung der nach den definierten Intervallen entnommenen Lunge (Abb. 3) zeigte, daß der eingebrachte Kleber nach zwei Wochen partiell, nach vier Wochen vollständig resorbiert war.

Histologische Untersuchungen zur Wirkung von GRF auf die Aortenwand liegen nur anhand von Einzelbeobachtungen bei später verstorbenen Patienten mit GRF-behandelter akuter Aortendissektion vor. Daher sollte die Wirkung von GRF wie auch von GR-DIAL auf Aortengewebe anhand einer tierexperimentellen Studie gezielt überprüft werden² (10). Zu diesem Zweck wurde die einfachste hierfür aussagefähige Versuchsanordnung, die Verklebung der infrarenalen Aorta des Schweines um eine implantierte Prothese, gewählt. Diese Wahl geschah insbesondere auch unter Berücksichtigung der Tierschutzbestimmungen. So wäre ein operativer Ersatz

² Genehmigung zur Vornahme von Versuchen an lebenden Wirbeltieren. Geschäftszeichen IV A 4/5-1591 vom 26. 3. 1991 der Senatsverwaltung für Gesundheit des Senats von Berlin, Abteilung IV

im Bereich der Aorta descendens mit einem erhöhten perioperativen Risiko im Hinblick auf eine Paraplegie bzw. deutlich höherer Schmerzbelastung des Versuchstieres einhergegangen. Als Versuchstier wurde das deutsche Hausschwein gewählt.

Die Tiere wurden in vier verschiedene Gruppen eingeordnet: In den Gruppen I und II (je fünf Versuchstiere) wurde GR-DIAL-Kleber für die Versiegelung der Aortenwand um die implantierte Prothese eingesetzt. Die Tiere wurden eine Woche (Gruppe I) bzw. vier Wochen (Gruppe II) postoperativ getötet und das operierte Aortensegment anschließend zur histologischen Aufarbeitung entnommen. In den Gruppen III und IV, mit ebenfalls jeweils fünf Versuchstieren, wurde der GRF-

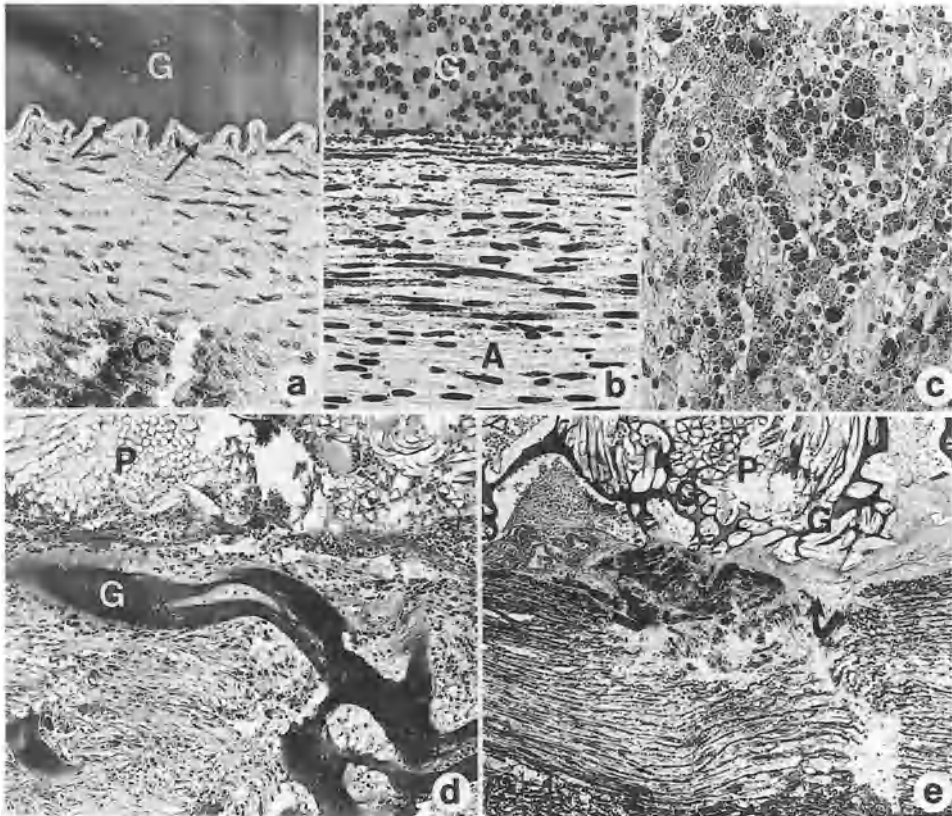


Abb. 5a. 1 Woche post operationem: gute Adaptation (*Pfeil*) der Klebränder, Endothel nicht mehr nachweisbar, subintimales Mediagewebe leicht verquollen mit plaqueartigen Kalkablagerungen (*C*), (*G* Kleber); Azan-Färbung, Gerätevergrößerung 300 ×
b. 1 Woche post operationem: ausgedehnte Verkalkungen der Aortenwand (*A*) sowohl nukleär als auch zytoplasmatisch; zudem fokale Kalkniederschläge im Bereich des Klebers (*G*); von Kossa-Färbung, 300 ×
c. 1 Woche post operationem: zahlreiche Siderozyten infolge des Abbaus des operationsbedingten Hämatoms durch Makrophagen; Turnbull-blau-Färbung, Gerätevergrößerung 300 ×
d. 1 Woche post operationem: Desintegration des hyalinen Klebers (*G*) durch einsprossendes fibroangioblastisches Granulationsgewebe (*p* Prothese); H.-E.-Färbung, Gerätevergrößerung 120 ×
e. 1 Woche post operationem: im Bereich eines während der Operation entstandenen Defektes der Intima in Richtung Klebfuge (*Pfeile*) sprossendes fibroangioblastisches Granulationsgewebe (*G* Klebmaterial innerhalb der Prothese *P*); van Gieson-Elastica-Färbung, Gerätevergrößerung 120 ×

Gewebekleber verwendet. Als Frühversuch wurde jeweils ein Versuchstier mit GRF- bzw. GR-DIAL-Klebung am zweiten postoperativen Tag euthanasiert. Das Körpergewicht der Tiere betrug zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 37,8 kg (26–48,5 kg). Zusätzlich wurden als Kontrolle die Aortensegmente von fünf klinisch gesunden Schlachtschweinen vergleichbarer Gewichtsklasse ausgewertet (Abb. 4a, b). Die Gewinnung des Probenmaterials für Licht-, Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie erfolgte unmittelbar post mortem durch In-toto-Exzision des chirurgisch versorgten Segmentes der Aorta abdominalis einschließlich des periarteriellen Bindegewebes sowie der Lymphonodi aortici.

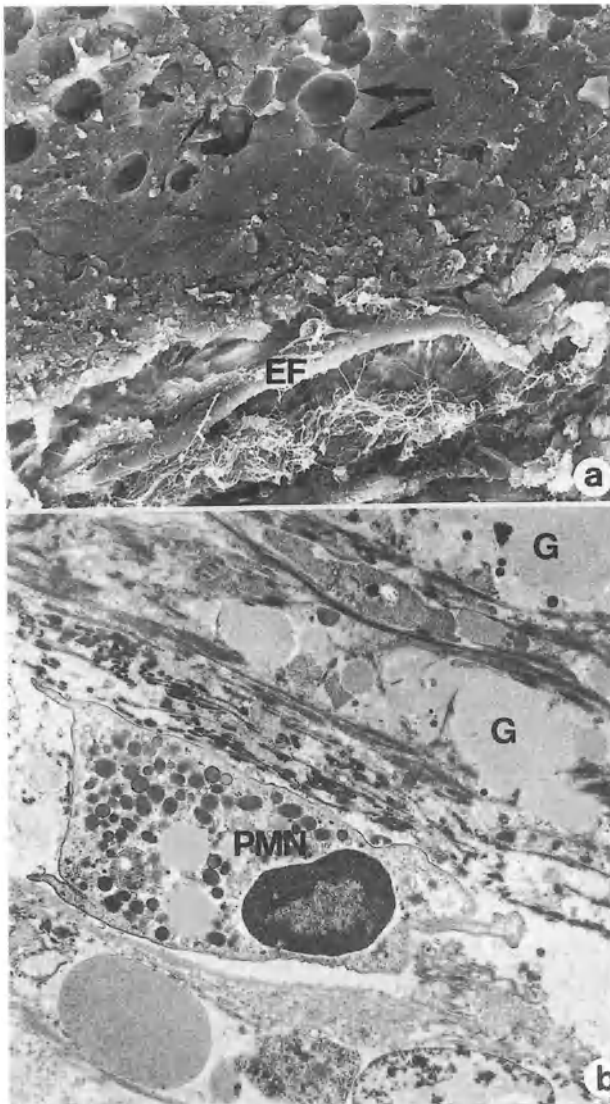


Abb. 6a. 1 Woche post operationem: gute Adaptation der Kleberänder; In das Klebematerial eingelagerte Blutzellen bzw. deren Abdrücke (*Pfeile*); auffällige Verquellung der Membrana elastica interna und der subintimalen Bindegewebsschichten; REM, Gerätevergrößerung 2000 ×

b. 1 Woche post operationem: degenerierte Intima: Zell- und Fasertrümmer sowie Fibrin liegen in unmittelbarer Nachbarschaft des Klebers (*G*); phagozytierte Kleberbestandteile innerhalb eines neutrophilen Granulozyten (*PMN*); TEM, Gerätevergrößerung 8000 ×

Die Auswertung des Frühversuches zeigte, daß in allen Lokalisationen eine stabile Fixierung des Implantates mit guter Adaptation der Klebeflächen vorlag (Abb. 4c, 5a). Die Adhäsion wurde durch einen annähernd kontinuierlichen Kontakt des Klebers zum Aortenendothel gewährleistet sowie durch eine partielle Diffusion desselben in das Fasergeflecht der Prothese hinein. Die Kontinuität des Endothelverbandes in der Aorta erschien großflächig aufgehoben und desintegriert, partiell unter Fragmentation der Membrana elastica interna mit Nachweis von fein verteilter, tropfenförmiger, intramuraler Klebstoffeinlagerung. Die Tunica media wies eine Hyalinisierung, Verquellung und Ödematisierung aller Strukturelemente auf (siehe Abb. 4c).

Die Begutachtung des entnommenen Materials nach einer Woche zeigte weiterhin eine gute Adaptation der Klebränder. Innerhalb des sich hyalin darstellenden Klebers waren bereits lichtmikroskopisch anhand einer Übersichtsfärbung erkennbare und in Spezialfärbungen selektiv angefärbte Kalkpräzipitate nachweisbar (Abb. 5b). Sie stellten sich transmissions-elektronenmikroskopisch als fokal aggregierte, nadelartig strukturierte, elektronendichte Einlagerungen dar. Ein kontinuierliches Aortenendothel war nicht mehr nachweisbar (Abb. 6a). Die Media erschien hochgradig feinstaubig bis plaqueartig, teils zirkulär, die gesamten Wandstrukturen erfassend, dystrophisch verkalkt. Die bindegewebigen und muskulären Strukturelemente der Aortenwand erschienen nunmehr verdichtet, die Wandstärke war demzufolge verringert. Elektronenmikroskopisch waren die Kollagenfasern sowie die glatten Muskelfasern einschließlich des Zytoplasmas kondensiert mit zahlreichen pyknotischen Zellkernen. Eingewanderte Makrophagen und neutrophile Granulozyten (Abb. 6b) phagozytierten Zelldetritus, Erythrozyten, Kalk und intramural Plasmaextravasate. Ausgehend von der Intima ließen sich Frühstadien eines fibroangioblastischen Granulationsgewebes nachweisen, das in die der Aortenwand anliegende Klebefuge einsproß und zwar unter partieller Desintegration des hyalinen Klebstoffes infolge von Phagozytose durch Makrophagen (Abb. 5d, e, 6b).

Vier Wochen postoperativ waren alle Implantate weiterhin stabil fixiert (Abb. 7a, 8a). Die Klebefuge erschien durch eingesproßtes faser- und gefäßreiches Granula-

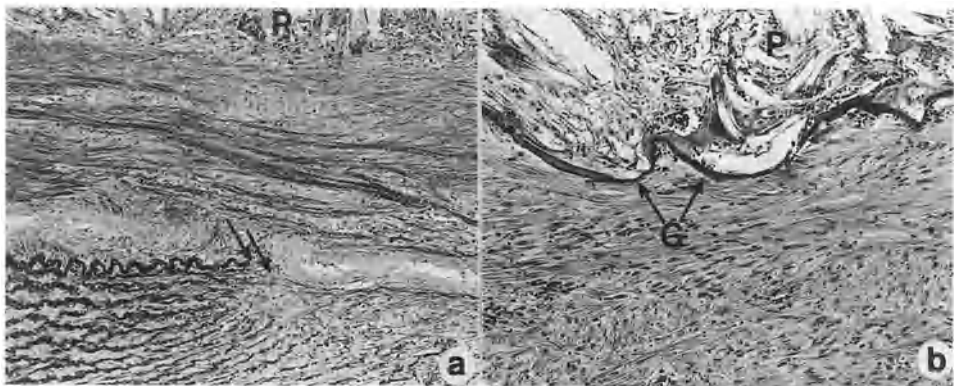


Abb. 7a. 4 Wochen post operationem: Prothese (P) stabil fixiert durch ein von einem Defekt der Membrana elastica interna (Pfeile) ausgehenden faserreichen Granulationsgewebe, Kleber nicht mehr nachweisbar; van Gieson-Elastica-Färbung, Gerätevergrößerung 120 ×

b. 4 Wochen post operationem: gerichtetes, teils in sich verflochtenes faserreiches Granulationsgewebe gewährleistet eine stabile Fixierung der Prothese (P), Restkleber (G-Pfeile) noch nachweisbar; partielle Durchbauung der Prothese durch lockeres Granulationsgewebe; Azan-Färbung, Gerätevergrößerung 120 ×

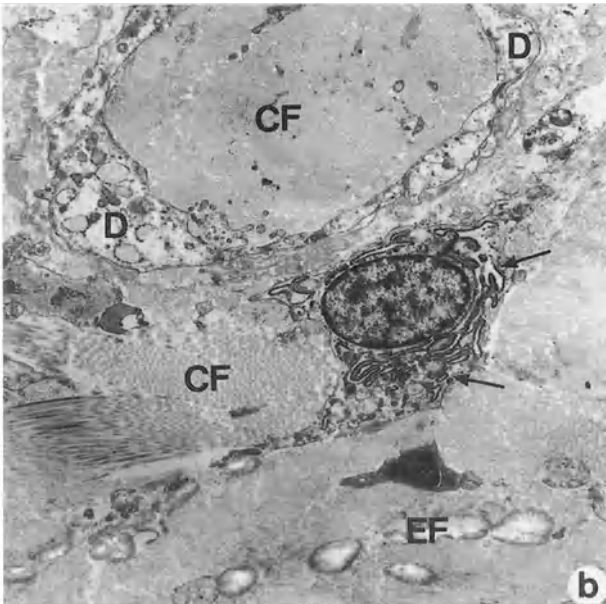
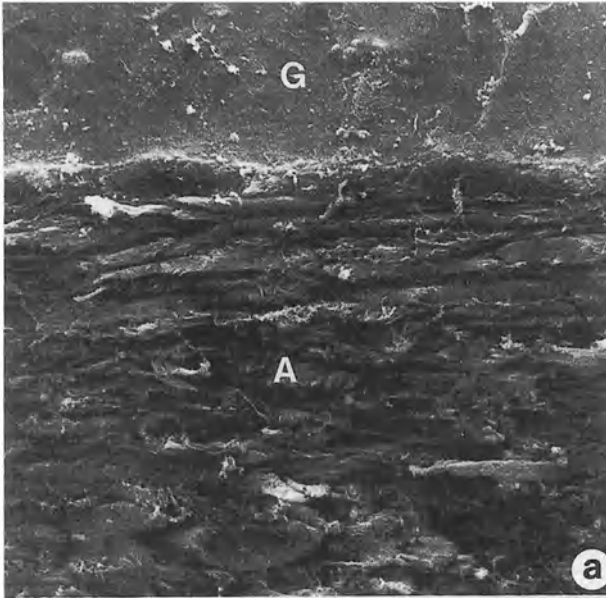


Abb. 8a. 4 Wochen post operationem: Kleberrest (*G*) stabil mit der Aortenwand (*A*) verbunden, Tunica media mit gleich- und regelmäßiger Anordnung der Zell- und Faserelemente; REM, Gerätevergrößerung 2000 ×

b. 4 Wochen post operationem: neben Resten degenerierter Zellen (*D*) regelmäßige Anordnung unterschiedlich dicker, neugebildeter Kollagenfaserbündel (*CF*), dazwischen einzelne elastische Fasern (*EF*) und ein Fibroblast mit dilatierendem endoplasmatischem Retikulum (*Pfeile*); TEM, Gerätevergrößerung 4000 ×

tionsgewebe partiell organisiert unter weitgehender Desintegration und Resorption des Klebermaterials (Abb. 7a), das sich in einzelnen Arealen noch in Form hyaliner Plaques auf der ursprünglichen Aortenwand bzw. innerhalb des Fasergeflechtes der Prothesen nachweisen ließ (Abb. 7b). Letzteres war annähernd vollständig organisiert und luminal durch ein weitgehend endothelialisiertes, unterschiedlich gefäßreiches Granulationsgewebe ausgekleidet. Die schmale Aortenmedia war großflächig,

plaqueartig dystrophisch verkalkt und vollständig durch ein chronisches Granulationsgewebe organisiert, das das periaortale Binde- und Fettgewebe miteinbezog (Abb. 8b). Neutrophile Granulozyten und Makrophagen traten lediglich noch sporadisch neben fokalen Siderozytenakkumulationen auf. Die Lymphonodi aortici zeigten nach wie vor das Bild einer deutlichen Aktivierung mit zahlreichen, teils hyperplastischen Sekundärfollikeln.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß es durch den Einsatz von GR-DIAL- bzw. GRF-Klebstoff zu einem problemlosen Heilungsverlauf ohne morphologisch eindeutige Unterschiede bzw. Abhängigkeiten vom verwendeten Kleber kam. Der klinisch beobachtete Gerbeffekt dürfte in erster Linie, wie die elektronenmikroskopischen Untersuchungen verdeutlichten, auf eine Desintegration der Fasertextur – die Kollagenfasern sowie die glatte Muskulatur betreffend – in Wechselwirkung mit Alterationen der proteoglykanhaltigen Grundsubstanz in der Aortenwand zurückzuführen sein.

Schlussfolgerung

Das Gelatine-Resorzin-Pentandial/Ethandial-Klebsystem verfügt über eine deutlich höhere Klebefähigkeit als der Fibrinkleber. Da eine Kühlung nicht notwendig ist, ist die Handhabung aufgrund der Beständigkeit der Klebstoffkomponente vereinfacht. Es entstehen nur geringe Lager- und Transportkosten. Aufgrund des langen Verbleibens und der anschließend vollständigen Resorption des Klebstoffes empfiehlt sich das GR-DIAL-Klebsystem auch für eine Inkubation mit Antibiotikum, wie dies bereits für den Fibrinkleber gezeigt werden konnte (9, 18), wobei die antibiotische Wirkung am Ort zusammen mit der Abbaizeit gegenüber dem Fibrinkleber dann verlängert sein dürfte.

Nachdem die bereits durchgeführten In-vitro-Testversuche eine gute Klebefestigkeit des GR-DIAL-Klebsystems aufgezeigt hatten, konnte auch anhand der durchgeführten Tierversuche die Einsatzfähigkeit des GR-DIAL-Klebsystems nachgewiesen werden. Aufgrund günstiger Biokompatibilität und geringerer Toxizität im Vergleich zum GRF-Kleber bei nahezu identischen Klebeeigenschaften empfahl sich das GR-DIAL-Klebsystem daher für eine klinische Erprobung bei der Behandlung akuter Aortendissektionen. Auch in der klinischen Situation führte der Einsatz des GR-DIAL-Klebsystems zu einer signifikanten Gewebeverstärkung der verklebten dissezierten Aortenwand, so daß Blutungsprobleme im Anastomosenbereich bei adäquater Technik vermieden werden konnten. Zusätzlich war es möglich, mit dem Klebstoff eine Rekonstruktion im Aortenwurzelbereich durchzuführen, was zu einer Kompetenz zuvor insuffizienter Aortenklappen führte. Postoperative Kontrollen mittels transösophagealer Echokardiographie bzw. Kernspintomographie dokumentierten ein adäquates Ergebnis im Operationsgebiet. Aufgrund der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen und der ersten klinischen Ergebnisse kann das GR-DIAL-Klebsystem daher für die Behandlung von akuten Aortendissektionen empfohlen werden.

Literatur

1. Bachet J (1988) Pers. Mitteilung
2. Bergel S (1909) Über die Wirkung des Fibrins. Dtsch Med Wochenschr 35: 663–65
3. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W (1982) Fibrinadhesive: An important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. Thoracic Cardiovasc Surg 84: 548–53
4. Braunwald NS, Awe WC (1962) Control of hemorrhage from the heart and aorta utilizing a plastic adhesive. Surgeon 51: 786–92
5. Braunwald NS, Gay W, Tatoes CJ (1966) Evaluation of crosslinked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent. An experimental study. Surgeon 59: 1034–30
6. Braunwald NS, Tatoes CJ (1965) Use of cross-linked gelatin tissue adhesive to control hemorrhaging from liver and kidney. Surg Forum 16: 345–346
7. Cooper QW, Falb RD (1968) Surgical adhesives. Ann NY Acad Sci 146: 214–224
8. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicher Th (1959) Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. J Soc Plast Engrs 15: 413
9. Deyerling W, Haverich A, Potel J, Hetzer R (1984) A Suspension of fibrin glue and antibiotics for local treatment of mycotic aneurysms in endocarditis – An experimental study. J Thorac Cardiovasc Surg 32: 369–372
10. Ennker J, Dörge S, Schoon H, Rimpler M, Hetzer R (1992) Histopathological evaluation of gelatine resorcin glue with formaldehyd versus gelatine resorcin glue without formaldehyd in a porcine model. Proc. IX Congress of the M. E. DeBakey International Surgical Society, Frankfurt/Main, June 10–13, Abstract volume 13
11. Ennker J, Ennker IC, Schoon HA, Rimpler M, Hetzer RR (1991) Application of a collagen glue for experimental lung glueing. Proc. Vth Annual Meeting European Association for Cardiothoracic Surgery, London 22.–25. Sept. Abstract volume: 238
12. Ennker J, Ennker IC, v Unger M, Schoon HA, Leuschner J, Rimpler M, Hetzer R (1993) Experimentelle Testung eines formaldehydfreien Kollagenklebstoffes. Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir. 7: 39–46
13. Giebel G (1983) Klebungen am Skelettsystem. Eine experimentelle Untersuchung. Med. Habilitationsschrift, Medizinische Hochschule Hannover
14. Giebel G, Rimpler M, Borchers L (1982) Klebfestigkeitsuntersuchungen am Knochen. Zbl Chirurgie 107: 1381–87
15. Giebel G, Rimpler M, Schoon HA, Sandor C (1990) Experimental glueing of injured spleen by collagen glue. Clin Mat 5: 259–63
16. Guilmet O, Bachet J, Goudot B, Laurian C, Gigou F, Bical O, Barbegelatta M (1979) Use of biological glue in acute aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg 77: 516–21
17. Habenicht G (1990) Kleber, Grundlagen, Technologie, Anwendung, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 117–118
18. Haverich A, Hirt S, Karck M, Siclari F, Wahlig H (1991) Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to dacron prostheses. J Vasc Surg 15: 187–93
19. Hedri A (1931) Ein neues Prinzip der Osteosynthese. Arch Klin Chir 167: 145–46
20. Laubert A (1990) Gewebeklebung in der operativen Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde – eine experimentelle Studie. Habilitationsschrift, Medizinische Hochschule Hannover
21. Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer 1987: Formaldehyd. Deutsches Ärzteblatt 84: 3041–48

Für die Verfasser:

Dr. med. J. Ennker

Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Deutsches Herzzentrum Berlin

Augustenburger Platz 1

D–13353 Berlin

Fibrinkleberanwendung bei der chirurgischen Therapie der koronaren Herzerkrankung

D. Hammel, M. Weyand, H. H. Scheld

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Scheld)

Einleitung

„Speziell für die Koronarchirurgie gilt, daß es keinen Ersatz für die exakte chirurgische Technik gibt und oft eine heiße Kochsalzkompressen den gleichen Zweck wie Fibrinkleber für die Blutstillung erfüllt.“ – Diese Aussage, die sicherlich nicht falsch ist, muß jedoch relativiert werden.

Zur objektiveren Beurteilung des Fibrinklebers müssen folgende Fragen geklärt werden:

- Wie wirksam ist die Klebung?
- Welche Nebenwirkungen sind zu verzeichnen?
- Wie verfügbar ist der Kleber?

Die Wirksamkeit wird sich in der Koronarchirurgie an der Persistenz bzw. Nichtpersistenz der Blutung messen lassen. Hier ist also eine eindeutige Bewertung möglich. Zu ähnlich klaren Aussagen wird man auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen kommen, zumal sich die Substanz fast ein Jahrzehnt in der breiten klinischen Anwendung befindet. Bezüglich der Verfügbarkeit wird man heutzutage, da die pharmazeutisch-technische Fertigung des Klebers das Bereitstellungsproblem gelöst hat, das Augenmerk ganz auf die Kosten-Nutzen-Relation richten müssen.

Methoden der Blutstillung

Grundsätzlich bleibt, wenn es um Anastomosen geht, die chirurgische Naht der „Goldstandard“ zur Blutstillung. Auch der Wert der Hochfrequenzkoagulation im Bereich der Gewebspräparation ist unumstritten. Unter systemischen Hämostyptika sind in erster Linie die Proteinaseinhibitoren zu nennen. Die Bedeutung einer hochdosierten Aprotiningabe dürfte zumindest für Reoperationen in diesem Zusammenhang ohne Zweifel sein. In der Münsteraner Klinik wird Aprotinin bei allen Eingriffen mit der Herz-Lungen-Maschine – und zwar unter dem Eindruck eines deutlich verminderten Drainageblutverlustes – eingesetzt. Was den Wert anderer Substanzen wie Epsilon-Aminocapronsäure und Desmopressin betrifft, so liegen für die Koronarchirurgie hier bisher keine Befunde vor. Auch gentechnisch hergestellte Heparinanaloga können noch nicht beurteilt werden.

Die lokalen Hämostyptika stellen ein breites Spektrum dar (Tabelle 1):

- Der bereits Mitte der vierziger Jahre verfügbare *Gelatineschwamm* wirkte durch seine extreme Saugfähigkeit über einen Tamponadeeffekt.
- *Oxydierte Zellulose* bewirkt eine Blutstillung über chemische und mechanische Effekte. Durch Oxydation hat die Zellulose einen niedrigen pH-Wert und ist

Tabelle 1. Lokale Hämostyptika

- Gelatineschwamm
 - oxidierte Zellulose
 - Kollagenschwamm
 - bovines Thrombin
 - Fibrinkleber
-

lokal als milde Säure wirksam. Beim Kontakt mit Blut entsteht Hämatin. Die hämostyptische Eigenschaft beruht auf einem Tamponadeeffekt und einer Plättchenaktivierung über den Hämatinkontakt. Jedoch war die Fremdkörperreaktion mit resultierender Fibrosierung und Einengung von Gefäßtransplantaten ein entscheidender Nachteil dieser Substanz für die Koronarchirurgie.

- Das *Kollagenvlies* ist tierischen Ursprungs. Es wirkt als starker Thrombozytenaktivator und dient gleichzeitig zur lokalen Fixierung der Plättchen. Die Wirksamkeit ist somit bei Thrombozytopenie eingeschränkt.
- Lokal appliziertes *bovines Thrombin* führt zusammen mit dem in der Wunde vorhandenen Fibrinogen unter Umgehung der Gerinnungskaskade zur Gerinnungselbstbildung und hat speziell unter Heparinisierung positive Effekte. Die Wirksamkeit ist allerdings bei Fibrinogenspiegeln unter 50 mg/dl deutlich eingeschränkt.
- Die Wirkung von *Fibrinkleber* beruht auf einer Nachahmung der Endphase der plasmatischen Gerinnung. Der Zusatz eines Proteinaseinhibitors (Aprotinin) verhindert die frühzeitige Fibrinolyse (15).

Anforderungen an Gewebekleber

Im Hinblick auf die theoretischen Forderungen, die an einen Gewebekleber zu stellen sind, spielt sicherlich der *Ersatz von Nahtmaterial* im Rahmen der Herzchirurgie eine nur untergeordnete Rolle. Gleiches gilt für den *Wundverschluss*. Hingegen sollte er bei *flächenhaften Blutungen* wirken, da solche gerade am Herzen nicht durch Naht zu stillen sind. *Immunologische Verträglichkeiten* und *Ausbleiben einer überschießenden Fremdkörperreaktion* konnte für die Verwendung von autologem Fibrinkleber von vielen Arbeitsgruppen (14) nachgewiesen werden.

Infektionsübertragung

Eiweißprodukte, die aus gepooltem menschlichen Plasma hergestellt werden, bergen das potentielle Risiko einer Hepatitis-Übertragung und der HIV-Infektion (7). Alle zur Produktion verwendeten Spender-Plasmen sind GPT-kontrolliert sowie HB_s-Antigen- und Anti-HIV-1, Anti-HIV-2- und Anti-HCV-negativ. Weiterhin sollen beim Herstellungsprozeß spezielle Temperaturänderungen zu einer Virusinaktivierung führen (8). Mehrere Studien aus dem allgemeinchirurgischen (13) und gynäkologischen (3) Bereich belegen die Sicherheit von Fibrinkleber bezüglich einer

Hepatitis- bzw. HIV-Übertragung. In Fällen einer Infektionsübertragung bzw. einer Serokonversion waren den Patienten meist mehrere Einheiten Blut übertragen worden. Für die Herzchirurgie wurden unter anderem 1988 die Ergebnisse einer amerikanischen Multizenter-Studie vorgelegt, bei der in der Behandlungsgruppe 38 Patienten bis zu 6 Monate nachverfolgt wurden (11). Es trat keine HIV-Serokonversion und keine Hepatitis-Infektion auf. Bei einem Patienten mit Serokonversion bzgl. HBs-Antigen waren über 100 Bluteinheiten transfundiert worden. An der therapeutischen Sicherheit im Hinblick auf eine Infektionsübertragung kann daher kaum ein Zweifel bestehen.

Applikation

Fibrinkleber ist ein Zweikomponentensystem, das lyophilisiert oder tiefgefroren zur Verfügung steht. In Münster benutzen wir ausschließlich den tiefgefrorenen Kleber (Tissucol Duo S, IMMUNO GmbH Heidelberg). Wirkprinzip ist, daß einer hochkonzentrierten Fibrinogenlösung Thrombin zugegeben wird. Wichtig für die Güte der entstehenden Clots ist die vollständige Durchmischung beider Komponenten und die Einhaltung des Temperaturoptimums von 37 °C.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist die Bluttrockenheit des OP-Feldes. Allgemeiner Konsens besteht darin, daß Fibrinkleber am effektivsten im relativ trockenen OP-Feld wirkt, aber nicht auf eine absolute Bluttrockenheit angewiesen ist (1). Der gefrorene Fibrinkleber muß zur Anwendung auf Körpertemperatur aufgewärmt werden. Das Aufwärmen kann im körperwarmen Wasserbad oder in der Handfläche unter Zuhilfenahme einer warmen Kochsalzkompressen erfolgen. Bei zu rascher Erwärmung wird der Kleber denaturiert und somit unwirksam. Das Aufwärmen braucht also Zeit. Der Zeitfaktor beim Auftauen und die Notwendigkeit eines relativ trockenen OP-Feldes zur Applikation limitieren die Anwendung.

Zu einem späten Zeitpunkt der Operation – etwa nach Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation – kann die Entscheidung für den Einsatz des Klebers z. B. zur Abdichtung einer flächenhaften epikardialen Blutung möglicherweise nicht mehr zum Erfolg führen, wohingegen bei geplantem Vorgehen eine Abdichtung am Bypass oder besser noch bei geklemmter Aorta mittels Fibrinklebung problemlos gewesen wäre (12). Die Entscheidung zum Klebereinsatz muß daher zu einem frühen Zeitpunkt der Operation erfolgen, oder der Kleber sollte routinemäßig zur Verfügung stehen.

Über die verschiedenen Möglichkeiten der Auftragung – direktes Vorgehen, Aufbringung mit Kollagenschwamm und Aufsprühung bei großflächiger Anwendung – liegen eingehende Untersuchungen vor (10).

1982 war im Rahmen einer Konsensuskonferenz festzustellen, daß die meisten beteiligten Chirurgen ein Kollagenvlies als Träger für den Kleber benutzen (1). Für die Koronarchirurgie muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß durch das Kollagenvlies Anastomosen bzw. Bypassverläufe der direkten visuellen Kontrolle entzogen werden und damit Abknickungen nach Applikation des Klebers nicht mehr erkennbar sind.

Tabelle 2: Fibrinkleberanwendung in der Koronarchirurgie

- Anastomosen
 - arterielle Grafts
 - „alternative“ Grafts
 - Graft-Fixierung
 - Verwachsungen
 - LV-Aneurysmen
-

Anwendung

Zur Anwendung kommt der Fibrinkleber im gesamten Spektrum der Koronarchirurgie (Tabelle 2):

- im Hochdrucksystem zur Abdichtung von Anastomosen, insbesondere bei Stichkanalblutungen,
- zur Graftlagekorrektur zwecks Vermeidung von Knickungen,
- bei diffusen epimyokardialen Blutungen beim Rezidiveingriff,
- in der Aneurysmachirurgie.

Bei nachweisbarer Anastomosenblutung ist eine zusätzliche Naht, sofern es sich nicht um eine Stichkanalblutung handelt, der Klebung überlegen. Hinterwandanastomosen entziehen sich aber nach EKZ-Ende der direkten Versorgung durch Naht, so daß hier der Kleber Anwendung findet (16).

Unser Konzept sieht für periphere Koronaranastomosen folgendes Vorgehen vor: Jede Anastomose wird nach Fertigstellung durch Injektion von Kardiogreen in die laufende Kardioplegie auf Durchgängigkeit und Dichtigkeit überprüft. Nach Sicherstellung der Anastomosensuffizienz wird eine Fibrinklebung noch am plegischen Herzen vorgenommen. Analog hierzu gehen wir auch bei der offenen Endarteriektomie vor. Bei Verwendung arterieller Grafts (Mammaria interna, Gastroepiploica) sichern wir ebenfalls routinemäßig die Anastomosen, wobei gleichzeitig mit zwei Haltnähten der Pedikel in einer spannungsfreien Lage zur Anastomose fixiert wird. Die Abdichtung der Pedikel und des IMA-Bettes hat sich besonders bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit (unter ASS-Therapie) bewährt.

Gore-Tex-Prothesen können unter anderem wegen erheblicher Stichkanalblutungen problematisch sein, was mittels Kleber ohne weiteres zu beherrschen ist (5, 6).

Auch Bypasslagekorrekturen zur Vermeidung von Knickungen können, sofern es sich um autologe Venentransplantate handelt, mit Fibrinkleber problemlos durchgeführt werden (2, 5, 9). Dies gilt nicht für die rigiden Prothesenbypasses. Hier bringt häufig erst eine Fixierungsnaht die gewünschte Lagekorrektur.

Die immer häufiger auf uns zukommenden Rezidivoperationen sind ein weiteres Anwendungsgebiet (4, 9). Nach Adhäsioolyse können großflächige Blutungen aus epikardialen Gefäßen ein sehr ernstes Problem darstellen. Sind die Flächen für ein direktes Abkleben zu groß, wird man die Sprühmethode (10) mit gutem Erfolg einsetzen können.

Die Infarktaneurysmachirurgie hat im Münsteraner Krankengut einen besonderen Stellenwert, da wir Aneurysmen gehäuft aus rhythmologischer Indikation angehen müssen. Nach mappinggesteuerter chirurgischer Ablation des arrhythmogenen Substrates führen wir Myoplastik und Aneurysmaverschluß im Sinne der Dorschen Operation durch. Fibrinkleber applizieren wir in diesem Zusammenhang in das

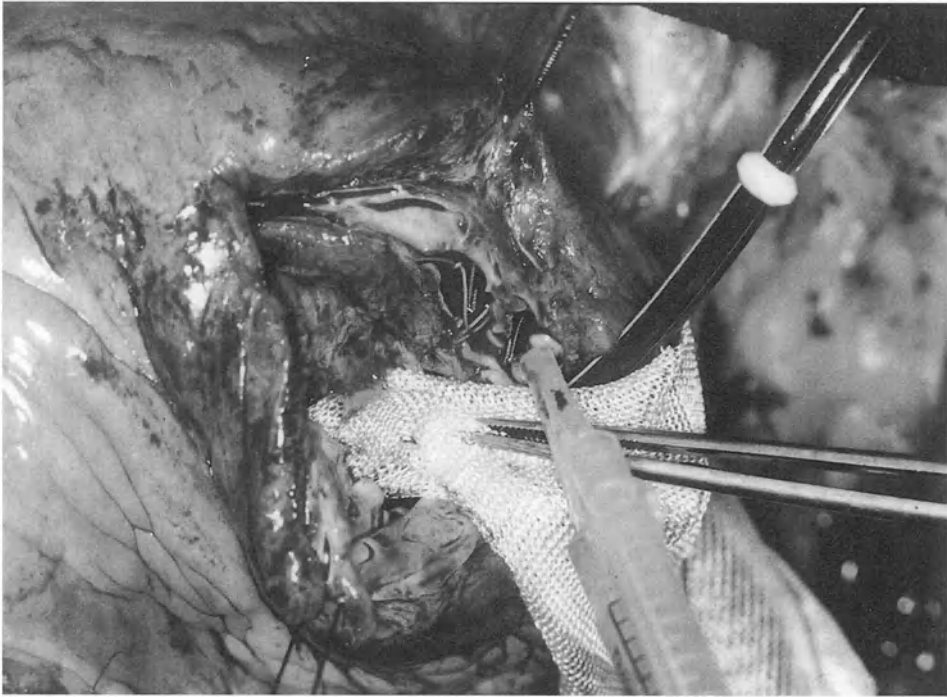


Abb. 1. Fibrinkleberapplikation in das artefizielle Kavum im Ventrikelseptum im Rahmen der LV-Aneurysmaversorgung nach Dor

artefizielle Cavum in der Herzwand und dichten zum anderen die äußere Nahtreihe unter Verwendung eines Kollagenschwamms ab (Abb. 1).

Ergebnisse

Die Hannoveraner Arbeitsgruppe hat 1982 wegweisende Befunde zum Klebereinsatz vorgestellt (1). Man kam zu dem Schluß, daß Klebung mit großem Erfolg immer dann angewendet werden kann, wenn die Versorgung durch Naht unmöglich, schwierig oder gefährlich ist. Im Rahmen der Koronarchirurgie konnte die Gruppe Fibrinkleber bei peripheren und zentralen Anastomosen und bei Ventrikelaneurysmen erfolgreich anwenden. Weiterhin wurden epimyokardiale Blutungen und Bypassfehlagen versorgt. Auch die schon zitierte amerikanische Multizenterstudie kam zu ähnlichen Ergebnissen (11). Für koronare Reoperationen und Resternotomien stellte sich die Fibrinkleberanwendung als effektives Mittel zur Blutungskontrolle heraus. Insbesondere konnten der Blutverlust und die Notwendigkeit zu Resternotomie im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden.

Aus Münster liegen keine vergleichenden Befunde vor, da der Fibrinkleber hier sehr breit angewandt wird. Bei jedem Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation wird Aprotinin in einer Dosierung von 5 Mio. Einheiten appliziert. Unter diesem Behandlungsregime wurden 1990 7% (79/1204) Rezidiveingriffe durchgeführt. Bei 39

koronaren Reoperationen betrug der mittlere Drainagenblutverlust 550 ml bis zur Drainageentfernung, was sich nicht signifikant vom Drainagenblutverlust bei Erstoperationen unterscheidet und, wie wir meinen, auch die Wirksamkeit des Fibrinklebers belegt.

Schlußfolgerung

Kommen wir abschließend zu den eingangs aufgeworfenen Fragen zurück:

- Die Wirksamkeit des Fibrinklebers dürfte auch für die Koronarchirurgie als gesichert gelten;
- das weitgehende Fehlen von Nebenwirkungen steht wohl ebenfalls außer Zweifel;
- die Verfügbarkeit bereitet jedoch Probleme in einer Zeit, da die Kostendämpfung ein wesentliches Anliegen darstellt;
- Fibrinkleber ist kein billiges Medikament; dennoch glauben wir, gute Argumente für seinen großzügigen Einsatz zu haben: Verbunden mit niedrigem Drainagenblutverlust und niedriger Resternotomie rate ist eine beachtliche Reduktion des Fremdblutverbrauchs.

Auch wenn nur einige wenige Patienten durch den breiten Fibrinklebereinsatz im Sinne der Vermeidung von Resternotomie oder Posttransfusionshepatitis profitieren, so haben sich der Kleberaufwand und die damit verbundenen Kosten gelohnt.

Literatur

1. Borst HG, Haverich A (1982) Clinical Use of Fibrin Adhesive. Summary. Thorac Cardiovasc Surgeon 30: 241
2. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W (1982) Fibrin adhesive: An important adjunct in cardiovascular operations. J Thorac Cardiovasc Surg 84: 548-553
3. Eder G, Neumann M, Cerwenka R, Baumgarten K (1986) Preliminary Results of a Randomized Controlled Study on the Risk of Hepatitis Transmission of a Two-Component Fibrin Sealant (Tissucol/Tisseel). In: Schlag H, Redl H (eds) Fibrin Sealant in Operative Medicine, vol 1-7. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 51-59
4. Kalmar P, Krebber HJ, Pokar H, Tilsner V (1982) Bioadhesives in Cardiac and Vascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surgeon 30: 230-231
5. Köveker G, de Vivie ER, Hellberg KD (1981) Clinical Experience with Fibrin Glue in Cardiac Surgery. Thorac Cardiovasc Surgeon 29: 287-289
6. Köveker G (1982) Clinical Application of Fibrin Glue in Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surgeon 30: 228-229
7. Kunkel B, Spitzer E, Satter P, Kaltenbach M (1982) Hepatitis bei kardiochirurgischen Patienten. In: Frösner G, Lasch HG, Lechler E (Hrsg) Plasmaproteine und Virushepatitis. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 39-48
8. McDougal JS, Martin LS, Mozen CM, Heldbrant CM, Evatt BL (1985) Thermal Inactivation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus, Human T Lymphotropic Virus-III/Lymphadenopathy-associated Virus, with Special Reference to Antihemophilic Factor. J Clin Investig 76: 875-877
9. Meisner H, Struck E, Schmidt-Habelmann P, Sebening F (1982) Fibrin Seal Application, Clinical Experience. Thorac Cardiovasc Surgeon 30: 232-233
10. Redl H, Schlag G, Dinges HP (1982) Methods of Fibrin Seal Application. Thorac Cardiovasc Surgeon 30: 223-227

11. Rousou J, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Weldon C, Hess P, Joyce L, Bergsland J, Gazzaniga A (1989) Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing resternotomy or reoperation after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 97: 194–203
12. Rousou JA, Engelman RM, Breyer RH (1984) Fibrin Glue: An Effective Hemostatic Agent for Nonsuturable Intraoperative Bleeding. *Ann Thorac Surg* 38: 409–410
13. Scheele J (1982) Hepatitisrisiko der Fibrinklebung in der Allgemein Chirurgie. In: Bösch P, Arbes H (Hrsg) *Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie*. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme, Stuttgart New York, S 268–273
14. Scheele J, Pesch HJ (1982) Morphologische Aspekte des Fibrinkleberabbaues im Tierexperiment. In: Bösch P, Arbes H (Hrsg) *Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie*. 4. Heidelberger Orthopädie-Symposium. Thieme Stuttgart New York, S 35–43
15. Stemberger A, Blümel G (1982) Fibrinogen-Fibrin Conversion and Inhibition of Fibrinolysis. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 30: 209–214
16. Walterbusch G, Haverich A, Borst HG (1982) Clinical Experience with Fibrin Glue for Local Bleeding Control and Sealing of Vascular Prostheses. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 30: 234–235

Für die Verfasser:

OA Dr. D. Hammel

Klinik und Poliklinik für

Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der

Westfälischen Wilhelms-Universität

Albert-Schweitzer-Straße 33

D-48149 Münster

Fibrinklebung zum Abdichten von Gefäßprothesen und Patches

Ch. Huth

Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie,
Kerckhoff-Klinik der Max-Planck-Gesellschaft, Bad Nauheim

Gefäßchirurgie und Herzchirurgie gehören zu den jüngsten Disziplinen der Chirurgie. Läßt man die Blutstillmaßnahmen durch Gefäßligaturen im Rahmen der Versorgung von Verletzungen außer acht, so kann man sich bei der Betrachtung dieser beiden Disziplinen auf das 20ste Jahrhundert beschränken. Die Gefäßchirurgie beginnt mit der erfolgreichen Nutzung autologer Venensegmente zur Überbrückung von Gefäßdefekten, die auf Experimente von Carrel im Jahre 1906 zurückgehen und bereits 1907 von Lexer klinisch erfolgreich angewendet wurden (4, 16). Wenige Jahre später, nämlich 1912, stellte Carell dann auch erste tierexperimentelle Untersuchungen mit Gefäßprothesen vor. Er verwendete Glasprothesen. Probleme mit unterschiedlichsten Materialien ließen jedoch nur begrenzte Erfolge zu. Hier ist der Bericht Tuffiers aus dem Jahre 1917 erwähnenswert (19). Die Verwendung autologer Venensegmente zur Gefäßrekonstruktion etablierte sich rasch und setzte sich durch. Der routinemäßige prothetische Ersatz von Gefäßen beginnt jedoch erst in den 50er Jahren, nachdem Voorhees 1952 eine erfolgreiche Überbrückung eines arteriellen Defektes mit einer Vinyon-„N“-Prothese publizierte (21). Neben weiteren Materialverbesserungen mit dem Übergang auf Dacron und schließlich PTFE sowie Veränderungen der Oberflächenstruktur der Prothesen standen von Anfang an deren Porosität und damit Blutungsprobleme im Vordergrund. Zur Lösung dieses Problems berichtete die Gruppe um De Bakey schon 1963 über die Gelatineimprägnierung von Dacronprothesen (14).

Primäres Abdichtungsverfahren war und ist bis heute die Nutzung des Gerinnungssystems des Blutes. Dabei wird die Prothese vor der Heparinisierung des Patienten mit nicht heparinisierendem Blut imprägniert und das körpereigene Gerinnungspotential zur Abdichtung genutzt. Dies ist jedoch nicht immer sicher möglich, da das geeignete prothetische Material und die Prothesengröße zum Beispiel nicht vor der Heparinabgabe in der offenen Herzchirurgie oder bei der Operation perforierter Bauchortenaneurysmen ausgewählt werden können. So ist es nicht verwunderlich, daß in den folgenden Jahren unterschiedliche Preclottierungsverfahren entwickelt wurden.

Die Suche nach Klebmethoden zur Abdichtung von Prothesen aber auch zur Blutstillung im Anastomosenbereich lief dabei parallel. Der Cyanoacrylatkleber konnte wegen der Rigidität des gebundenen Klebstoffs und Problemen bei seiner Resorption und Organisation nicht befriedigen (5). Die anfänglichen Präparationen von Gewebeklebern, die auf das Gerinnungssystem zurückgriffen, waren sehr aufwendig und damit besonders für Notfalloperationen problematisch (8, 11). Immer wieder taucht Gelatine zum Abdichten von Prothesen auf (2). Einige Hersteller liefern auch mit Gelatine oder Kollagen abgedichtete Prothesen, die aber im Vergleich zu den nicht präparierten Prothesen steifer und damit etwas unhandlicher

sind. Wesentliche Verbesserungen in der Klebe- und Abdichtungstechnik stammen aus der Arbeitsgruppe um Spängler und Wolner in Wien, die zunächst die experimentellen Voraussetzungen für eine routinemäßige Fibrinklebung erarbeiteten und dann Mitte bis Ende der 70er Jahre auch die ersten klinischen Berichte über erfolgreiche Anwendungen des Fibrinklebers in der offenen Herzchirurgie und in der Gefäßchirurgie vorstellen konnten (6, 17, 23).

Die Frage warum man nicht grundsätzlich auf primär dichte Materialien zurückgreift, wenn auf dem Markt für Prothesen und Patches unterschiedliche Materialien mit unterschiedlicher Porosität angeboten werden, findet ihre Antwort in den unterschiedlichen Eigenschaften der Prothesen (Tabelle 1). Zwei wesentliche Kriterien sind für die Auswahl des prothetischen Materials entscheidend. Mit abnehmender Porosität und zunehmender primärer Abdichtung nimmt die Geschmeidigkeit und damit die chirurgische Handhabbarkeit der Materialien ab; ihre Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten wird schwieriger. Die Porosität wird allgemein in ml H₂O/min/cm² Durchlässigkeit bei einem bestimmten Druck angegeben. Wie Have-rich in einer Übersichtsarbeit zeigen konnte, ist diese Porosität durch Abdichten mit Fibrinkleber bei allen Prothesentypen komplett zu beseitigen (2, 10, 11). Während hochporöse Prothesen eine hohe Durchlässigkeit und damit Probleme bei der Abdichtung aufweisen, zeigen sie eine bessere Einheilungstendenz und eine bessere Intimahaftung, da eine Vaskularisation der Neointima und damit deren Verankerung an der Gefäßprothese besser ist. Die ungünstige Einheilungstendenz zeigt sich einmal in einem höheren Kalzifikationsindex niedrigporöser Prothesen und zum anderen an den Obstruktionen der Prothesen durch das als Intimapeeling beschriebene Phänomen der Ablösung der Neointima von der Matrix der Prothese bei niedrigporösen Prothesen und Patches in der Kardiovaskularchirurgie (1, 3, 9, 20, 22).

Die meisten Preclottierungsverfahren, die nicht auf die Fibrinklebung zurückgreifen, stammen aus dem amerikanischen Schrifttum. Die Standard-Preclottierung mit nicht heparinisierem Blut vermindert die Durchlässigkeit einer Prothese um etwa 80%. Wird diese Prothese danach noch einem Autoklavierungsprozeß unterzogen, wird die Durchlässigkeit nochmals um den Faktor 10 auf 2–3% reduziert (18).

Tabelle 1. Eigenschaften unterschiedlicher Prothesen, zusammengefaßt nach Angaben von Have-rich, Vollmar und Weselow

Prothese	Wand-dicke (mm)	Porosität (ml H ₂ O/min/cm ²) intraluminaler Druck in mm Hg		Einhei-lungszeit (Monate)	Intima-haftung	Kalzifika-tionsindex nach Weselow
		20	120			
Dacron gewebt	0,2	200	920	3–4	+	***
Polypropylen gewebt	0,8	180	–	4–6	++	**
Dacron gestrickt						
Doppelvelour	–	–	1900	2–3	++	**
Dacron gestrickt	0,3	260	4000	2–3	+++	*
Polypropylen gestrickt	0,3	380	–	2–3	+++	*

Intimahaftung: + = gering; ++ = gut; +++ = sehr gut
Kalzifikationsindex: * = niedrig; ** = mittelgradig; *** = hoch

Es zeigte sich, daß allein das Tränken der Prothese mit Albumin, Plasma oder Plasma und Thrombin und die zusätzliche Autoklavierung den gleichen Effekt erzielen. Gegen diese Verfahren ist jedoch einzuwenden, daß die nach dem Operationssitus ausgewählte Prothese oder der entsprechende Patch zunächst präpariert, dann vom Operationstisch weggebracht, autoklaviert und schließlich danach wieder ins Operationsverfahren eingeschleust werden müssen. Die Autoklavierungsverfahren bieten aber gegenüber dem Standard-Preclotting den Vorteil, daß sie fibrinolyseresistent sind. Das konnte Thurer gut zeigen, der bei den autoklavierten preclottingten Prothesen nach Inkubation mit Streptokinase keine Zunahme der Durchlässigkeit nach 10 bis 25 min nachweisen konnte, während diese Durchlässigkeit beim Standard-Preclotting nach 10 min wieder deutlich zunahm (18). Bei der Nutzung der Preclottierungsverfahren mit Autoklavierung sollte aber berücksichtigt werden, daß unkontrolliert hitzedenaturiertes Eiweiß implantiert wird.

Die Wirksamkeit eines Preclottings von Prothesen mit Fibrinkleber konnte Haverich experimentell nachweisen. Er zeigte einerseits, daß die Durchlässigkeit unterschiedlicher Prothesen in Abhängigkeit vom intraluminalen Druck deutlich zunimmt und daß sie nach Abdichtung der Prothesen mit Fibrinkleber für alle physiologisch bedeutsamen Druckbereiche auf Null reduziert werden kann. Setzt man die mit Fibrinkleber abgedichteten Prothesen einer Fibrinolyse aus, nimmt die Durchlässigkeit dieser Prothesen langsam wieder zu. Durch Zusatz von Aprotinin zum Fibrinkleber kann dieser Tendenz vorgebeugt und eine langfristige Abdichtung erreicht werden (9, 10). Seit Ende der 70er Jahre stehen uns zur Abdichtung von Prothesen und Patches, aber auch zu anderen Blutstillungsmaßnahmen und Klebertechniken unterschiedliche kommerziell gefertigte Fibrinkleber zur Verfügung. Aus der Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie konnten mehrere Arbeitsgruppen bei umschriebenen Indikationsgebieten eine deutliche Verminderung des postoperativen Blutverlustes zeigen. Wollner berichtete bereits 1982 über eine Senkung des Blutverlustes durch den Einsatz von Fibrinkleber von 2900 ml auf 1500 ml beim Ersatz der Aorta ascendens (23). Kövecker wies einen deutlich geringeren Blutverlust von 678 ml gegenüber 902 ml in den ersten 24 h nach Aortoventrikuloplastik-Operationen nach (15).

Tabelle 2. Wasserdurchlässigkeit unterschiedlicher hochporöser Prothesen nach unterschiedlichen Abdichtungsverfahren bei einem intraluminalen Druck von 129 mmHg, nach Haverich und Thurer

Abdichtungsverfahren	Leckrate ml/cm ² /min
Kontrolle (Haverich)	4000
Fibrinklebung (Haverich)	0
Kontrolle (Thurer)	111 ± 7
Standard-Preclotting (Thurer)	23 ± 4
Heparinisierte Blut- und Autoklavierung (Thurer)	3 ± 4
Albumin und Autoklavierung (Thurer)	5 ± 2
Plasma und Autoklavierung (Thurer)	4 ± 0,3
Plasma mit Thrombin und Autoklavierung (Thurer)	2 ± 0,2

Vor der Darstellung unserer Ergebnisse beim Einsatz von Fibrinkleber zur Abdichtung von Gefäßprothesen und Patches bei zwei Patientengruppen soll ein kleines technisches Problem und seine Lösung vorgestellt werden. Die gebräuchlichen Gefäßprothesen und Patches sind aus hydrophobem Material gefertigt. Der Fibrinkleber wird meist in einer Doppelspritze angeboten, in der beide Komponenten kurz vor ihrem Austritt an der Spitze der Kanüle gemischt und damit aktiviert werden. Beim Auftragen auf einen trockenen Patch oder eine trockene Prothese mit diesem Verfahren oder auch beim Sprühverfahren bildet sich häufig eine blasige Schicht auf der Oberfläche der Prothese, die nicht tief in die Poren des Materials eindringt. Dieser Belag ist teilweise mit der Pinzette ablösbar und das Abdichtungsergebnis dadurch unbefriedigend. Ein rasches Einmassieren des Klebers in die Prothese kann das teilweise verhindern. Dabei geht jedoch eine erhebliche Menge Kleber verloren. Einfacher und gut kontrollierbar ist folgendes Verfahren: Die abzudichtende Prothese oder der Patch werden zunächst mit bereits heparinisiertem Blut getränkt und kurz mit einer Kompresse abgetrocknet. Dann wird die Fibrinogenkomponente isoliert auf den Patch oder die Prothese aufgetragen. Dabei zeigt sich als großer Vorteil, daß das Eindringen des Fibrinogens in die Prothese oder den Patch über eine Verdünnung des Blutes im Prothesenmaterial zu einer Entfärbung führt. Der vorher rote Teil des Patches wird praktisch wieder fast weiß und zeigt damit gleichzeitig, welche Teile des Patches oder der Prothese von Fibrinogen durchtränkt sind. Das Thrombin wird in einer zweiten Phase auf den Patch aufgetragen und führt zur Abdichtung der Prothese im Gewebe selbst und nicht nur auf dessen Oberfläche.

Meine Erfahrungen beim Einsatz des Fibrinklebers stammen aus der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Chirurgischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen und dann seit 1988 aus der Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie der Kerckhoff-Klinik der Max-Planck-Gesellschaft in Bad Nauheim, wo der Fibrinkleber sowohl in der Gefäßchirurgie bei der Operation von perforierten Bauchaortenaneurysmen als auch in der Herzchirurgie beim prothetischen Ersatz der Aorta ascendens und im Rahmen der Chirurgie angeborener Herzfehler bei der Korrektur der Fallot-Tetralogie und der Transposition der großen Gefäße eingesetzt wurde, die eine herkömmliche Preclottierung der Prothesen mit nichtheparinisiertem Blut nicht zuließen. Bereits Mitte der 80er Jahre konnten wir über eine verbesserte Hämostase und einen verminderten postoperativen Blutverlust durch den Einsatz von Fibrinkleber bei der Korrektur der Fallot-Tetralogie und der Transposition der großen Gefäße berichten (12, 13).

Es werden zwei Kollektive nach intrakardialer Korrektur der Fallot-Tetralogie (Gruppe 1 – 20 Patienten, Gruppe 2 – 21 Patienten) und nach Korrektur der Transposition der großen Gefäße nach Senning (Gruppe 1 – 10 Patienten, Gruppe 2 – 10 Patienten), die in zwei aufeinander folgenden Jahren operiert wurden, verglichen. Patienten der Gruppe 1 wurden ohne Fibrinkleber und die der Gruppe 2 mit Verwendung von Fibrinklebern zur Abdichtung von Nahtreihen und Patches operiert. Als Maß für die Effizienz des Fibrinklebers wurde der postoperative Blutverlust über die Thoraxdrainagen in ml/h/kg Körpergewicht gewählt, nachdem eine retrospektive Analyse der Blutverlustmengen zum Zeitpunkt einer Rethorakotomie eine Abhängigkeit zum Körpergewicht der Patienten gezeigt hatte. Patienten unter 25 kg Körpergewicht hatten bis zur Rethorakotomie im Durchschnitt mit 100 ml/h nur einen halb so großen Blutverlust wie Patienten über 25 kg Körpergewicht mit 200 ml/h (Abb. 1). Ein exakter Bezug zum Körpergewicht mit der Maßeinheit ml/h/kg

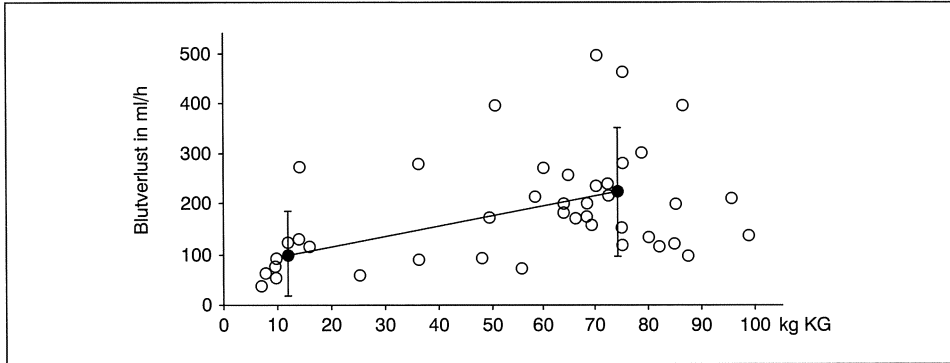


Abb. 1. Blutverlust bis zum Zeitpunkt der Reoperation in ml/h in Relation zum Körpergewicht bei 50 Patienten, die sich wegen einer Nachblutung nach einer offenen Herzoperation einer Rethorakotomie unterziehen mußten.

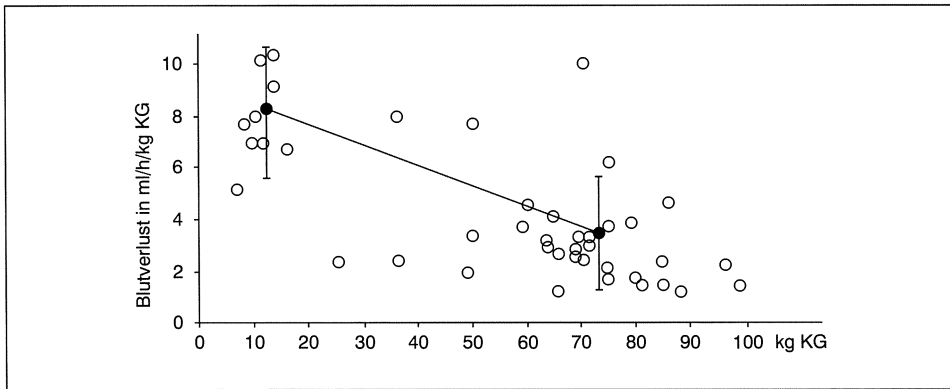


Abb. 2. Blutverlust bis zum Zeitpunkt der Reoperation in ml/h/kg Körpergewicht in Relation zum Körpergewicht bei 50 Patienten, die sich wegen einer Nachblutung nach einer offenen Herzoperation einer Rethorakotomie unterziehen mußten.

Körpergewicht zeigte jedoch, daß bei Säuglingen und Kleinkindern bis zur Rethorakotomie mit 8 ml/h/kg ein wesentlich höherer Blutverlust im Vergleich mit Erwachsenen mit 4 ml/h/kg toleriert wurde (Abb. 2). Sowohl bei der intrakardialen Korrektur der Fallot-Tetralogie (Abb. 3) als auch bei der Korrektur der Transposition der großen Gefäße auf Vorhofebene nach Senning (Abb. 4) konnte für die ersten 6–12 postoperativen Stunden ein signifikant niedrigerer Blutverlust beim Einsatz des Fibrinklebers zur Abdichtung der Nahtreihen und Patches nachgewiesen werden. Blutungen aus chirurgischen Gründen wie zu große Nahtabstände und nicht fest angezogene Nähte sind durch den Einsatz von Fibrinkleber nicht zu vermeiden, was die aufgeführten Rethorakotomien zeigen. Sie sind in Abbildung 3 und 4 durch einen Pfeil zum Zeitpunkt der Rethorakotomie und der Menge des Blutverlustes bis zu diesem Zeitpunkt gekennzeichnet. Beim Einsatz des Fibrinklebers ist es wichtig, daß der Kleber sowohl auf die Patches als auch auf die Nahtreihen vor Freigabe der Zirkulation im drucklosen Zustand aufgetragen wird. Diese

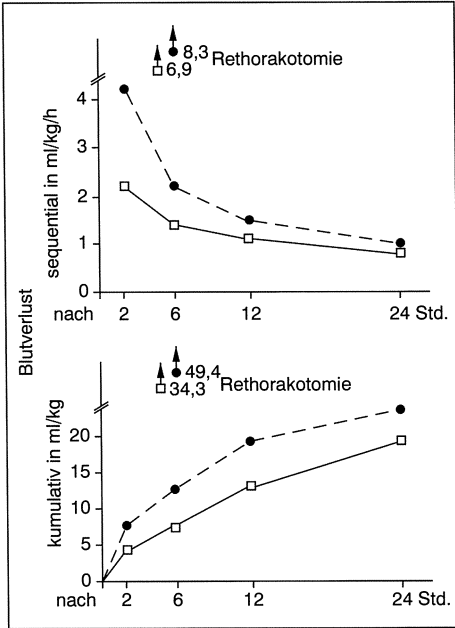


Abb. 3. Postoperativer Blutverlust nach intrakardialer Korrektur der Fallot-Tetralogie ohne Fibrinkleber (●) und mit Fibrinkleber (□). Oben: Sequentielle Darstellung; Unten: Kumulative Darstellung.

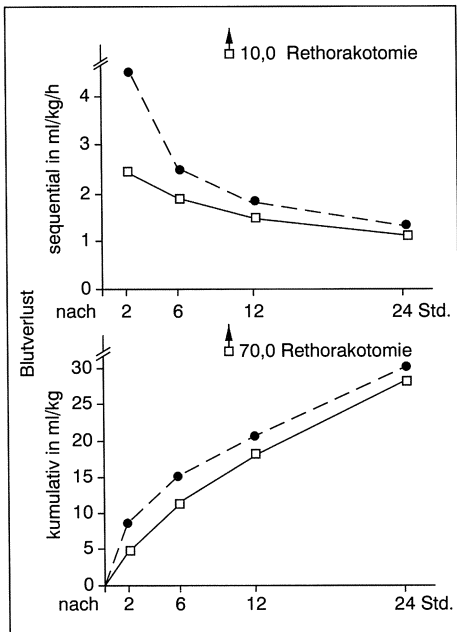


Abb. 4. Postoperativer Blutverlust nach Korrektur der Transposition der großen Gefäße nach Senning ohne Fibrinkleber (●) und mit Fibrinkleber (□). Oben: Sequentielle Darstellung; Unten: Kumulative Darstellung.

in der Anfangsphase nicht immer berücksichtigte Richtlinie bestätigte sich im weiteren Verlauf als sehr wirkungsvoll, im folgenden Jahr war durch Berücksichtigung dieser Maßnahme eine weitere Senkung des Blutverlustes postoperativ möglich. Dieses Ergebnis ist als Gruppe 3 mit 36 Patienten nach Fallot-Korrektur und 10 Patienten nach Senning-Operation zusammengefaßt (Tabellen 3 und 4).

Ein weiteres standardisiertes Einsatzgebiet für den Fibrinkleber ist die Abdichtung von hochporösen Prothesen beim Ersatz der Aorta ascendens. Es handelt sich um 117 Aneurysmen der Aorta ascendens aus einer Gruppe von 164 zwischen 1972–1988 in Tübingen und 32 danach in Bad Nauheim operierte Aneurysmen der thorakalen Aorta. Während beim suprakoronaren Ascendenersatz überwiegend niedrigporöse, gewebte Prothesen zum Einsatz kamen, die primär nicht mit Fibrinkleber abgedichtet wurden, wurden die zum Konduitsersatz der Aortenwurzeln verwendeten klappentragenden Konduits aus hochporösen Prothesen mit Fibrinkleber abgedichtet. Auch wenn der direkte Vergleich beider Gruppen aufgrund der unterschiedlichen Operationstechniken gewisse Probleme aufwirft, so ist doch nicht zu übersehen, daß der postoperative Blutverlust in der Gruppe mit dem Konduitsersatz der Aortenwurzel, bei dem der Fibrinkleber routinemäßig und immer eingesetzt wurde, mit einem deutlich niedrigerem Blutverlust von nur 770 ml gegenüber 1130 ml in der anderen Gruppe verbunden war.

Tabelle 3: Blutverlust in ml/h/kg Körpergewicht in unterschiedlichen postoperativen Intervallen nach Korrektur der Fallot Tetralogie

Intervall (Stunden postoperativ)	ohne Fibrinkleber	mit Fibrinkleber	
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
0– 2	4,2 ± 2,3	2,2 ± 1,4) ²	1,4 ± 1,0) ³
3– 6	1,2 ± 0,9	1,0 ± 0,8) ¹	0,7 ± 0,3) ²
7–12	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,5	0,5 ± 0,2) ²
13–24	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,2
0– 6	2,2 ± 1,4	1,4 ± 1,0) ²	0,9 ± 0,5) ³
0–12	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,5) ¹	0,7 ± 0,3) ³
0–24	1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,2) ²

Signifikanzniveau zur Gruppe 1:)¹ = p < 0,05;)² = p < 0,01;)³ = 0,005

Tabelle 4: Blutverlust in ml/h/kg Körpergewicht in unterschiedlichen postoperativen Intervallen nach Korrektur der Transposition der großen Gefäße nach Senning

Intervall (Stunden postoperativ)	ohne Fibrinkleber	mit Fibrinkleber	
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
0– 2	4,5 ± 2,2	2,4 ± 1,2) ²	1,4 ± 0,8) ³
3– 6	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,9	1,1 ± 0,6) ²
7–12	0,9 ± 0,6	1,1 ± 0,7	0,8 ± 0,5
13–24	0,8 ± 0,5	0,8 ± 0,5	0,6 ± 0,4) ¹
0– 6	2,5 ± 1,1	1,9 ± 1,0) ²	1,2 ± 0,6) ²
0–12	1,8 ± 0,8	1,5 ± 0,7) ¹	1,0 ± 0,6) ²
0–24	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,8 ± 0,4) ²

Signifikanzniveau zur Gruppe 1:)¹ = p < 0,05;)² = p < 0,01;)³ = 0,005

Abschließend kann man sagen, daß der Einsatz von Fibrinkleber zum Abdichten von Prothesen den Einsatz von hochporösen Prothesen und Patches in der Gefäßchirurgie und in der Herzchirurgie auch unter Heparinisierung möglich macht. Man kann dabei nicht nur die Vorteile hochporöser Prothesen nutzen ohne einen höheren postoperativen Blutverlust in Kauf zu nehmen. Der postoperative Blutverlust ist in der Regel sogar niedriger als beim Einsatz niedrigporöser Prothesen ohne Verwendung von Fibrinkleber. Einen Ersatz für eine einwandfreie chirurgische Anastomosentechnik und eine subtile Blutstillung kann und soll Fibrinklebung jedoch nicht darstellen. Beim großzügigen Einsatz des Fibrinklebers sollte bedacht werden, daß das Risiko einer Übertragung von Virusinfektionen zwar minimal ist, aber nicht hundertprozentig ausgeschlossen werden kann. Das bisher bestehende Risiko einer Antikörperbildung durch bovines Thrombin (25) konnte durch die Umstellung auf Thrombin humanen Ursprungs ausgeschlossen werden (25). Ob kommerziell erhältlich primär abgedichtete hochporöse Prothesen die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen werden und den Einsatz von Fibrinkleber weiter einschränken, bleibt abzuwarten. Die Nahtreihe der dichten Prothese bleibt ein Problemfeld.

Literatur

1. Agarwal KC, Edwards WD, Feldt RH, Danielson GK, Puga FJ, McGoon DC (1981) Clinicopathological correlates of obstructed right-sided porcine-valved extracardiac conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81: 591–601
2. Braunwald NS, Gay W, Tatoes CJ (1966) Evaluation of cross linked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent. *Surgery* 59: 1024–1032
3. Ben-Shachar G, Nicoloff MM, Edwards JE (1981) Separation of neointima from Dacron graft causing obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82: 268–271
4. Carrel A, Guthrie CC (1906) Ubiterminal and biterminal venous transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 2: 266
5. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH (1959) Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *J Soc Plat Eng* 15: 413–422
6. Eckersberger F, Holle J, Spängler HP, Wolner E (1978) Die Anwendung eines Fibrinklebers in der offenen Herzchirurgie. *Thoraxchirurgie* 26: 16
7. Guidoin RG, Gosselin C, Rouleau C, Haggis GH, Boulay J (1975) Preclotting of knitted Dacron prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70: 152–163
8. Hafner CD, Fogarty TJ, Cranley JJ (1963) Nonsurgical anastomosis of small arteries using a tissue adhesive. *Surg Gynecol Obstet* 116: 1–14
9. Haverich A, Walterbusch G, Borst HG (1981) The Use of Fibrin Glue for Sealing Vascular Protheses of High Porosity. *Thorac cardiovasc Surgeon* 29: 252–254
10. Haverich A, Maatz W, Walterbusch G (1982) Evaluation of Fibrin Seal in Animal Experiments. *Thorac cardiovasc Surgeon* 30: 215–222
11. Heiss WH (1968) Gewebeklebstoff – Applikationen, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. *Med Mitt* 42: 11–32
12. Huth C, Seyboldt-Epting W, Hoffmeister HE (1983) Local Hemostasis with Fibrin Glue after Intracardiac Repair of Tetralogy of Fallot and Transposition of the Great Arteries. *Thorac cardiovasc Surgeon* 31: 142–146
13. Huth C, Hoffmeister HE (1986) Use of Fibrin Glue to Achieve Hemostasis in Patches and Suture Lines in Surgical Repair of Congenital Heart Defects. In: Schlag G, Redl H (Eds) *Fibrin Sealant in Operative Medicine. Vol 5 Thoracic Surgery – Cardiovascular Surgery.* Springer, Berlin Heidelberg New York, S 164–175
14. Jordan GL, Stump MM, Allen J, De Bakey ME, Halpert B (1963) Gelatin-impregnated Dacron prosthesis implanted into porcine thoracic aorta. *Surgery* 53: 45–52

15. Köveker G, Hellberg K, Leitz KH, Oster H, De Vivie ER (1984) Blutstillung mit Fibrinkleber in der Thorax-Herz-Gefäßchirurgie. In: Scheele J (Hrsg) Fibrinklebung. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 150–153
16. Lexer E (1917) Dauererfolg eines Arterienersatzes durch Venen-Autoplastik nach 5 Jahren Zbl Chir 44: 569
17. Spängler HP, Braun F, Holle J, Moritz E, Wolner E (1975) Die lokale Anwendung von Fibrinogen und Kollagen zur Blutstillung in der Herzchirurgie. Wien Klin Wochenschr 126: 86–92
18. Thurer RL, Hauer JM, Weintraub RM (1982) A Comparison of Preclotting Techniques for Prosthetic Aortic Replacement. Circulation 66: 1-143-146
19. Tuffier M (1917) Anévrisme artérioveineux du canal de Hunter, résection des vaisseaux; anastomose des deux bouts de l'artère resequée par un tube paraffiné (intubation artérielle) permetant à la circulation artérielle de s'effectuer. Bull Mém Soc Chir (Paris) 43: 739
20. Vollmar J (1982) Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. Thieme, Stuttgart New York, 3. Aufl.
21. Voorhees AB, Jaretzki AH, Blakemore AH (1952) The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. Ann Surg 135: 332–345
22. Wesolow A (1982) The Healing of Arterial Prostheses – The State of the Art. Thorac cardiovasc Surgeon 30: 196–208
23. Wolner E (1982) Fibrin Gluing in Cardiovascular Surgery. Thorac cardiovasc Surgeon 30: 236–237
24. Yates SG, Barros AAB, Berger K, Fernandez LG, Wood SJ, Rittenhouse EA, Davis CC, Mansfield PD, Sauvage LR (1978) The Preclotting of Porous Arterial Prostheses. Ann Surg 188: 611–622
25. Zehnder JL, Leung LK (1990) Development of Antibodies to Thrombin and Factor V With Recurrent Bleeding in a Patient Exposed to Topical Bovine Thrombin. Blood 76: 2011–2016

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Ch. Huth

Abteilung für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie

Kerckhoff-Klinik der Max-Planck-Gesellschaft

Benekestraße 4–6

D-61231 Bad Nauheim

Klebereinsatz in der Chirurgie der Aortendissektion

F. X. Schmid, H. Oelert

Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung

Im Gegensatz zur chronischen Dissektion der Aorta, die meist mit einer Dilatation des Aortenanulus und der Aorta ascendens sowie Aortenklappeninsuffizienz einhergeht und daher vorzugsweise durch Implantation einer klappentragenden Gefäßprothese behandelt wird, sind bei akuter Dissektion mit normalkalibrigen Gefäßverhältnissen zumeist rekonstruktive Verfahren möglich.

Das Problem dabei ist, daß sich allein schon die Naht wegen der Fragilität des ödematös-weichen Aortenwandgewebes oft unsicher setzen läßt. Im internationalen Schrifttum wird deshalb empfohlen, sie durch Teflonwiderlager außen, zwischen den Schichten und ggf. auch innen zu stützen (5, 7, 14). Dieses technisch schwierige und zeitaufwendige Standardverfahren der Sandwichtechnik modifizierten wir zunächst dergestalt, daß wir den Ersatz der Aorta ascendens bei der Aortendissektion Typ A durch teleskopartige Implantation der Dacron-Prothese vornahmen. Hierzu wurden U-Nähte zuerst innen an der Dacron-Prothese gesetzt, dann durch die dissezierten Aortenschichten gestochen und zuletzt außen über eine Teflon-Manschette geknotet. Diese Methode war deutlich weniger aufwendig und vor allen Dingen weniger obstruktiv als die mehrschichtige Wandverstärkung durch Teflonwiderlager mit ihrem Tabaksbeutel-schnüreffekt. Sie war in unseren Augen aber immer noch nicht einfach genug, um die Operation insbesondere bei Einbeziehung des Aortenbogens in die Rekonstruktion zeitlich so abzukürzen, daß die Sicherstellung der Hirnprotektion nicht weiterhin den die ganze Operation limitierenden Faktor darstellte.

Nachdem der Fibrinkleber schon lange Zeit für die Versiegelung von Stichkanalblutungen und diffusen Sickerblutungen sowie für die Abdichtung von Defekten und Nähten an Lungenparenchym erfolgreich eingesetzt worden ist (4, 12, 13, 16, 17), ermutigten uns Publikationen aus Frankreich über die Verwendung des Gelatine-Resorzinklebers in der Chirurgie der Aortendissektion (1, 2, 9, 10), den Klebeeffekt dieser Substanz mit ihrer speziellen, gewebehärtenden Wirkung ebenfalls zu nutzen und unter Verzicht auf jedwedes Widerlager die Aortenschichten nach derartiger Vorbehandlung direkt zu nähen bzw. an eine Prothese zu anastomosieren.

Technik

Unser derzeitiges Vorgehen bei Nachweis des Entry in der Aorta ascendens besteht darin, am atriofemoralen totalen extrakorporalen Kreislauf bei mittlerer, wenn das Entry im Aortenbogen liegt, tiefer Hypothermie die Aorta ascendens zu resezieren, die Aortenschichten an den Stümpfen bei absoluter Bluttrockenheit, ggf. während

einer kurzen Periode des Kreislaufstillstands, zu verkleben und schließlich die Rekonstruktion der Aorta durch Interposition einer gewebten, primär abgedichteten Dacron-Prothese vorzunehmen. Routinemäßig erfolgt der Einsatz des Cellsavers.

Im einzelnen werden bei der Klebetechnik beide Aortenschichten erst sorgfältig dargestellt und insbesondere auch von Blutgerinnseln befreit. Dann wird eine gerollte Kompresse in das eröffnete Lumen eingelegt, um zu verhüten, daß überschüssiger Kleber in den Ventrikel oder die Koronarostien gelangt. Anschließend werden zuerst einige Milliliter des in einer Tube vorbereiteten Resorzin-Gelatine-Gemisches zwischen die Aortenschichten eingebracht und zuletzt pro ml Kleber 2–3 Tropfen des Aktivators hinzugegeben und mit einer Pinzette verrührt. Während des Polymerisationsvorgangs erfolgt für ca. 10 Minuten von außen transmural Gegendruck auf die innen plazierte Kompresse, der in Einzelfällen auch durch das reihenweise Anbringen von Bulldog-Klemmen ausgeübt werden kann. Ist der Klebevorgang beendet, haften nicht nur die Aortenschichten fest aufeinander, sondern die gesamte Gefäßwand fühlt sich an wie gerabt.

Wahrscheinlich ist es überflüssig, den Aortenstumpf vor Anwendung des Klebers durch Naht zu rekonstruieren, wie es im französischen Schrifttum beschrieben wurde (2, 10). Dabei wird zuerst eine fortlaufende Matratzennaht 2–3 cm vom Stumpfe entfernt durch die gesamte Aortenwand geführt, anschließend der Kleber mit seinen beiden Komponenten in den derart ausgegrenzten Dissektionszylinder eingebracht und vermischt, und zuletzt die Vernähung der bereits nach wenigen Minuten fest verbundenen und derben Dissektionsränder mit fortlaufend überwendlicher Naht vorgenommen. Ungeachtet dieses Abnähens erfolgt die Resuspension der Aortenklappensegel aber in jedem Fall transmural nach herkömmlicher Art durch teflonarmierte transaortale U-Nähte am Ansatz der Kommissuren, während der suprakoronare Aortenersatz durch Anastomosierung der rekonstruierten Aortenstümpfe mit dem Protheseninterponat (großlumige, primär dichte, gewebte Dacronprothese) abschließend durch einfache, überwendlich geführte Prolene-Naht 3/0 oder 4/0 erreicht wird.

Charakterisierung und Anwendung des Gelatine-Resorzin-Klebers

Bei dem Gelatine-Resorzin-Kleber handelt es sich um einen biologischen Zweikomponenten-Kollagenkleber bei dem durch Zugabe einer Aldehydkomponente zu einem Gemisch aus Gelatine und Resorzin (GR-Kleber) die Polymerisation ausgelöst und dadurch innerhalb von wenigen Minuten eine dauerhafte und elastische Verklebung erzielt wird. Sowohl der GR-Kleber als auch der polymerisierende Bestandteil werden steril und gebrauchsfertig geliefert. Die GR-Komponente wird zunächst auf die zu klebende Fläche aufgetragen und dann zwei oder drei Tröpfchen des polymerisierenden Gemisches (Aktivator) in den Kleber injiziert. Eine optimale Abbindung und damit Gewebestabilisierung läßt sich erreichen, wenn die Klebekomponente zuvor durch Einlegen in steriles Warmwasser auf ca. 40 bis 45 °C erwärmt worden ist. Der Polymerisationsvorgang und damit die zunehmende Reißfestigkeit lassen sich an der Weißfärbung des Gewebes erkennen. Dieser Gerbeffekt ist, wie histopathologische Untersuchungen zeigten (8), auf eine Desintegration der Kollagenfasern und der glatten Gefäßwandmuskulatur sowie Veränderungen der proteoglykanhaltigen Grundsubstanz zurückzuführen. Danach ist das Gewebe der zusammengeführten Aortenschichten 4–5mal widerstandsfähiger als zuvor und hält der

Zugspannung auch einer kräftig angezogenen Nahtreihe stand (3, 15). Wichtige technische Details, die den Klebevorgang erleichtern, sind, daß in dem zu klebenden Bereich weitgehend Bluttrockenheit herrscht, und daß die Aortenschichten bis zur Polymerisation des Klebers möglichst fest aufeinander gepreßt bleiben. Die Druckanwendung während des Polymerisationsvorganges führt zu einer verbesserten Adhäsion zwischen Klebstoff und dem zusammenzufügenden Gewebe und zu einer gleichmäßig dünnen Klebschichtdicke. Die Zeit bis zur vollständigen Resorption beträgt bis zu 6 Wochen.

Direkter Kontakt zwischen der Aldehydkomponente und umgebendem Gewebe soll wegen der potentiellen Toxizität und Kanzerogenität vermieden werden, übertretende Lösung wird durch Abstreichen zusammen mit den Kompressen einfach entfernt. In den neuerdings angebotenen Komponentenklebern wurden daher die einfachen Aldehyde (Formaldehyd, Glutaraldehyd) durch weniger toxische aliphatische Dialdehyde teilweise ersetzt (Tab. 1).

Tabelle 1. Zusammensetzung und Handhabung des Gelatine-Resorzin-Glutardialdehyd-Gewebe-klebstoffs (Gluetiss®)

1. Komponente: Kleberlösung	– Gelatine 560 mg – 1,3 Dihydroxibenzol 186 mg – Wasser ad 1.0 ml
2. Komponente: Polymerisationslösung	– Ethandial 80 mg – Pentadial 200 mg – Wasser ad 1,0 ml

Erfahrungen mit eigenen Patienten

An unserer Klinik wurde seit Anfang 1992 bei fünfzehn Patienten mit akuter Aortendissektion Typ A, 11 Männer und 4 Frauen im Durchschnittsalter von 61 Jahren (46–77 Jahre), der Gelatine-Resorzin-Kleber zur Verstärkung der Aortenstümpfe vor prothetischem Aortenersatz verwendet. In 13 Fällen erfolgte die Rekonstruktion der Aorta ascendens durch suprakoronaren Aortenersatz mittels gewebter Dacron-Prothese in mäßiger Hypothermie mit der Herz-Lungen-Maschine und kardioplegischem Herzstillstand, in zwei Fällen führten wir den proximalen Aortenbogensersatz in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand (32 bzw. 37 Minuten) wegen primär im Bogen beginnender Dissektion mit ante- und retrograder Dissektion durch. Der GR-Kleber wurde prinzipiell nur in den Dissektionsspalt des proximalen bzw. distalen Aortenstumpfes eingebracht. Die zugrunde liegende Pathologie war bei 9 Patienten eine ausgeprägte Arteriosklerose, bei 6 Patienten eine mucoid-cystische Mediadegeneration Typ Erdheim-Gsell.

Die Frühletalität betrug für diese Patientengruppe 20 % (3 von 15 Patienten). Zweimal waren kardiopulmonale, in einem Fall zerebrale Komplikationen Ursache des Versterbens.

Bei allen dieser Eingriffe bestätigte sich, daß das Protheseninterponat nach Abschluß der Readaptierung von proximalem und distalem Aortenstumpf mit einfacher überwindlicher 3/0 Prolene-Naht an den Aortenenden sicher verankert werden konnte, ohne daß es zu einer Nachblutung, geschweige denn Dehiszenz an der Nahtreihe kam.

In der kurzen Nachbeobachtungsphase von bis zu 14 Monaten fanden sich für diese Patientengruppe keine Hinweise für Redissektion, Anastomosenaneurysmen bzw. für eine toxische Wirkung des Klebers.

Diskussion

Die Indikation zur notfallmäßigen Versorgung der akuten Aortendissektion mit Einbeziehung der Aorta ascendens ist heutzutage unbestritten. Im Gegensatz zur alleinigen medikamentösen Therapie der Ascendensdissektion mit einer Letalität von ca. 90 % beträgt die Operationsletalität bis zu 40 % (5, 7, 14). Prinzipielles Ziel der Operation ist es, eine Aortenruptur mit Verbluten zu vermeiden, ein Fortschreiten mit konsekutiver Organischämie zu verhindern und möglicherweise eine akute kardiale Dekompensation bei Vorliegen einer Aorteninsuffizienz zu beheben. Entsprechend bieten sich als Operationsmethoden die Rekonstruktion der Aorta ascendens bzw. der prothetische Ascendensersatz an.

Auf der Grundlage experimenteller Untersuchungen von Lindenmaier et al. (15) und Braunwald et al. (6) schlugen 1979 Guilmet et al. (10) erstmals vor, die bei Aortendissektion Typ A nach Resektion der Aorta ascendens zurückbleibenden aufgespleißten Aortenschichten an den Stümpfen durch Resorzinkleber zusammenzufügen und dadurch zugleich zu verstärken. Fabiani et al. (9) haben später heraus-

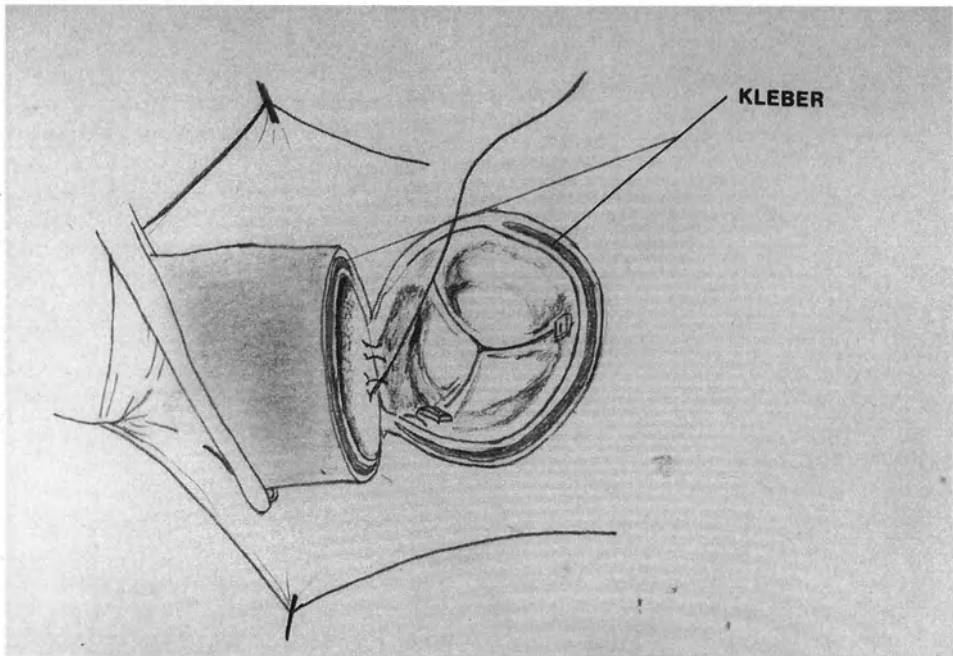


Abb. 1. Readaptierung der dissezierten Aortenwandschichten durch Kleber vor End-zu-End-Anastomosierung der Aortenstümpfe

gefunden, daß dieser Kleber auch dazu verwendet werden kann, die getrennten Aortenschichten ohne Resektion der Aorta ascendens zusammenzuführen, was bedeuten würde, daß diese Technik sogar die Rekonstruktion anstatt des Aortenersatzes erlaubt (Abb. 1).

Das Prinzip der Dissektionschirurgie, das „entry“ grundsätzlich auszuschalten, bleibt aber auch bei Einbeziehung der GR-Gewebsklebung in das jeweilige Operationsverfahren unverändert bestehen. Die Autoren dieses Beitrages könnten sich durchaus das Ausschalten des „entry“ im Aortenbogen durch Verwendung des Klebers als vorteilhaft vorstellen, wenn dadurch die Zeit des Kreislaufstillstandes abgekürzt werden kann. Ein erhöhtes Risiko für eine Redissektion bleibt aber zu diskutieren, da hierbei eine vollständige Verlegung und Unterbrechung des falschen Lumens ausbleibt. Die eigenen Erfahrungen erstrecken sich bisher nur auf den Einsatz im Bereich der Aorta ascendens, wo der Kleber das operative Management sehr vereinfacht.

Langzeitergebnisse über die Haltbarkeit der geklebten Aortenwand sind bisher nicht in ausreichender Zahl bekannt. Fabiani et al. (9) berichteten über einen Patienten, der eineinhalb Jahre nach Aortendissektion transplantiert werden mußte und bei dem die Aortenwand eine ausgeprägte transmurale Sklerose bei kompletter Obliteration zeigte. Auch die anderen von dieser Arbeitsgruppe operierten Patienten haben im verklebten Aortenabschnitt bisher kein Rezidiv erlitten. Die Persistenz der Dissektion in der nichtoperierten Aorta descendens bleibt, wie auch bei den anderen Verfahren sorgfältig zu beobachten.

Zweifellos kann der gleiche chirurgische Effekt auch mit dem Zweikomponenten-Fibrinkleber erzielt werden, wobei jedoch die Reißfestigkeit der geklebten Gewebe weniger stark ausgeprägt sein dürfte (15, 17). Ob der als solcher beschriebene Gerbvorgang durch den Resorzinkleber besonders vorteilhaft ist oder aber langfristige Probleme auslöst, die beim Fibrinkleber nicht auftreten, bleibt ebenso abzuwarten, wie die Frage, welcher der beiden Kleber die höhere Infektionssicherheit bietet (13). Offensichtlich ist der Fibrinkleber weitaus mehr zellkompatibel, indem er die Fibroblastenproliferation fördert und zur Ausbildung eines dichten Narbengewebes aus Kollagenfibrillen führt (11, 13). Demgegenüber hat sich der Resorzin-Kleber als lokal denaturierend und damit aber besonders stark verfestigend erwiesen. Histologisch zeigte eine nach 18 Monaten explantierte Aorta eine gute biologische Toleranz des Klebers bei ausgeprägter Sklerosierung der Wandschichten (9). Bei entsprechend sorgfältigem Umgang ergab sich bisher kein Hinweis auf eine Systemtoxizität. Die Klärung der Frage, ob die potentiell toxischen Aldehydbestandteile des Klebers durch weniger toxische Komponenten bei unverändert einfacher Handhabung und Gewebestabilisierung zu ersetzen sind, muß zunächst weiteren experimentellen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammengefaßt hat die Anwendung des Gewebeklebers in der Chirurgie der Aortendissektion zur Verstärkung der Aortenwand bzw. der Aortenstümpfe nach Resektion die Operationstechnik, die Blutungsneigung an der Anastomose und die postoperative Komplikations- und Rezidivrate sowie die lokale Rezidivrate eindrucksvoll reduziert. Unsere besondere Aufmerksamkeit gilt daher auch weiterhin dem Gelatine-Resorzin-Kleber, weil er durch seine das Gewebe integrierende Vernetzung eine außergewöhnliche transmurale Verfestigung bewirkt. Inwieweit sich der zwangsläufig toxisch-degenerative Nebeneffekt langfristig negativ auswirkt, muß durch Langzeitbeobachtungen eruiert werden. Perioperativ und im kurzfristigen Verlauf sind bisher keine nachteiligen Auswirkungen festzustellen gewesen.

Literatur

1. Bachet J, Teodori G, Goudot B, Diaz F, Kerdany AE, Dubois C, Brodaty D, Lentdecker P, Guilmet D (1988) Replacement of the transverse aortic arch during emergency operations for type A acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96 (6): 878–886
2. Bachet J, Goudot B, Teodori G, Brodaty D, Dubois C, De Lentdecker P, Guilmet D (1990) Surgery of type A acute aortic dissection with Gelatine-Resorcine-Formol biological glue: A twelve Year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 31: 263–273
3. Bonchek LI, Braunwald NS (1966) Experimental evaluation of a cross-linked Gelatine adhesive in gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 165: 420–422
4. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W (1982) Fibrin adhesive: An important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 548–553
5. Borst HG (1991) Aneurysma und Dissektion der Aorta ascendens und des Aortenbogens. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H (Hrsg): *Herzchirurgie*, 2. Aufl. Bd. IV, Teil 2. Springer-Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, S. 433–462
6. Braunwald SN, Gay W, Tatoes CJ (1966) Evaluation of cross-linked Gelatine as a tissue adhesive and hemostatic agent: An experimental study. *Surgery* 59: 1024–1036
7. Cooley D (1990) Surgical management of aortic dissection. *Tex Heart Inst J* 17: 289–301
8. Ennker J, Ennker IC, Unger M, Schoon HA, Leuschner J, Rimpler M, Hetzer R (1993) Experimentelle Testung eines formaldehydfreien Kollagenklebstoffes. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 7: 39–45
9. Fabiani JN, Jebara VA, De Loche A, Carpentier A (1990) Use of glue without graft replacement for type A dissections: A new surgical technique. *Ann Thorac Surg* 50: 143–145
10. Guilmet D, Bachet J, Goudot B, Laurian C, Gigou F, Bical O, Barbagelatta M (1979) Use of biological glue in acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77: 516–521
11. Haverich A, Maatz W, Walterbusch G (1982) Evaluation of fibrin seal in animal experiments. *Thorac Cardiovasc Surg* 30: 215–222
12. Huth C, Seyboldt-Epting W, Hoffmeister HE (1983) Local hemostasis with fibrin glue after intracardiac repair of tetralogy of Fallot and transposition of the great arteries. *Thorac Cardiovasc Surg* 31: 142–146
13. Kaeser A, Dum N (1987) Grundlagen der Fibrinklebung – Wirkprinzip und Infektionssicherheit von Tissucol. *Z. Herz-Thorax-Gefäßchir* 1 (Suppl 1): 5–10
14. Kouchukos NT, Marshall WG, Wedige-Stecher TA (1986) Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92: 691–705
15. Lindenmaier HL, Wenig K, Köhnlein HE (1976) Neue Anwendungsmöglichkeiten von Gelatine-Gewebeklebstoff an parenchymatösen Organen. *Med. Welt* 27: 856–859
16. Stark J, de Leval M (1984) Experience with fibrin seal in operations for congenital heart defects. *Ann Thorac Surg* 38: 411–413
17. Walterbusch G, Haverich A, Borst HG (1982) Clinical experience with fibrin glue for local bleeding control and sealing of vascular prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg* 30: 234–235

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. F.-X. Schmid
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum
Langenbeckstraße 1
D-55131 Mainz

Fibrinkleber bei der Transplantation intrathorakaler Organe

A. Haverich, S. W. Hirt, M. Karck, J. Cremer, H. G. Borst

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Einführung

Seit der ersten Beschreibung der klinischen Anwendung von Fibrinkleber bei herz- und thoraxchirurgischen Eingriffen sind 15 Jahre vergangen. Rückblickend auf eine mehr als 10jährige Erfahrung mit dieser Methode und über 3000 klinischen Einsätzen haben sich Indikation und Technik der Anwendung von Fibrinkleber erheblich gewandelt. So ist es heute durch die Verwendung von Proteinase-Inhibitoren selten notwendig, *diffuse* Blutungen, wie sie häufig bei Zweit- und Drittoperationen am Herzen auftraten, mittels Fibrinkleber zu behandeln. Der Indikationsbereich „Blutstillung“ beschränkt sich daher zunehmend auf die Versorgung lokalisierter Blutungen, wo zusätzliche Nähte aufgrund technischer Schwierigkeiten, der Gefahr der Gewebeschädigung oder der Anastomosen-Einengung vermieden werden sollen. Dies gilt insbesondere für Stichkanalblutungen bei pädiatrischen Herzeingriffen sowie bei Blutungen aus Gewebe mit reduzierter Nahtfestigkeit (epi-/myokardial, Herzvorhöfe). Auch die Vorbehandlung poröser Dacronprothesen tritt weitgehend in den Hintergrund, da viele dieser Gefäßprothesen heute beschichtet und damit blutundurchlässig angeboten werden.

Erweitert hingegen wurde die Indikation zum Einsatz des Fibrinklebers im potentiell oder manifest infizierten Gewebe, hier in Kombination mit einem Antibiotikum. Zu nennen sind hier die Behandlung der akuten bakteriellen Endokarditis sowie der alloplastische Gefäßersatz in infizierter Umgebung. Experimentelle und klinische Daten weisen hier auf günstige Ergebnisse nach Anwendung eines Fibrinkleber-Antibiotikum-Gemisches hin.

Nachdem der Fibrinkleber bei organerhaltenden Eingriffen an unserer Klinik langjährig zum Einsatz kam, erfolgte seine Anwendung auch im Bereich der Transplantation von Herz und Lunge.

Patienten und Methoden

Von 1983 bis 1992 wurden an der MHH 454 Herzen bei 434 Patienten, und zwar allesamt in orthotoper Position, transplantiert. Die Implantation erfolgte in einer leicht modifizierten Form der ehemals von Lower und Shumway angegebenen Technik (10).

Seit 1987 wurden 28 Herz-Lungen-, 41 Einzellungen- und 36 Doppellungenstransplantationen durchgeführt (Tabelle 1). Alle Herz-Lungen-Transplantationen erfolgten gemäß der ursprünglich von Reitz beschriebenen Technik, wobei wir zur Sicherung der Trachealanastomose ein eigenes Verfahren entwickelten (s. u.). Einzel- (SLTx) wie

Tabelle 1. Indikationen zur Einzellungen- (*SLTX*), Doppellungen- (*DLTX*) und Herz-Lungentransplantation (*HLTX*). (*APHT* Adriaplastin-induzierter pulmonaler Hypertonus, *ARDS* adult respiratory distress syndrome, *CF* zystische Fibrose, *DCM* dilatative Kardiomyopathie, *Eisenmenger* Eisenmengersyndrom, *PPHT* primärer pulmonaler Hypertonus, *Re-Tx* Retransplantation).

SLTX (n = 41)		DLTX (n = 36)		HLTX (n = 28)	
Lungenfibrose	n = 26	Lungenemphysem	n = 14	Eisenmenger	n = 13
Lungenemphysem	n = 3	CF	n = 15	PPHT	n = 9
Eisenmenger	n = 3	ARDS	n = 1	CF	n = 1
PPHT	n = 3	Kartagener-Syndrom	n = 1	M. embolicus	n = 2
ARDS	n = 1	Histiozytosis X/PPHT	n = 1	Bronchopulm.	
Re-Tx	n = 5	Re-Tx	n = 4	Dyspl.	n = 1
				kong. Bronchiol.	n = 1
				DCM + APHT	n = 1

Doppellungentransplantationen (DLTx) führten wir nach der Technik von Cooper durch (2), wobei wir alle DLTx als bilaterale sequentielle Transplantationen vornahmen (11). Die chirurgische Technik wurde bereits detailliert beschrieben (8).

Technik der Fibrinklebung

Blutstillung

Am häufigsten erfolgte der Einsatz des Fibrinklebers zur Blutstillung bei der Herztransplantation. Vor allem Stichkanalblutungen im Bereich der rechtsatrialen und der aortalen Anastomose machten seinen Einsatz notwendig. Die Standardtechnik sieht hier das Auftragen eines einseitig mit Tissucol (hohe Thrombinkonzentration) beschichteten Kollagenvlies (1) vor. Das Kollagen wird anschließend für 1–2 Minuten unter Verwendung einer feuchten (!) Kompresse angepreßt. Es ist darauf zu achten, daß jede Blutungsquelle für sich allein versorgt wird, da der Anpreßdruck bei Vorliegen mehrerer benachbarter Blutungen nicht ausreichend hoch ist.

Bei SLTx und DLTx mußten wir den Fibrinkleber zur Blutstillung bisher nicht verwenden. Bei der kombinierten Herz-Lungentransplantation (HLTx) gelten gleiche Indikationen wie bei der HTx.

Ein spezielles Einsatzgebiet des Fibrinklebers zur Blutstillung bei der HTx sind diffuse, häufig sternale Blutungen bei Empfängern mit Leberversagen, oder nach Anwendung extrakorporaler mechanischer Kreislaufsysteme. Nachdem das Sternummark sowie Stichkanäle der Sternaldrähte häufig eine postoperative Blutung unterhalten, wählen wir folgendes Vorgehen: Große (ca. 2 × 6 cm), beidseits mit Fibrinkleber beschichtete Platten aus Kollagenvlies werden anterior und posterior des Sternums auf die Stichkanäle gepreßt. Hierzu werden die Platten beidseits der Sternotomie von den Drähten durchstochen, die als Achtertouren geführt werden. Dabei verwenden wir die niedrige Thrombinkonzentration, um den Klebevorgang erst mit Verschluß der Sternotomie verzögert einsetzen zu lassen. Zusätzlich kleiden wir die gesamte Länge der Sternotomie mit Kollagen/Fibrinkleber aus, welcher unmittelbar vor Zuziehen des jeweiligen Drahtes zwischen die Knochenlamellen gebracht wird. Dieses Verfahren hat sich auch bei blutenden Sternumfrakturen bewährt, da mit Verschluß der Sternotomie durch das interponierte Kollagenvlies ausreichend Druck auf die Blutung ausgeübt werden kann.

Anastomosenklebung

Experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit eines Fibrinkleber-Antibiotikum-Gemisches (FK-AB) zur Infektprophylaxe bakteriell besiedelter Dacronprothesen haben die Wirksamkeit dieses Verfahrens in Hinblick auf (peri)prothetische Infektionen gezeigt (9). Aufgrund dieser Ergebnisse dichten wir jede Luftwegsanastomose bei der Transplantation mittels FK-AB ab. Hierzu verwenden wir pro Anastomose 2 ml Fibrinkleber. Ein Milliliter einer kommerziell erhältlichen Antibiotikumlösung (Nebacetin®)¹, speziell zur lokalen Applikation geeignet, ersetzt 1 ml der thrombinhaltigen Lösung in der dafür vorgesehenen Spritze. Durch das getrennte Aufziehen vermischt, wird die Thrombin-Antibiotikum-Lösung gemeinsam mit dem Fibrinogen unter Verwendung des Duploject² gleichmäßig auf Vorder- und Hinterfläche der bronchialen/trachealen Anastomose verteilt. Bei der HLTx sichern wir die tracheale Nahtreihe zusätzlich durch eine zirkuläre Perikardmanschette, die im gleichen Arbeitsgang um die Anastomose geklebt und mit zwei Nähten an der Trachea fixiert wird (6), (Abb. 1a, b).

Ergebnisse

Blutstillung

Bei 454 HTx war in 14 Fällen (3,1%) eine Rethorakotomie notwendig (Abb. 2). Als Blutungsquellen fanden sich 6 × Stichkanalblutungen der rechtsatrialen Nahtreihe. Je dreimal bluteten die linksatriale bzw. die aortale Anastomose und zweimal die linke Ventrikelspitze (nach Entlüftung). In keinem Falle war eine zuvor mit Fibrinkleber versorgte Blutungsquelle Ursache für die Rethorakotomie.

Keiner der 28 HLTx-Patienten mußte rethorakotomiert werden. Hingegen war bei drei DLTx (1 × Bronchialarterie, 1 × A. mammaria 1 × subpleurale Blutung) eine erneute Thoraxeröffnung zur Blutstillung notwendig. Nach einer SLTx und gleichzeitigem Verschluß eines VSD mußte 4 h postoperativ eine Blutung der linksatrialen Nahtreihe versorgt werden.

Anastomosenklebung

An keiner der 182 mit Fibrinkleber abgedichteten Luftwegsanastomosen (28 × Trachea, 154 × Hauptbronchus) trat ein Luftleck auf. Zwei partielle Spätdehiszenzen nach DLTx – jeweils einseitig – konnten bronchoskopisch identifiziert werden. In beiden Fällen trat weder ein Luftleck noch eine Mediastinitis auf, der Defekt heilte beide Male folgenlos ab.

Diskussion

Die Anwendung des Fibrinklebers zur Blutstillung in der Herzchirurgie ist ein in Europa seit fast 15 Jahren etabliertes Verfahren und bedarf kaum einer weiterfüh-

¹ Nebacetin, Byk Gulden, Holland

² Duploject, Immuno GmbH, Heidelberg

renden Diskussion bezüglich Indikationen, Technik und Ergebnissen. Seine Verwendung bei der Herztransplantation unterscheidet sich nicht von organerhaltenden Eingriffen, die mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt werden.

Neuere und interessante Aspekte ergeben sich aus der gemeinsamen Applikation von Fibrinkleber und Antibiotika im Zusammenhang mit pulmonaler Allogtransplantation. Das Konzept der Verabreichung lokal wirksamer Antibiotika auf Trägersubstanzen im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen ist an sich nicht

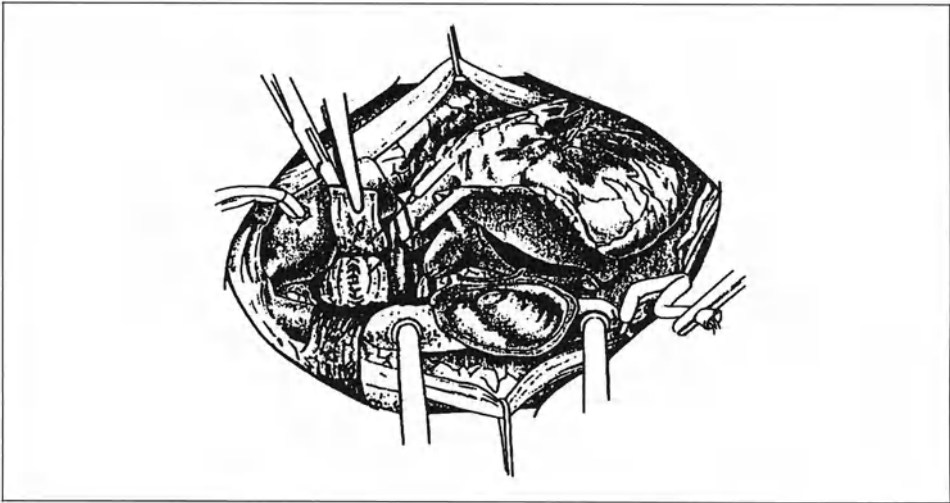
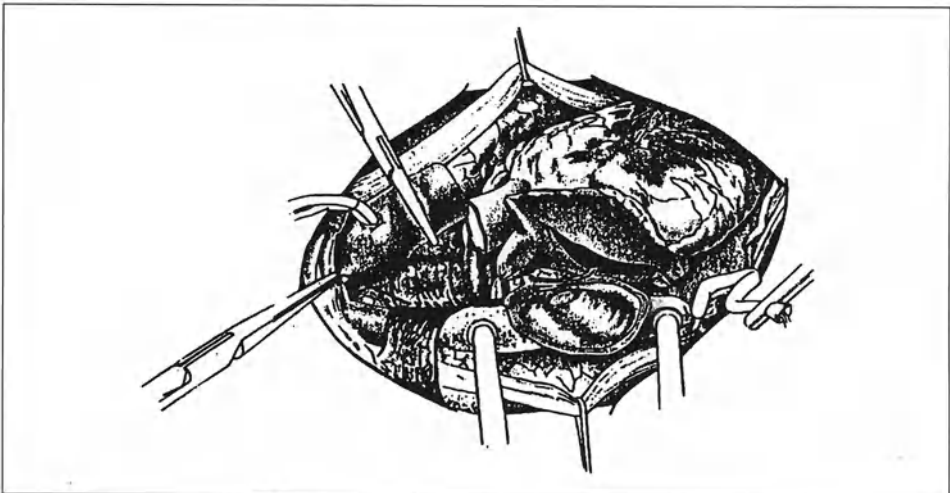


Abb. 1a. Umfahren der trachealen Anastomose nach Herz-Lungentransplantation mit einer von rechts entwickelten Perikardmanschette und Klebung der Vorder- und Hinterfläche der Atemwegs-anastomose mit Fibrinkleber-Antibiotikum-Gemisch



b. Vollenden der zirkulären Umfahrung der Trachealanastomose und Fixierung der Perikardmanschette mit Nähten an der Trachea.

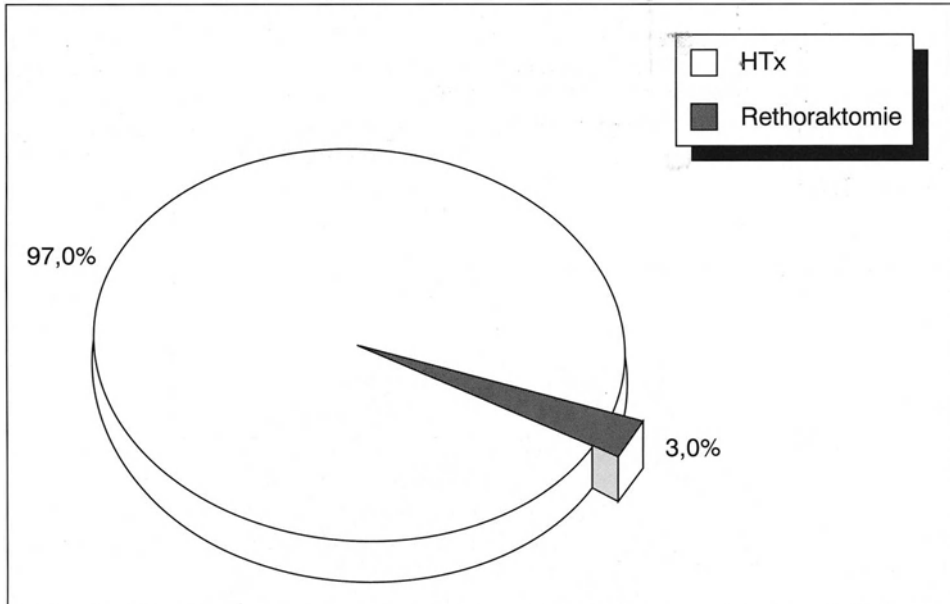


Abb. 2. Anteil der Patienten mit erforderlicher Rethoraktomie zur Blutstillung nach Herztransplantation (*HTx*).

neu. So wird seit langem in der Orthopädie und Traumatologie das sogenannte Gentamycin-Palacos verwandt. Vorteil des FK-AB-Verbundes ist der resorbierbare Charakter dieser Mischung durch die Verwendung von humanem Fibrinogen als „Trägersubstanz“ (13). In geringem Umfang bestehen Erfahrungen mit der Verwendung dieser Methode in der chirurgischen Behandlung der infektiösen Endokarditis (3, 15).

Wenn man nun die Ergebnisse der Anwendung eines Fibrinkleber-Antibiotikum-Gemisches zur Abdichtung, Sicherung und Infektprophylaxe von Luftwegsanastomosen bei der Lungentransplantation diskutieren soll, ist dies schwierig. Zunächst müßte jeder dieser drei Parameter getrennt untersucht werden. Darüber hinaus wird die Effizienz des Verfahrens wohl ohne eine Randomisierung in zwei Patientengruppen nicht nachweisbar sein. Eine solche Untersuchung ist jedoch nach unseren Erfahrungen kaum vertretbar. Die nach der Erfahrung anderer größerer Zentren (5, 12, 14) immer noch hohe Komplikationsrate der bronchialen und trachealen Heilungsstörungen nach S/DLTx bzw. HLTx läßt unsere klinischen Ergebnisse vergleichsweise optimistisch beurteilen. Mit nur zwei direkt die Anastomose betreffenden Heilungsstörungen bei insgesamt 182 Luftwegsanastomosen müssen die Resultate als sehr gut beurteilt werden, dies insbesondere unter der Voraussetzung eines prinzipiell minderdurchbluteten Spenderanteils der Anastomose. In der internationalen Literatur werden Dehiszenzen von bronchialen Anastomosen (S/DLTx) zwischen 0 und 31%, tracheale Anastomosen (HLTx) von 0 bis 6,6% angegeben (4, 7, 10). Entscheidend dabei ist, daß eine Nahtdehiszenz in diesem potentiell kontaminierten Gebiet häufig eine letale Komplikation darstellt. Aus diesem Grunde halten wir die Beibehaltung unserer Technik für gerechtfertigt, nicht nur, weil sie theoretisch und experimentell überzeugt, sondern auch aufgrund der guten klinischen Resultate nach Lungen- und Herz-Lungentransplantation (Abb. 3).

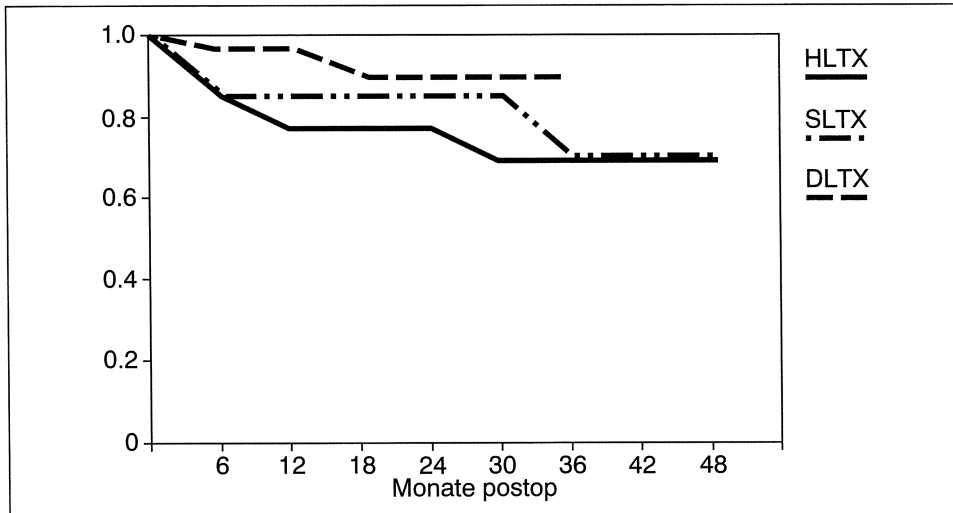


Abb. 3. Aktuarielle Überlebensrate nach Einzellungen-(*SLTX*), Doppellungen- (*DLTX*) und Herz-Lungtransplantation (*HLTX*).

Literatur

1. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W (1982) Fibrin adhesive: An important hemostatic adjunct in cardiovascular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 548–553
2. Cooper JD, Pearson FG, Patterson GA, Todd TFJ, Ginsberg RJ, Goldberg M, DeMajo WAP (1987) Technique of successful lung transplantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93: 173–181
3. Deyerling W, Haverich A, Potel J, Hetzer R (1984) Suspension of fibrin glue and antibiotic for local treatment of mycotic aneurysm in endocarditis – An experimental study. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 32: 369–372
4. Dowling RD, Baladi N, Zenati M, Dummer JS, Kormos RL, Armitage JM, Yousem SA, Hardesty RL, Griffith BP (1990) Disruption of the aortic anastomosis after heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 49: 118–122
5. Griffith BP, Hardesty RL, Trento A (1987) Heart-lung transplantation: Lessons learned and future hopes. *Ann Thorac Surg* 43: 6–16
6. Haverich A, Frimpong-Boateng K, Wahlers Th, Schäfers HJ (1989) Pericardial flap-plasty for protection of the tracheal anastomosis in heart-lung transplantation. *J Cardiac Surg* 4: 136–139
7. Haverich A (1990) Lungentransplantation. *Pneumologie* 44: 412–417
8. Haverich A (1991) Herz und Herz-Lungen-Transplantation. In: Borst HG, Klinner W, Oelert H (Hrsg) *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer, Berlin Heidelberg, S 541–560
9. Haverich A, Hirt SW, Karck M, Siclari F, Wahling H (1992) Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to dacron prosthesis. *J Vasc Surg* 15: 187–193
10. Lower RR, Shumway NE (1960) Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. *Surg Forum* 11: 18–19
11. Noirclerc MJ, Metras D, Vaillant A, Dumon JF, Zimmermann JM, Caamano A, Orsoni PC (1990) Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 4: 314–317

12. Patterson GA, Todd TRJ, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J The Toronto Lung Transplant Group (1990) Airway complications after double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 14–21
13. Pointner R, Kofler J, Offer C, Schwab G (1986) The kinetics of antibiotic release from a fibrin clotting system: An animal experiment. In: Schlag G, Redl H (Hrsg) *Fibrin Sealant in Operative Medicine: General Surgery and Abdominal Surgery*, vol 6. Springer, Berlin Heidelberg, S 194–198
14. Schäfers HJ, Haydock DA, Cooper JD (1991) The prevalence and management of bronchial anastomotic complications in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 1044–1052
15. Wahlers Th, Haverich A (1986) Die Fibrinklebung und der Fibrinkleberantibiotikumverbund in der Herz- und Gefäßchirurgie. In: Reifferscheid M (Hrsg) *Neue Techniken in der operativen Medizin*. Springer, Berlin Heidelberg, S 148–151

Für die Verfasser:
Prof. Dr. A. Haverich
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Christian-Albrechts-Universität
Arnold-Heller-Str. 7
D-24105 Kiel

Fibrinkleber als Adjuvans in der Thoraxchirurgie – am Beispiel von Lungenmetastasen und Chylothorax

H.-R. Zerkowski, G. Roth, K. Hakim-Meibodi, B. Frickenstein, N. Doetsch, M. Knocks, J. Chr. Reidemeister

Abteilung für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Chr. Reidemeister), Universitätsklinikum Essen

Krebsleiden bedingen in ihrem Verlaufe eine Vielzahl von Sekundärproblemen, wovon einige deshalb besondere thoraxchirurgische Bedeutung erlangt haben, da sie entweder im therapeutischen Gesamtkonzept kurativ beseitigt oder unter palliativen Gesichtspunkten zur Verbesserung der Lebensqualität des Kranken gelindert werden können.

Hierzu gehören nach unserer Erfahrung an einem großen Tumorzentrum (Westdeutsches Tumorzentrum Essen) neben den lokoregionalen Rezidiven thorakaler Tumoren oder thorakalen Tumoren mit Überschreitung der Primär-Organ Grenzen in zunehmendem Umfang die Lungenmetastasen sowie in relativ konstanter Häufigkeit der tumorös bedingte Chylothorax.

Bei der chirurgischen Therapie dieser letzten beiden Krankheitsbilder hat sich der Fibrinkleber als Adjuvans bewährt.

Lungenmetastasen

Nach frühen kasuistischen und lediglich auf individuellen Entscheidungen beruhenden Therapieversuchen wurden von uns von 1978 bis 1992 systematisch bei 134 Patienten (2–78; Mittel 33,3 Jahre) unter kurativer Zielsetzung 176 Eingriffe zur Entfernung pulmonaler Metastasen durchgeführt. (Eine wesentliche Untergruppe rekrutierte sich aus 26 Kindern [2–18; Mittel 10,1 Jahre]).

Das Gesamtkonzept bestand von Beginn an in einem multimodalen Therapieansatz, auch wenn sich die operative Strategie unter dem Eindruck der Fortschritte der konservativen Onkologie im Laufe dieser 15 Jahre änderte und parallel die Indikation zunehmend weiter gestellt wurde.

Die operative Gesamtkonzeption wandelte sich von anfänglich nur einseitigen Eingriffen über zweizeitig zweiseitig vorgenommene Thorakotomien zur standardmäßigen transsternalen bilateralen Exploration und gegebenenfalls Metastasektomie. Letztere stellt nicht nur die psychologisch am wenigsten belastende Vorgehensweise dar („nur 1 Eingriff“), sondern besticht auch durch die frühfunktionell besten Ergebnisse bei durchaus dem lateralen Vorgehen gleichwertiger Radikalitätsmöglichkeit, auch wenn der Zugang technisch anspruchsvollere Resektionen bedingen kann. Die funktionellen Vorteile wiegen u. E. so schwer, daß wir diesen Zugang („in Rückenlage von vorn“) seit 1990 sogar bei Lungentransplantationen bevorzugen.

51% der Patienten wurden in unmittelbarem Zusammenhang (während/kurz danach) mit Chemotherapie (Cx) im Sinne eines multimodalen Konzeptes behandelt. Perioperativ verstarben lediglich 2 Patienten aus kardialer bzw. pulmonaler Ursache (bilateraler Eingriff nach Adriamycin-Cx bzw. lateraler Eingriff nach Cx + Radiatio). Die intensivmedizinischen bzw. pflegerischen Probleme in der Gruppe mit transsternalem Zugang waren am geringsten, was umso schwerer wiegt, als es sich um Patienten des jüngsten Behandlungszeitraumes handelt, in dem signifikant intensivere Maßnahmen (bis zu 23 Metastasen in 1 Sitzung) zur Anwendung kamen. Lokale oder systemische Infekte wurden nie beobachtet.

Der wesentliche Grundgedanke multimodaler Konzepte der letzten Jahre ist die Idee der Tumormassen-Reduktion unmittelbar vor (oder während) möglichst aggressiver Chemotherapie zur Elimination von residuellen oder Mikrometastasen bei gleichzeitiger Möglichkeit der histologischen Erfolgskontrolle der Chemotherapie.

Der hohe – und in den letzten Jahren zunehmende – Anteil der Patienten, die entweder unmittelbar nach einer Chemotherapie oder im Verlaufe eines komplexeren Protokolls (zur o. a. histologischen Responder-Kontrolle und/oder Tumor-Massenreduktion) zwischen zwei kurz aufeinander folgenden Chemotherapiezyklen operiert werden, bedingt zur Erreichung dieses Ziels ohne weitere therapiebedingte Steigerung der Morbidität zwei wesentliche Forderungen an das chirurgische Vorgehen, um tumorbiologisch begründete Chemotherapie-Chronologien nicht zu gefährden: Minimierung des Fistelrisikos nach Metastasektomie bei gleichzeitiger Verkürzung der Drainagezeit.

Die operativen Resektionstechniken (20) unterscheiden sich nicht von üblichem Vorgehen; Rechnung muß jedoch der Tatsache getragen werden, daß Lungenparenchym unmittelbar nach Chemotherapie in aller Regel von anderer (*fragilerer*) Konsistenz ist (vergleichbar der nach langjähriger Therapie mit Corticoiden oder bei Mukoviszidose). Dies bedingt die höhere technische Schwierigkeit des Verschlusses von Parenchymmikrofisteln. Gleichzeitig bedingt die Semisterilität jedweder Maßnahme mit Luftwegseröffnung die Forderung nach möglichst kurzer Fisteldauer, und der Zustand bei noch darniederliegender Immunabwehr unmittelbar nach Chemotherapie zwingt zu möglichst kurzer Drainagezeit.

Beiden Forderungen tragen wir Rechnung, indem wir seit Einführung des Fibrinklebers an unserer Institution im Jahre 1982 bei Intervallmetastasektomie grundsätzlich jede Handnaht oder Klammernahtreihe mittels Fibrinkleber abdichten. Zusätzlich kann bei größeren Resektionsstrecken eine „Pleurosierung“ durch zweischichtige Naht vorgenommen werden oder die diffuse Blutung oder Luftleckage von Stichkanälen oder Resektionslinien u. U. sogar durch Aufbringen von Kollagenvlies im Sinne adjuvanter Fibrinklebung beseitigt werden (6, 12, 23), was auch durch tierexperimentelle Befunde gestützt wird (23).

Hiermit haben wir keinen systemischen (Sepsis) oder lokalen (Empyem) Infekt, wie von anderen Autoren im Zusammenhang mit thorakalen Eingriffen nach Chemotherapie diskutiert wird (3), beobachtet.

Chylothorax

Die morphologische Ursache jedes Chylothorax ist eine Leckage des Ductus thoracicus oder seiner Kollateralen.

Der Ductus entspringt subdiaphragmal retroperitoneal in der Zysterna chyli in Höhe des 2. Lendenwirbelkörpers. Er tritt im rechten dorsolateralen Anteil des medial der Wirbelsäule gelegenen Hiatus aortae in den rechten Hemithorax ein. In seinem unteren Anteil verläuft er dann weiter zwischen Aorta und V. azygos retroösophageal, quert üblicherweise in Höhe des 4. Brustwirbelkörpers nach links. Dann verläuft er weiter schräg nach links-cranial, das Ligamentum arteriosum Botalli unterquerend zum linken supraclaviculären Venenwinkel (1, 7, 11).

Der autonom innervierte Ductus besitzt einen muskulären Wandaufbau und Klappen. Der Lymphstrom wird durch die enterale Aufnahme fetthaltiger Speisen gesteigert; die gesamte vom Ductus thoracicus geförderte Lymphmenge beträgt pro Tag bis zu 2500 ml in Abhängigkeit von der Kostzusammensetzung. Der Abfluß wird im wesentlichen durch die Druckdifferenz zwischen dem positiven intraabdominellen und dem negativen intrathorakalen Druck unterhalten, kann jedoch auch durch unwillkürliche muskuläre Kontraktionen beschleunigt werden.

Die intraluminalen physiologischen Druckwerte können von 10–25 cm H₂O bis auf über 50 cm H₂O ansteigen, wenn eine mechanische Abflußbehinderung vorliegt (7).

Von pathogenetischer Bedeutung für den Chylothorax ist, daß sich gerade im thorakalen Bereich neben hoher morphologischer Variabilität (25) eine ausgeprägte Kollateralisierung des Ductus thoracicus sowie eine Vielzahl lymphatikovenöser Anastomosen finden (1, 11, 18). Ätiologisch kommen für das Auftreten eines Chylothorax im wesentlichen traumatische bzw. „iatrogene“ Ursachen oder Tumoren in Betracht:

1. direkte punktuelle Läsionen des Ductus thoracicus wie traumatische Zerreißen, operative Zerschneidung oder Punktionsverletzung oder Berstung infolge Staudruckerhöhung (wie bei Venenthrombose der linksseitigen V. subclavia, Cava-superior-Syndrom),
2. neoplastisch bedingte Chylothoraces, die entweder durch direkte Tumorarrosion des Ductus selbst bzw. einer der o. a. Kollateralen auftreten oder durch Rupturen der Kollateralen bzw. intrathorakalen lymphaticovenösen Anastomosen infolge Staudruckerhöhung durch Abflußbehinderung aufgrund von Tumorfiltration des Ductus thoracicus bzw. seine Kompression im Venenwinkel.

Die absolute Häufigkeit ist gleichbleibend niedrig: So beschreibt die Mayo Clinic aus einem Zeitraum von 20 Jahren nur 53 Fälle (17); wir haben an unserer Klinik in den letzten 10 Jahren insgesamt 9 Fälle behandelt. Die relative Häufigkeit des chirurgischen, d. h. operationsbedingten, Chylothorax wird in den letzten Jahren von einigen Autoren gleichbleibend mit 0,2 bis 0,6% angegeben (18), andere sehen eine Zunahme dieser Entität (5). Nach wie vor haben jedoch u. E. die Angaben von Roy, Carr und Payne Gültigkeit, nach denen der tumorbedingte Chylothorax etwa 50% aller Chylothoraces ausmacht (17). Der entscheidende pathogenetische Unterschied zwischen traumatischem/chirurgischem einerseits und neoplastisch bedingtem Chylothorax ist die Tatsache, daß der neoplastische Chylothorax meist auf einer flächigen Leckage-region bedingt durch Lymphgefäßrupturen infolge Staudruckerhöhung bzw. (sehr viel seltener) multiplen direkten Tumorarrosionen (z. B. durch Pleurakarzinose) bei gleichzeitig oft zusätzlich gestörten Abflußverhältnissen infolge tumoröser Veränderungen im Bereich der Einmündung des Ductus in den linken Venenwinkel beruht.

Die Primärbehandlung besteht in unserem Hause in einem konservativen Versuch mit parenteraler, fettfreier Ernährung bei „enteraler Ruhigstellung“ durch Ma-

gensonde (!) und Buelau-Drainage mit mildem Sog (4, 24, 25). Diese Behandlung ist beim traumatischen/chirurgischen Chylothorax fast immer erfolgreich. Bei tumorbedingten Lecks hingegen führt sie in den seltensten Fällen zum Ziel (15, 17).

Auch die 1948 erstmals von Lampson vorgestellte Methode der supradiaphragmalen Ductusligatur (8) führt beim tumorbedingten Chylothorax aufgrund der oben näher erläuterten pathophysiologischen und anatomischen Überlegungen (25) oftmals nicht zum Sistieren des Ergusses, da infolge der hohen anatomischen Variabilität erhöhter Staudruck zu Rezidiven im thorakalen Leckagebereich führt und der Hauptlymphabflußweg aus dem Abdomen nach Unterbindung durch abdominothorakale Nebenschlüsse umgangen wird. Wir meinen deshalb Grund zu der Interpretation zu haben, daß eine Vielzahl „erfolgreicher“ Ductusligaturen auf koinzidenteller Spontanheilung beruhen, andererseits zu befürchten steht, daß bei Fehlen von thoracoabdominellen Kollateralen die Lampson-Operation zu hartnäckigem Chylaskos führen kann (10).

Die Indikation zum operativen Eingreifen bei Chylothorax sehen wir – unabhängig von der Ätiologie – unter immunologischen Erwägungen bei Verlust von über 500 ml Chylus täglich über (höchstens!) 14 Tage ohne drastische Abnahme der täglichen Menge.

Unsere Begründung findet sich in der von Niblack und Richie (13) nachgewiesenen, innerhalb 2 Wochen relevant werdenden endogenen Immunsuppression mit gleichzeitigem Antikörperverlust und Lymphopenie und der resultierenden, insbesondere gegen Bakterien gerichteten Abwehrschwäche.

Das in der Literatur beschriebene Versiegen einer Chylusfistel im zeitlichen Zusammenhang mit einer Lymphographie zur Leckagedarstellung (2, 9, 19) erscheint uns von eher zufälliger Koinzidenz oder gar (als Nebeneffekt) in der Art des verwendeten Kontrastmittels begründet.

Unser Behandlungskonzept des neoplastisch bedingten Chylothorax, der durch 10–14tägige konservative Drainagebehandlung nicht zum Versiegen zu bringen ist, besteht deshalb in direkter Deckung mit autologem oder xenogenem Material unter Abdichtung mit Fibrinkleber (21, 24).

Die Verwendung von Fibrinkleber als Adjuvans bei der plastischen Deckung erscheint uns wesentlich, um für die ersten 1–2 Tage eine absolute Dichtigkeit für fetthaltige Flüssigkeit im Leckagebereich zu erreichen, bis eine weitere Vernarbung dieser Region durch beginnende Umbau- und Heilungsvorgänge stattfindet, die ohne Fibrinklebung durch den stetigen Chylusfluß verhindert würde.

In unserem Konzept sehen wir eine erfolgversprechende Ergänzung der operativen Möglichkeiten, die insbesondere bei tumorös bedingtem Chylothorax mit breitflächiger Sezernierungsquelle die Komplikationsrate senken kann.

Die adjuvante Verwendung von Fibrinkleber in der Thoraxchirurgie ist überall da eine sinnvolle Bereicherung des therapeutischen Arsenal, wo sicherer luft- oder flüssigkeitsdichter Parenchymverschluß in kürzester Zeit oder unter immunkompromitierten Bedingungen erreicht werden soll.

Literatur

1. Boyd A (1986) Chylothorax. In: Hood RM (Ed) Surgical diseases of the pleura and chest wall. Saunders, Philadelphia

2. Brobmann, GF, Kaiser D, Schäfer H, Rau W (1982) Klinik und Therapie des traumatischen Chylothorax. *Langenbecks Arch Chir* 358: 488
3. Eckersberger F, Klepetko W, Wolner E (1992) Lungenmetastasektomie bei Patienten mit Immunschwäche nach Chemotherapie. *Thorac cardiovasc Surgeon* 40: 39–40
4. Ferguson MK, Little AG, Skinner DB (1985) Current concepts in the management of post-operative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 40: 542–545
5. Hamm H, Fabel H (1989) Chylothorax und Pseudochylothorax. *Dtsch med Wschr* 114: 2017–2022
6. Kaiser D (1987) Indikationen zur Anwendung von Fibrinkleber in der Lungenchirurgie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir* 1 (Suppl 1): 36–41
7. Kinmonth JB (1982) *The lymphatics*. Arnold, London
8. Lampson RS (1948) Traumatic chylothorax: a review of the literature and report of a case treated by mediastinal ligation of the thoracic duct. *J Thorac Surg* 17: 778–791
9. Laumonier P, Lachapele AP, Couraud L, Hugues A, Lagarde CI, Mage J (1962) Une application de la lymphographie au diagnostic et au traitement du chylothorax. *Press Med* 54: 2630–2631
10. Mask WK, Penido JR, Printup C (1990) Primary idiopathic chylopericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99: 569–571
11. McVay B (1984) *Anson and McVay – Surgical Anatomy*. Saunders, Philadelphia, pp 462–463
12. Mouritzen C (1992) Einsatz von Fibrinkleber in der Lungenchirurgie. *Die Gelben Hefte* 32: 70–73
13. Niblack GD, Richie RE (1983) Thoracic duct drainage– an overview. *J Heart Transplant* 2: 197
14. Plate H, Demischew M (1989) Der Chylothorax nach Pneumonektomie. *Zentbl Chir* 114: 1290–1292
15. Robinson CLN (1985) The management of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 39: 90
16. Roscheck H, Lenz J (1986) Beitrag zum spontanen Chyloperikard. *Akt Chir* 21: 219–222
17. Roy PH, Carr DT, Payne WS (1967) The problem of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 42: 457–467
18. Sassoon CS, Light RW (1985) Chylothorax and pseudochylothorax. *Clinics in Chest Med* 6: 163–171
19. Schaberg T, Kaiser D (1988) Chylothorax bei bilateralem Spontanpneumothorax. Falldarstellung mit Übersicht über Anatomie, Physiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßchir* 2: 98–102
20. Schildberg FW, Meyer G (1991) Allgemeine chirurgische Techniken an der Thoraxwand, der Lunge und dem Bronchialsystem. In: Heberer G, Schildberg FW, Sunder-Plassmann L, Vogt-Moykopf I (Hrsg) *Lunge und Mediastinum: Anatomie, Diagnostik, Indikation, Technik, Ergebnisse*. 2., vollst. überarbeitete u. erw. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 196–223
21. Stenzl W, Ringle B, Tscheliessnigg KH, Beitzke A, Metzler H (1983) Treatment of postsurgical chylothorax with fibrin glue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 31: 35–36
22. Teba L, Dedhia HV, Bowen R, Alexander JC (1985) Chylothorax review. *Crit Care Med* 13: 49–52
23. Thetter O (1992) Fibrinklebung zur Abdichtung von Lungenparenchym und Parenchymnäthen. In: Gebhardt C (Hrsg) *Fibrinklebung in der Allgemein- und Unfallchirurgie, Orthopädie, Kinder- und Thoraxchirurgie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 277–281
24. Zerkowski HR, Rohm N, Reidemeister JC (1983) Neues Behandlungskonzept des tumorbedingten Chylothorax unter Anwendung von Fibrinkleber. *Chirurg* 54: 335–337
25. Zerkowski H-R, Doetsch N, Rohm N, Wolfhard U, Reidemeister JC (1987) Operative Behandlung des Chylothorax unter Verwendung von Fibrinkleber. *Z Herz-, Thorax- Gefäßchir* 1 (Suppl 1): 70–73

Für die Verfasser:

PD Dr. med. H.-R. Zerkowski

Universitätsklinikum Essen

Abteilung für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie

Hufelandstraße 55

D-45147 Essen

Verwendung des Fibrinklebers Tisseel*) bei 300 Patienten in der offenen Herzchirurgie

T. M. Kieser, A. Maitland, L. Parsons und R. C. Woodman

University of Calgary, Foothills Hospital, Calgary, AB, Kanada

Einführung

Blutungskomplikationen stellen nach Herzoperationen für die bereits kritisch erkrankten Patienten ein erhebliches Risiko dar. Die Komplikationen im Rahmen einer postoperativen Blutung umfassen sowohl die erforderliche Nachoperation als auch die dabei häufig notwendige Gabe von Blut und Blutprodukten in größerem Umfang und die damit verbundene mögliche Übertragung von Erkrankungen (8).

Im Foothills Hospital, Calgary, Alberta, Kanada wurde im September 1988 eine neue Abteilung für Herzchirurgie eröffnet. Von Anfang an wurden strenge Kriterien für Reoperation wegen Nachblutungen aufgestellt und eingehalten. Bei einem einmaligen Blutverlust über die Drainage von 500 ml in einer Stunde oder von 200 ml pro Stunde über mehrere Stunden wurde die Indikation zur Reoperation gestellt, um die Blutungsquelle zu identifizieren und die Blutung zu stillen. Bald stellte sich heraus, daß in der Abteilung eine außergewöhnlich hohe Rate von Reoperationen wegen Blutungen von 22 % im Vergleich zur idealen Rate von 1–2 % zu beobachten war (2). Darüber hinaus wurden den Patienten im Durchschnitt 6,8 Einheiten Erythrozyten-Konzentrat im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen 1 bis 3 Einheiten verabreicht (3, 4). Wir entschlossen uns daher den Fibrinkleber Tisseel (lokales Spray, 5 ml) bei allen Patienten in der offenen Herzchirurgie einzusetzen. Mit Beginn der Verwendung des Tisseel-Sprays schien die Zahl der blutungsbedingten Reoperationen, die Verabreichung von Blut und Blutprodukten und der postoperative Blut- und Sekretverlust über die Thoraxdrainage abzunehmen. Ziel der vorgestellten retrospektiven Studie war die Bestätigung dieser klinischen Beobachtung.

Dabei wurden die Aufzeichnungen von 300 Patienten überprüft. Es handelt sich um 100 konsekutive Patienten vor der Verwendung von Tisseel (Gruppe I), 100 konsekutive Patienten unmittelbar nach Beginn des Einsatzes von Tisseel (Gruppe II) und um 100 konsekutive Patienten, die 1 Jahr später unter Verwendung von Tisseel operiert wurden (Gruppe III). Bei der Anlage der Studie ging man davon aus, daß, sollte eine Lernphase wesentlich für die festgestellten Verbesserungen verantwortlich sein, sich im Laufe der Zeit ein allgemeiner Trend hin zu einer Verbesserung und signifikante Unterschiede zwischen Gruppe II und Gruppe III zeigen würden. Die Wirksamkeit von Tisseel wäre bewiesen, wenn:

1. in den 3 Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei den wesentlichen Patientenmerkmalen vorhanden wären;
2. bei den operativen Variablen wie zum Beispiel der Rate der Reoperationen wegen Blutungen und der Verwendung von Blutprodukten zwischen den Gruppen II und III keine signifikanten Unterschiede bestehen würden;

*) Produktname in deutschsprachigem Raum: Tissucol

3. sich die Gruppen II und III erheblich von der Gruppe I unterscheiden würden, weil sie eine geringere Reoperationsrate wegen Blutungen und eine geringere Verwendung von Blutprodukten aufwiesen und es
4. im Laufe der Zeit keine Tendenz hin zu einer allgemeinen Verbesserung gäbe.

Material und Methode

Die vorgestellten drei Patientengruppen wurden anhand einer retrospektiven Diagrammübersicht untersucht. Während in der Gruppe I Patienten zusammengefaßt sind, die bis zum 26. Februar 1989 ohne Tisseel operiert wurden, wurde ab dem 27. Februar 1989 bei allen Patienten der Gruppen II und III Tisseel kontinuierlich eingesetzt.

Als allgemeine Merkmale wurden in den drei Patientengruppen das Alter, das Geschlecht, die Dringlichkeitskategorie und die Art des chirurgischen Eingriffs verglichen. Bei der Dringlichkeitskategorie fand folgende in der Provinz Alberta aufgestellte Definition Anwendung: elektive oder geplante Operation; dringende Operation für noch nicht stationär aufgenommene Patienten (beispielsweise Patienten mit einer mäßig symptomatischen Aortenklappenstenose, die innerhalb von 2 Wochen operiert werden sollen); dringende Operation bei stationär aufgenommenen Patienten (beispielsweise Patienten, mit einer instabilen Angina pectoris, die vor der Operation wegen einer intravenösen Heparin-Therapie nicht entlassen werden können) und Notfalloperationen (Patienten bei denen innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung eine Operation erforderlich ist). Neben diesen allgemeinen demographischen Merkmalen wurden die Operationsdaten wie die tiefste Kerntemperatur als Maß für die angewendete moderate systemische Hypothermie, die Zeit an der Herz-Lungen-Maschine als Perfusionszeit und die Zeit des während der Operation notwendigen Herzstillstands als Aortenabklemmzeit in den drei Gruppen miteinander verglichen. Der postoperative Blut- und Sekretverlust über die Thoraxdrainagen wurde sowohl für die ersten 24 Stunden als auch für den gesamten Zeitraum bis zur Entfernung der Drainagen gemessen.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Einsatzes des Fibrinklebers Tisseel wurden folgende Parameter herangezogen: Reoperationsrate wegen Blutungen; Sekretverlust über die Thoraxdrainagen während der ersten 24 postoperativen Stunden und insgesamt, Gesamttransfusionsbedarf an Blutprodukten sowie Transfusionsbedarf an einzelnen Blutprodukten wie Erythrozyten-Konzentrat, Plasma, Thrombozyten-Konzentrat und Kryopräzipitat und der Anteil von Patienten in den einzelnen Gruppen, bei denen keine Blutprodukte eingesetzt werden mußten.

Um festzustellen, ob durch die Verwendung von Tisseel die Operationszeit durch einen geringeren Aufwand zur Blutstillung verkürzt werden kann, wurde der für die Blutstillung typische Zeitraum zwischen dem Ende der extrakorporalen Zirkulation und dem Operationsende als Nach-HLM-Zeit mit aufgenommen.

Schließlich wurden zur Ermittlung der Kosteneffizienz einer Behandlung mit Tisseel in allen drei Gruppen die Kosten für die notwendigen blutungsbedingten Reoperationen, die Kosten für notwendige Transfusionen von Blut und Blutprodukten und die Kosten für die Behandlung mit Tisseel miteinander verglichen.

Die so gewonnenen Daten wurden folgender statistischer Analyse unterzogen. Für jede Variable wurden die Durchschnittswerte und deren Standardabweichungen berechnet. Die Gesamtdifferenz zwischen den Tisseel-Gruppen wurden für jede be-

trachtete durchgängige Variable durch Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt. Die Variablen der Kategorien wurden einem Chi-Quadrat-Test unterzogen. Bei der retrospektiven Studie und der Anzahl der Analysen wurde als vorsichtiges Kriterium für eine statistische Signifikanz ein $p < 0,01$ gewählt. Variablen, bei denen signifikante Unterschiede zwischen den Tisseel-Gruppen auftraten, wurden weiterhin paarweise analysiert. Fortlaufende Variablen wurden mit dem t-Test und Variablen der Kategorien mit dem Chi-Quadrat-Test bewertet.

Ergebnisse

Die demographischen Merkmale waren in allen drei Gruppen sehr ähnlich. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre, 79% der Patienten waren männlich und 21% weiblich. Nur 40% der 300 Patienten wurden der Indikationsgruppe elektiv beziehungsweise geplant aber 60% den Indikationsgruppen dringend oder Notfall zugeordnet. Bei 75% der Patienten wurde eine koronare Bypass-Operation durchgeführt, bei 17% eine Herzklappenersatzoperation und bei 8% eine kombinierte Bypass- und Klappenoperation. Bei 6% handelte es sich um Reoperationen nach vorangegangenen offenen Herzoperationen in anderen Kliniken. 11 Patienten wurden wegen unvollständiger Aufzeichnungen, intraoperativem Tod oder Operationen bei denen die Herz-Lungen-Maschine nur als Stand-by herangezogen aber nicht genutzt wurde, ausgeschlossen. Alter, Geschlecht und operative Vorgehensweise waren zwischen den drei Gruppen ähnlich und wiesen keine statistisch relevanten Unterschiede auf.

Tabelle 1 zeigt die Dringlichkeits-Kategorien in den drei untersuchten Gruppen. Interessanterweise werden in unserer Klinik immer weniger elektive, aber immer mehr dringliche Fälle und Notfälle beobachtet. Während in der Gruppe III nur noch 20,6% der Kategorie elektiv zugeordnet werden konnten, waren es in Gruppe II 52,0% und in Gruppe I 48,9%. Zwischen Gruppe I und II war kein statistischer Unterschied zu beobachten. Der Unterschied zwischen Gruppe III und Gruppe I, aber auch zwischen Gruppe III und Gruppe II ist mit einem $p < 0,001$ hoch signifikant.

In Tabelle 2 sind die Operationsdaten Hypothermie, Perfusionszeit, Aortenabklemmzeit und Nach-HLM-Zeit zusammengefasst. Bei der Durchschnittstemperatur während der Hypothermie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe I und II sowie zwischen Gruppe I und III ($p < 0,001$), nicht jedoch zwi-

Tabelle 1. Prozentuale Verteilung der Patienten nach Dringlichkeitskategorie

	Gesamt	Gruppe I Kein Tisseel	Gruppe II Früh Tisseel	Gruppe III Spät Tisseel
Elektiv	40%	48,9%	52%	20,6%* #
Dringend – noch nicht stationär	9%	10,4%	2%	12,4%
Dringend – bereits stationär	40%	29,1%	39,6%	52,6%
Notfall	11%	11,5%	6,2%	14,4%

Signifikanzniveau im gepaarten t-Test: * $p < 0,001$ gegenüber Gruppe I, # $p < 0,001$ gegenüber Gruppe II.

Tabelle 2. Vergleich von tiefster Kerntemperatur, Perfusionszeit, Aortenabklemmzeit und Nach-HLM-Zeit

	Gruppe I Kein Tisseel	Gruppe II Früh Tisseel	Gruppe III Spät Tisseel
Tiefste Temperatur (° C)	30,14 ± 1,74	31,33 ± 2,47*	31,80 ± 2,65*
Perfusionszeit (min)	106,9 ± 40,7	89,6 ± 36,1 ⁺	109,1 ± 44,0 [#]
Aortenabklemmzeit (min)	58,8 ± 23,9	53,9 ± 22,4	67,0 ± 28,7 [#]
Nach-HLM-Zeit (min)	74,9 ± 38,9	57,6 ± 24,5*	56,8 ± 24,8*

Signifikanzniveau im gepaarten t-Test: * $p < 0,001$ gegenüber Gruppe I, # $p < 0,001$ gegenüber Gruppe II, ⁺ $p < 0,01$ gegenüber Gruppe I.

schen Gruppe II und III. Wir sind jedoch der Meinung, daß der gefundene Temperaturunterschied von 1,67 °C und 1,19 °C klinisch nicht relevant ist. In Gruppe I betrug die Perfusionszeit 106,9 Minuten. Sie nahm in Gruppe II auf 89,6 Minuten ab ($p < 0,01$) und stieg in Gruppe III wieder signifikant ($p < 0,001$) auf 109,1 Minuten an. Zwischen Gruppe I und III konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auf die deutlich kürzere Perfusionszeit in Gruppe II soll später noch eingegangen werden. Ähnliches fand sich bei der Aortenabklemmzeit, die von 58,8 Minuten in Gruppe I auf 53,9 Minuten in Gruppe II nicht signifikant abnahm aber in Gruppe III auf 67,0 Minuten signifikant zu Gruppe II ($p < 0,001$) zunahm.

Die Nach-HLM-Zeit als Zeit für die Blutstillung lag mit 74,8 Minuten in Gruppe I deutlich und statistisch signifikant ($p < 0,001$) über den 57,6 Minuten in Gruppe II und den 56,8 Minuten in Gruppe III, während zwischen Gruppe II und Gruppe III kein Unterschied nachzuweisen war. Während die Nach-HLM-Zeit den direkten Einfluß von Tisseel während der Operation auf die Blutstillung darstellt, geben der Blutverlust über die Drainagen (Tabelle 3) und die blutungsbedingte Rethorakotomie rate (Tabelle 4) Aufschluß über die langfristige Wirkung. Beim Sekretverlust über die Drainage ist lediglich die Differenz zwischen den Gruppen I mit 1433,9 ml und III mit 855,2 ml während der ersten 24 Stunden und Gesamt mit 1834,5 ml in Gruppe I und 1108,2 ml in Gruppe III statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Differenz zwischen Gruppe I und II ($p < 0,025$) und ($p < 0,083$) sowie zwischen Gruppe II und III ($p < 0,345$ und $p < 0,113$) erreicht die Signifikanzschwelle nicht. Dagegen war die Rethorakotomie rate sowohl in Gruppe II als auch in Gruppe III signifikant ($p < 0,001$) unter der in Gruppe I, während zwischen Gruppe II und III keine Differenz nachzuweisen war.

Tabelle 5 faßt den Transfusionsbedarf der 3 Gruppen zusammen und differenziert nach Gesamtbedarf, Einzeleinheiten (Erythrozyten und Plasma, die in der Regel einzeln geordert werden) und Mehrfacheinheiten (Thrombozyten und Kryopräzipitat, die in der Regel mehrfach geordert werden). Der Gesamtbedarf der Gruppe I mit 23,69 Einheiten unterscheidet sich signifikant von dem der Gruppe II mit 10,34 Einheiten ($p < 0,001$) und dem der Gruppe III mit 13,18 Einheiten ($p < 0,01$). Beim Vergleich der einzelnen Blutprodukte (Tabelle 6) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, was wir auf die zu geringe Probandenzahl zurückführten. Lediglich bei der Kombination der Einzeleinheiten und Mehrfacheinheiten wurden Unterschiede nachgewiesen, die bei den Einzeleinheiten der Gruppen III und II gegenüber I deutlich signifikant ($p < 0,001$) und bei den Mehrfacheinheiten

Tabelle 3. Vergleich der Sekretverluste über die Thoraxdrainage

	Gruppe I Kein Tisseel	Gruppe II Früh Tisseel	Gruppe III Spät Tisseel
Verlust während der ersten 24 Stunden (ml)	1433,9	1095,1	855,2*
Gesamtverlust (ml)	1834,5	1288,5	1108,2*

Signifikanzniveau im gepaarten t-Test: * $p < 0,001$ gegenüber Gruppe I

Tabelle 4. Vergleich der Nachoperationshäufigkeit und der Ursache der Nachoperation

	Gruppe I Kein Tisseel		Gruppe II Früh Tisseel		Gruppe III Spät Tisseel	
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	21	21,80	7	7,29 ⁺	5	5,15*
operativer Grund	8	8,33	2	2,08 ⁺	2	2,06
kein operativer Grund	13	13,54	5	5,20	5	10,90

Signifikanzniveau im gepaarten t-Test: * $p < 0,001$ gegenüber Gruppe I, ⁺ $p < 0,01$ gegenüber Gruppe I

Tabelle 5. Vergleich des Einsatzes von Blutprodukten in der postoperativen Behandlung

	Gruppe I Kein Tisseel	Gruppe II Früh Tisseel	Gruppe III Spät Tisseel
Transfusionen gesamt (Einheiten)	23,69	10,34*	13,18 ⁺
Transfusionen mit Mehrfacheinheiten (Einheiten)	12,51	5,08 ⁺	7,67
Transfusionen mit einzelnen Einheiten (Einheiten)	11,17	5,26*	5,01*
Kein Einsatz von Blutprodukten (%)	10,41	33,33 ⁺	38,14*

Signifikanzniveau im gepaarten t-Test: * $p < 0,001$ gegenüber Gruppe I, ⁺ $p < 0,01$ gegenüber Gruppe I

Tabelle 6. Übersicht über einzelne zum Einsatz gekommene Blutprodukte

	Gruppe I Kein Tisseel	Gruppe II Früh Tisseel	Gruppe III Spät Tisseel
Erythrozyten-Konzentrat	6,85	4,74	5,98
Fresh Frozen Plasma	7,95	6,38	6,63
Thrombozythen-Konzentrat	13,46	12,39	16,07
Kryopräzipitat	16,93	11,86	14,63

nur zwischen Gruppe II und I mäßig signifikant waren ($p < 0,01$).

Schließlich zeigt Tabelle 5 noch den signifikant ($p < 0,01$ beziehungsweise $p < 0,001$) größeren Anteil von Patienten in Gruppe II und III mit 33,3% und 38,1% gegenüber 10,4% in Gruppe I auf, die keine Transfusionen erhielten.

Kosten im Zusammenhang mit Blutungen

Es ist schwierig, eine retrospektive Kostenermittlung für Kosten, die durch eine Blutung hervorgerufen werden oder die zu deren Verhinderung und Behandlung notwendig waren, durchzuführen, da auch viele „Nebenkosten“ wie Wäschereigebühren in das Gesamtbudget eingehen und sich mengenmäßig für einen einzelnen Vorgang schwer bestimmen lassen. Wir waren jedoch in der Lage, Kosten für blutungsbedingte Reoperationen, Kosten für individuell notwendige Transfusionen von Blut und Blutprodukten und Kosten für eine Behandlung mit Tisseel zu schätzen.

1. Die Kosten für blutungsbedingte Reoperationen umfaßten pro Patient: Chirurgenhonorar – \$ 304,00; Anästhesistenhonorar – \$ 126,00; Extrahonorare für den Chirurgen und Anästhesisten für Zeiten zwischen 17.00 und 22.59 Uhr – \$ 50,00; Extrahonorare für den Chirurgen und Anästhesisten für Zeiten zwischen 23.00 und 07.59 Uhr – \$ 100,00; Zeit des Technikers für die Beatmungsgeräte für 3 Stunden – \$ 98,00; Zeit des Kardiotechnikers für 3 Stunden – \$ 125,00; Einsatz des Cellsavers zur Autotransfusion \$ 200,00; Gehälter der OP-Schwester für 3 Stunden – \$ 414,00; Gehalt für die OP-Hilfskraft für 1 Stunde – \$ 15,00 und Material im Operationssaal – \$ 350,00. Dies ergibt eine Gesamtsumme von \$ 1632,00 für einen Patienten, der während der normalen Arbeitszeit reoperiert werden muß, von \$ 1732,00 für eine Operation in der Zeit von 17.00–22.59 und von \$ 1832,00 für eine Operation in der Zeit zwischen 23.00 und 07.59 Uhr. Da die meisten Patienten in den Abendstunden und nur wenige nachts beziehungsweise in der normalen Arbeitszeit reoperiert wurden, haben wir grundsätzlich den Betrag von \$ 1732,00 als Kosten für eine blutungsbedingte Reoperation angesetzt.

2. Die Kosten für die Transfusionen stammen aus zwei Quellen: Es sind Kosten für die Bereitstellung und Blutverarbeitung der Canadian Red Cross Society (Gesellschaft des Kanadischen Roten Kreuzes) und den Blood Transfusion Service (Bluttransfusionsdienst) sowie die Kosten für die Verarbeitung der Blutprodukte durch die Blutbank des Krankenhauses. Bei den einzelnen Blutprodukten ermittelten wir folgende Kosten pro Einheit: Kosten Rotes Kreuz + Kosten Blutbank

Erythrozyten-Konzentrat	\$ 14,40 + \$ 8,68 = \$ 23,08
Fresh-Frozen-Plasma	\$ 13,50 + \$ 4,84 = \$ 18,34
Thrombozyten-Konzentrat	\$ 13,80 + \$ 4,84 = \$ 18,64
	+ \$ 7,29/6 Einheiten = (Pooling-Kosten)
Kryopräzipitat	\$ 14,40 + \$ 5,60 = \$ 19,56
	+ \$ 4,69/10 Einheiten = (Konzentrat-Kosten)

3. Die Kosten für den Fibrinkleber Tisseel betragen pro Ampulle mit 5 ml \$ 525,00. In den Gruppen II und III wurde bei allen Patienten eine Ampulle Tisseel am Ende der Operation vor Verschluss des Thorax zur lokalen Blutstillung eingesetzt.

Die folgende Auflistung stellt eine Punkt-für Punkt-Auflistung dieser drei Ausgabenbereiche mit den Gesamtkosten der jeweiligen Gruppe und den Kosten für den einzelnen Patienten der drei Gruppen dar.

Gruppe I – 96 Patienten

1. Reoperationen wegen Blutungen	\$ 36 372,00
\$ 1 732,00/Fall bei 21 Patienten	
2. Verbrauchte Blutprodukte gesamt	\$ 119 135,85
Erythrozyten-Konzentrat	\$ 15 177,60
Fresh-Frozen-Plasma	\$ 13 997,10
Thrombozyten-Konzentrat	\$ 42 925,55
Kryopräzipitat	\$ 47 035,60
Gesamtkosten der Gruppe I	<u>\$ 155 507,85</u>
Kosten pro Patient	<u>\$ 1 619,87</u>

Gruppe II – 96 Patienten

1. Reoperationen wegen Blutungen	\$ 12 124,00
\$ 1732,00/Fall bei 7 Patienten	
2. Verbrauchte Blutprodukte gesamt	\$ 88 858,48
Erythrozyten-Konzentrat	\$ 10 502,32
Fresh-Frozen-Plasma	\$ 11 232,88
Thrombozyten-Konzentrat	\$ 39 513,20
Kryopräzipitat	\$ 27 610,08
3. Kosten für Fibrinkleber Tisseel	\$ 50 400,00
\$ 525,00/Patient	
Gesamtkosten der Gruppe II	<u>\$ 151 382,48</u>
Kosten pro Patient	<u>\$ 1 576,90</u>

Gruppe III – 97 Patienten

1. Reoperationen wegen Blutungen	\$ 8 660,00
\$ 1732,00/Fall bei 5 Patienten	
2. Verbrauchte Blutprodukte gesamt	\$ 111 378,84
Erythrozyten-Konzentrat	\$ 13 387,78
Fresh-Frozen-Plasma	\$ 11 794,64
Thrombozyten-Konzentrat	\$ 51 783,00
Kryopräzipitat	\$ 34 413,42
3. Kosten für den Fibrinkleber Tisseel	\$ 50 925,00
\$ 525,00/Patient	
Gesamtkosten der Gruppe III	<u>\$ 170 963,84</u>
Kosten pro Patient	<u>\$ 1 762,51</u>

Diskussion

Fibrinkleber wurde bei Operationen in der Kardiovaskularchirurgie erstmals von Spängler et al. 1976 eingesetzt (7). Rousou et al. bestätigten in ihrer Studie die Wirksamkeit des Fibrinklebers eindrucksvoll (6). Die Erfolgsquote des Fibrinklebers war mit 92,6% gegenüber nur 12,4% bei herkömmlichen topischen hämostatischen Wirkstoffen signifikant besser ($p < 0,001$). 11 Zentren beteiligten sich an

dieser Studie, wobei in 10 Zentren die Applikation des Fibrinklebers mit Auftragen auf blutende Stellen nach Antagonisierung des Heparin durch Protamin und in einem Zentrum noch während der Vollheparinisierung erfolgte. Auch unter Vollheparinisierung konnte in 40 von 41 Fällen durch Auftragen des Fibrinklebers auf die Blutungsquelle innerhalb von 5 Minuten eine wirksame Hämostase erreicht werden. Unsere Studie zeigt ebenfalls in überzeugender Weise die Wirksamkeit von Tisseel. Der wesentliche Aspekt, der uns die signifikante Verbesserung der Ergebnisse auf den Einsatz von Tisseel zurückführen ließ, war dessen unmittelbare Wirkung beim Einsatz. Es gab keine allmähliche Verbesserung, die Zahl der blutungsbedingten Reoperation, die Verwendung von Blutprodukten und der Sekretverlust über die Thoraxdrainagen sank unmittelbar und deutlich mit dem Einsatz von Tisseel. Deshalb verwendeten wir Tisseel weiterhin bei jedem Patienten.

Die Besonderheit unserer retrospektiven Studie besteht darin, daß wir den Fibrinkleber Tisseel bei allen Patienten in der offenen Herzchirurgie konsekutiv verwendeten. In den meisten anderen Zentren wurde der Fibrinkleber nur bei stark gefährdeten Patienten oder Patienten, die während der Operation eine Koagulopathie entwickelten, verwendet (1, 5).

In unserer Studie gab es in den Patientengruppen bei den Werten zu einer demographischen Variablen erhebliche Unterschiede. Der Anteil dringender und Notfalloperationen war in Gruppe III signifikant größer als in Gruppe I und II (Tabelle 3).

Dringliche und Notfalloperationen haben im Vergleich mit elektiven geplanten Operationen erwartungsgemäß mehr Blutungsprobleme und benötigen demzufolge auch mehr Blutprodukte. Obwohl 80% der Patienten der Gruppe III mit einer dringenden oder Notfallindikation operiert wurden, war das gleiche Muster mit deutlich geringerem Sekretverlust über die Thoraxdrainagen, geringerer blutungsbedingter Rethorakotomie rate und geringerem Gesamttransfusionsbedarf wie in Gruppe II zu beobachten. Besonders hervorzuheben ist dabei die Tatsache, daß trotz der höheren Dringlichkeit der Anteil von Patienten, der postoperativ überhaupt keine Blutprodukte benötigte, in Gruppe III prozentual am höchsten war.

Sowohl die Aortenabklemmzeit als auch die Gesamtperfusionszeit waren in Gruppe III am längsten. Dies ist ein Ausdruck für den Wechsel von stabileren Patienten in Gruppe I und II (elektive Operationsindikation) zu weniger stabilen Patienten mit höherem Operationsrisiko in Gruppe III. Trotzdem weist die Gruppe III weniger Blutungsprobleme auf, obwohl Gruppe I kürzere Aortenabklemmzeiten und Gesamtperfusionszeiten hat. Dies werten wir als weiteres Zeichen für die Wirksamkeit von Tisseel.

Die Nach-HLM-Zeit war in beiden mit Tisseel behandelten Gruppen im Vergleich zu Gruppe I ohne Tisseel erheblich kürzer, was vermuten läßt, daß Tisseel zu einer Verkürzung der Operationsdauer beiträgt. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und nicht alle Faktoren kontrolliert wurden, ist eine definitive Aussage auf der Grundlage dieser Daten unangemessen. Eine Tendenz für eine einfachere und schnelle Hämostase durch den Einsatz von Tisseel ist aber sicherlich erkennbar.

Der Sekretverlust über die Thoraxdrainagen nahm mit der Dauer der Studie stetig ab. Der einzige statistisch zu erhebende signifikante Unterschied besteht zwischen den Gruppen I und III. Dies könnte als Anzeichen für eine Lernphase der Chirurgen in der neu gegründeten Abteilung interpretiert werden. Es ist jedoch zu zeigen, daß dies nicht der Fall ist. Die tatsächlichen Zahlen (Tabelle 3) spiegeln eine klinisch deutliche Reduzierung der Sekretverluste über die Thoraxdrainage zwischen Gruppe II und Gruppe I sowohl nach 24 Stunden als auch insgesamt mit

einer Reduktion um 338,8 beziehungsweise 545,7 ml wider, obwohl diese Reduktion statistisch keine Signifikanz erreicht.

Auch wenn man die unterschiedlichen einzelnen verwendeten Blutprodukte in allen drei Gruppen untereinander vergleicht (Tabelle 6), war keine signifikante Reduzierung zu erreichen. Die Zahlen sind zu klein und repräsentieren nicht genügend Proben, um statistisch signifikant zu sein. Betrachtet man die Transfusionen aber insgesamt, dann wurden in den Gruppen II und III im Vergleich zu Gruppe I erheblich weniger Blutprodukte eingesetzt. Blutprodukte, die eher als gepoolte Mehrfacheinheiten bestellt werden, bergen ein höheres Infektionsrisiko für Erkrankungen wie Hepatitis und AIDS in sich. Eine Verringerung solcher Einheiten ist angesichts des höheren Risikos, daß Patienten über das Blut übertragbaren Erkrankungen ausgesetzt sind, klinisch äußerst wichtig. Statistisch wurden in Gruppe II erheblich weniger solcher Einheiten benutzt als in Gruppe I ($p < 0,01$). Obwohl hier noch keine statistische Signifikanz erreicht wurde, zeigt sich, daß in Gruppe III pro Patient fast 5 Einheiten weniger benutzt wurden als in Gruppe I ($p < 0,075$). Vergleichen wir die einzelnen Blutprodukte, so sehen wir, daß in den beiden mit Tisseel behandelten Gruppen viel weniger Einheiten eingesetzt wurden ($p < 0,001$). Dies läßt vermuten, daß die Verbesserung weniger auf die Lernphase der Chirurgen, sondern vielmehr auf die Verwendung von Tisseel zurückzuführen ist.

Das bedeutendste Ergebnis ist jedoch der erhöhte Anteil von Patienten, die perioperativ keine Blutprodukte benötigten.

Keinerlei Blutprodukte bedeutet keine Möglichkeit der Übertragung von Hepatitis oder AIDS oder anderen mit Transfusionen übertragbaren Erkrankungen. In beiden in der offenen Herzchirurgie mit Tisseel behandelten Gruppen gab es deutlich mehr Patienten, denen keine Blutprodukte verabreicht werden mußten. Obwohl Tisseel aus Blutprodukten hergestellt wird, ist durch die kürzlich entwickelte Methode der Lyophilisierung bei 60 °C über 10 Stunden unter 1190 mb sowohl das AIDS- als auch das Hepatitisvirus eliminiert.

Rethorakotomien aufgrund von Blutungen sollten nach einer Herzoperation bei weniger als 3% der Patienten auftreten. Wenn Patienten wegen erheblicher Nachblutungen reoperiert werden müssen, kann bei mehr als der Hälfte der Patienten eine unvollständige chirurgische Hämostase als Ursache gefunden werden, die bei der Reoperation chirurgisch behoben werden kann (8). Bei unseren Patienten (Tabelle 4) betrug die Gesamtrate an chirurgischen Blutungen 12 von 33, also 36%. Allerdings stellte sich bei den meisten Patienten der Gruppe I, die aufgrund von Blutungen reoperiert werden mußten, ein nicht chirurgischer Grund heraus (13 von 21 Patienten oder 62%). Bei den 200 mit Tisseel behandelten Patienten lag zwar derselbe Prozentsatz für Patienten ohne einen chirurgischen Blutungsgrund vor (8 von 12 Patienten oder 66%), doch die absoluten Zahlen lagen deutlich unter denen von Gruppe I, nämlich 12 von 200 Patienten im Vergleich zu 21 von 100 Patienten, bei denen eine Rethorakotomie erforderlich war.

Wir sind der Ansicht, daß der Fibrinkleber Tisseel ein teures Produkt ist. Vergleicht man jedoch die Gesamtkosten für die Behandlung oder Verhinderung von Blutungen pro Patient für alle drei Behandlungsgruppen, so stellen sich nur geringfügige Unterschiede heraus (Gruppe I – \$ 1619,87; Gruppe II – \$ 1576,90; Gruppe III – \$ 1762,51). Die „Blutungskosten“ waren in Gruppe II pro Patient tatsächlich um \$ 42,97 geringer als in Gruppe I, während sie in Gruppe III um \$ 142,64 höher lagen als in Gruppe I. Gruppe III hatte aber auch eine beträchtlich höhere Anzahl an schwer erkrankten Patienten, wie bereits vorher erwähnt, und verzeichnete einen

deutlichen Anstieg bei Patienten mit einer dringenden oder Notfallindikation für die Operation. Vergleicht man zwischen den drei Gruppen die Kosten für die Transfusion von Blutprodukten (Gruppe I – \$ 119 135,85; Gruppe II – \$ 88 858,48; Gruppe III – \$ 111 378,84), sieht man, daß sich die Kosten für Transfusionen in Gruppe III stark an die der Gruppe I annähern, obwohl die Anzahl der Patienten, die keine Blutprodukte brauchten, von 10,41% in Gruppe I auf 38,14 in Gruppe III anstieg. Wir stellten fest, daß Patienten nach dem Auftreten einer Koagulopathie mehr Einheiten Blut und Blutprodukte benötigten. Eine Koagulopathie ist aber bei dringender oder Notfallindikation mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten, da diese Patienten beispielsweise bis zum Zeitpunkt der Operation mit Aspirin behandelt wurden. Bei der Betrachtung der Gruppe I und II stellen wir jedoch hinsichtlich der Operationsindikation dringlich/Notfall und elektiv eine große Ähnlichkeit fest und haben damit sehr homogene Gruppen. Trotz der erheblichen Kosten für Tisseel waren die Kosten für Blutungen und deren Behandlung in Gruppe II um mehr als \$ 40,00 pro Patient niedriger als in Gruppe I. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß es sich bei der Analyse der Kosten bestenfalls um grobe Schätzungen handelt. Die tatsächlichen Kosten können nur in einer prospektiven Studie bestimmt werden. Schließlich muß am Ende noch auf den Vorteil für den Patienten hingewiesen werden, den die Tatsache mit sich bringt, nicht kurz nach einer größeren Herzoperation wegen einer Nachblutung sofort wieder reoperiert zu werden. Dieser Gewinn ist in Zahlen nicht auszudrücken.

Zusammenfassung

Die anfangs genannten Kriterien für den Nachweis der Wirksamkeit des Fibrinklebers Tisseel in der offenen Herzchirurgie sind wie folgt erfüllt:

1. Mit Ausnahme des steigenden Anteils von Patienten in der Indikationsgruppe dringlich/Notfall in Gruppe III waren die Patientenmerkmale in den drei Gruppen statistisch ähnlich.
 2. Es bestanden Unterschiede bei den operativen Variablen: Perfusionszeit und Aortenabklemmzeit waren in Gruppe III am längsten; Hämoglobinunterschiede am 5. postoperativen Tag waren in Gruppe III am größten.
 3. Gruppe II und Gruppe III unterschieden sich von Gruppe I erheblich bei: Nach-HLM-Zeit; blutungsbedingter Rethorakotomierate; Transfusionen gesamt; Transfusionen von einzelnen geordneten Einheiten Erythrozyten-Konzentrat und Fresh-Frozen-Plasma; Patienten ohne perioperativen Transfusionsbedarf von Blutprodukten; in Mehrfachpackungen geordneten Kryopräzipitaten und Thrombozyten-Konzentraten in Gruppe II und im Sekretverlust über die Thoraxdrainage in Gruppe III.
 4. Wahrscheinlich traten bei dieser Population Trends über die Zeit hinweg auf, die mit Patienten höheren Risikos und möglichen Änderungen bei den Praktiken der Transfusion und der Diurese nach der Operation in Zusammenhang standen.
- Zusammenfassend können wir feststellen, daß die Behandlung mit dem Fibrinkleber Tisseel in dieser Gruppe von Patienten in der offenen Herzchirurgie zu einer Verringerung von Blutungen, zu einer Senkung der blutungsbedingten Rethorakotomierate und zu einer Verminderung des Bedarfs an Transfusionen geführt hat.

Literatur

1. Borst HG, Haverich A, Walterbusch G, Maatz W (1982) Fibrin Adhesive: An Important Hemostatic Adjunct in Cardiovascular Operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84: 548–553
2. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (1988) Cardiac Surgery Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results and Indications. Churchill Livingstone. Part I, Section III: 158–159
3. Love TR, Hendren WG, O’Keefe DD, Daggett WM (1987) Transfusion of Predonated Autologous Blood in Elective Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 43: 508–512
4. McCarthy PM, Popovsky MA, Schaff HV, et al. (1988) Effect of Blood Conservation Efforts in Cardiac Operations at the Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proc* 63: 225–229
5. Rousou JA, Engelman RM, Breyer RH (1984) Fibrin Glue; An Effective Hemostatic Adjunct for Nonsuturable Intraoperative Bleeding. *Ann Thorac Surg* 38: 409–410
6. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, Cosgrove D, Magilligan D, Weldon C, Hiebert C, Hess P, Joyce L, Bergsland J, Gazzaniga A (in press) Randomized Clinical Trial of Fibrin Sealant in Patients undergoing Resternotomy or Reoperation After Cardiac Operations
7. Spängler HP (1976) Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen, Thrombin und Gerinnungsfaktor XIII. *Wien Klin Wochenschr* 88 Suppl 49: 1–18
8. Woodman RC, Harker LA (1990) Bleeding Complications Associated with Cardiopulmonary Bypass. *Blood* 76: 1680–1697

Für die Verfasser:

Dr. Theresa M. Kieser
Faculty of Medicine, University of Calgary
Foothills Hospital, 1403–29th St., Calgary,
Alberta T2N 2T9, Canada

Biophysikalische Eigenschaften des Gelatine-Resorzinformaldehyd/Glutaraldehyd-Klebers

J. M. Albes, Ch. Krettek

Einleitung

Das heutige Standardverfahren bei akuten Dissektionen der aufsteigenden Aorta ist der prothetische Ersatz mit oder ohne Aortenklappe. Schwierigkeiten bei der Naht der dissezierten Aortenschichten führen allerdings häufig zu Nachblutungen oder sogar zu neuen Einrissen trotz Teflonarmierungen an der Anastomose. Die Reimplantation der Koronarostien kann zusätzliche Schwierigkeiten bereiten, wenn die Dissektion auf die Aortenwurzel übergreift. Als Alternativverfahren kommt die alleinige Readaptation der Aortenschichten mit Klebstoff in Frage (6, 8).

1979 verwendeten Guilmet und Bachel erstmalig den Gelatine-Resorzin-Formaldehyd/Glutaraldehyd- (GRFG)-Kleber bei Aortendissektionen (13). Dieser Kleber wurde schon 1965 von Braunwald und Tatroles (7, 22) entwickelt und später von Bonchek modifiziert (4). Nach erfolgreichen Anwendungen in der Chirurgie der Gallenwege und des Harntraktes verschwand der Kleber aus ungeklärten Gründen aus dem chirurgischen Blickfeld und wurde erst mit Beginn der achtziger Jahre durch die oben erwähnte französische Gruppe erneut eingeführt. In frühen klinischen Serien wurde der Kleber unterstützend bei der prothetischen Versorgung von Aortendissektionen 1982 von Bachel benutzt (1, 2, 3). In neueren Serien kam der Kleber dann für die vollständige Refixation von dissezierten Aortenschichten in der aufsteigenden Aorta und im Aortenbogen zum Einsatz, ohne daß prothetisches Material verwendet wurde.

Obwohl die klinischen Resultate sehr vielversprechend sind, ist die Frage der optimalen Applikationsmethode noch offen, da über die tatsächlichen biophysikalischen Eigenschaften dieses Klebers wenig bekannt ist.

Die vorliegende Studie soll die Frage klären, welche Applikationstechnik die besten Resultate im Hinblick auf Zugfestigkeit und Elastizität des Klebers gewährleistet. Zum Vergleich der adhäsiven Eigenschaften wählten wir Cyanoacrylat-Klebstoff aufgrund seiner bekannt guten Klebeeigenschaften (10) sowie Fibrinkleber, da dieser in der Chirurgie der Aortendissektion schon eingesetzt worden ist (14).

Material und Methoden

In einem ex-vivo-Experiment wurden Segmente der thorakalen Aorta von erwachsenen Schafen benutzt. Die Präparate wurden frisch gewonnen und bis zu 12 h in isotoner Kochsalzlösung bei 4 °C gelagert. Unmittelbar vor dem Experiment wurde die Aorta in 3 cm lange Ringe geschnitten, diese wurden sodann longitudinal inzi-

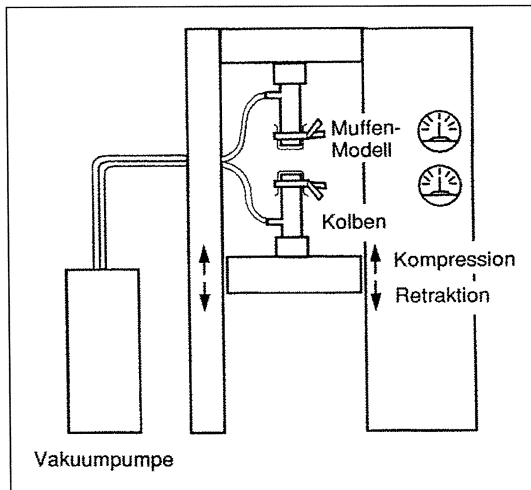


Abb. 1. Materialprüfungsmaschine

diert, so daß ein rechteckiges Segment von ungefähr 3×3 cm resultierte. Diese Segmente wurden zwischen feuchten Papiertüchern gelagert.

Eine Universalprüfungsmaschine¹ wurde für die Untersuchungen benutzt. Die Prüfvorrichtung bestand aus einer fixierten oberen sowie einer freibeweglichen unteren Muffe, in die vorbereitete Kolben eingespannt werden konnten (Abb. 1). Die Maschine wurde PC-gestützt kontrolliert. Kompressions- und Traktionszyklen konnten beliebig programmiert werden. Das Verhalten des getesteten Materials wurde gemessen, aufgezeichnet und dokumentiert. Die gewonnenen Daten wurden im Computer weiter verarbeitet und ausführlichen biomechanischen Berechnungen unterworfen.

Zwei identische Vakuumglaskolben dienten zur Aufnahme der Aortensegmente. Die Kolben hatten eine Länge von 17,5 cm und eine flache poröse Glasspitze von 1 cm^2 Oberfläche. Am unteren Ende des Kolbens war ein Messingrohr eingearbeitet, um eine sichere Fixation in den Einspannvorrichtungen der Prüfmaschine zu gewährleisten. Über einen Seitenarm des Glaskolbens konnte Vakuum erzeugt werden, um eine ebene Oberfläche der Aortensegmente an der Spitze des Kolbens zu erzielen (siehe Abb. 1.). Für jede Messung wurden frische Segmente auf die Kolben aufgebracht und mit Backhaus-Klemmen fixiert, wobei die adventitielle Seite außen zu liegen kam. Die bestückten Kolben wurden dann in den Spannmuffen befestigt. Nach Applikation des Klebers auf beiden Proben wurden die Meßzyklen gestartet. Die Kolben wurden gegeneinander gefahren bis der definierte Druck erreicht war. Die erreichte Kompression wurde während der Polymerisationszeit aufrechterhalten. Danach wurde der untere Kolben mit definierter Kraft und Geschwindigkeit (1 mm/s ; 5 Newton) zurückgezogen. Die Zugfestigkeit wurde berechnet aus der maximalen Klebekraft geteilt durch die Oberfläche ($F_{\text{max}}/\text{cm}^2$).

Die Elastizität wurde berechnet unter Zuhilfenahme der Federkonstante, welche sich berechnete aus der maximalen Klebekraft dividiert durch die Elongation

¹ Zwick-Universal-Prüfungsmaschine (Typ 1445), Fa. Zwick, Deutschland

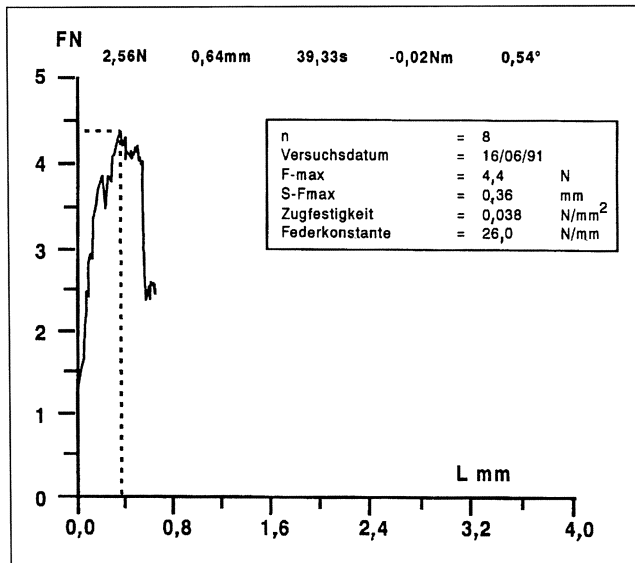


Abb. 2. Meßprotokoll FN (Force Newton); L (Länge)

(F max/mm), dies entsprach der Steilheit der aufgezeichneten Kurve (Abb. 2). Die Reißzeit (s) wurde ermittelt über das Zeitintervall bis zum Auftreten einer kompletten Dehiszenz zwischen beiden Proben (plötzlicher Kraftabbruch).

Wir wählten eine initiale Kompression von 5 Newton, die in etwa der Kraft entspricht, die intraoperativ beim Zusammendrücken angewendet wird. GRFG wurde überdies bei initialer Kompression von 20 Newton untersucht, um ein druckabhängiges Klebekraftverhalten zu verifizieren.

Zur Simulation intraoperativer Bedingungen wurden die Proben separat in einen trockenen und feuchten Zustand versetzt. Der feuchte Zustand wurde erzielt, indem 1 ml physiologische Kochsalzlösung auf beiden Proben direkt vor Applikation des Klebstoffes aufgebracht wurde. Der trockene Zustand wurde erreicht, indem ein Tupfer einmal vorsichtig auf beide Proben unmittelbar vor Applikation des Klebers aufgedrückt wurde.

Drei verschiedene Klebstoffe wurden untersucht.

1. Kommerziell verfügbarer Cyanoacrylat-Klebstoff (CAG)²

Die flüssigen Monomere dieses Klebstoffes polymerisieren zu einem Molekül von 500.000 Dalton (10). Nichtpolare und polare Elektronendonatoren wie Methanol, Aceton oder Wasser induzieren diese Reaktionen, jedoch kann Feuchtigkeit allein die Polymerisation schon initiieren (17). NH₃-Gruppen des Gewebeproteins sind in den Prozeß der Polymerisation involviert und deren Verkettung resultiert in starker Bindungskraft. Feuchte Oberflächen jedoch behindern die Adhäsion zwischen dem Klebstoff und der darunterliegenden Oberfläche (11). Die Reaktion ist exotherm,

² UHU-Sekundenkleber, Fa. UHU, Brühl

d. h. signifikante Wärme wird während der Polymerisation frei. Die Polymerisationsgeschwindigkeit kann von einigen Minuten bis zu einigen Sekunden mit Hilfe von spezifischen Inhibitoren wie L-Ascorbinsäure, KCL oder SO₂ reduziert werden (15, 21). Der Inhibitor, der im kommerziell verfügbaren Kleber benutzt wird, wird vom Hersteller jedoch nicht angegeben. In unserer Studie benutzten wir den Gel-Typ des CAG-Klebers, um eine ähnliche Viskosität wie die von GRFG zur Verfügung zu haben. Dieser Klebstoff wurde in einem Kühlschrank gelagert und zum Versuch bei Raumtemperatur benutzt. Die Polymerisationszeit wurde auf 5 min festgelegt.

2. Gelatine-Resorzin-Formaldehyd/Glutaraldehyd-Kleber (GRFG)³

Phenole wie auch Resorzin kondensieren unter Abspaltung von Wasser und formen wasserlösliche Ketten. Der Zusatz von Formaldehyd oder Glutaraldehyd bewirkt eine Quervernetzung dieser Ketten (16). Die Geschwindigkeit der Quervernetzung wird reduziert durch Ansäuerung der Mischung. Hinzugegebene Gelatine wird in das Netzwerk eingebaut und resultiert in einem Elastizitätsanstieg. Ein Zweikomponentenkleber kann produziert werden, indem 5 Anteile Resorzin mit 15 Anteilen Gelatine auf 20 Anteile destilliertes Wasser gegeben werden und auf einen pH-Wert unterhalb von 7 gepuffert werden. Eine Mischung aus Formaldehyd (9,25 %; 9 Anteile) und Glutaraldehyd (25 %; 1 Anteil) kann dann hinzugegeben werden. Formaldehyd hat Vorteile bezüglich der initialen Klebekraft, wohingegen Glutaraldehyd in vivo standfester ist (4). Eine Kombination dieser beiden Aldehyde ist daher ein guter Kompromiß zur Erzielung von optimalen Klebeeigenschaften. Die Reaktion produziert weniger Wärme als die der Cyanoacrylat-Polymerisation (19). Die hohe Viskosität der Gelatin-Resorzin-Komponente kann durch Erhitzen auf 40 °C reduziert werden (21). Der polymerisierte Klebstoff hat eine harzige Konsistenz. Während der Experimente wurden Klebstoff und Aktivator in 45 °C warmen Wasser nach den Empfehlungen des Herstellers gelagert. Der Klebstoff wurde in einer dicken Schicht aufgetragen und konnte 15 min polymerisieren.

3. Fibrinkleber (FIB)⁴

In einem Fibrinogenen-Protein-Gemisch wird Fibrinogen zu Fibrin durch Hinzufügen von Thrombin und Kalzium konvertiert. Dieses resultiert in einem Fibrin-Protein-Gel, welches Klebeeigenschaften aufweist (14).

Direkt vor jedem Experiment wurde der Kleber aufgetaut und bei Raumtemperatur gelagert. Die beiden Komponenten des Klebers wurden unmittelbar vor dem Auftragen frisch gemixt. Die Polymerisationszeit betrug 15 min.

Sieben Gruppen wurden untersucht (GRFG unter trockenen und feuchten Konditionen bei 5 und bei 15 Newton Kompression; CAG unter trockenen und feuchten Bedingungen und 5 Newton Kompression; FIB unter trockenen Konditionen und 5 Newton Kompression); n = 8 Messungen wurden pro Gruppe durchgeführt.

³ Fa. Cardial, Longes, Frankreich

⁴ Tissucol Duo S, Immuno GmbH, Heidelberg, Deutschland

Die statistische Analyse wurde durchgeführt mit einem ungepaarten T-Test. Ein T-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt.

Resultate

Bei einer Kompression von 5 Newton im feuchten Zustand zeigte GRFG eine Zugfestigkeit von $1,38 \pm 1,0$ Newton/cm². Unter trockenen Bedingungen war die Zugfestigkeit $3,5 \pm 1,64$ Newton/cm². Bei 20 Newton war die Zugfestigkeit $4,78 \pm 1,76$ Newton/cm² für feuchte Proben und $17,05 \pm 4,15$ Newton/cm² für trockene Proben. Für beide Kompressionsstärken waren die Unterschiede zwischen feucht und trocken statistisch signifikant.

Bei einer Kompression von 5 Newton im feuchten Zustand erreichte CAG eine Zugfestigkeit von $3,18 \pm 1,27$ Newton/cm². Trocken appliziert war die Zugfestigkeit $4,83 \pm 1,24$ Newton/cm². Die Unterschiede waren statistisch signifikant.

Fibrinkleber hatte eine schwache Klebekraft bei 5 Newton ($0,8 \pm 0,3$ Newton/cm²) selbst unter trockenen Bedingungen. Der Kleber wurde daher unter feuchten Bedingungen nicht getestet. Im Vergleich zeigten GRFG und CAG ähnliche Resultate bei 5 Newton Kompression. Bei 20 Newton Kompression war die Klebekraft von GRFG ähnlich der von CAG bei feuchten Proben. Unter trockenen Bedingungen war die Klebekraft von GRFG signifikant höher als die von CAG. Der Vergleich der feuchten und trockenen Applikationsmodi unter 25 Newton Kompression zeigte eine signifikant bessere Klebekraft bei 20 Newton. Verglichen mit Fibrinkleber trocken und bei 5 Newton Kompression wiesen alle anderen Gruppen eine signifikant bessere Klebekraft auf, bis auf GRFG unter feuchten Bedingungen und 5 Newton Kompression (Tabelle 1 und 4; Abb. 3).

Elastizität

Bei 5 Newton wies die Federkonstante von GRFG $17,1 \pm 20,5$ Newton/mm für die feuchte Applikation und $13,8 \pm 11,5$ Newton/mm unter trockenen Bedingungen auf.

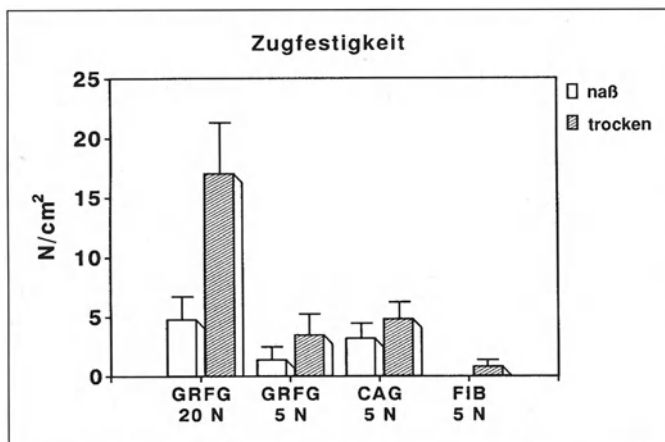


Abb. 3. Zugfestigkeit. GRFG (Gelatine-Resorzin-Formaldehyd / Glutaraldehyd-Kleber); CAG (Cyanacrylat-Kleber); FIB (Fibrinkleber)

Tabelle 1. Zugfestigkeit (N/cm²)

n = 8	trocken		feucht	
	n	± SD	n	± SD
GRFG 5N	3,50	1,64	1,38	1,00
GRFG 20N	17,05	4,15	4,78	1,76
CAG 5N	4,83	1,24	3,18	1,27
FIB 5N	0,80	0,33		

Abkürzungen: GRFG (Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Glutaraldehyd-Kleber); CAG (Cyanoacrylat-Kleber); FIB (Fibrinkleber); 5N (5 Newton Kompression); 20N (20 Newton Kompression); + (trocken); + (feucht)

Tabelle 2. Federkonstante (N/mm)

n = 8	trocken		feucht	
	n	± SD	n	± SD
GRFG 5N	13,8	11,5	17,1	20,5
GRFG 20N	35,3	26,0	12,2	7,8
CAG 5N	11,1	3,4	11,8	5,6
FIB 5N	4,1	2,4		

Abkürzungen s. Tabelle 1

Tabelle 3. Reißzeit (s)

n = 8	trocken		feucht	
	n	± SD	n	± SD
GRFG 5N	27,5	26,2	23,3	20,0
GRFG 20N	38,4	13,3	32,3	13,3
CAG 5N	30,7	15,2	33,7	48,4
FIB 5N	25,6	16,4		

Abkürzungen s. Tabelle 1

Bei 20 Newton Kompression waren die entsprechenden Werte $12,2 \pm 7,8$ Newton/mm und $35,3 \pm 26,0$ Newton/mm. CAG zeigte ähnliche Werte für den trockenen und feuchten Zustand bei 5 Newton Kompression ($11,8 \pm 5,6$ Newton/mm und $11,0 \pm 3,4$ Newton/mm). Fibrinkleber erreichte $4,1 \pm 2,4$ Newton/mm im trockenen Zustand bei 5 Newton Kompression. Die erzielten Daten wiesen eine sehr hohe Variation auf. Bei 5 Newton waren sowohl CAG als auch CRG nicht statistisch signifikant verschieden zwischen den feuchten und trockenen Applikationsarten. Bei 20 Newton war ein grenzwertig signifikanter Wert zwischen der feuchten und trockenen Applikation von GRFG zu beobachten. Zwischen den beiden Kompressionsgruppen von GRFG waren die Daten des trockenen Zustandes signifikant erhöht. Der Vergleich von GRFG bei 20 Newton und von CAG bei 5 Newton zeigten nur einen grenzwertig signifikanten Wert für den feuchten Zustand. Die Federkonstante von FIB bei 5 Newton und trockenem Zustand war signifikant geringer verglichen mit CAG unter identischen Kompressionsbedingungen und mit GRFG bei 20 Newton und trockener Applikation. Verglichen mit GRFG bei 20 Newton und feuchtem Zustand war der Unterschied nur grenzwertig signifikant (Tabelle 2 und 4; Abb. 4).

Tabelle 4. T-Test

Zugfestigkeit	p
GRFG 5N t – GRFG 5N f	0,022
GRFG 20N t – GRFG 20N f	0,001
CAG 5N t – CAG 5N f	0,039
GRFG 5N f – CAG 5N f	n.s.
GRFG 5N t – CAG 5N t	0,047
GRFG 20N t – GRFG 5N t	0,000
GRFG 20N f – GRFG 5N f	0,003
GRFG 20N t – CAG 5N t	0,001
GRFG 20N f – CAG 5N f	n.s.
FIB 5N t – GRFG 5N t	0,002
FIB 5N t – GRFG 20N t	0,000
FIB 5N t – CAG 5N t	0,000

Federkonstante	p
GRFG 5N t – GRFG 5N f	n.s.
GRFG 20N t – GRFG 20N f	n.s. (0.088)
CAG 5N t – CAG 5N f	n.s.
GRFG 5N f – CAG 5N f	n.s.
GRFG 5N t – CAG 5N t	n.s.
GRFG 20N t – GRFG 5N t	0,039
GRFG 20N f – GRFG 5N f	n.s.
GRFG 20N t – CAG 5N t	n.s. (0,097)
GRFG 20N f – CAG 5N f	n.s.
FIB 5N t – GRFG 5N t	n.s.
FIB 5N t – GRFG 20N t	0,035
FIB 5N t – CAG 5N t	0,010

Abkürzungen siehe Tab. 1

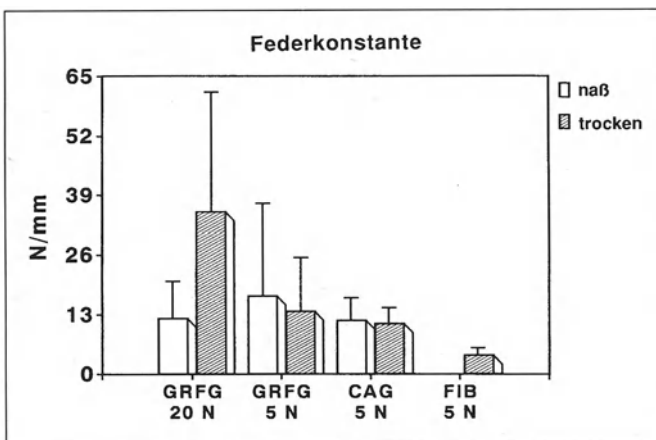


Abb. 4. Federkonstante. GRFG (Gelatine-Resorzin-Formaldehyd / Glutaraldehyd-Kleber); CAG (Cyanoacrylat-Kleber); FIB (Fibrin-Kleber)

Reißzeit

Die zeitabhängige Elastizität zeigte Reißzeiten von durchschnittlich 30 s in allen Gruppen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (Tabelle 3).

Diskussion

Die experimentelle Basis für den GRFG-Kleber in biologischen Geweben wurde durch Untersuchungen von Bonchek, Braunwald und Tatoes in den frühen sechziger Jahren (4, 5, 7, 22) geschaffen. Zu dieser Zeit wurde der Klebstoff hauptsächlich als Hämostyptikum verwendet zur Sicherung von oberflächlichen Lazerationen der Leber und der Niere und zur Unterstützung von Anastomosen im Bereich der Niere und des ableitenden Harntraktes. Eine klinische Anwendung wurde wahrscheinlich aufgrund von Vorbehalten bezüglich der Toxizität von Formaldehyd und Glutaraldehyd unterlassen. 1977 begann Guilmet eine klinische Untersuchung an 100 Patienten mit akuten Typ-A-Aortendissektionen. Er benutzte den GRFG-Kleber zur Verstärkung der dissezierten Aortenwand (13). Eine retrospektive Analyse dieser Untersuchungen zeigte keinen Anhalt für Toxizität verursacht durch die Komponenten dieses Klebers (1, 3). Aus diesen Ergebnissen läßt sich ein Gebrauch dieses Klebers im humanen Bereich rechtfertigen. Jedoch bedarf der optimale Applikationsmodus weiterer Klärung. Die Toxizität bleibt ein unklares Risiko.

Neben seiner Klebekraft liegen die Vorteile des GRFG-Klebers in seiner hohen initialen Adhäsivität und auch der adäquaten Wirksamkeit in feuchtem Gewebe. Die mittlerweile fast 30 Jahre alten initialen Experimente zur Evaluierung der Adhäsivität beinhalteten keine dezidierten Resultate bezüglich der Kapazität in trockenem und feuchtem Gewebe und geben auch keine Hinweise auf den Einfluß des Grades der initialen Kompression, die für eine optimale Adhäsion notwendig ist (7, 20). Der Hersteller gibt lediglich magere Instruktionen für den Gebrauch und empfiehlt die Applikation bei einer Temperatur von 45 °C sowie das Einhalten trockener Oberflächen. Wir führten daher diese Studie durch, um bessere Einblicke in die klinische Applizierbarkeit dieses Klebstoffes zu bekommen.

Alternative Klebstoffe zu GRFG in humanem Gewebe sind Fibrinkleber und Cyanoacrylat-Klebstoffe. Fibrinkleber ist schon mehrfach als unterstützendes Agens bei Aortenrekonstruktionen benutzt worden, insbesondere da dieser Klebstoff eine ausgezeichnete Biokompatibilität aufweist und unerwünschte Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind. Cyanoacrylat-Klebstoffe sind charakterisiert durch hervorragende adhäsive Eigenschaften, sie degradieren jedoch zu hochtoxischen Substanzen und haben nach der Polymerisation eine sehr spröde Konsistenz. Im humanen Bereich sind sie daher nur in einzelnen Bereichen wie in der Ophthalmologie oder Zahnheilkunde sinnvoll zur Anwendung gekommen. Nichtsdestoweniger repräsentieren beide Substanzen eine potentielle Alternative zum GRFG-Klebstoff und wurden daher als Kontrollen in unseren Experimenten getestet.

In unserer Studie benutzten wir die adventitielle Seite der Aortenproben anstelle von dissezierten Wandabschnitten. Proben aus dissezierten Wandabschnitten hätten die intraoperative Situation sicherlich wesentlich besser widerspiegelt, jedoch ist es bei gesunden Aorten von jungen Tieren außerordentlich schwierig, eine Dissektion zu erzeugen. Darüber hinaus sind die dadurch erzeugten Wandabschnitte inho-

mogen in ihrer Stärke und für standardisierte In-vitro-Versuche daher schlecht verwertbar. Hingegen besteht bei dem von uns gewählten Versuchsaufbau eine homogene Dicke der Proben sowie relativ glatten Oberflächen unter voll reproduzierbaren Konditionen, so daß dadurch unseres Erachtens nach dieser Nachteil ausgeglichen wird. Die Materialprüfungsmaschine, die in unseren Versuchen benutzt wurde, liefert eine exzellente Reproduzierbarkeit von Kompression und Retraktionszyklen. Der zusätzliche Vorteil ist die digitale Signalverarbeitung und die Softwareunterstützung, wodurch verschiedene Aspekte der Adhäsivität erhoben werden können.

In unserer Studie zeigte der Fibrinkleber sehr enttäuschende Klebekraft selbst unter trockenen Bedingungen. Es war nicht überraschend, daß die Federkonstante niedrig, die Elastizität also hoch war. Aus unserer Sicht ist dieser Kleber zur sicheren Readaptation dissezierter Aortenwandabschnitte daher nicht geeignet.

Cyanoacrylat wies eine gute Klebekraft unter trockenen Bedingungen auf und war geringgradig schwächer unter feuchten Bedingungen. Diese Ergebnisse entsprechen den Resultaten anderer Autoren (11). Die ähnlichen Elastizitätswerte im trockenen und feuchten Zustand weisen darauf hin, daß die Polymerformation durch Feuchtigkeit nicht alteriert wird. Der erstaunliche Umstand, daß wir keine Höchstwerte der Federkonstante, d. h. niedrigere Elastizität fanden, kann durch die Elastizität des unter den adaptierten Oberflächen liegenden elastischen Aortengewebes erklärt werden.

Die Klebekraft der GRFG-Gruppe war ähnlich der CAG-Gruppe bei 5 Newton Kompression. Die besten Resultate für die GRFG-Gruppe konnten wir bei 20 Newton Kompression erzielen. Ein adäquates Verhalten zeigte sich im feuchten Zustand, und exzellente Resultate erzielten wir unter trockenen Bedingungen. Wir erwarteten, daß die Elastizität in der GRFG-Gruppe, verglichen mit der CAG-Gruppe, höher war. Dies konnte nicht bestätigt werden und weist ebenfalls darauf hin, daß das unter den geklebten Flächen liegende Gewebe hauptsächlich die gemessene Elastizität bedingt. Verstärkte Penetrationen aufgrund von höheren Kompressionen kann sicherlich die Stärke verbliebenen Gewebes reduzieren. Die Beobachtung von höchsten Federkonstanten, d. h. geringste Elastizitäten für GRFG unter 20 Newton Kompression und trockenen Bedingungen unterstützt die Theorie einer erhöhten Infiltration von Klebstoff in die tiefen Gewebeabschnitte.

Wir folgern aus unseren Experimenten, daß GRFG-Klebstoff gute adhäsive Eigenschaften für die Refixation von dissezierten Aortenwänden aufweist. Speziell die erhaltene Klebekraft im feuchten Zustand empfiehlt diesen Klebstoff für den klinischen Gebrauch. Die Eigenschaften des Klebers können signifikant verbessert werden durch Erhöhung des Anpreßdruckes, der auf die readaptierten Schichten appliziert wird, wobei trockene Oberflächen diese Klebekraft noch weiter verstärken. Für die klinische Applikation des GRFG-Klebstoffs ist es daher sinnvoll, Instrumente wie Bulldog-Klemmen oder Hägar-Stifte zu benutzen, um einen suffizienten Druck auf die Aortenwand nach Readaptation ausüben zu können. Weiterhin sollte viel Wert auf trockene Oberflächen gelegt werden. Unabhängig hiervon bleibt jedoch die Frage der Toxizität und potentiellen Kanzerogenität von GRFG während der Degradation (9, 19). Zum jetzigen Zeitpunkt ist unserer Meinung nach der Kleber ausschließlich in der Notfallchirurgie wie der akuten Aortendissektion gerechtfertigt. Kontakt mit intraluminalen Oberflächen sollte strikt vermieden werden.

Der Klebstoff präsentiert eine vielversprechende Alternative zu konventionellen Techniken in der Chirurgie der akuten Aortendissektion und wird von uns seit einiger Zeit erfolgreich in diesem Bereich eingesetzt.

Literatur

1. Bachet J, Gigou F, Laurian C, Bical O, Goudot B, Guilmet D (1982) Four-year clinical experience with the gelatin-resorcine-formol biological glue in acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83(2): 212–217
2. Bachet J, Theodori G, Goudot B et al. (1988) Replacement of the transverse aortic arch during emergency operation for type A acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96(6): 878–886
3. Bachet J, Goudot B, Theodori G et al. (1990) Surgery of type A acute aortic dissection with gelatine resorcine formol biological glue: A twelve year experience. *J Cardiovasc Surg* 31: 263–273
4. Bonchek LI, Braunwald NS (1966) Experimental Evaluation of a Crosslinked Gelatin Adhesive in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg* 165(3): 420–424
5. Bonchek LI, Fuchs JCA, Braunwald NS (1967) Use of a Crosslinked Gelatin Tissue Adhesive in Surgery of the Urinary Tract. *Surg Gyn Obstet* 125: 1301–1306
6. Borst HG, Laas J, Haverich A (1987) A new look at acute type-A-dissection of the aorta. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1: 186–189
7. Braunwald NS, Gay W, Tatoes CJ (1966) Evaluation of crosslinked gelatin as a tissue adhesive and hemostatic agent: An experimental study. *Surgery* 59(6): 1024–1030
8. Cabrol C, Pavie A, Mesnildrey P et al. (1986) Long term results with total replacement of the ascending aorta and reimplantation of the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 17–25
9. Cooper CW, Falb RD (1968) Surgical Adhesives, In: *Ann NY Acad Sci* 146: 214–223
10. Coover HW, Joyner FB, Shearer NH, Wicker TH (1959) Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *J Soc Plast Engineer* 15: 413–418
11. Coover HW (1966) Chemistry of methyl 2-cyanoacrylate. In: *Physiological Adhesives*. Ed. JE Healey jr., University of Texas, Houston S. 3–10
12. Fabiani JN, Jebara VA, Deloche A, Carpentier A (1990) Use of Glue Without Graft Replacement for Type A Dissections: A New Surgical Technique. *Ann Thorac Surg* 50: 143–145
13. Guilmet D, Bachet J, Goudot B et al. (1979) Use of biological glue in acute aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77(4): 516–521
14. Haverich A, Maatz W, Walterbusch G (1982) Evaluation of Fibrin Seal in Animal Experiments. *Thorac cardiovasc Surgeon* 30: 215–222
15. Heiss WH, Guthy E, Becker HM (1964) Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff. *Langenbecks Arch klin Chir* 308: 793–798
16. Kämmerer H (1958) Über Phenol-Formaldehyd-Kondensate definierter Konstitution und einheitlicher Molekülgröße. *Angew Chem* 70: 390–398
17. Kulkarni RK, Hanks GA, Pani KC, Leonard F (1967) The in vivo metabolic degradation of poly (methylcyanoacrylat) via thiocyanat. *J Biomed Mater Res* 1: 11–16
18. Laas J, Jurmann MJ, Heinemann M, Borst HG (1992) Advances in aortic arch surgery. *Ann Thorac Surg* 53: 227–232
19. Lemperle G, Köhnlein HE, Lindemeier HL (1968) Ein neuer Gewebeklebstoff aus Gelatine, Resorcin und Formalin. *Bruns' Beitr klin Chir* 216: 553–559
20. Matsumoto T, Pani KC, Heisterkamp CA, Hamit HF (1969) Comparative study of cyanoacrylat and cross-linked gelatin compound in hemostasis of anticoagulated wound. *Milit Med* 134(1): 98–103
21. Rathert P, Poser W (1972) Gewebeklebstoffe in der Medizin. *Das wissenschaftliche Taschenbuch*, Goldmann Verlag, München S. 15
22. Tatoes CJ, Braunwald NS (1966) The use of crosslinked gelatin as a tissue adhesive to control hemorrhage from liver and kidney. *Surgery* 60(4): 857–861

Für die Verfasser:

Dr. J. M. Albes

Med. Hochschule Hannover

Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

Konstanty-Gutschow-Straße 8

D-30623 Hannover

Infektionsprophylaxe in der rekonstruktiven Gefäßchirurgie durch Aussprühen der Leistenwunden mit Fibrinkleber

V. Ruppell

Chirurgische Abteilung, Evangelisches Krankenhaus Zweibrücken

Einleitung

Die Leistenbeuge stellt die vorrangige Problemzone im Hinblick auf infektiöse Komplikationen nach arterieller Gefäßrekonstruktion dar. Nach Vollmar (14) manifestieren sich rund zwei Drittel aller tiefen drittgradigen Infektionen (Klassifikation nach Szilagyí (13) mit Beteiligung des Gefäßtransplantates im Bereich der Leistenschnitte. Die Literaturangaben über die Häufigkeit tiefer Wundinfektionen nach arterieller Gefäßrekonstruktion schwanken zwischen 1,2 und 6% (2, 5, 6, 13). Für die Leistenwunde werden ziemlich gleichmäßig 2–4% angegeben, wobei alloplastischer Gefäßersatz mit einer höheren Rate tiefer Infektionen einhergeht (7, 16).

Der tiefe drittgradige Wundinfekt mit Einbeziehung des Transplantates gefährdet durch Ausbildung falscher Aneurysmen und septischer Arosionsblutungen Extremität und Leben der Betroffenen. Die Letalität bei tiefem Infekt der Leistenwunde beträgt 30%. Weitere 30% der Patienten werden im weiteren Krankheitsverlauf amputiert (14).

Während oberflächliche Infektionen der Grade I und II meistens noch konventionell mit Wundspreizung, antiphlogistischer Lokalbehandlung und Antibiotika beherrschbar sind, erfordern tiefe Infektionen III. Grades die breite operative Eröffnung der Wunde mit Debridement, Einlegen von Antibiotikaschwämmen oder -ketten und nicht selten die vollständige Entfernung des infizierten Transplantates mit Anlage einer extraanatomischen Umleitung.

Die Ursachen für die besondere Infektionsgefährdung gefäßrekonstruktiver Eingriffe in der Leistenbeuge sind vielfältig:

Die notwendige senkrechte Inzision kreuzt die Hautspaltlinien, die Implantate sind nur von schlecht durchbluteten subkutanem Fett- und Faszienewebe bedeckt, und die benachbarten Hautareale von Damm und Genitalien weisen eine intensive bakterielle Besiedelung auf (17).

Die Ausbildung von postoperativen Lymphzysten und -fisteln in der Leiste stellt eine unangenehme, häufig lästige Komplikation dar, die ihrerseits Anlaß zur Ausbildung von Infektionen geben kann. Ursache für diesen Lymphaustritt sind ungewollte Verletzungen von Lymphknoten und Lymphbahnen in der Leistenbeuge bei der Exposition der Femoralisgabel. Die besonders nach teilweiser Wundspreizung häufig hartnäckigen Fisteln können zu einer exogenen Wundinfektion, im Stadium IV der pAVK mit superinfizierten akralen Läsionen, aber auch zu einer endogenen Wundinfektion über die antransportierte bakterienbeladene Lymphe führen (1).

Über die Inzidenz infektiöser Komplikationen der verschiedenen Grade auf dem Boden derartiger postoperativer Lymphzysten und -fisteln gibt es keine Publika-

tion. Die Häufigkeit von Zysten und Fisteln selbst wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich zwischen 2 und 20 % angegeben (3, 8, 9, 11). Im eigenen Krankengut der Jahre 1983 bis 1986 haben wir bei 169 operativen Eingriffen mit Gefäßersatz in der Leistenbeuge in 12,4% der Fälle postoperative Lymphzysten und -fisteln beobachtet (11).

Nach onkologisch indizierter Lymphknotendissektion muß in der Leistenbeuge sogar bei 44% der Patienten mit dem Auftreten von Lymphzysten und -fisteln gerechnet werden. Bereits 1986 haben Waclawiczek und Pimpl (15) über eine effektive Prophylaxe dieser Fisteln durch Fibrinklebung berichtet. In der Folgezeit haben einige Autoren (9, 12) eine Behandlung bestehender Lymphzysten und -fisteln nach arterienrekonstruktiven Eingriffen versucht.

Patienten und Methoden

In unserer Arbeitsgruppe haben wir zwischen 1987 und 1990 bei 134 gefäßrekonstruktiven Eingriffen mit Einbringen von Gefäßersatzmaterial in die Leistenbeuge am Ende des Eingriffes vor dem Wundschluß den Subkutanraum zum Zwecke einer prophylaktischen Versiegelung eröffneter Lymphbahnen mit Fibrinkleber ausgesprüht. In einer retrospektiven Analyse haben wir diese Eingriffe mit 169 gleichartigen Eingriffen des Zeitraumes zwischen 1983 und 1986, in dem die Fibrinklebung nicht durchgeführt wurde, im Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens von Lymphzysten und -fisteln, oberflächlichen Infektionen der Grade I und II und tiefen drittgradigen Infektionen verglichen.

Beide von uns untersuchten Vergleichsgruppen waren im Hinblick auf die Anzahl der durchschnittlich pro Eingriff eröffneten Leistenbeugen, das Verhältnis von autologen und alloplastischen Gefäßimplantaten, die Stadienverteilung der pAVK, die Anzahl der Patienten, die wegen akuter Ischämie dringlich operiert werden mußten und die Häufigkeit von Zweit- oder Mehrfacheingriffen wegen Nachblutung oder Transplantatverschluß (besonders stark erhöhtes Infektionsrisiko) statistisch nicht signifikant verschieden (Abb. 1).

Das operative Vorgehen ist von jeher standardisiert und soll im folgenden kurz beschrieben werden:

Als Zugang verwenden wir eine bogenförmige, nach lateral leicht konvexe Inzision mit En-bloc-Abpräparation und Medialverschiebung der Rosenmüller-Lymphknoten. Dennoch verletzte Lymphknoten werden exstirpiert und makroskopisch erkennbar eröffnete Lymphbahnen ligiert. Eine dreitägige testgerechte Antibiotikaphylaxe mit Cefriaxon führen wir nur bei Patienten mit Stadium IV der pAVK durch.

Am Ende des Eingriffes wird die Faszia über dem Transplantat und einer Redon-drainage mit Dexonflaschenzugnähten fest verschlossen (Abb. 2). Das subkutane Fettgewebe wird danach ebenfalls über einer Redondrainage unter Vermeidung eines Mitstechens des darunterliegenden Lymphknotenpaketes mit gereihten Dexon-Einzelkopfnähten armiert (Abb. 3). Nun folgt das Aussprühen der Wunde mit dem Kleber in kraniokaudaler Richtung, wobei die gesamte Wundfläche sorgfältig benetzt wird (Abb. 4). Die Lymphe besitzt eine fibrinolytische Aktivität (10), weshalb ein Kleber mit hohem Aprotinin- und Thrombinanteil benutzt werden sollte. Wir haben den Tissucol-Kleber der Firma Immuno mit 3.000 IE/ml Aprotinin und 500 IE ml Thrombin verwendet. Die Applikation erfolgt jetzt durch die Duplojekt-

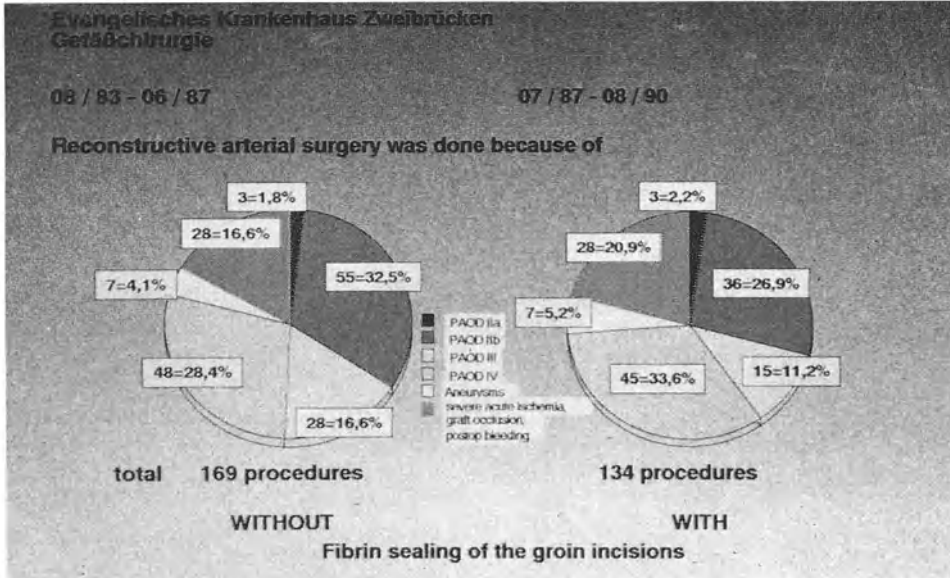


Abb. 1. Vergleich der untersuchten Gruppen

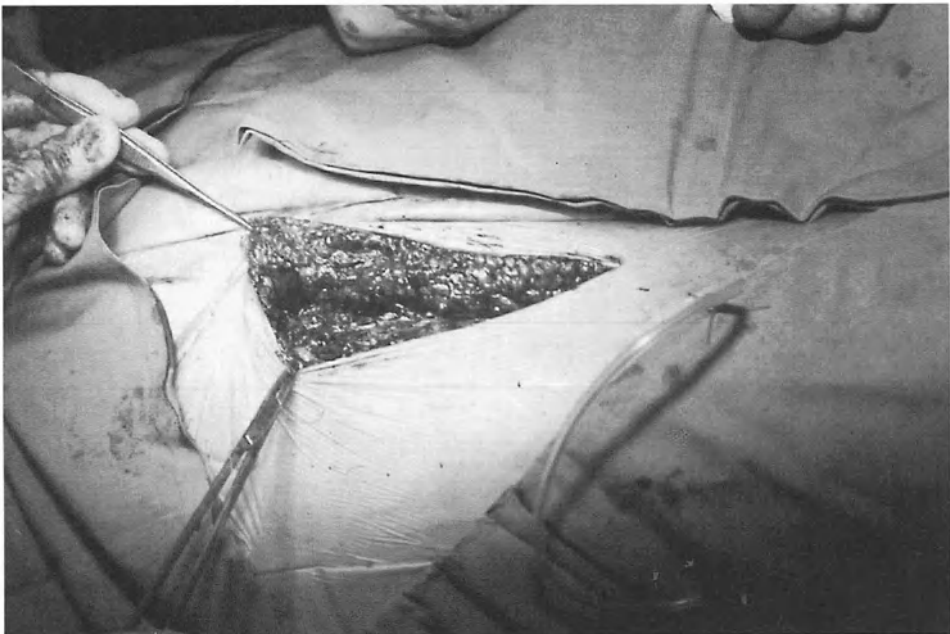


Abb. 2. Verschluss der Faszia über dem Transplantat und einer Redondrainage mit Dexonflaschenzugenähten

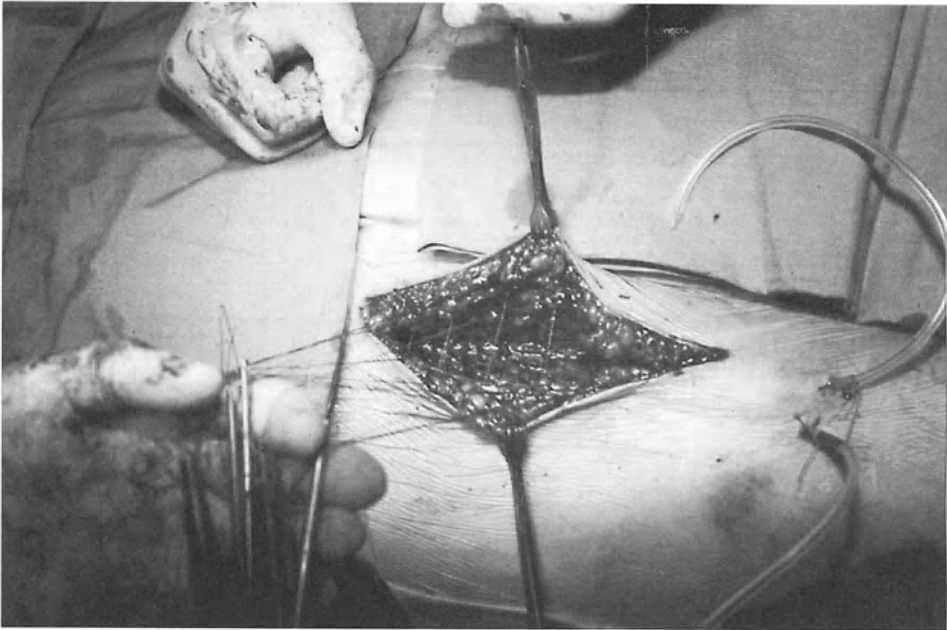


Abb. 3. Armierung des subkutanen Fettgewebes über einer Redondrainage mit gereihten Dexon-Einzelknopfnähten

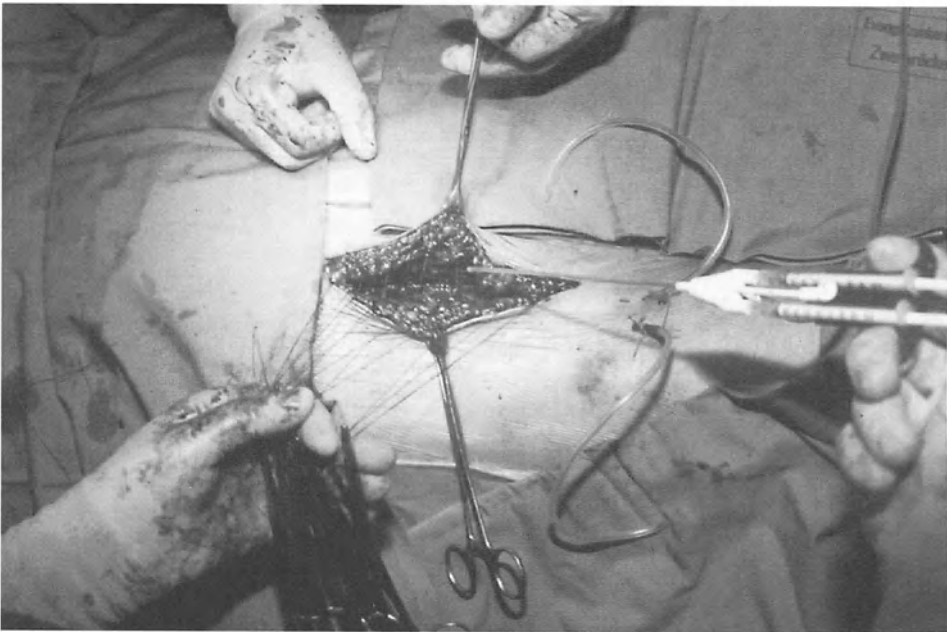


Abb. 4. Aussprühen der Wunde mit dem Kleber in kraniokaudaler Richtung

spritze mit aufgesetztem Sprühkopf, der bei richtiger Handhabung eine feine und gleichmäßige Verteilung des Klebers in der Wunde erlaubt. 1 ml des Klebers ist in der Regel ausreichend, um den Subkutanraum der Leisteninzision vollständig zu benetzen. Noch während des Sprühens beginnt der 1. Assistent die Subkutannähte in kраниокаудaler Richtung zu kneten. Danach wird die Wunde für 3 min mit einem in warmer Kochsalzlösung getränkten Bauchtuch komprimiert. Der Hautverschluß erfolgt durch Klammerung, in Fällen, in denen eine permanente Heparin-Antikoagulation erforderlich ist, durch Naht.

Ergebnisse

Die Rate postoperativer Lymphzysten und -fisteln hat sich durch die Fibrinklebung der Leistenwunden von 12,4% auf 4,5% der Eingriffe senken lassen (Abb. 5).

Oberflächliche Infektionen der Grade I und II traten im unbehandelten Kollektiv bei 4,7%, nach Fibrinklebung bei 2,2% der Operationen auf; die Rate tiefer drittgradiger Infektionen sank von 4,1% auf 0,7%.

Diskussion

Aufgrund dieser günstigen ersten Erfahrungen hat das Verfahren an unserer Abteilung seit 1987 Routinecharakter erlangt. Weitere 142 Gefäßrekonstruktionen in der Leistenbeuge sind in den Jahren 1991 und 1992 mit gleich guten Ergebnissen durchgeführt worden. Lymphzysten und -fisteln in der Leiste sind in unserem gefäßchirurgischen Krankengut zu einem seltenen Ereignis geworden. Der damit ein-

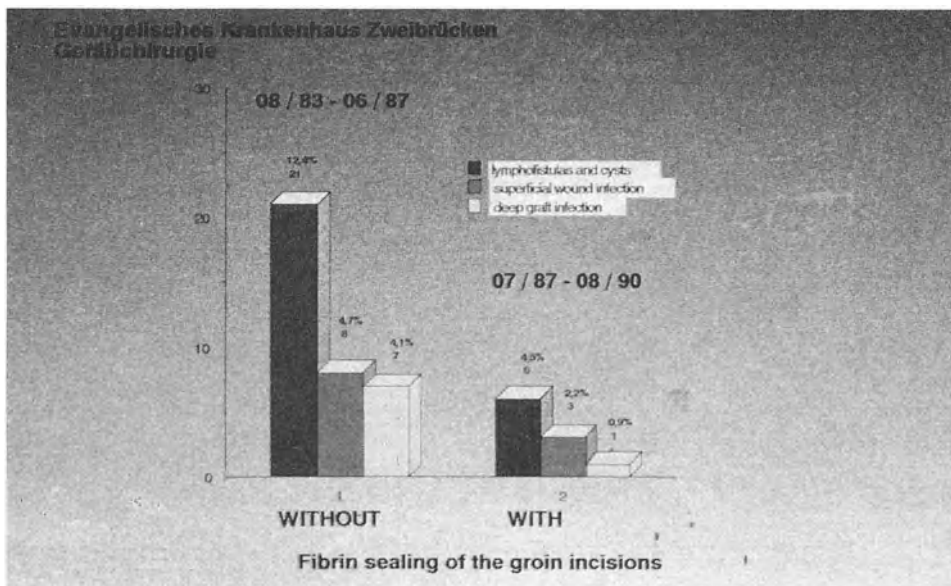


Abb. 5. Senkung der Rate postoperativer Lymphzysten und -fisteln durch die Fibrinklebung der Leistenwunde von 12,4% auf 4,5% der Eingriffe

hergehende infektionsprophylaktische Effekt der Fibrinklebung hat sicher dazu beigetragen, eine Reihe von schweren Krankheitsverläufen vor allem bei infektionsgefährdeten Patienten im Stadium IV der pAVK zu vermeiden.

Seit Anfang 1993 wird an unserer Abteilung eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zum Thema der Infektionsprophylaxe durch Fibrinklebung in der Leistenwunde mit routinemäßiger prä- und postoperativer Lymphszintigraphie durchgeführt, durch die die abgestellten Ergebnisse überprüft und insbesondere die folgenden Fragestellungen genauer abgeklärt werden sollen:

- Prä- und postoperative Abflußwege, Fließverhalten und Verteilung der Lymphe in der Leistenbeuge;
- die Menge der über die eingelegten Redondrainagen entleerten Radioaktivität;
- und das Ausmaß der postoperativen Beinschwellung im Verhältnis zu den lymphszintigraphischen Befunden.

Über die Ergebnisse dieser Studie können wir nach Ablauf von 1–2 Jahren berichten.

Literatur

1. Bunt T J, Mohr JD (1984) Incidence of positive inguinal lymph node cultures during peripheral revascularisation. *Ann Surg* 50: 522–523
2. Conn JF, Hardy JD, Chavaz CM (1970) Infected arterial grafts. *Ann Surg* 171: 704–712
3. Eickhoff JI, Engell HC (1982) Local regulation of blood flow and the occurrence of edema after arterial reconstruction of the lower limb. *Ann Surg* 195: 474–478
4. Goldstone J, Moore WS (1974) Infections in vascular prosthesis. *Am J Surg* 128: 225–232
5. Hoffert PW, Gensler S, Haimovici H (1965) Infection complicating grafts. *Arch Surg* 90: 427–435
6. Jamieson GG, De Weese JA, Rob GG (1975) Infected arterial grafts. *Ann Surg* 181: 389–391
7. Jensen LJ, Kimrose HH (1985) Prosthetic graft infections: A review of 720 arterial prosthetic reconstructions. *Thoracic Cardiovasc Surg* 33: 389–391
8. Kwaan JH, Bernstein JM, Conolly JE (1979) Management of lymph fistula in the groin after arterial reconstruction. *Arch Surg* 114: 1416
9. Lüdte-Handjery
10. Olzewski W (1977) Pathophysiological and clinical observations of obstructive lymphedema in the limbs. In: Clodius L (Ed) *Lymphedema*. Thieme Stuttgart pp 89
11. Rüppell V, Metzner C, Reichold HH (1992) Prevention of lymphcysts and lymphfistulas by fibrin sealing after reconstructive vascular surgery in the groin. In: *Update and future trends in fibrin sealing in surgical and non-surgical fields*. Abstractband, Wien 1992
12. Sandmann W, Gisbertz KH, Kovacic S (1976) Die Wundinfektion nach Arterienoperationen im Becken-Bein-Bereich. *Chirurg* 47: 130–139
13. Szilagy DE, Smith RF, Elliot JP, Vrandecic MP (1972) Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 176: 321–333
14. Vollmar J (1982) *Rekonstruktive Chirurgie der Arterien*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 550–558
15. Waclawiczek HW, Pimpl W (1986) Lymphfisteln nach Lymphknotendissektionen. Verhütung und Behandlung mit Hilfe der Fibrinklebung. *Chirurg* 58: 330–331
16. Yashar JJ, Weymann AK, Burnard RJ, Yashar J (1978) Survival and limb salvage in patients with infected arterial prosthesis. *Am J Surg* 135: 499–504
17. Zühlke HV, Harnoss BM (1988) Lymphcyste, Lymphfistel und periprothetisches Serom. In: *Septische Gefäßchirurgie*. Ueberreuter Wissenschaft, Wien, S 337–344

Anschrift des Verfassers:

Dr. V. Rüppell
Abteilung Chirurgie – Gefäßchirurgie
Evangelisches Krankenhaus Zweibrücken
Obere Himmelsbergstr. 38
D-66482 Zweibrücken