

Aus der Klinik für
Mund,- Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleichende Untersuchung zur Anwendung
von lokal wirksamen Hämostyptica
in der zahnärztlichen Praxis
im Bereich der konservativen und prothetischen
Behandlungsspektren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sven Schomaker-Massing

aus Hamburg

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med Dr. med. dent. M. Vesper
 2. Priv.-Doz. Dr. med H. Goos
 3. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. M. Heiland

Datum der Promotion: 09.09.2011

Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Dr. Meikel Alexander Vesper, der mir trotz der Entfernung mit fachlichem und menschlichem Rat und Tat jederzeit zur Seite stand.

Meiner lieben Frau Nadja, die mir immer den Rücken freigehalten hat und natürlich meinem kleinen Sohn Colin, der mich nachts hat schlafen lassen.

Inhalt

		Seite
1	Einleitung und Zielsetzung	1
2	Übersicht	8
2.1	Hämostasesystem	8
2.1.1	Kurzer historischer Rückblick zur Blutgerinnung	8
2.1.2	Grundlagen der Hämostase nach heutigem Erkenntnisstand	13
2.1.2.1	Primäre Hämostase	15
2.1.2.2	Sekundäre Hämostase	20
2.2	Therapeutische Maßnahmen zur Blutstillung	27
2,2.1	Methoden der Blutstillung im kurzen historischen Überblick	27
2.2.2	Heutige Blutstillungsmittel bei zahnärztlichen Behand- lungen im Rahmen des Gewebemanagements	31
2.2.2.1	Pasten	32
2.2.2.2	Sonstige chemische Agenzien	33
3	Material und Methoden	39
3.1	Materialbeschreibung von Hemostasy [®]	39
3.1.1	Zusammensetzung	39
3.1.2	Darreichungsform	39
3.1.3	Anwendungsgebiete	40
3.1.4	Kontraindikationen	40
3.1.5	Vorsichtsmaßnahmen	41
3.1.6	Eigenschaften	41
3.1.7	Gebrauchsanleitung	42
3.1.8	Klinische Anwendung	43
3.2	Methoden	45
3.2.1	Verteilung der Probepakete	45

		Seite
3.2.2	Fragebogen	46
3.2.3	Statistische Auswertung	47
4	Ergebnisse	48
4.1	Allgemeine Angaben	48
4.1.1	Zur Blutstillung eingesetzte Produkte vor Anwendung von HemostasyI® (Fragebogen Punkt 1)	48
4.1.2	Anwendungsgebiete (Fragebogen Punkt 2)	50
4.1.3	Anzahl der Anwendungen (Fragebogen Punkt 3)	51
4.2	Bewertungen von HemostasyI® im Vergleich zu den bisher zur Blutstillung benutzten Produkten	53
4.2.1	Bewertung im Hinblick auf die Blutstillung (Fragebogen Punkt 4)	53
4.2.2	Bewertung in Bezug auf die Handhabung / Applikationseigenschaft (Fragebogen Punkt 5)	54
4.2.3	Bewertung in Bezug auf den Zeitaufwand (Fragebogen Punkt 6)	58
4.2.4	Direkter Vergleich von HemostasyI® zu den unter 4.1.1 angeführten bisher zur Blutstillung benutzten Produkten (Fragebogen Punkt 7)	62
5	Diskussion	64
6	Zusammenfassung	77
7	Literatur	79
8	Anhang	94

1 Einleitung und Zielsetzung

Die Blutstillung (Hämostase, abgeleitet aus dem griechischen $\alpha\mu\alpha$ Häma „Blut“ und $\sigma\acute{\tau}\alpha\sigma\iota\varsigma$ Stasis „Stauung, Stockung, Stillstand“) stellt die Grundvoraussetzung für die Wundheilung nach einer Verletzung oder Wundsetzung (und damit auch nach zahnärztlichen Eingriffen) dar. Eine der Grundvoraussetzungen ist sie nicht zuletzt auch für einwandfreie Arbeiten im Rahmen erhaltender und restaurativer Zahnbehandlungen (Harnisch 1973, Keresztesi und Wutka 1979, Hanne und Schröder 1980, Firla 2004, 2005, Scheer et al. 2007, Tosches und Salvi 2009). Dabei werden als Blutstillung alle körpereigenen sowie auch unterstützende therapeutische Maßnahmen bezeichnet, die eine Blutung stoppen.

Durch die physiologische Blutstillung kommt eine Blutung normalerweise durch ein komplexes Zusammenspiel von Gefäßkontraktion oder –retraktion, der Blutplättchen und dem Gerinnungssystem zum Stehen. Das gebildete Blutgerinnsel oder –koagulum wird später durch das fibrinolytische System aufgelöst und die Wundheilung gleichzeitig von Thrombozyten und Endothelzellen sezernierten Wachstumsfaktoren herbeigeführt (Wilner et al. 1968, Utz 1974, Balleisen et al. 1975, Mason et al. 1976, Keresztesi und Wutka 1979, Löhr 1985, Marx 1985, Thomas und Trobisch 1988, Dehen et al. 1990, Coughlin et al. 1992, Beguin und Kumar 1997, Schmaier 1997, Savage et al. 1998, Ruggeri et al. 1999, 2001, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Shattil und Newman 2004, Obergfell et al. 2007).

Die Blutstillung muss jedoch entsprechend schnell einsetzen, so dass ein übermäßiger Austritt von Blut aus dem Blutkreislauf verhindert wird.

Wie bei jedem operativen Eingriff, kann es prinzipiell auch nach einem zahnärztlichen Eingriff zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Blutungen kommen. Blutungen größeren Ausmaßes treten dabei meist aufgrund von Gefäßverletzungen sowie auch infolge einer vermehrten Durchblutung (reaktiven Hyperämie) nach abklingender vasokonstriktorischer Wirkung der Lokalanästhesie mit einem Vasokonstriktor wie zum Beispiel mit Adrenalin auf (Harnisch 1973, Tafazzoli-Lari 2002). Zur Entstehung von Blutungskomplikati-

onen können zudem die fibrinolytische Aktivität des Speichels und auch Bewegungen der Zunge und der Wangen, die die Ausbildung von stabilen Koageln verhindern, beitragen (Sindet-Pedersen 1991, Scheer et al. 2007).

Für Patienten mit normalen körpereigenen Blutstillungsmechanismen ist das Risiko für Blutungskomplikationen zumeist jedoch gering, während Patienten mit einer Blutungsneigung durch Veränderungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion oder des Fibrinolysesystems) das Blutungsrisiko vergleichsweise sehr hoch sein kann, wenn dieses Problem nicht vor einem zahnärztlichen Eingriff erkannt und entsprechend danach gehandelt wird (Harnisch 1973, Esser 1992, Calatzis et al. 2003, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008).

Neben den körpereigenen Blutstillungsmechanismen gibt es eine Vielzahl von den Stillstand einer Blutung unterstützenden chirurgischen, mechanischen oder chemischen Maßnahmen oder Substanzen, deren Wahl sich nach der klinischen Situation, beziehungsweise nach der Art, Lokalisation und Qualität der Blutungen sowie der Präferenz des jeweiligen Behandlers richtet (Utz 1974, Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Bublitz et al. 2000, Federici et al. 2000, Vezeau 2000, Donovan und Chee 2004, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008, Conrad und Holtan 2009, Tosches und Salvi 2009).

Die beste Maßnahme zur Vermeidung möglicher Blutungskomplikationen ist ein schonendes, die Gewebe und Gefäße nur wenig traumatisierendes Vorgehen (Utz 1974, Scheer et al. 2007). Zudem kann eine suffiziente Lokaltherapie in vielen Fällen zur Vermeidung von Blutungskomplikationen während und nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen oder chirurgischen Sanierungen beitragen. So werden neben den blutstillenden Techniken, wie die Wundnaht, Verbandplatten oder Gingivaverbände wie Peripak[®], die thermische Gefäß- oder Wundflächenkoagulation, spongiöse Verbolzung bei blutenden Gefäßen im Bereich von Knochenwunden (Donaldson 1973, 1974, Harnisch 1973, Utz 1974, Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Menzer et al. 2000, Donovan und Cho 2001, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Bennani et al. 2008, Buch

2008) sowie seit Jahren lokalwirkende Hämostyptika (beziehungsweise Hämatostyptika respektive Hämostatika oder Hämatostatika) mit gutem Erfolg auch bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung angewandt. Als geeignet erwiesen sich hierbei Hämostyptika, wie Gelatine (hydrolysiertes Kollagen) oder Kollageneinlagen beziehungsweise -vliese, indem sie durch ihre Oberflächeneigenschaften die intrinsische Gerinnungskaskade aktivieren, sowie auch oxidierte Zellulose, die ebenfalls den Beginn der Hämostase herbeiführen kann, außerdem Knochenwachs bei Knochenschäden, Fibrinkleber beziehungsweise Gewebekleber (die entsprechend der Endstrecke der Gerinnungskaskade humanes Fibrinogen, Thrombin und FXIII [ein fibrinstabilisierender Faktor] enthalten) sowie Fibrinkleber mit einem Kollagenvlies kombiniert, wodurch gegebenenfalls eine chirurgische Naht vermieden und damit empfindliche Gewebe geschont werden können (Utz 1974, Schönberger 1977, Keresztesi und Wutka 1979, Wepner 1979, Hanne und Schröder 1980, Schulte et al. 1986, Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Blinder et al. 1999, Suwannuraks et al. 1999, Federici et al. 2000, Vezeau 2000, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008). Da die fibrinolytischen Aktivitäten in der Mundhöhle als eine der Hauptursachen für stärkere Blutungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen besonders bei Patienten mit hämorrhagischen Diathesen angesehen werden, empfehlen zu ihrer Vermeidung einige Autoren darüber hinaus die lokale postoperative Applikation des Fibrinolysehemmers Tranexamsäure in Form von Aufbisstupfern oder Mundspülungen (Sindet-Pederson et al. 1989, Ramstrom et al. 1993, Bublitz et al. 2000, Depprich 2007). Tranexamsäure hemmt die Überführung von Plasminogen zu Plasmin und verhindert damit die vorzeitige Fibrinolyse (Sindet-Pederson 1987, 1991). Neben der fibrinolytischen Aktivität des Speichels werden außerdem mechanische Einflüsse in der Mundhöhle durch die Wangenweichteile oder die Zunge für postoperative Blutungskomplikationen verantwortlich gemacht. Zur Prophylaxe wird daher bei Risikopatienten eine postoperative Eingliederung von Verbandplatten empfohlen (Scheer et al. 2007). Bei Einzelzahnlücken lassen sich Gingivaverbände (zum Beispiel Peripak[®]) oder auch Aufbisse (Autopolymerisat) einsetzen, die zusätzlich mittels Naht oder Drahtligaturen an den

Nachbarzähnen befestigt werden können. Zur Kompression einer Wunde können auch präoperativ angefertigte Bluterschienen (Tiefziehschienen) in Frage kommen. Eine Erhöhung der Kompression lässt sich dabei, falls nötig, durch Drahtligaturen, die um den Restzahnbestand gelegt werden, erreichen. Bei zahnlosen Patienten kann auch eine Befestigung mit Osteosyntheseschrauben in Erwägung gezogen werden. Die Schienen sollten leicht hohl gelegt werden, damit postoperativ eine Unterfütterung mit elastischen Materialien erfolgen kann. Hierdurch werden die Zunge oder auch Wangenweichteile sowie Speisereste und Speichel von der Wunde ferngehalten und die Wunde vor Kaubelastungen geschont (Buch 2008).

Um nicht noch zusätzlich das Nachblutungsrisiko zu erhöhen, sollte auf eine perioperative medikamentöse Behandlung von Kombinationspräparaten mit Acetylsalizylsäure bei blutungsgefährdeten Patienten verzichtet werden (Depprich 2007, Scheer et al. 2007). Ähnliches gilt auch für andere nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID, „non steroidal antiinflammatory drugs“) sowie auch für Antibiotika oder Phytotherapeutika, wie zum Beispiel Ginko, die ebenfalls die Blutgerinnung negativ beeinflussen können (Depprich 2007).

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen bei ambulanten Behandlungen in der zahnärztlichen Praxis ist nicht zuletzt auch eine strenge Indikationsstellung und sorgfältige Therapieplanung nach Erhebung einer gründlichen Anamnese und Einschätzung des zu erwartenden Blutungsrisikos zwingend erforderlich. Gegebenenfalls ist der behandelnde Hausarzt, Internist oder Kardiologe mit einzubeziehen und eventuell zunächst eine bestehende Grunderkrankung zu behandeln oder eine Antikoagulantientherapie neu ein- oder umzustellen. Ein eigenmächtiges Handeln des behandelnden Zahnarztes sollte in diesen Fällen unterbleiben (Depprich 2007, Scheer et al. 2007). Die perioperativ erforderlichen Maßnahmen bei Hochrisikopatienten, wie bei durchzuführenden umfangreichen zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen oder chirurgische Sanierungen, überschreiten nicht selten auch die Möglichkeiten einer zahnärztlichen Praxis. In diesen Fällen sollte daher die Überweisung an eine klinische Fachabteilung erfolgen (Depprich 2007, Buch 2008).

Verschiedene sogenannte Gewebemanagement-Systeme werden heute außerdem im Zusammenhang mit gingivalen Retraktionsprozeduren und der Blutstillung von leichten bis mäßig starken Blutungen angeboten. So stehen neben der rein mechanischen Technik, wie das Einlegen von Baumwoll- beziehungsweise von Retraktionsfäden in den Zahnfleischsulkus, hierfür lokal, koagulierend und / oder adstringierend wie auch vasokonstriktorisch wirkende chemische Mittel in Form von Lösungen und Gelen oder in Pastenform zur Verfügung, die als Zusatzmittel in Retraktionsfäden sowie in Kombination mit Retraktionsfäden oder auch allein zur Anwendung kommen können (Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Eine sehr beliebte Behandlungsmodalität zur Blutstillung / Retraktion der marginalen Gingiva ist nach wie vor der Einsatz von Retraktionsfäden ohne oder mit chemischem Zusatz, wie mit einem koagulierend und / oder adstringierend wirkenden Mittel (zum Beispiel einer Aluminiumchlorid- oder Eisensulfat-Lösung) oder mit Adrenalin (beziehungsweise Epinephrin) (Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Durch das bloße Einlegen von Fäden in den gingivalen Sulkus lassen sich allerdings, wie sich zeigte, bestehende Blutungen kaum ausschalten oder drohende Blutungen in der Regel nicht verhindern (Pelzner et al. 1978, Firla 2005).

Überdies zeigten Untersuchungen von Csillag et al. (2007), dass sich nach Entfernung von mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Retraktionsfäden sowohl der Blutfluß im Sulkus als auch die Produktion der Sulkusflüssigkeit erhöhte.

Retraktionsfäden sollten außerdem möglichst bald wieder aus dem Sulkus entfernt werden, um das Risiko einer irreversiblen Gewebeschädigung zu vermeiden (Lindhe et al. 1973). Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass bereits das Einlegen von unbehandelten Baumwollfäden in den gingivalen Sulkus eine Schädigung des Saumepithels und der darunterliegenden Gewebe

herbeiführen kann (Harrison 1961, Ramadan et al. 1972). Diese Befunde konnten durch Humanstudien bestätigt werden. Danach kam es durch den Einsatz von Retraktionsfäden ohne medikamentösen Zusatz zu akuten Schädigungen der Gewebe, deren Ausheilung bis zu zwei Wochen dauerte (Feng et al. 2006).

Meistens wird heute zur gleichzeitigen Hämostase und Retraction von Gingivagewebe die chemo-mechanische Methode, das heißt mit koagulierenden und / oder adstringierenden oder vasokonstriktorisches Agenzien imprägnierten Fäden, angewandt (Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Bennani et al. 2008). Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass zum Beispiel aufgrund einer langen Applikationsdauer bedingt durch das Einlegen der Fäden, der Azidität der Lösungen, der Anwendung von Lokalanästhetika oder anderen Medikamenten unerwünschte lokale (kumulative) Effekte resultieren (Ramadan et al. 1972, Shaw et al. 1980, Benson et al. 1986, Land et al. 1996, O'Keefe et al. 2005, Akca et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007) oder auch (vor allem bei Anwendung von Epinephrin als Zusatzmittel) systemische Nebenwirkungen (wie erhöhter Blutdruck, Tachykardie, gesteigerte Atemfrequenz, Kopfschmerzen oder auch psychische Irritationen) hervorgerufen werden können (Woycheshin 1964, Bowles et al. 1991, Land et al. 1996, Hansen et al. 1999).

Wie Firla (2004) überdies darlegt, kann es gerade bei umfangreichen Präparationen mit daraus resultierenden länger dauernden Maßnahmen oder nicht selten für den zur Blutstillung in Anspruch nehmenden großen Zeitaufwand zu Wirkzeiten von hämostatischen Agenzien kommen, die unbedenkliche Grenzwerte überschreiten.

Insgesamt gesehen lässt sich feststellen, dass die an ein lokales Blutstillungsmittel gestellten Anforderungen, wie risikofreier Einsatz am Patienten, schnelle Wirksamkeit und zuverlässige Blutungskontrolle bei einfacher und schneller Handhabung beziehungsweise geringem Zeitaufwand, von kaum einem der bisher auf den Dentalmarkt erhältlichen Produkten erfüllt werden.

Es wurde daher für alle leichten bis mäßig starken Blutungen ein neuartiges thixotrop eingestelltes und Aluminiumchlorid beinhaltendes Gel, welches mittels

gebogener Applikationsspritzen eine direkte und präzise Applikation ermöglicht, von der Firma Acteon entwickelt und mit der Bezeichnung Hemostasy[®] im Jahre 2007 für den zahnärztlichen Bereich in Deutschland eingeführt.

Ziel dieser Untersuchung war es festzustellen, ob Hemostasy[®] mit dessen Applikation durch die Spritzenform statistisch gesicherte Vorteile gegenüber den bisherigen zur lokalen Blutstillung eingesetzten Produkten aufweist. Zu diesem Zweck wurden deutschlandweit 1.000 Probepackungen mit Hemostasy[®] an Zahnärzte, Oralchirurgen oder Kieferorthopäden zusammen mit einer Gebrauchsanleitung und einem Fragebogen verteilt, wobei folgende Fragen gestellt wurden:

- Welches Produkt wurde vorher zur Blutstillung verwendet
- Für welche und wie viele Behandlung wurde Hemostasy[®] eingesetzt
- Wie waren die Blutungsstillung, das Handling und die Zeitersparnis von Hemostasy[®] im Gegensatz zu anderen Produkten
- Eine Gesamtbeurteilung durch den Behandler, ob Hemostasy[®] besser oder schlechter ist als die bisher verwendeten Produkte.

2 Übersicht

2.1 Hämostasesystem

Das Hämostasesystem stellt neben dem Immunsystem ein lebensnotwendiges Schutzsystem des Organismus dar, das die primäre (zelluläre) Hämostase (die auch als primärer [thrombozytärer] Wundverschluss oder primäre Blutstillung bezeichnet wird) und die sekundäre (plasmatische) Hämostase (das heißt die Blutgerinnung) sowie die Fibrinolyse umfasst. So führt die Hämostase nach einer Wundsetzung oder im Falle einer Verletzung durch einen komplexen in Phasen ablaufenden Vorgang bei normalen physiologischen Verhältnissen zum Stillstand der Blutung (Utz 1974, Mason et al. 1976, Keresztesi und Wutka 1979, Beguin und Kumar 1997, Esmon et al. 1997, Schmaier 1997, Oberfell et al. 2007).

Die Kenntnisse um die Vorgänge der Hämostase bilden somit die notwendige Grundlage der Blutstillungstherapie. Diese sollen daher zum besseren Verständnis der hämostatischen Behandlung nachfolgend kurz dargestellt werden.

2.1.1 Kurzer historischer Rückblick zur Blutgerinnung

Seit der griechischen Antike sind die unterschiedlichsten Hypothesen über die Ätiologie, Physiologie und Pathogenese der Blutgerinnung aufgestellt worden. Unter dem Einfluss der Humoralpathologie galt für einen langen Zeitraum (von der Antike bis ins 19. Jahrhundert hinein) vor allem die schwarze Galle in ätiologischer Hinsicht als bedeutsam. So wurden bei der auf der Hippokratischen Schrift („Über die Natur des Menschen“ um 400 vor Christus) basierenden weiterentwickelten Elementenlehre des *Empedokles* (490–430 vor Christus) periphere Varizen als Metastasen der schwarzen Galle aufgefasst, die das Blut zum Gerinnen bringt, da sie von trockener und kalter Qualität sei. Korpuskuläre Blutbestandteile sowie die physiologischen Mechanismen der Hämostase wurden jedoch erst seit dem 17. Jahrhundert erforscht. Damit einhergehend

kam es jedoch auch zu verschiedenen gegeneinander in Konkurrenz tretenden Theorien, die von einer reinen Zelltheorie bis zur reinen Fermenttheorie reichten (zit. nach Bauer und Mall 1995).

Schon im Jahre 1666 fand *Marcello Malpighi* (1628-1694), dass nach Waschen eines Blutgerinnsels ein klebriger Faserstoff zurückbleibt. Daneben konnte er erstmals rote Blutkörperchen (Erythrozyten) mit einem ersten von *Robert Hooke* (1635–1703) eingeführten Mikroskop beobachten, die er als „rubri atomi“ (rote unteilbare Urkörperchen) bezeichnete. Erste Differenzierungen in rote, weiße oder gelbliche Blutkörperchen erfolgten erst mehr als 100 Jahre später durch *Karl Asmund Rudolphi* (1771–1832). *Hermann Nasse* (1807–1892) berichtete im Jahre 1836 in seiner Publikation „Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht“ über „unregelmäßige Haufen“ sich verbindende und verpackende „seltsame“ kleine Kügelchen oder Körnchen, die er als ausgestoßene Zellkerne auffasste.

Bis weit in das 19. Jahrhundert hinein dominierte vor allem auch die von *Louis Prevost* (1790–1850) und *Jean-Baptiste André Dumas* (1800–1884) vertretene Zelltheorie, nach der als Gerinnungsprodukt ausschließlich eine Erythrozytenaggregation angenommen wurde, beziehungsweise eine Gerinnung stattfinden würde, wenn durch Zerstörung der Blutkügelchen deren Faserstoffkern frei wird (zit. nach Bauer und Mall 1995).

Als Ursache für den Übergang des Fibrins von der gelösten in die ungelöste Form wurde darüber hinaus von *Charles Scudamore* (1779–1849) der Verlust von Kohlendioxid und von *Rudolf Virchow* (1821–1902), ebenso wie bereits von *Johann H.F. Authenrieth* (1771–1835), der Sauerstoffkontakt sowie von *Gustav Zimmermann* (1817–1866) ein Oxidationsvorgang angenommen (Virchow 1862, 1871, 1910, Brücke 1857, Boroviczény et al. 1974, Bauer und Mall 1995). *Ernst Wilhelm Brücke* (1819–1892) berichtete jedoch hingegen im Jahre 1857 in seinem Aufsatz „Über die Ursache der Gerinnung des Blutes“, dass die Fibrinbildung durch Fremdkörperkontakt stärker als durch Luftkontakt beschleunigt wird.

Eine erstes komplexeres Gerinnungsschema stellte *Alexander Schmidt* (1831–1892) in seinem im Jahre 1877 veröffentlichten Werk „Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweißartigen tierischen Flüssigkeiten“ auf. Demzufolge besteht die „Fasergerinnung ... in einem Umsetzungsprozeß, bei dem unter Einwirkung eines spezifischen Fermentes und bei Gegenwart geringer Mengen von neutralen Alkalisalzen aus ... löslichen Eiweißstoffen ein unlösliches Produkt erzeugt wird. Das Substrat dieser Fermentation bilden die beiden Eiweißkörper (fibrinogene und fibrinoplastische Substanz). ...“ (Schmidt 1877).

In einer weiteren im Jahre 1892 veröffentlichten Schrift formulierte *Schmidt* aufgrund neuer Erkenntnisse sein Gerinnungskonzept dahingehend neu, dass er nun nicht mehr eine fibrinogene und fibrinoplastische Substanz als Substrat zur Fibrinbildung (indem sich die beiden Eiweißkörper infolge Fermentwirkung verbinden) ansah, sondern „eine Reihe von Umsetzungen im circulirenden Blute“ als Voraussetzung für die „Faserstoffgerinnung“ postulierte, die im wesentlichen aus „drei aufeinander folgenden und voneinander abhängigen Akten“ wie folgt besteht (Schmidt 1892):

1. „In der ... Abspaltung des Thrombins vom Prothrombin durch die zymoplastischen Substanzen“.
2. „In der Wirkung des Thrombins,“ die zur „Spaltung des Paraglobolins (= fibrinoplastische Substanz)“ und „Überführung der aus dieser Spaltung hervorgehenden fibrinogenen Substanz in den flüssigen Faserstoff“ führt, und
3. „in der Fällung des letzteren durch die Plasmasalze in unlöslicher Modifikation“.

Eine spezifische Rolle im Hinblick auf die Fällung zum unlöslichen Fibrin schrieb Schmidt (1892) jedoch auch hier nicht dem Kalzium zu, da eine solche Ausfällung auch durch Natrium- und Kaliumsalze bewirkt wird.

Wichtige Erkenntnisse „Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für Faserstoffgerinnung“ publizierte *Olof Hammarsten* (1841–1932) im Jahre 1896. *Hammarsten* konnte aufzeigen, dass Fibrinogen ebensoviel Kalk wie Fibrin aufweist und folglich Fibrin auch keine Kalksalzverbindung ist. Zudem konnte er

belegen, wie bereits im Jahre 1891 von *Cornelius A. Pekelharing* (1848–1922) mitgeteilt, dass Fibrin auch ohne Kalzium gebildet wird, wenn aktives Fibrin zu Fibrinogen gegeben wird. Damit betrifft also „die spezifische Wirkung der Kalksalze auf die Gerinnung nicht den chemischen Vorgang bei der Umwandlung des Fibrinogens“ (Hammarsten 1896). Dies bedeutet mit anderen Worten, dass jetzt von einem Prothrombin ausgegangen wurde, welches zusammen mit Kalzium zur Gerinnungsbeschleunigung führt.

Paul Oskar Morawitz (1879–1936) formulierte in seinen im Jahre 1903/04 erschienenen Veröffentlichungen „Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung“ schließlich ein Gerinnungsschema, mit dem er den Grundstein der heutigen plasmatischen Gerinnungstheorie legte, die um die Fibrinolyse, die Aktivatoren und Inhibitoren erweitert wurde. In seiner Grundkonzeption besitzt dieses Schema noch immer Gültigkeit (Osten 1973, Utz 1974, Bauer und Mall 1995). *Morawitz* unterschied dabei folgende zwei Phasen der Gerinnung (Morawitz 1903/04):

1. Phase: Prothrombin + Thrombokinase + Kalzium = Thrombin
2. Phase: Fibrinogen + Thrombin = Fibrin.

Mit Ausnahme des Faktors III = Thrombokinase (anstelle dessen jetzt eine Vielzahl spezieller Gerinnungsfaktoren differenziert werden) hat sich hierbei die Auffassung über die Rolle der Faktoren I = Fibrinogen / Fibrin, II = Prothrombin / Thrombin und IV = Kalzium bislang nicht geändert.

Die weiter bestehende Fließfähigkeit des Blutes im Gefäßsystem erklärte *Morawitz* mit einer nur geringen Thrombokinasekonzentration im Plasma und bereits damit, dass Thrombin schnell unwirksam gemacht wird. Zudem bestätigte er die Relevanz der durch einen Verletzungsreiz bewirkten Gefäßkontraktion und Gewebsreaktion für die Blutstillung, was bereits *Frederick D. Jones* (1779–1834) im Jahre 1805 angenommen hatte.

Dass die Thrombozyten und nicht etwa die Leukozyten eine wesentliche Rolle auch bei der Blutgerinnung spielen, beziehungsweise nicht nur bei der pathologischen Thrombose beteiligt sind, postulierte erstmals *Giulio Bizzozero* (1846–

1901) in seinem im Jahre 1882 erschienenen Aufsatz „Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung“. In seiner Schlussfolgerung schrieb *Bizzozero* dazu bemerkenswerterweise, dass „ihre Vermehrung die Bedingungen des Blutkreislaufes ändern, sowie es auch wahrscheinlich ist, dass ... die geringste Alteration der Gefässwände zu ausgebreiteten Thrombosen Veranlassung geben kann“. Die Thrombozyten, die er als Blutplättchen bezeichnete, betrachtete er außerdem als dritten eigenständigen Formbestandteil des Blutes, der mit einem zwei- bis dreimal kleineren Durchmesser als die Erythrozyten neben diesen und den weißen Blutkörperchen (den Leukozyten) im Blut zirkuliert (*Bizzozero* 1882).

Carl Joseph Eberth (1835–1926) und *Curt Schimmelbusch* (1860–1895) berichteten in ihrer im Jahre 1886 veröffentlichten Publikation „Experimentelle Untersuchungen über Thrombose“ weiterhin, dass die zeitliche Abfolge der Plättchenablagerung und Fibrinbildung im Zusammenhang mit der herabgesetzten Strömungsgeschwindigkeit des Blutes stehe (*Eberth* und *Schimmelbusch* 1886).

Im Jahre 1900 schrieb *Ernst Schwalbe* (1871–1935) in der Veröffentlichung „Untersuchungen zur Blutgerinnung. Beiträge zur Chemie und Morphologie der Coagulation des Blutes“, dass „am häufigsten man Fibrin mit den Blutplättchen in engste Verbindung treten sieht Oft kann man sehen, daß ein dünner, cilienartiger Fortsatz eines roten Blutkörperchens sich immer mehr verlängert und endlich ganz den Eindruck eines Fibrinfadens macht“. Als Erklärung hierfür gab *Schwalbe* an, dass „die Blutplättchen, die zum größten Teil von den roten Blutkörperchen abgegeben werden, zymoplastische Substanzen enthalten, Fermentbildner sind“(Schwalbe 1900).

Zur Aufklärung der Thrombozytogenese trug jedoch erst die Beobachtung von *James H. Wright* (1869–1928) im Jahre 1906 bei, derzufolge die Blutplättchenbildung aus Abschnürungen an den Pseudopodien der Megakaryozyten des Knochenmarkes erfolgt. *Louis Le Sourd* (1873–1941) und *Philippe Pagniez* (1875–1937) gelang es im Jahre 1909 außerdem erstmals, eine Verbindung zwischen der Zell- und der Fermenttheorie herzustellen. So fanden sie, dass Plasma in Anwesenheit von Thrombozyten viel schneller gerinnt als solches

ohne Thrombozyten. Hieraus zogen sie den Schluss, dass die Thrombozyten und nicht die anderen Blutzellen thromboplastische Substanzen enthalten, durch deren Freisetzung die plasmatische Gerinnung initiiert werde (zit. nach Bauer und Mall 1995).

Weitere Fortschritte besonders im Hinblick auf die biochemische und –physikalische Aufklärung der Einzelfaktoren des Blutgerinnungssystems wurden seit den vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts gemacht. In den 1960 Jahren wurde es dann im Zuge der „voll in Gang gekommenen biochemischen Aufklärung des Hämostaseprozesses“ (insbesondere auch im Hinblick auf die Bedeutung des Kollagens, der Glykolyse- und Zellatmungsprozesse) möglich, den Stellenwert der Koagulation besser zu verstehen. Damit einhergehend konnten auch neue Ansatzpunkte für die Therapie gefunden werden, die sich nicht zuletzt auch für die Wundheilung von großer praktischer Bedeutung erwiesen (Marx 1985).

2.1.2 Grundlagen der Hämostase nach heutigem Erkenntnisstand

Die Prozesse der Hämostase werden heute in verschiedene Phasen (die zum Teil gleichzeitig ablaufen) eingeteilt. Zu diesen gehören, wie oben schon erwähnt, die primäre sowie die sekundäre Hämostase. Dabei stellt die Hämostase, wie sich in den letzten Jahren gezeigt hat, unter normalen Verhältnissen ein interaktives, fein ausbalanciertes physiologisches Regelsystems von Aktivierung und Hemmung dar. Mit der Aktivierung, Hemmung und Regulation untrennbar verbunden sind die stationäre Gefäßwand, die zellulären Komponenten des Blutes (allen voran die Thrombozyten), die löslichen und zellständigen Faktoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse, wodurch auf jeder Stufe eine Aktivierung oder Hemmung möglich ist und aktive Endprodukte regelnd in die Prozesse eingreifen können. Einerseits wird hierdurch das Blut im flüssigen Zustand erhalten, beziehungsweise die Fließfähigkeit des Blutes im Organismus bewahrt, und andererseits im Falle einer Verletzung der Austritt von Blut aus dem Gefäßsystem verhindert. Störungen der Hämostase können sich aufgrund

eines Mangels, einer Hemmung oder Funktionsstörung bei einem der an der Hämostase beteiligten Faktoren und Komponenten ergeben, die mit abnormen Blutungen nach einer Verletzung oder Wundsetzung einhergehen können. Dabei kann eine veränderte Hämostase und die hiermit verbundene erhöhte Blutungsneigung sowohl angeboren (zum Beispiel bedingt durch die X-chromosomal-rezessive [zumeist an das männliche Geschlecht] vererbte Hämophilie A und B, wodurch ein Mangel des Gerinnungsfaktors VIII [antihämophiles Globulin] respektive IX [Christmas-Faktor] vorliegen; oder durch das autosomal-dominant [gleichermaßen sowohl an Frauen als auch an Männern] vererbte Willebrand-Jürgens-Syndrom, dem eine Verminderung oder ein Strukturdefekt des Faktor-VIII-Trägerproteins zugrunde liegt, woraus eine mangelnde Thrombozytenanhaftung am Subendothel und eine verminderte Adenosindiphosphat (ADP) -induzierte Thrombozytenaggregation resultiert; sowie auch durch hereditär bedingte Thrombopenien oder Thrombopathien, woraus verminderte Thrombozytenzahlen beziehungsweise Veränderungen der Thrombozyten im Sinne einer Störung in ihrer Form oder Funktion resultieren) als auch erworben (medikamentös bedingt durch Antikoagulanzen [wie Heparin oder Cumarinderivate] oder Thrombozytenaggregationshemmer [wie Acetylsalicylsäure, Thienopyridine, Glykoprotein-IIb / -Rezeptor-Antagonisten und Dipyridamol und andere] sowie krankheitsbedingt [zum Beispiel durch Leberzellschäden mit einer Störung der Prothrombinsynthese, Vasopathien mit einer Störung der Gefäße in ihrer Permeabilität, traumatische Einflüsse, Thrombopathien als Folge chronischer Niereninsuffizienz und Makroglobulinämie oder Thrombopenien bei humanem Immunschwäche-Virus [HIV], Splenomegalie, Leukämie, Plasmozytom, Verbrauchskoagulopathie oder auch Alkoholintoxikation; durch eine vermehrte Fibrinolyse aufgrund maligner Tumoren, Leukämien und anderen]) sein (Wilner et al. 1968, Utz 1974, Balleisen et al. 1975, Mason et al. 1976, Keresztesi und Wutka 1979, Löhr 1985, Marx 1985, Thomas und Trobisch 1988, Dehen et al. 1990, Coughlin et al. 1992, Beguin und Kumar 1997, Schmaier 1997, Oberfell et al. 2007).

2.1.2.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase wird nach einer Verletzung oder Wundsetzung durch eine Wechselwirkung zwischen dem betroffenen Blutgefäß und den zirkulierenden Thrombozyten eingeleitet. So kommt es nach einer Vasokonstriktion zur Anhaftung der ersten Thrombozyten an die freigelegten Kollagenfasern der Verletzungsstelle und dann infolge einer Thrombozytenaggregation zur Ausbildung eines die Verletzung verschließenden („weißen“) Thrombozytenpfropfs, der den ersten Wundverschluss darstellt. Dabei ist die Adhäsion der Thrombozyten an den Kollagenfasern bis hin zur Bildung des thrombozytären Pfropfs allerdings von einer Vielzahl bisher noch nicht völlig geklärter Einflussgrößen abhängig (Mason et al. 1976, Heinrich und Lasch 1985, Löhr 1985, Sakariassen et al. 1986, Witt 1987, Nievelstein et al. 1988, Thomas und Trobisch 1988, Hindriks et al. 1992, Savage et al. 1998, Ruggeri et al. 1999, 2001, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Shattil und Newman 2004, Oberfell et al. 2007).

Kontroverse Diskussionen werden bis heute im Hinblick auf die Bedeutung von Kollagen bezüglich der Thrombozytenadhäsion und –aggregation sowie auch der Blutgerinnung geführt. Balleisen et al. (1975) fanden in diesem Zusammenhang, dass eine Thrombozytenadhäsion bevorzugt an Kollagen vom Typ III erfolgt, das vor allem perivaskulär vorkommt. Wilner et al. (1968) berichten außerdem, dass die molekulare Struktur des Kollagenmonomers auch für die Aktivierung des Blutgerinnungsfaktors XII (Hageman-Faktor) von Bedeutung ist. Untersuchungen nach Dehen et al. (1990), die verschiedene In-vitro-Tests zur aggregations- und blutgerinnungsstimulierenden Wirkung bei aus Häuten junger Schweine herstammendem, also fast ausschließlich aus Kollagen Typ I bestehendem Kollagenpräparat durchführten, weisen andererseits darauf hin, dass die aggregations- und blutgerinnungsstimulierende Wirkung nicht vom Kollagenmolekül ausgeht, sondern eher auf eine mechanische oder osmotische Irritation der korpuskulären Bestandteile des Blutes zurückzuführen sei. In einer anderen In-vitro-Studie von Solheim et al. (1991) konnte eine Aggregation von Thrombozyten an bovinem Kollagenpolymer jedoch nach Zugabe von ADP und

Adrenalin festgestellt werden. Eine weitere Untersuchung von Brenner et al. (2003), bei der die Thrombozytenaggregationspotenz verschiedener in der dentoalveolären Chirurgie eingesetzten Materialien (wie bei nativen Kollagenmembranen [BioGide[®]], β -TCP [Cerasorb[®]], xenogenes Knochenersatzmaterial [Bio-Oss[®]] und bei aus Meeresalgen gewonnenen Knochenersatzmaterial [Algipore[®]]) untersucht wurde, bestätigte außerdem, dass erst die Zugabe von ADP bei allen Proben zur Thrombozytenaggregation führte. Die Autoren zogen aus diesen Ergebnissen den Schluss, dass eine Thrombozytenaggregation nur über eine Aktivierung der Thrombozyten initiiert werden kann.

Nach dem derzeitigen Wissensstand kann davon ausgegangen werden, dass die Adhäsions- und Aggregationsvorgänge über membranständige Rezeptoren der Thrombozyten unter Beteiligung assoziierter Adhäsivproteine und in Abhängigkeit von der Höhe und Dauer des hierdurch induzierten Kalziumsignals vermittelt werden (Löhr 1985, Sakariassen et al. 1986, Witt 1987, Nievelstein et al. 1988, Thomas und Trobisch 1988, Hindriks et al. 1992, Savage et al. 1998, Ruggeri et al. 1999, 2001, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Shattil und Newman 2004, Obergefell et al. 2007). In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Löhr (1985) bemerkenswert, wonach intrazelluläres Kalzium (Ca^{2+}) den Sekretationsvorgang von aktivierenden Substanzen durch Kontraktion der thrombozytären Mikrotubuli fördert und Kalziumantagonisten die Thrombozytenaggregation hemmen.

Von zentraler Bedeutung für den ersten Schritt der Thrombozytenanhaftung an die subendothelialen gelegenen kollagenen Fasern ist der (wohl durch die an der verletzten Gefäßwand wirkenden Scherkräften unter den Bedingungen des strömenden Blutes rekrutierte) von Willebrand-Faktor (VWF) und sein Rezeptor (der VWF-Rezeptor), das heißt ein Glykoprotein (GP) -Ib-IX-V-Komplex auf der Thrombozytenmembran, über das der VWF gebunden wird. Ein Mangel des VWF oder seines thrombozytären Rezeptors hat so auch eine erhöhte Blutungsneigung bei betroffenen Patienten (wie subendothelialen bei solchen mit Willebrand-Jürgens-Syndrom) zur Folge (Witt 1987, Thomas und Trobisch 1988, Savage et al. 1998, Ruggeri et al. 1999, Shattil und Newman 2004, Obergefell et al. 2007).

Daneben existieren auf der Thrombozytenmembran mehrere Kollagenrezeptoren, die durch den Kontakt mit den subendothelial-gelegenen Kollagenfasern aktiviert werden und zu einer weiteren Stabilisierung der Thrombozytenadhäsion (vor allem durch Glykoprotein VI und IV sowie $\alpha_2\beta_1$ -Integrin) führen (Nivelstein et al. 1988, Hindriks et al. 1992, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Oberfell et al. 2007). Als sekundäre Adhäsion (beziehungsweise Aggregation) wird überdies die Anlagerung weiterer Thrombozyten bezeichnet, welche vor allem durch $\alpha_{11b}\beta_3$ -Integrin initiiert wird (Savage et al. 1998, 2001).

Durch die Wechselwirkung zwischen Thrombozyten und Kollagen über Kollagenrezeptoren kommt es unter Mitwirkung von Thrombozytenagonisten, unter anderen von Thrombin, Adrenalin und ADP, zur Thrombozytenaktivierung verbunden mit einer Induktion intrazellulärer Signalkaskaden, woraus Reaktionen wie folgt resultieren (Heinrich und Lasch 1985, Löhr 1985, Sakariassen et al. 1986, Witt 1987, Nivelstein et al. 1988, Thomas und Trobisch 1988, Hindriks et al. 1992, Savage et al. 1998, 2001, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Shattil und Newman 2004, Oberfell et al. 2007):

- Die Sezernierung einer Vielzahl von Wirkstoffen oder Mediatoren aus den intrazellulären Speichergranula und Zytoplasma der Thrombozyten (siehe hierzu auch Tabelle 1), wie von makromolekularen Komponenten (zum Beispiel Adhäsivproteine und Wachstumsfaktoren) sowie von niedermolekularen Faktoren (zum Beispiel von stoffwechselaktiven ADP, gefäßverengenden Serotonin und Thromboxan A_2 - TXA_2), die (über „positive Feedbackreaktionen“) zur Verstärkung der Thrombozytenadhäsion / - aggregation an der Verletzungsstelle führen. Thromboxan A_2 gilt dabei auch als sekundärer Agonist, der eine entscheidende Rolle auch in Bezug auf die Vorbereitung der Blutgerinnungsphase zu spielen scheint. Daneben werden verschiedene Stoffe, die Inaktivatoren der Blutstillung / Gerinnung inhibieren, aus den Granula der Thrombozyten freigesetzt, so zum Beispiel der Plättchenfaktor 4 (Heparininhibitor beziehungsweise Antiheparinfaktor), der das gerinnungshemmende Heparin

Speicher	Inhaltsstoffe
α -Granula	Adhäsivproteine: von Willebrand-Faktor, Fibronektin, Vitronektin, Fibrinogen. Adhäsivrezeptoren: Glykoprotein (GP) Ib-IX-V, Glykoprotein VI / Fc γ RII, $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin, P-Selektin. Wachstumsfaktoren: VEGF, TGF- β , FGF-2. Gerinnungsfaktoren: Faktor V, VIII, XIII. Inhibitoren von Inaktivatoren der Blutstillung / Gerinnung: Plättchenfaktor 4, β -Thromboglobulin
δ -Granula	Serotonin, Histamin, ATP, ADP, AMP, Kalziumionen
Zytoplasma	cAMP, cGMP, Thromboxan A ₂ , Zinkionen

ATP = Adenosin-5`-triphosphat, ADP = Adenosin-5`-diphosphat, AMP = Adenosin-5`-monophosphat, cAMP = zyklisches Adenosin-5`-monophosphat, cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat.

Tab. 1: Sezernierungs- / Aktivierungsprodukte von Thrombozyten (nach Oberfell et al. 2007)

bindet und somit dessen Wirkung neutralisiert; oder β -Thromboglobulin, das die Prostazyklinsynthese der Endothelzellen hemmt. Die aus Nachbarendothelzellen sezernierten vasodilatorisch wirkenden Prostazykline (PGI oder PGX) (sind andererseits funktionelle Antagonisten der Thromboxane beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmer, welche die cAMP-Konzentration in den Thrombozyten erhöhen und eine Haftung der Thrombozyten am intakten Gefäßendothel verhindern. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass die von den Thrombozyten sezernierten Inhaltsstoffe nicht nur die Reaktionen der primären Hämostase initiieren, sondern auch Gerinnungsfaktoren aktivieren und binden. So scheint beispielsweise der Plättchenfaktor 3, bei dem es sich um ein Phospholipid handelt, eine Anreicherung von Gerinnungsfaktoren (aufgrund der Phospholipidbindungsfähigkeit der meisten Gerinnungsfaktoren) am thrombozytären Pfropf nach seiner Freisetzung auf der Thrombozytenoberfläche zu bewirken.

Zudem werden eine Vielzahl anderer Wirkstoffe oder Mediatoren aus den intrazellulären Speichergranula oder dem Zytoplasma der Thrombozyten freigesetzt, die auf andere Thrombozyten sowie auch auf mobile Blutzellen

len wirken und die Aktivierung verschiedener Membranrezeptoren veranlassen.

- Aktivierung unterschiedlicher Membranrezeptoren, wie unter anderem die über mehrere agonistenvermittelte Signaltransduktionswege in den aktiven Konformationszustand überführten Fibrinogenrezeptoren Glykoprotein IIb / IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin), die für die Thrombozytenaggregation über Fibrinogenbrücken von zentraler Bedeutung sind.
- Umorientierung / Ausbreitung der im Ruhezustand eingefalteten Thrombozytenmembranoberfläche und Formveränderung der normalerweise plättchenförmigen Thrombozyten in eine mehr kugelige Form durch die Änderung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration. Intrazellulär ordnen sich außerdem kontraktile Proteine (das Thrombasthenin beziehungsweise Plättchenaktomyosin, ein Komplex kontraktiler Glykoproteine der Thrombozytenmembran) an, welche die Anheftung verstärken und später die Kontraktion oder Retraktion des gebildeten Thrombus oder des Gerinnsels bewirken. Daneben kommt es zur Ausbildung von Pseudopodien und einer damit verbundenen Oberflächenvergrößerung, wodurch sie besser an die Gefäßwand und andere Thrombozyten anlagern können. Die Formveränderung bewirkt auch, dass sich Thrombin an Rezeptoren bindet, worauf nach einer komplizierten Kaskade Thromboxan A_2 gebildet wird. Dieses fördert wiederum, wie oben schon erwähnt, die Vasokonstriktion und andere Mechanismen der Gerinnung.

Durch die primäre Blutstillung wird also sowohl ein erster vorläufiger Verschluss der Verletzungsstelle durch die Bildung eines thrombozytären Pfropfes geschaffen als auch andere Blutzellen neben den Thrombozyten sowie verschiedene Membranrezeptoren (einschließlich des Fibrinogenrezeptors [Glykoprotein IIb / IIIa]) und Gerinnungsfaktoren durch sezernierte Inhaltsstoffe aus den Thrombozyten aktiviert und zudem eine für die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems (durch die Membranen der entleerten Speichervesikel) notwendige Membranoberfläche geschaffen (Heinrich und Lasch 1985, Witt

1987, Thomas und Trobisch 1988, Farndale et al. 2003, Jackson et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Shattil und Newman 2004, Obergfell et al. 2007).

2.1.2.2 Sekundäre Hämostase

Nach stattgefundener primärer Hämostase lässt die Vasokonstriktion nach, so dass die Gefahr besteht, dass der noch lose Thrombozytenpfropf (beziehungsweise Thrombozytenthrombus) wieder herausgespült wird. Um dies zu vermeiden, wird der Thrombozytenpfropf durch eine komplexe Aktivierung und Interaktion verschiedener Gerinnungsfaktoren bei der sekundären Hämostase durch Fibrin verstärkt. Es entsteht so ein der Gefäßwand anhaftender sogenannter „roter“ Thrombus (das heißt ein mit einem Fibrinnetz umspinnener Thrombozytenpfropf unter Einschluss korpuskulärer Blutbestandteile, wie Erythrozyten), der sich nach abgeschlossener Gerinnung zusammenzieht und damit die Wunde verkleinert. Während des Gerinnungsvorgangs wird außerdem durch die Konstriktion des Blutgefäßes der Blutfluss gemindert, so dass Scherkräfte, die vor allem in kleineren Blutgefäßen auftreten, reduziert werden und die Bildung des Blutgerinnsels erleichtert wird. Den Gerinnungsvorgängen entgegengesetzt verläuft die Fibrinolyse, um eine Überschießen der Gerinnung zu verhindern. Hierzu werden wiederum Komponenten aktiviert, welche zur Auflösung des durch den Gerinnungsvorgang gebildeten Fibrins führt, damit die einsetzende Wundheilung stattfinden kann, beziehungsweise durch Inhibition der Blutgerinnung die Fließfähigkeit des Blutes aufrecht erhalten wird. Blutgerinnung und Fibrinolyse sind also eng miteinander verknüpft. Dabei zwingende Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen dem gerinnungsfördernden und dem fibrinolytischen Potenzial ist wiederum ein harmonisches Zusammenspiel von plasmatischen, zellulären und vaskulären Komponenten (Keidel 1985, Thomas und Trobisch 1988, Weiss und Jelkmann 1995, Beguin und Kumar 1997, Schmaier 1997, Petrides 1998, Butenas und Mann 2002, Hockin et al. 2002, Pötzsch und Madlener 2002, Barthels und Depka

2003, Jackson et al. 2003, Mann et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Pawlinski et al. 2004, Shattil und Newman 2004, Weber et al. 2006, Oberfell et al. 2007).

Nomenklatorisch werden die Gerinnungsfaktoren der Einfachheit halber mit römischen Ziffern beziffert (siehe hierzu Tabelle 2), wobei ihnen in der aktiven Form ein kleines „a“ hintangestellt wird. Die Ziffern sind jedoch nicht mit der Reihenfolge der Faktoren-Aktivierung identisch.

Tabelle 2

Gerinnungs- faktoren	Bezeichnung	Bildungsort	Vitamin K -Abhän- gigkeit	Halbwertszeit im Plasma in Stunden (h)
I	Fibrinogen	Leber	-	110 – 112
II	Prothrombin	Leber	+	36 – 72
III	Thromboplastin (Thrombokinase, Gewebefaktor [englisch: „tissue factor“])	Gewebe- zellen	-	-
IV	Kalzium(Ca ²⁺)-Ionen	-	-	15
V	Proakzelerin (Plasma- Akzelerator-Globulin)	Leber	-	5 – 15
VI	Akzelerin (synonym für Faktor Va)	-	-	-
VII	Prokonvertin (Prothrombinogen, “Serum prothrombin conversion accelerator” [SPCA])	Leber	+	1 – 5
VIII	Antihämophiles Globulin A ([AHG-A]; antihämophiler Faktor A [AHF-A])	RES* / Milz	-	8 – 18
IX	Antihämophiles Globulin B ([AHG-B]; antihämophiler Faktor B [AHF-B], Christmas- Faktor, Plasmathrom- boplastinkomponente [PTK])	Leber	+	12 – 30

X	Stuart-Prower-Faktor	Leber	+	15 – 40
XI	Rosenthal-Faktor („Plasma thromboplastin antecedent“ [PTA])	RES	-	10 – 20
XII	Hageman-Faktor	RES	-	15 – 70
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor ([FSF], Laki- Lorand-Faktor, Fibrinoli- gase)	Leber	-	100 – 150
(XIV)	Fitzgerald-Faktor (HMW-Kiniogen [eng- lisch: “highmolecular weight kiniogen”])	-	-	-
(XV)	Präkallikrein (Fletcher- Faktor)	Leber	-	-

* RES = retikuloendotheliales System

Tab. 2: Faktoren der Gerinnung (modifiziert nach Keidel 1985, Thomas und Trobisch 1988, Weiss und Jelkmann 1995, Petrides 1998, Butenas und Mann 2002, Pötzsch und Madlener 2002, Barthels und Depka 2003, Pawlinski et al. 2004, Oberfell et al. 2007) (Fortsetzung)

Im Mittelpunkt der plasmatischen Gerinnung steht die Umwandlung des – im fließenden Blut als Vorstufe von Fibrin gelöst vorliegenden – Fibrinogens zum Fibrin. Die übrigen an diesem komplexen Vorgang beteiligten Gerinnungsfaktoren sind Kofaktoren oder Serumproteasen, die normalerweise als inaktive Vorstufen im Blut zirkulieren. Nach ihrer Aktivierung durch proteolytische Spaltung sind im Allgemeinen selbst Proteasen, die dann ihrerseits nachgeschaltete Faktoren der Gerinnungskaskade in die aktive Form überführen bis ein Enzymkomplex gebildet wird, der das Fibrinogen proteolytisch spaltet. So sind die Gerinnungsfaktoren derart ausgerichtet, dass wenn sie einmal aktiviert sind, in genau aufeinander abgestimmten Schritten zur Herstellung des Fibrins führen. Dabei binden Gerinnungsfaktoren nach erfolgter Bildung des primären Plättchenaggregates über Kalziumbrücken an die von aktivierten, adhären und aggregierten Thrombozyten exponierten gerinnungsfördernden (negativ geladenen) Membranoberflächen, wonach auf jeder Stufe der Kaskade Enzym-

komplexe gebildet werden, bestehend aus Proteinsubstrat (= Proenzym), aktiven Serinproteasen sowie an das Substrat und Enzym gebundene nicht enzymatische Protein-Kofaktoren (siehe hierzu Tabelle 3), durch die die Geschwindigkeit jeder Enzymreaktion in diesen Komplexen (mit mehr als das 10^5 -fache im Vergleich zu einer einfachen Enzymsubstratreaktion) enorm gesteigert wird (Butenas und Mann 2002, Hockin et al. 2002, Pötzsch und Madlener 2002, Barthels und Depka 2003, Jackson et al. 2003, Mann et al. 2003, Nesbitt et al. 2003, Pawlinski et al. 2004, Shattil und Newman 2004, Weber et al. 2006, Obergfell et al. 2007).

Kofaktor	Expression / Wirkungsort	Aktiviert durch:	Kofaktor von:
Faktor V / Va	Plasma / Membran	Thrombin	Faktor Xa
Faktor VIII / VIIIa	Plasma (gebunden an vWF) / Membran	Thrombin	Faktor IXa
„Tissue factor“	glatte Muskelzellen, Fibroblasten	-	Faktor VIIa
Thrombomodulin	Endothelzellen	-	Thrombin
Protein S	Plasma / Membran	-	Protein C
Hochmolekulares Kininogen	Plasma / Membran	Kallikrein	Faktor XIIa

Tab. 3: Protein-Kofaktoren der Hämostase (nach Obergfell et al. 2007)

Im Hinblick auf die Gerinnungsaktivierung wurden zwei verschiedene Wege beschrieben, und zwar jener über das so genannte endogene (intravaskuläre beziehungsweise intrinsische) und der über das exogene (extravaskuläre beziehungsweise extrinsische) System. Auslöser des exogenen Systems ist der bei der Gewebsverletzung freiwerdende „Tissue Factor“ (TF) (Faktor III), wohingegen das endogene System durch Aktivierung des Hageman-Faktors (Faktors XII) gestartet wird. Beide Systeme können zur Aktivierung des Stuart-Prower-

Faktors (Faktor X) führen, der in seiner aktivierten Form (als Faktor Xa) den Ausgangspunkt für den Gerinnungsablauf darstellt. Darüber hinaus sprechen neuere Erkenntnisse dafür, dass es zwischen dem endogenen und exogenen System Verbindungen gibt, und deshalb eine strenge Differenzierung zwischen beiden Systemen als überholt anzusehen ist (Hockin et al. 2002, Barthels und Depka 2003, Mann et al. 2003, Butenas und Mann 2002, Pawlinski et al. 2004, Shattil und Newman 2004, Weber et al. 2006, Oberfell et al. 2007). So wird dem endogenen System hauptsächlich eine Verstärkungswirkung nach bereits erfolgter Gerinnungsaktivierung oder eine Relevanz bei Kontakt von Faktor XII des Blutes mit Fremdoberflächen zugesprochen. Dabei wird durch den Kontakt mit anderen Oberflächen (zum Beispiel mit Kollagen) der Plasmafaktor XII unter Mitwirkung von Kininogen und Kallikrein aktiviert, der wiederum in seiner aktivierten Form (als Faktor XIIa) den Faktor XI aktiviert. Hierdurch entsteht ein Enzymkomplex, der die Aktivierung von Faktor IX katalysiert. Der aktivierte Faktor IXa reagiert mit Faktor VIII, wodurch ein Enzymkomplex (so genannte endogene Tenase) entsteht, der unter Beteiligung von Phospholipiden und Ca^{2+} -Ionen den zentralen Faktor X aktivieren kann (Weiss und Jelkmann 1995, Petrides 1998, Pötzsch und Madlener 2002, Barthels und Depka 2003, Oberfell et al. 2007).

Nach heutiger Erkenntnis erfolgt die Gerinnungsaktivierung in vivo primär durch die Bildung des Komplexes „VIIa-tissue factor“ an der Verletzungsstelle, wobei der TF als Initiator der Blutgerinnungskaskade eine entscheidende Rolle spielt (Butenas und Mann 2002, Hockin et al. 2002, Barthels und Depka 2003, Mann et al. 2003, Pawlinski et al. 2004). Zudem wird heute von drei Gerinnungsphasen ausgegangen (siehe Abbildung 1), bei denen zwischen einer Initiierungsphase, Vorbereitungsphase und Propagationsphase unterschieden wird (Mann et al. 2003, Weber et al. 2006).

In der *Initiierungsphase* der Blutgerinnung kommt es nach Verletzung zum Kontakt von in der Gefäßwand lokalisierten TF mit dem im Blut zirkulierenden Faktor VII, der an TF bindet und zu Faktor VIIa aktiviert wird. Der entstandene

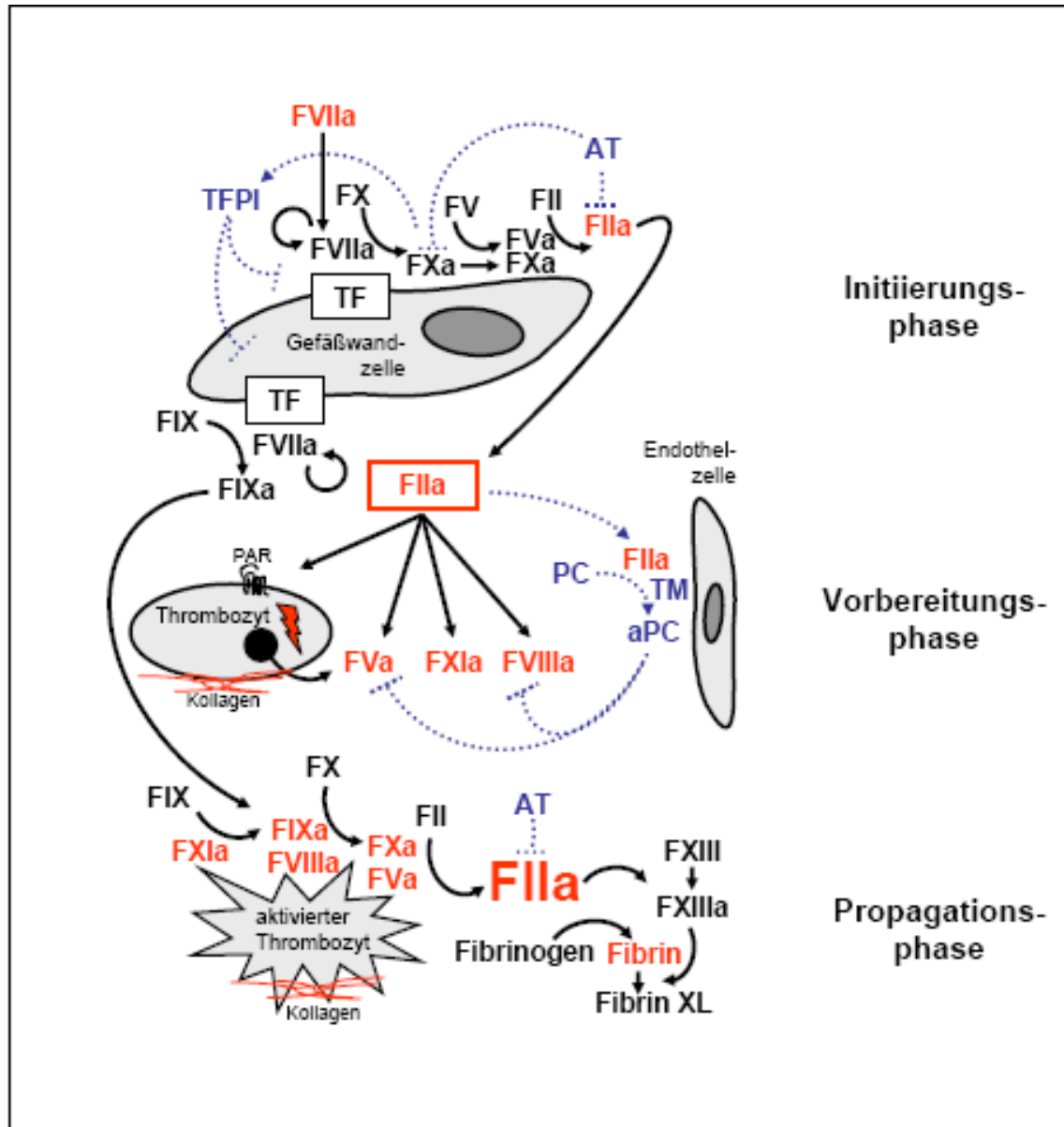


Abb. 1: Schema der Blutgerinnungskaskade (nach Weber et al. 2006)

Komplex FVIIa/TF (extrinsischer Xase-Komplex) aktiviert dann in der Folge die Faktoren IX und X. Die aktive Form Xa führt weiterhin zur Aktivierung von Faktor V, mit dem dann Faktor Xa einen gegenüber Antithrombin geschützten Komplex bildet. Dieser Komplex, der auch Prothrombinaktivator genannt wird, bewirkt eine proteolytische Spaltung von inaktivem Prothrombin (Faktor II, bei dem wie bei den Faktoren VII, IX und X eine Vitamin K-Abhängigkeit für die Bildung in der Leber besteht), infolge dessen geringe Mengen an Thrombin (Fak-

tor IIa) entsteht. Danach wird die initiale Aktivierung der Blutgerinnung durch Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI, im Komplex mit FXa) beendet. In der zweiten Gerinnungsphase, – der *Vorbereitungsphase* –, führen die geringen Mengen an gebildetem Thrombin der ersten Phase zur Verstärkung der bereits zuvor einsetzenden Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten. Weitere entscheidende Schritte im Gerinnungsablauf sind hier, neben der Co-Aktivierung von Thrombozyten durch Thrombin (über Protease-aktivierte Rezeptoren [PAR]) und Kollagen, außerdem die Aktivierung der (Co)Faktoren V, VIII und XI. Damit sind die molekularen und zellulären Voraussetzungen zur prokoagulatorischen Komplexbildung und Bildung größerer Mengen an Thrombin in dieser Phase geschaffen. In der darauf folgenden *Propagationsphase* kommt es zu einer sequentiellen Aktivierung von Faktor IX und X. In der Folge kommt es zur Komplexbildung von Faktor Xa mit Faktor Va und damit zu einer effizienten Bildung von Thrombin und als Folge dessen zur Bildung eines Thrombus (siehe hierzu wiederum Abbildung 1). Der Gerinnungsablauf auf der Thrombozytenoberfläche wird dabei vor allem auch durch hoch affine Bindungsstellen auf Thrombozyten für die Faktoren IXa, Xa und XIa unterstützt. So gelingt es dem Hämostasesystem nicht zuletzt dadurch, streng lokalisiert die lebenswichtigen Reparaturmechanismen zur Aufrechterhaltung der Integrität des Blutgefäßsystems effizient durchzuführen. Eine zentrale Rolle spielt außerdem Thrombin (Faktor IIa) in der Blutgerinnung, was sich sowohl in den Verstärkungsmechanismen in der Vorbereitungsphase als auch an der finalen Gerinnungsreaktion (Fibrinpolymerisation und -deposition im Thrombus) und an der Quervernetzung der Fibrinstränge durch Aktivierung von Faktor XIII zeigt. Zudem kann Thrombin, nach Bindung an das endotheliale Thrombomodulin (TM) und nachfolgender Aktivierung von Protein C (PC), auch wichtige antikoagulatorische Wirkungen ausüben (Hemmung von FVa und FVIIa) (Butenas und Mann 2002, Hockin et al. 2002, Barthels und Depka 2003, Mann et al. 2003, Pawlinski et al. 2004, Weber et al. 2006).

2.2 Therapeutische Maßnahmen zur Blutstillung

Walther Heineke (1867-1901; Ordinarius für Chirurgie zu Erlangen) betonte in seiner Monografie über „Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion“ im Jahre 1885 die Darlegungen von C.O. Weber aus dem Jahre 1859 wie folgt:

„Die Behandlung der Blutungen, insbesondere die Stillung derselben an offenen Wunden, ist das Fundament der gesamten Chirurgie. Die Geschichte der Blutstillung ist deshalb zugleich eine Geschichte unserer Kunst und kann gleichsam als Maßstab für die Fortschritte und Rückschritte unserer Kunst gelten, indem eine sichere und methodische Blutstillung die Ausübung der Chirurgie ebenso auf das Wesentliche förderte, als eine mangelhafte und unvollkommene sie ihr Dasein nur in kümmerliche Weise fristen liess.“ (Weber 1859, zit. nach Heineke 1885).

2.2.1 Methoden der Blutstillung im kurzen historischen Überblick

Blut galt zu allen Zeiten der Menschheitsgeschichte als lebenswichtige Körperflüssigkeit, wobei stark blutende Wunden (auch schon für den Urmenschen) ein für das Leben bedrohliches Ereignis darstellt. So vermag es nicht zu verwundern, dass die Blutstillung bei Wunden zu den ältesten Aufgaben der Chirurgie zählt.

Die ältesten Maßnahmen zur Blutstillung bei Verletzungen sind wahrscheinlich die bereits in der Früh- und Vorgeschichte angewandte digitale Kompression und der Kompressionsverband.

Erste Ansätze blutstillender Maßnahmen unter einer pathologisch-anatomisch begründeten Sichtweise finden sich indes schon in der Antike, obwohl seinerzeit wie auch weit bis in das 19. Jahrhundert hinein, wie schon oben erwähnt, die Humoralpathologie die vorherrschende Krankheitstheorie war. So beschrieb zum Beispiel der römische Enzyklopädist A.C. *Celsus* (3–64 nach Christus) in

seinem Werk „*De medicina*“ einige Methoden der Blutstillung in Wunden (siehe Sachs 2000).

Als beste Darstellung eines Operationsverfahrens in der Antike gilt überdies die des griechischen Arztes und Chirurgen *Antyllos* (3.–4. Jahrhundert nach Christus). Sie beschreibt die Technik der Arterienumstechung bei der Operation eines Extremitätenaneurysmas zur Vermeidung einer arteriellen Blutung wie folgt (siehe Sachs 2000).

Bis ins 19. Jahrhundert hinein finden sich in der medizinischen Literatur kaum bedeutende Beschreibungen chirurgischer Blutstillungsmaßnahmen, die über die von *Celsus* und *Antyllos* hinausgehen. Eines der bekanntesten Lehrbücher der Chirurgie zu Beginn der Neuzeit war das „Buch der Cirurgia“ des *Hieronymus Brunschwig* (um 1450–1512/13). In diesem im Jahre 1497 veröffentlichten Werk, welches in deutscher Sprache zu den ältesten gedruckten medizinischen Schriften gehört, wird im Bezug auf die Blutstillung im Wesentlichen dieselben Vorgehensweisen wie bei *Celsus* angegeben. *Brunschwig* empfahl bei blutenden Wunden, wie auch in anderen weit verbreiteten medizinischen Lehrbüchern dieser Zeit (hierzu seien als Beispiele die Werke von *H. von Gersdorff* [1517] oder *Lorenz Heister* [1743] genannt), folgende Blutstillungsmethoden (zit. nach Sachs 2000):

- einen Finger auf das spritzende Gefäß drücken
- das feste Verbinden der blutenden Wunde
- Applikation von milden blutstillenden Medikamenten pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise „Sanguis draconis“, „Mastix“ (Harz aus *Pistacia lentiscus*), „Aloe sucotrini“ (eingedickter Pflanzensaft von *Aloe soccotrina Lam.*) und „erösten galopfel“ (geröstete Eichengalläpfel). Insbesondere das so genannte „Drachenblut“ (ein aus den Früchten des Drachensbaums stammendes dunkelrotes Harz) war zu Zeiten *Brunschwigs* ein weit verbreitetes Mittel zur Blutstillung
- Applikation von Substanzen tierischer oder mineralischer Herkunft, wie beispielsweise „Eyerschalenn kalck“ oder „weich hasen har klein geschnitten“

- Applikation von „scharpfer artzney“, beispielsweise Schwefelsäure zum Verätzen der Wunde
- Anwendung des Glüheisens
- Gefäßunterbindung.

Der im 17. und 18. Jahrhundert bekannte Wundarzt *Gottfried Purmann* (1649–1711) gebrauchte zur Blutstillung auch sporenhaltige Teile des Bovist-Pilzes (Gattung *Lycoperdon*), dessen nur etwa 3 bis 4 µm großen Sporen mit dem austretenden Blut eine die Wunde bedeckende Kruste bilden (Purmann 1687). Dieser Pilz (*Fungus chirurgicus*) kam daher in der Volksmedizin bis in das 19. Jahrhundert hinein als blutstillendes Mittel zur Anwendung (Most 1843). Von Purmann und seinen Zeitgenossen wurde ein Kauterisieren der Wunde oder eine gezielte Arterienumstechung nur als letztes therapeutisches Mittel angesehen (Purmann 1687).

Die Einführung von Gefäßunterbindungen bei Extremitätenamputationen als blutsparende Standardmethode geht auf eine Entwicklung des französischen Chirurgen *Ambroise Paré* († 1590) zurück. So wurde von *Paré* nach Fassen des blutenden Gefäßes mit der von ihm entwickelten Arterienklemme („Bec de Corbin“ – Rabenschnabel) eine Unterbindung („Ligature“) durchgeführt, anstelle der bislang üblichen Kauterisation und des Auftragens blutstillender Substanzen. Im Jahre 1759 gelang der erste erfolgreiche Rekonstruktionsversuch einer verletzten Arterie durch den englischen Wundarzt *Hallowell*, als er eine durch unsachgemäßen Aderlass in der Ellenbeuge verletzte A. brachialis operativ versorgte. Die von *Hallowell* verwandte Nahttechnik bestand in einem Knoten über einer durch das Gefäß gestochenen Nadel. Erst nach 14 Tagen wurde diese Nadel entfernt (zit. nach Sachs 2000).

Ein bedeutender Schritt in der Geschichte der Blutstillung stellt ferner der Einsatz elektrischen Stromes zur Koagulation von kleineren Gefäßen bei chirurgischen Operationen dar. Der Chirurg *Albrecht Theodor Middeldorpf* (1824–1868) veröffentlichte im Jahre 1854 die erste Monographie über die „Galvano-caustik“ (Middeldorpf 1854), bei der bestimmte Teile von chirurgischen Instru-

menten (zumeist dünne Platindrähte) durch den in einer Zink-Platin-Batterie erzeugten Strom in Glühhitze versetzt werden konnten. Hiermit konnte nicht nur eine Koagulation blutender Gefäße erfolgen, sondern mit einer elektrischen Schneideschlinge auch polypöse Tumoren abgetragen werden. Ein Unterschied zur modernen Laser- oder Elektrokoagulation besteht dabei – medizinhistorisch betrachtet – an sich nur in der Art ihrer Wärmegewinnung (Sachs 2000).

Gefäßnahttechniken zur Rekonstruktion verletzter Blutgefäße wurden erst zur Wende des 20. Jahrhunderts systematisch angewandt. Erste End-zu-End-Anastomosierungen von Gefäßen erfolgten entweder per Gefäßprothese (*M. Nitze* 1897, *E. Payr* 1900) oder durch Invagination des einen Gefäßendes in das andere (*J.B. Murphy* 1897) (zit. nach Sachs 2000). Ein weiteres Fundament der modernen Gefäßchirurgie stellt die im Jahre 1902 von *Alexis Carrel* (1873–1944) publizierte Technik einer fortlaufenden, zirkulär angelegten Gefäßnaht dar (Carrel 1902). Als Urahne der heutigen atraumatischen Gefäßklemmen gilt außerdem die von *E. Höpfner* in seiner Dissertationsschrift im Jahre 1903 erstmals beschriebene atraumatische Gefäßklemme. Mit dieser konnte während der Durchführung der Gefäßnaht das Gefäßlumen temporär verschlossen werden, ohne die Gefäßwand zu verletzen (Höpfner 1903).

Von der Antike bis weit in das 19. Jahrhundert hinein stellte, wie oben bereits ausgeführt, die Humoralpathologie die vorherrschende Krankheitsvorstellung dar. Nach der gleichfalls schon oben erwähnten Elementenlehre des *Empedokles*, die durch *Hippokrates* zur Viersäftelehre weiterentwickelt worden war, wurden alle Krankheiten auf ein gestörtes Gleichgewicht der vier Körpersäfte – Blut („*sanguis*“), Schleim („*phlegma*“), gelbe Galle („*cholera*“) und schwarze Galle („*melancholia*“) – zurückgeführt. Ihnen wurden vier Grundqualitäten gegenübergestellt, und zwar kalt („*frigidus*“) beziehungsweise warm („*calidus*“) und trocken („*siccus*“) respektive feucht („*humidus*“). Demgemäß wurden Blutungen als „warm und feucht“ gekennzeichnet; dabei wurden zu ihrer Therapie innerlich wie auch äußerlich „*Stiptica*“ (griechisch: zusammenziehen, hart machen) beziehungsweise „*Haematostypika*“ verwandt, die entsprechend der therapeutischen Grundregel („*contraria contrariis*“) von *Galen* (130 nach

Christus) die gegensätzlichen Grundqualitäten „trocken und kalt“ aufwiesen (Ackerknecht 1979, Bauer und Mall 1995, Sachs 2000). Solche „trockenen und kalten“ Heilmittel sind zum Beispiel nach *Tabernaemontanus* (1664) (zit. nach Sachs 2000) die Heidelbeere (*Vaccinum myrtilus L.*), Blütenblätter des Granatapfelbaumes und Granatapfelschalen (*Punica granatum L.*), Vogelbeeren (*Sorbus aucuparia L.*), Eichengallen (*Cynips gallae infectoria auf Blättern von Quercus sp.*), *Bolus armenicus* (durch Eisenoxid rot gefärbte Tonerde), Rosenblütenblätter, Weihrauch (*Boswellia spec.*), „Drachenblut“ (*sanguis draconis*, rotes Harz von *Dracaena draco*) und *Bursa pastoris* (*Capsella bursa pastoris* – Blutkraut). Hierbei ist auffallend, dass die zur Blutstillung verwandten Pflanzen oft dunkelrote Blüten oder Früchte aufweisen. Bis in die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts hinein waren solche hämostyptischen Medikamente noch weit verbreitet, wie beispielsweise *Erystypticum Roche* und *Tinctura haemostyptica Denzel*, die beide unter anderem Mutterkornalkaloide enthielten. Auch in unserer Zeit beinhaltet die „Rote Liste“ pflanzliche Haematostypika (Hämostyptica, Hämostatika oder Hämatostatika), die Inhaltsstoffe aus den Rezepten mittelalterlicher Heilkundiger enthalten, wie unter anderem ein Extrakt aus *Herba Bursae pastoris*, *Gummi arabicum*. Gleichfalls erinnert die heutige lokale Applikation von Gaze aus oxidiertem Zellulose in Wunden als resorbierbares Hämostypticum an eine Empfehlung aus dem Arzneibuch (von 1695-1863 in 20 Ausgaben erschienen und in der Bevölkerung weit verbreitet) der Fürstin *Eleonora Maria Rosalia* (1647–1703) „schneid ein Fleck auß ein Filtzhut/ und lege ihn auff das Blut“ (zit. nach Sachs 2000). Außerdem dürfte sich das bis heute praktizierte Auflegen kalttrockener Umschläge auf die Stirn bei Nasenbluten (Grundqualität warm und feucht) aus der humoralpathologischen Betrachtungsweise ableiten.

2.2.2 Heutige Blutstillungsmittel bei zahnärztlichen Behandlungen im Rahmen des Gewebemanagements

Eingangs wurde bereits erwähnt, dass auf dem Dentalmarkt heute eine Vielzahl von Gewebemanagement-Systemen zur gingivalen Blutstillung und Retraktion

angeboten wird. Dabei stehen sowohl rein mechanische Techniken (zum Beispiel das Einlegen von Baumwoll- beziehungsweise von Retraktionsfäden in den Zahnfleischsulkus) als auch lokal (hauptsächlich koagulierend und / oder adstringierend oder auch vasokonstriktorisch) wirkende chemische Mittel in Form von Lösungen und Gelen sowie in Pastenform zur Verfügung, die alleine oder in Kombination mit Retraktionsfäden angewandt werden (Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008).

Blutungen lassen sich allerdings durch ein alleiniges Einlegen von Fäden in den gingivalen Sulkus zumeist nicht ausschalten (Pelzner et al. 1978, Firla 2005, Csillag et al. 2007). Eingangs wurde bereits ebenfalls dargelegt, dass, um das Risiko einer irreversiblen Gewebeschädigung zu vermeiden, Retraktionsfäden möglichst schnell wieder aus dem Sulkus zu entfernen sind. So zeigten sich in Humanstudien, dass Retraktionsfäden ohne medikamentösen Zusatz zu akuten Schädigungen der gingivalen Gewebe führten, die erst nach bis zu zwei Wochen ausheilten (Feng et al. 2006).

2.2.2.1 Pasten

Eine Paste zur Zahnfleischretraktion stellt Expasyl[®] dar, die Aluminiumchlorid und Kaolin (ein Aluminiumsilikathydrat) enthält. Sie weist eine adstringierende, an der Gewebeoberfläche hämostatische Wirkung auf und soll durch zusätzliche Kompression zu einer schnellen Blutstillung führen. Durch die Kaolinkomponente soll die Sulkusflüssigkeit absorbiert werden, wodurch es zu einer temporären Gingivaretraktion für ein bis zwei Minuten kommen soll.

Diese gingivale Retraktionsmethode könnte eine Alternative zur herkömmlichen Gingivaretraktion mit Fäden darstellen. So besteht bei dieser Methode der Vorteil, dass die Paste nach der Einwirkzeit entfernt beziehungsweise mit Luft-Wasser-Spray ausgespült wird. Ein versehentliches Belassen des Retraktions-

mittels im Sulkus nach Abdrucknahme ist somit praktisch ausgeschlossen (Blanchard 2000, Poss 2002).

Bislang wurde jedoch zu dieser Paste erst eine einzige experimentelle Studie veröffentlicht, welche die hämostatische Wirksamkeit und die Gewebereaktionen nach Anwendung von Expasy[®] bei Knochendefekten untersucht (Arx et al. 2006).

2.2.2.2 Sonstige chemische Agenzien

Adrenalin

Adrenalin (beziehungsweise Epinephrinlösung) wird in der Zahnmedizin sowohl als Vasokonstriktor in Lokalanästhetika als auch zur Blutstillung, so zum Beispiel häufig als Zusatz in Retraktionsfäden eingesetzt. Adrenalin hat jedoch physiologische Auswirkungen auf Herz, Kreislaufsystem, Lunge, Metabolismus, Zellmembranfunktion und Wundheilung (Meechan et al. 1994, Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Allerdings besteht hinsichtlich des Einsatzes von Adrenalin in der Zahnmedizin unter den zahnärztlich tätigen Klinikern und Praktikern immer noch Uneinigkeit. Die früher im Handel befindlichen hochprozentigen Adrenalinlösungen sollten jedoch wegen der mit ihrer Anwendung verbundenen Gefahr von systemischen Wirkungen nicht mehr zum Einsatz kommen. Unter Abwägung von Nutzen und Risiken kann bei gesunden Patienten mit einem intakten und entzündungsfreien Parodont lediglich die 0,1 %ige Lösung eingesetzt werden. Bei Risikopatienten, insbesondere mit kardiovaskulären Erkrankungen und mit einer bekannten Hypersensibilität auf Adrenalin, sollten adrenalinhaltige Retraktionsfäden oder auch Wattlepellets nicht zur Anwendung kommen.

Außerdem ist zu beachten, dass die hämostatische Wirkung von Adrenalin über eine zeitlich begrenzte Vasokonstriktion abläuft. Dies bedeutet, dass kein ver-

lässlicher dauerhafter Verschluss der Gefäßschnittflächen durch Koagelbildung zu erreichen ist; infolgedessen kann eine Nachblutung eintreten.

Eisensulfat ($Fe_2[SO_4]_2$)

Eisensulfat stellt eine stark wirkende hämostatische Substanz dar (Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Rosenstiel et al. 2006, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009). Hierzu stehen heute Eisensulfatlösungen (zum Beispiel Astringedent[®]) oder Gele mit Eisensulfat (wie Viscostat[®] oder Stat-Gel[®]) zur Verfügung.

Eisensulfat muss als blutstillendes Agens jedoch in direkten Kontakt mit dem Gewebe gebracht werden. Ansonsten wird es mit dem aussickernden Blut weggeschwemmt und es würde eine blutende Gewebeoberfläche zurückbleiben. Der Einsatz von Eisensulfat enthaltenden Blutstillungsmitteln in Konzentrationen von mehr als 13 % kann aber eine gute Hämostase bewirken, wenn die Substanz mit einer Spezialkanüle (zum Beispiel mit einer bürstenähnlichen Spitze) in den Sulkus einmassiert und anschließend für ein bis drei Minuten ein mit Eisensulfat-Lösung getränkter Retraktionsfaden in den Sulkus eingebracht wird (Donovan und Chee 2004).

Neben der empfohlenen Einwirkzeit von 1 bis 3 Minuten sollen auch Anwendungen von 10–20 Minuten möglich sein. Die hierbei erzielte Gewebeverdrängung soll für mindestens für 30 Minuten andauern. Allerdings können sich die Weichgewebe sowie auch die Zähne bläulich bis schwarz verfärben, was für Tage anhalten kann (Firla 2004, 2005, Donovan und Chee 2004, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Eisensubsulfat ($Fe_4O[SO_4]_2$) (Monsel'sche Lösung)

Eisensubsulfat ist ebenso wie Eisensulfat eine homöostatisch wirksame Substanz. Allerdings besteht aufgrund der hohen Azidität der Lösungen die Gefahr von Schäden an der Zahnhartsubstanz sowie am gingivalen Gewebe. Zudem kommt es auch hier zu Verfärbungen am Weichgewebe und an den Zähnen (Benson et al. 1986).

Aluminiumsulfat ($Al_2[SO_4]_2$)

Aluminiumsulfat stellt ein mildes Adstringens dar. Es bewirkt eine Hämostase durch eine schwache vasokonstriktorische Wirkung, verbunden mit einer Ausfällung von Gewebeproteinen und Gewebekontraktion. So hemmt es den transkapillären Fluss; infolgedessen stoppt es die Kapillarblutung (Donovan et al. 1985, Jokstad 1999). Aluminiumsulfat gehört zu den am wenigsten irritierenden Substanzen, zumal ohne bekannte systemische Nebenwirkungen. Es wird daher auch von einigen Autoren als geeigneter Zusatz für die gingivale Retraktion empfohlen (Harrison 1961, Løe und Silness 1963, Woycheshin 1964, Weir und Williams 1984).

Alaun (englisch alum) $AlK[SO_4]_2$ bzw. $AlNH_4[SO_4]_2$)

Eigentlich handelt es sich bei Alaun um zwei Verbindungen, und zwar um:

- Kalium-Aluminium-Sulfat $AlK(SO_4)_2$
- Ammonium-Aluminium-Sulfat $AlNH_4(SO_4)_2$.

Beide Substanzen werden in 100 %iger Konzentration eingesetzt und sie zeigen beide eine gute hämostatische und adstringierende Wirkung. Im Vergleich zu Adrenalin ist die Wirksamkeit von Alaun im Hinblick auf die Gewebetraktion nur geringfügig weniger als die von Adrenalin (Benson et al. 1986).

Alaun wird daher auch als Alternative zu Adrenalin in Retraktionsfäden empfohlen, zumal es eine vergleichbar gute hämostatische Wirkung ohne systemische Nebenwirkungen aufweist (De Gennaro et al. 1982, Weir und Williams 1984).

Aluminiumchlorid ($AlCl_3$)

Zu den beliebten hämostatischen Agenzien gehören heute neben Eisensulfat beinhaltende Gele oder Eisensulfatlösungen besonders auch Aluminiumchloridlösungen (die auf den Dentalmarkt zum Beispiel als Racestypine[®], Hemodent[®], Styptin[®], Hemogin-L[®], Gingi-Aid[®] angeboten werden) (Hansen et al. 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009). Dabei handelt es sich bei Aluminiumchlorid um ein Adstringens, das durch Membranenbildung infolge der Prä-

zipitation von Proteinen der obersten Gewebeschichten (zum Beispiel Schleimhäute, Wunden) und gleichzeitigen Verengung der kleinen Blutgefäße blutstillend und austrocknend wirkt.

Hinweise im Hinblick auf systemische Nebenwirkungen oder auf Kontraindikationen allgemeinmedizinischer Natur liegen außer bei einer Aluminiumallergie für Aluminiumchlorid nicht vor (Weir und Williams 1984, Donovan und Chee 2004, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008). In diesem Zusammenhang ist die kürzlich veröffentlichte Humanstudie von Polat et al. (2007) bemerkenswert, in der vergleichend die Auswirkungen von Retraktionsfäden mit Aluminiumchlorid und Adrenalin untersucht wurden. Dabei konnte bei den mit Adrenalin getränkten Fäden sowohl eine signifikante Verringerung des gingivalen Blutflusses als auch eine signifikante Abnahme des diastolischen Blutdruckes festgestellt werden, während bei den mit Aluminiumchlorid imprägnierten Fäden solche signifikanten Veränderungen nicht zu verzeichnen waren.

Tierstudien zeigten allerdings, dass Konzentrationen in Lösungen mit mehr als 10 % Aluminiumchlorid schwere Gewebedestruktionen hervorrufen können. So haben solche Lösungen einen sehr tiefen pH-Wert von zirka 0,5, der zu ausgeprägten entzündlichen Veränderungen der Gewebe besonders bei langer Applikationsdauer führen kann. Eine adäquate Applikationsdauer sowie Lösungen mit geringeren Konzentrationen oder gepufferten Aluminiumchloridlösungen erwiesen sich hingegen als unbedenklich (Ramadan 1968, Ramadan et al. 1972, Akca et al. 2006).

So berichten Ramadan et al. (1972) über eine problemlose Anwendung von Fäden mit 5 % Aluminiumchlorid bei einer Verweildauer von bis zu drei Minuten. Zu keinen irreversiblen Gewebeschäden kam es außerdem in einer anderen Tierstudie von Ramadan (1968) auch nach Anwendung einer 14 %igen Aluminiumchloridlösung (Hemodent[®]), wahrscheinlich aufgrund ihrer Pufferung beziehungsweise durch die neutralisierende Wirkung der Zusatzstoffe. Die Wirkung verschiedener unbehandelter und mit chemischen Agenzien versetzte Fäden (0,1 % Adrenalin, 8 % Adrenalin, 100 % Alaun und 14 %ige gepufferte Aluminiumchloridlösung [Hemodent[®]]) in Bezug auf die Gingivaverdrängung wurde dabei nach einer Verweildauer von fünf Minuten im Sulkus von Hunden

untersucht. Alle untersuchten Fäden außer den unbehandelten erwiesen sich als wirksam, beziehungsweise wiesen eine genügend große Gingivaverdrängung bis zu zirka Minuten auf. Die weiteste Sulkusöffnung bewirkte dabei Hemodent[®] (beziehungsweise die 14 %ige Aluminiumchloridlösung) mit bis zu mehr als 20 Minuten (Ramadan 1968).

In einer Studie von Baharav et al. (1997) – zur Auswirkung der Verweildauer mit Aluminiumchlorid getränkten Retraktionsfadens bezüglich einer adäquaten Gingivaverdrängung – zeigte sich, dass eine Verweildauer von vier Minuten als optimal anzusehen ist. Eine kürzere Applikationszeit führte dagegen zu einer ungenügenden Gewebeverdrängung und eine längere Applikationszeit zu keinen weiteren Vorteilen.

Keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf gingivale Entzündungsreaktionen fanden sich überdies in einer Humanstudie zwischen den zum Einsatz gekommenen imprägnierten Retraktionsfäden mit Alaun, Adrenalin (8 %) oder Hemodent[®] (Gennaro et al. 1982).

Bemerkenswert ist ferner die vergleichende Untersuchung von Weir und Williams (1984) zum hämostatischen Potenzial zusatzfreier Fäden, Fäden mit Adrenalin und Fäden mit Aluminiumchlorid, derzufolge sich nahezu eine Verdoppelung der blutstillenden Wirkung bei den mit einer 14 %igen Aluminiumchloridlösung (Hemodent[®]) getränkten Fäden ergab.

Zusammenfassend ist jedoch festzuhalten, dass es bislang kein Effizienznachweis für die Überlegenheit des einen oder anderen auf dem Dentalmarkt erhältlichen Produkts für das Gewebemanagement – also für die Blutstillung und Retraction der marginalen Gingiva – gibt. So ist die Studienlage zu diesem Thema noch unzureichend, um in dieser Hinsicht eine definitive Aussage machen zu können.

Davon abgesehen scheint kaum eines der bislang zur Verfügung stehenden Gewebemanagement-Systeme alle die an ihm gestellten Anforderungen (wie einfache Handhabung bei geringem Zeitaufwand und präzise Applikationsmöglichkeit, schnelle und effektive Wirkung [im Hinblick auf Blutstillung und –kontrolle, Trockenhaltung sowie Verdrängung der gingivalen Gewebe], ohne dass

irreversible Gewebeschäden oder schädliche systemische Nebenwirkungen resultieren) zu erfüllen.

Darum wurde neben den derzeit auf dem Dentalmarkt erhältlichen Hämostyptica (wie Racestyptine[®], Hemodent[®], Styptin[®], Hemogin-L[®], Gingi-Aid[®], Astringedent[®], Viscostat[®], Stat-Gel[®] u.a.) ein neues (thixotrop eingestelltes und Aluminiumchlorid beinhaltendes) hämostatisch wirkendes Gel entwickelt, das anhand gebogener Applikationskanülen direkt und präzise appliziert werden kann. Es wurde im Oktober 2007 unter dem Handelsnamen HemostasyI[®] von der Firma Acteon für den zahnärztlichen Bereich eingeführt.

Die Aufgabe der vorliegenden Studie bestand darin festzustellen, ob oder inwieweit sich HemostasyI[®] mit seiner Applikationsform im Vergleich zu bisherigen im Rahmen des Gewebemanagements zur Anwendung kommenden Hämostyptica als vorteilhaft im Hinblick auf die Blutungsstillung, das Handling / Applikationseigenschaft und den Zeitaufwand erweist.

3 Material und Methoden

Im Oktober 2007 wurde das Medizinprodukt HemostasyI[®] der Firma Acteon Germany (in Mettmann, Deutschland) für den zahnärztlichen Bereich in Deutschland zugelassen.

Um festzustellen, ob HemostasyI[®] Vorteile gegenüber den bisherigen zur Blutstillung eingesetzten Produkten hat, wurden deutschlandweit rund 1.000 Probenpakete mit HemostasyI[®] an Zahnärzte, Oralchirurgen oder Kieferorthopäden zusammen mit einer Gebrauchsanleitung und mit einem vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) erstellten Fragebogen verteilt.

3.1 Materialbeschreibung von HemostasyI[®]

3.1.1 Zusammensetzung

HemostasyI[®] besteht aus den nachfolgend aufgeführten Komponenten:

Aluminiumchlorid: $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	15,00 %
Farbstoffe, blau	0,05 %
Geschmacksstoffe, Himbeere	1,00 %
Bindemittel	83,95 %.

3.1.2 Darreichungsform

Eine «Kit»-Packung beinhaltet zwei Applizierspritzen mit jeweils 2 g HemostasyI[®] Gel sowie 40 gebogene Applikationskanülen zum Einmalgebrauch.

Applizierspritzen (zwei mit jeweils 2 g HemostasyI[®]) sowie auch die gebogenen Applikationskanülen (40 Stück zum Einmalgebrauch) können auch separat bezogen werden (siehe hierzu Abbildung 2).

Je Applizierspritze sind darüber hinaus zirka 30 Anwendungen möglich.

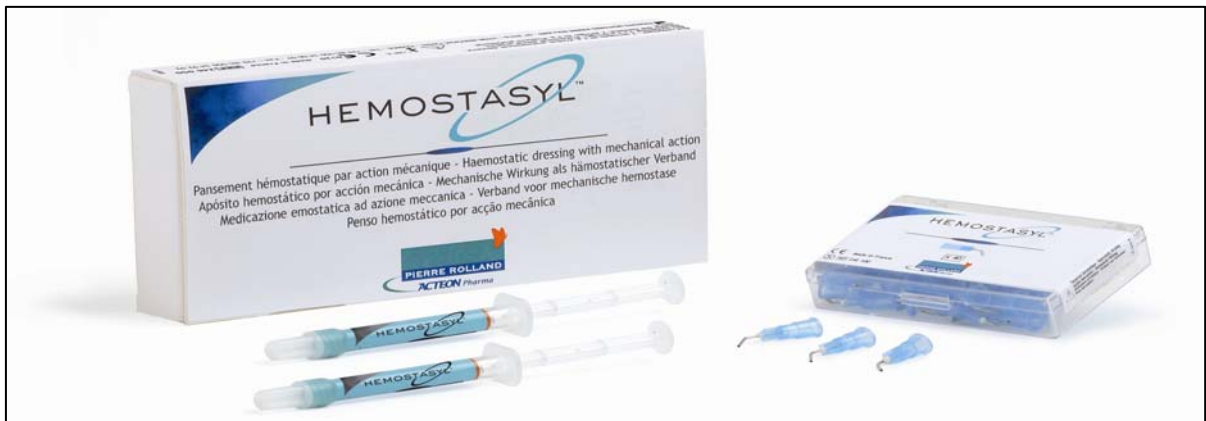


Abb. 2: HemostasyL® -Packungen

3.1.3 Anwendungsgebiete

HemostasyL® kann bei den Patienten in der täglichen zahnärztlichen Praxis bei allen leicht bis mäßig starken Blutungen bei folgenden Behandlungsarten zur Anwendung kommen:

- Kompositfüllungen
- Zahnpräparationen
- Abdrucknahmen
- Amalgam-Restaurationen
- Temporäre Kronen und Brücken
- Wurzelspitzenresektionen
- Zementierungen
- Zahnsteinentfernungen.

3.1.4 Kontraindikationen

Bei starken Blutungen sollte HemostasyL® nicht eingesetzt werden. Zudem sollte HemostasyL® nicht an solchen Stellen zur Anwendung kommen, wo sich dieses Produkt möglicherweise nicht vollständig entfernen lässt.

Gegenanzeigen für die Anwendung von Hemostasy[®] sind weiterhin Extraktionsalveolen, chirurgische Wurzelkanaleingriffe und eine Allergie gegenüber Hemostasy[®].

3.1.5 Vorsichtsmaßnahmen

In jedem Fall ist zu überprüfen, ob Hemostasy[®] nach erfolgter Anwendung vollständig entfernt wurde.

Darüber hinaus muss bei Augenkontakt das betroffene Auge gründlich mit Wasser ausgespült werden.

Weiterhin ist darauf zu achten, dass Hemostasy[®] nicht verschluckt wird.

3.1.6 Eigenschaften

Bei Hemostasy[®] handelt es sich um ein neuartiges thixotrop eingestelltes Gel, das sich nach Herstellerangaben als homöostatischer Wundverband durch folgende Eigenschaften auszeichnet:

- Hämostase durch mechanische Wirkungsweise aufgrund der thixotropen beziehungsweise rheologischen und adhäsiven Eigenschaften
 - einfache Anwendung durch sehr leichten Extrusionsdruck
 - Affinität mit Flüssigkeiten
 - sehr gute Haftung bei sehr engem Kontakt mit dem behandelten Gewebe ohne Kompression (das heißt der Wundverband bleibt ohne Druck erhalten)
- Der Gehalt an Aluminiumchlorid, was die Blutstillung zusätzlich wie folgt verstärkt:
 - die adstringierende Wirkung von Aluminiumchlorid hat Reaktionen mit dem Eiweiß der oberen Gewebeschichten zur Folge, was zur Verdichtung des kolloidalen Gefüges respektive Bildung eines

Proteingels an der Gewebeoberfläche der behandelten Stelle führt

- zudem kommt es zur Kontraktion des Gewebes und der Blutgefäße sowie zur Koagulation und Gingivaretraktion
 - das Aussickern, der Austritt von Flüssigkeit wie auch Kapillarblutung wird so schließlich unterbunden
- Schnelle Wirkreaktion beziehungsweise schnelle Hämostase
 - Anwendungsdauer von bis zu nur zwei Minuten
 - Direkte und präzise Auftragung mittels einer gebogenen Applikationskanüle zum Einmalgebrauch
 - Leichte Identifikation durch die Farbgebung von Hemostasy[®]
 - Einfache Entfernung von Hemostasy[®] durch leichten Luft- / Wasserspray, ohne dass es erneut zur Blutung kommt
 - Schmerzlose Behandlung, besonders wenn Hemostasy[®] auf gesundem Parodont appliziert wird
 - Gut verträgliches Material.

3.1.7 Gebrauchsanleitung

Vorbereitung:

Zuerst wird die Schutzkappe von der Applizierspritze abgeschraubt. Dann wird die gebogene Applikationskanüle zum Einmalgebrauch auf das Ende der Applizierspritze geschraubt.

Applikation:

Hemostasy[®] ist direkt auf das blutende Gewebe zu applizieren, wobei mit der Applikationskanüle kein Druck ausgeübt werden sollte.

Entfernung:

Nach einer Einwirkungszeit von bis zu zwei Minuten ist HemostasyI[®] durch leichten Luft / Wasserspray und Absaugen zu entfernen. Eine Überprüfung hat jeweils im Hinblick darauf zu erfolgen, ob HemostasyI[®] vollständig entfernt wurde.

3.1.8 Klinische Anwendung

Ein Beispiel der klinischen Anwendung von HemostasyI[®] ist den Abbildungen 3 a, b, c, d zu entnehmen.



Abb. 3 a: Blutung nach Kariesentfernung



Abb. 3 b: Applikation von Hemostasyll®



Abb. 3 c: Einwirkzeit von Hemostasyll® von bis zu zwei Minuten



Abb. 3 d: Keine Blutung ist nach der Entfernung von Hemostasyli[®] mit leichtem Luft / Wasserspray und nach Absaugen zu verzeichnen

Abb. 3 a, b, c, d: Anwendung von Hemostasyli[®] nach Kariesentfernung

3.2 Methoden

3.2.1 Verteilung der Probepakete

Die Probepakete mit dem im Oktober 2007 zur Blutstillung eingeführten Hemostasyli[®] wurden einschließlich der genauen Gebrauchsanleitung und dem vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKEs erstellten Fragebogen wie folgt verteilt:

- auf Fachmessen an potenzielle Anwender, wie Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen
- aufgrund von Berichten in Fachzeitschriften, mit dem Hinweis hiervon eine Probe anfordern zu können
- mit Hilfe des Fachhandels oder von zahnärztlichen Fachpraxen.

Zudem wurden die an dieser Fragebogenaktion teilnehmenden Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen gebeten, den beigefügten Fragebogen ausgefüllt per Fax, Email oder Briefpost zurückzusenden.

3.2.2 Fragebogen

Der vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKEs erstellte Fragebogen beinhaltet folgende Fragen:

- welche Produkte zur Blutstillung vor Anwendung von Hemostasy!® eingesetzt wurden (Fragebogen Punkt 1)
- zu den Anwendungsgebieten (Fragebogen Punkt 2), bei denen Hemostasy!® entsprechend den bisher zur Blutstillung eingesetzten Produkten angewandt wurde.
- zur Anzahl der Behandlungen mit Hemostasy!® (Fragebogen Punkt 3)
- Bewertungen von Hemostasy!® im Vergleich zu den bisher zur Blutstillung eingesetzten Produkten beim jeweils gewählten Anwendungsgebiet:
 - zur Blutstillung (Fragebogen Punkt 4), für die die „Note 1“ bis „Note 6“ (beziehungsweise keine bis stärkere Blutung) oder „weiß nicht“ gewählt werden kann
 - zur Handhabung / Applikationseigenschaft (Fragebogen Punkt 5), für die die „Note 1“ bis „Note 6“ (beziehungsweise sehr gut bis ungenügend) oder „weiß nicht“ zur Wahl steht
 - zum Zeitaufwand (Fragebogen Punkt 6), der als „gering“, „mittel“ oder „hoch“ oder auch mit „weiß nicht“ zu beurteilen ist
- eine Gesamtbeurteilung der Anwender (Fragebogen Punkt 7) im Hinblick darauf, ob Hemostasy!® besser oder schlechter als die bisher verwendeten Produkte ist.

Weiteres ist dem Fragebogen im Anhang zu entnehmen.

3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach Abschluss des Rücksendezeitraumes des Fragebogens in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie im UKE.

Die Antworten aus den Fragebögen wurden in das Datenerfassungsprogramm Microsoft Access[®] eingegeben. Die statistische Auswertung der damit erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS[®] (Firma SPSS, Chicago, Illinois).

Es wurden absolute, prozentuale und kumulative Häufigkeiten berechnet und zur Prüfung möglicher signifikanter Unterschiede der Mann-Whitney Test oder der Chi Quadrat-Test herangezogen. Als signifikant wurden dabei p-Werte $< 0,05$ angesehen (Sachs 2004).

4 Ergebnisse

Um beurteilen zu können, ob das neue im Oktober 2007 auf den Markt zur Blutstillung eingeführte Produkt Hemostasy[®] Vorteile gegenüber bisherigen Produkten aufweist, wurden Probepackungen mit Hemostasy[®], einer genauen Anwenderbeschreibung und einem vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erstellten Fragebogen (siehe Anhang) auf Fachmessen, durch den Fachhandel sowie auch durch Artikel in Fachzeitschriften mit dem Hinweis, eine Probe Hemostasy[®] anfordern zu können, an etwa 1.000 potentielle Anwender (wie Zahnärzte, Kieferorthopäden, Oralchirurgen) in Deutschland verteilt. Von diesen nahmen 510 an der vorliegenden Studie teil, beziehungsweise sind der Bitte nachgekommen, den beigefügten Fragebogen ausgefüllt per Fax, E-Mail oder Post innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten nach Erhalt zurückzusenden. Die Auswertung der zurückgesandten Fragebögen erbrachte dabei nachfolgend dargestellte Ergebnisse.

4.1 Allgemeine Angaben

4.1.1 Zur Blutstillung eingesetzte Produkte vor Anwendung von Hemostasy[®] (Fragebogen Punkt 1)

Mehr als die Hälfte (56,3 % respektive 287) der 510 an dieser Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen gaben an, dass sie zur Blutstillung bisher (vor der Verwendung von Hemostasy[®]) die Produkte Viscostat[®], Astringedent[®] oder Racestypine[®] benutzt hatten. Das am häufigsten zur Blutstillung eingesetzte Produkt war bei den 510 Teilnehmern Viscostat[®] mit 23,7 % (n = 121), gefolgt von Astringedent[®] mit 17,3 % (n = 88) und Racestypine[®] mit 15,3 % (n = 78). Vergleichsweise häufig wurden außer-

dem Orbat[®] mit 9,0 % (n = 46), H₂O₂ mit 46 % (n = 46) und Expasyl[®] mit 8,0 % (n = 41) zur Blutstillung eingesetzt (siehe hierzu Tabelle 4 und Abbildung 5).

Vergleichsprodukte	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
Viscostat [®]	121	23,7	23,7
Astringedent [®]	88	17,3	41,0
Racestyptine [®]	78	15,3	56,3
Orbat [®]	46	9,0	65,3
H ₂ O ₂	46	9,0	74,3
Expasyl [®]	41	8,0	82,4
Surgident [®]	12	2,4	84,7
Stat-Gel [®]	7	1,4	86,1
Styptin [®]	6	1,2	87,3
Mallebrin [®]	5	1,0	88,2
Hemogin-I [®]	3	0,6	88,8
Hemodettes [®]	2	0,4	89,2
Gingi-Aid [®]	1	0,2	89,4
Sonstige	54	10,6	100
Gesamt	510	100,0	–

Tab. 4: Verteilung der zur Blutstillung eingesetzten Produkte (respektive Vergleichsprodukte zu Hemostasyl[®])

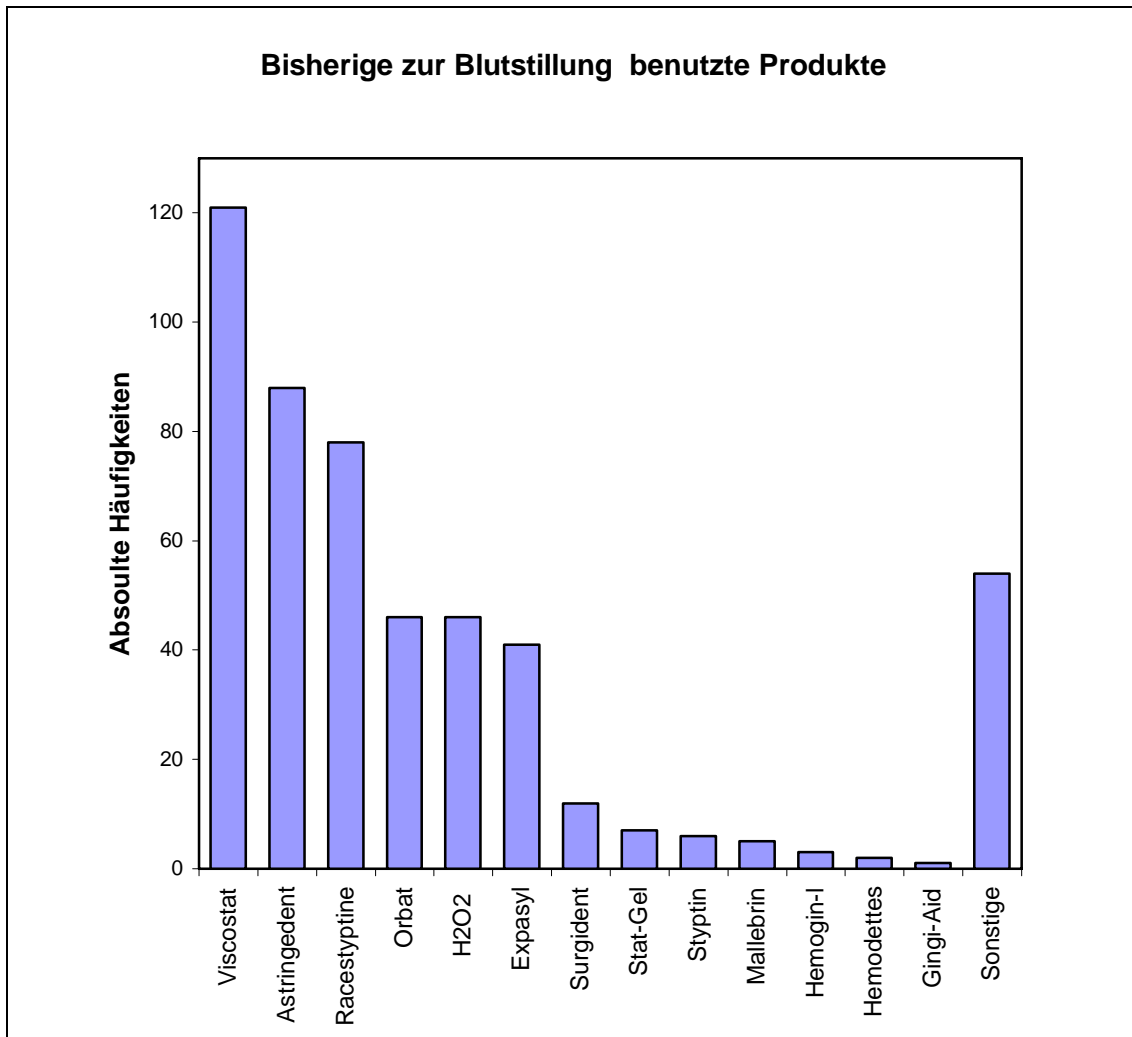


Abb. 5: Absolute Häufigkeiten der zur Blutstillung eingesetzten Produkte (respektive Vergleichsprodukte zu Hemostasyl®)

4.1.2 Anwendungsgebiete (Fragebogen Punkt 2)

Analog zu einem der oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukte kam Hemostasyl® überwiegend bei Abdrucknahmen und Komposit-Füllungen (mit insgesamt 86,3 % respektive 440 der 510 an dieser Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen) zur Anwendung. Abdrucknahmen wurden dabei als Anwendungsgebiet außerdem in 47,1 % (n = 240) und Komposit-Füllungen von 39,2 % (n = 200) der 510 Teilnehmer angegeben. Danach folgten mit größerem Abstand Zahnpräparationen, die von 10,4 % respektive 53 der 510 Teilnehmer als Anwendungsgebiet genannt wurden. Weitere Anwen-

ungsgebiete (zum Beispiel Zementierungen, temporäre Kronen, Brackets kleben, Retainer kleben u.a.) wurden, wie aus Tabelle 5 und Abbildung 6 zu ersehen ist, nur relativ selten angegeben.

Anwendungsgebiete	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
Abdrucknahmen	240	47,1	47,1
Komposit-Füllungen	200	39,2	86,3
Zahnpräparationen	53	10,4	96,7
Zementierungen	4	0,8	97,5
Temporäre Kronen	3	0,6	98,0
Brackets kleben	3	0,6	98,6
Retainer kleben	2	0,4	99,0
Amalgam-Restaurations	1	0,2	99,2
Cerec®	1	0,2	99,4
Sonstiges	3	0,6	100
Gesamt	510	100,0	–

Tab. 5: Verteilung der Anwendungsgebiete von HemostasyI®

4.1.3 Anzahl der Anwendungen (Fragebogen Punkt 3)

Von den 510 an der Studie teilgenommenen Zahnärzten, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen sind insgesamt 2.542 Anwendungen von HemostasyI® getestet worden. Dabei kam HemostasyI® beim Großteil (69,4 % respektive 354) der 510 Teilnehmer vier- bis zehnmal zur Anwendung. Mit absteigender Häufigkeit folgten dann weniger als 3 Anwendungen (mit 14,9 % respektive 76 der 510 Teilnehmer), 11 bis 20 Anwendungen (mit 12,4 % respektive 63 der 510 Teil-

nehmer) und zuletzt mehr als 21 Anwendungen (mit 3,3 % respektive 17 der 510 Teilnehmer) (siehe hierzu Tabelle 6 und Abbildung 7).

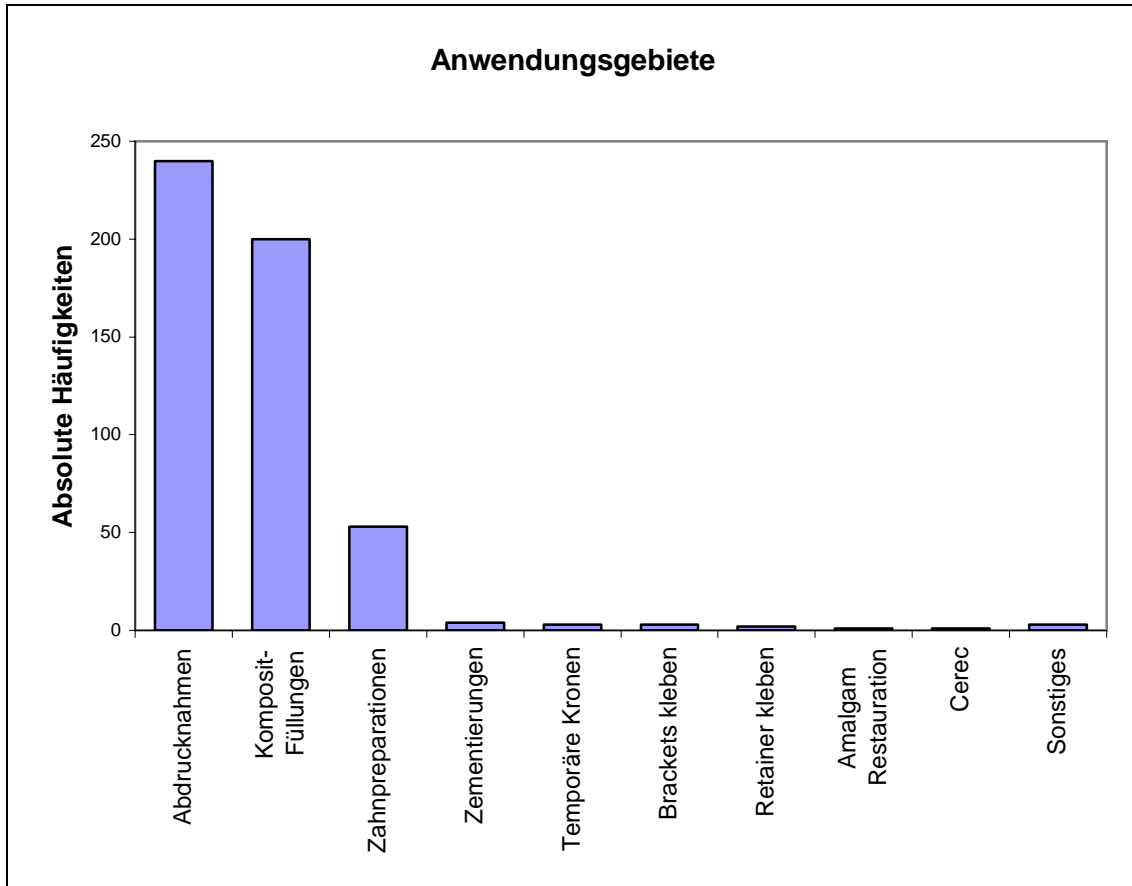


Abb. 6: Absolute Häufigkeiten der Anwendungsgebiete von Hemostasyl®

Anzahl der Anwendungen mit Hemostasyl®	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
Weniger als 3	76	14,9	14,9
Zwischen 4-10	354	69,4	84,3
Zwischen 11-20	63	12,4	96,7
Mehr als 21	17	3,3	100,0
Gesamt	510	100,0	—

Tab. 6: Verteilung der Anwendungsraten mit Hemostasyl®

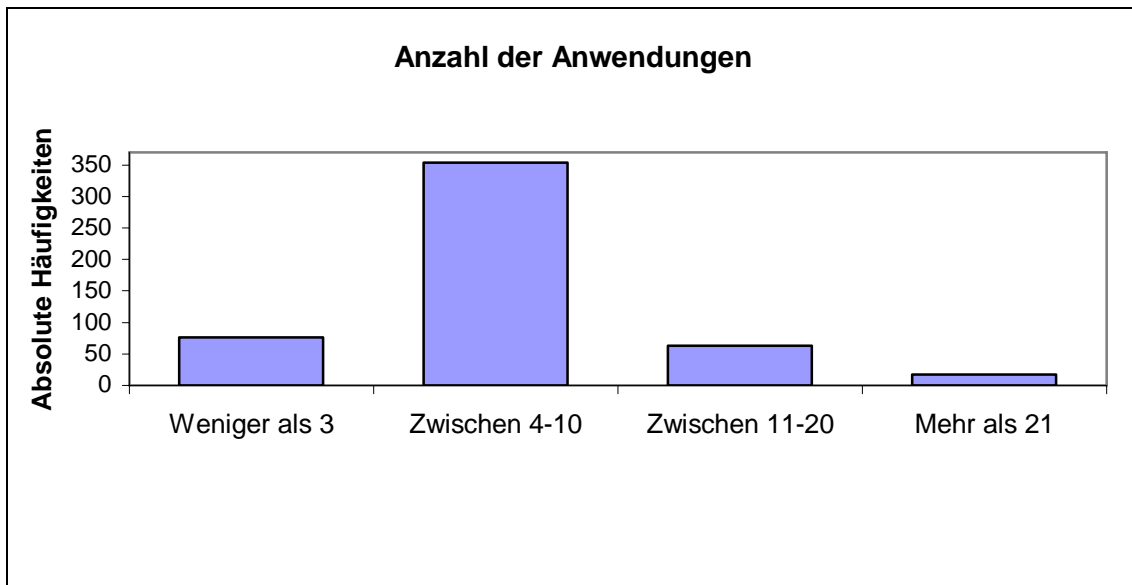


Abb. 7: Absolute Häufigkeiten der Anwendungsraten mit Hemostasyl[®]

4.2 Bewertungen von Hemostasyl[®] im Vergleich zu den bisher zur Blutstillung benutzten Produkten

4.2.1 Bewertung im Hinblick auf die Blutstillung (Fragebogen Punkt 4)

Anhand des Mann-Whitney-Tests ließ sich belegen, dass die Blutstillung mittels Hemostasyl[®] bei den oben (unter 4.1.2) gewählten Anwendungsgebieten von den an der Studie teilgenommenen Zahnärzten, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen insgesamt signifikant (mit $p < 0,001$) besser beurteilt wurde als mit einem unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukt.

So wurde im Vergleich zu den oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukten die Blutstillung mittels Hemostasyl[®] deutlich häufiger mit der Note 1 und 2 (beziehungsweise mit keiner oder nur geringer Blutung mit insgesamt 86,9 % respektive 443 der 510 an dieser Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kiefer-

orthopäden oder Oralchirurgen gegenüber 69,4 % respektive 354 der 510 Teilnehmer) bewertet. Der Anteil der 510 Teilnehmer, die keine Blutung verzeichneten, betrug dabei nach der Anwendung von Hemostasyli® 32,2 % (n = 164) und dagegen bei einem der Vergleichsprodukte nur 20,2 % (n = 103). Geringe Blutungen gaben außerdem 54,7 % (n = 279) der 510 Teilnehmer nach der Hemostasyli®-Behandlung und hingegen 49,2 % (n = 251) der 510 Teilnehmer nach dem Einsatz von einem der Vergleichsprodukte an.

Relativ häufig waren bemerkenswerterweise die Angaben im Hinblick auf mittlere Blutungen (= Bewertung mit Note 3) nach der Anwendung von einem der unter 4.1.1 gewählten Vergleichsprodukte mit 26,3 % (n = 134) der 510 an dieser Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen. Im Gegensatz dazu wurden derartige mittlere Blutungen nach der Hemostasyli®-Behandlung nur von 10,4 % (n = 53) der 510 Teilnehmer angegeben.

Nur selten wurden starke Blutung (= Bewertung mit Note 4), unverminderte Blutung (= Bewertung mit Note 5) und stärkere Blutung (= Bewertung mit Note 6) sowohl nach Einsatz von Hemostasyli® als auch nach Anwendung von einem der Vergleichsprodukte angegeben (siehe hierzu Tabelle 7 und Abbildung 8).

4.2.2 Bewertung in Bezug auf die Handhabung / Applikationseigenschaft (Fragebogen Punkt 5)

Statistisch signifikant besser (mit $p < 0,001$) wurde, wie mittels Mann-Whitney-Test aufgezeigt werden konnte, von den an der vorliegenden Studie teilgenommenen Zahnärzten, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen ebenfalls die Handhabung / Applikationseigenschaft von Hemostasyli® im Vergleich zu den oben (unter 4.1.1) angegebenen Vergleichsprodukten beim jeweils gewählten Anwendungsgebiet (wie unter 4.1.2 angeführt) beurteilt.

Blutungsart	Blutstillung mittels HemostasyI [®]			Blutstillung mit einem oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukt		
	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
keine Blutung (= Note 1)	164	32,2	32,2	103	20,2	20,2
geringe Blutung (= Note 2)	279	54,7	86,9	251	49,2	69,4
mittlere Blutung (= Note 3)	53	10,4	97,3	134	26,3	95,7
starke Blutung (= Note 4)	5	1,0	98,2	14	2,7	98,4
unverminderte Blutung (= Note 5)	5	1,0	99,2	1	0,2	98,6
stärkere Blutung (= Note 6)	1	0,2	99,4	1	0,2	98,8
weiß nicht	3	0,6	100,0	6	1,2	100,0
Gesamt	510	100,0	–	510	100,0	–

Tab. 7: Bewertung der Blutstillung mittels HemostasyI[®] im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

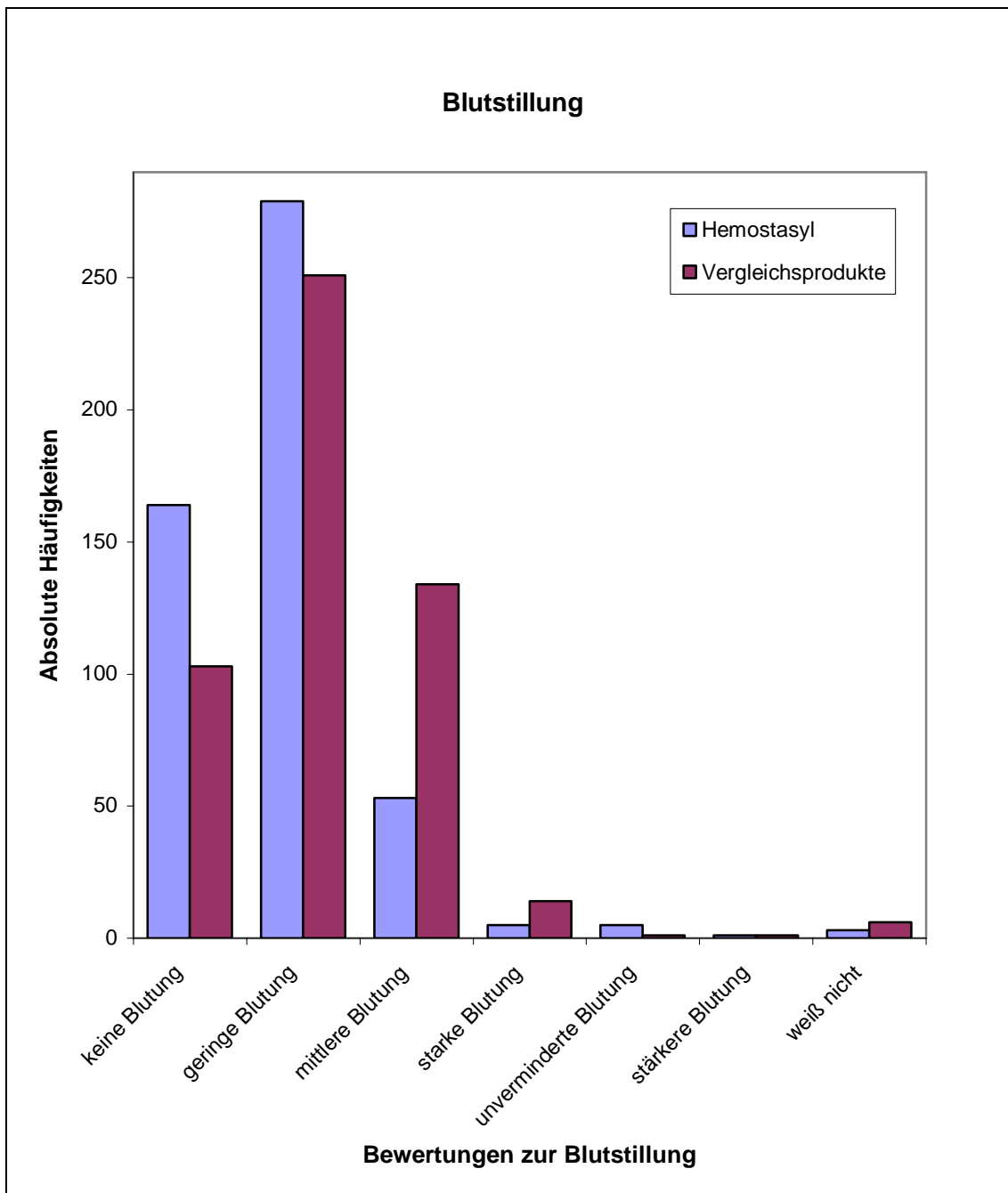


Abb. 8: Bewertung der Blutstillung mittels Hemostasyl[®] im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

Wie Tabelle 8 weiterhin zeigt, beurteilten mit 91,4 % (n = 480) nahezu alle 510 Teilnehmer die Handhabung / Applikationseigenschaft von HemostasyI[®] als sehr gut bis gut, wohingegen diese Beurteilung bei den unter 4.1.1 genannten Produkten nur in 54,5 % (n = 278) erfolgte.

Mögliche Antworten zur Bewertung der Handhabung / Applikationseigenschaft	Bewertungen zur Handhabung / Applikationseigenschaft bei Anwendung von HemostasyI [®]			Bewertungen zur Handhabung / Applikationseigenschaft bei einem oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukt		
	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
sehr gut (= Note 1)	301	59,0	59,0	71	13,9	13,9
gut (= Note 2)	179	35,1	94,1	207	40,6	54,5
befriedigend (= Note 3)	26	5,1	99,2	179	35,1	89,6
ausreichend (= Note 4)	–	–	–	39	7,6	97,3
mangelhaft (= Note 5)	2	0,4	99,6	9	1,8	99,0
ungenügend (= Note 6)	–	–	–	–	–	–
weiß nicht	2	0,4	100	5	1,0	100,0
Gesamt	510	100	–	510	100	–

Tab. 8: Bewertung der Handhabung / Applikationseigenschaften von HemostasyI[®] im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

Für sehr gut wurde Handhabung / Applikationseigenschaft von HemostasyI[®] außerdem von 59,0 % (n = 301) und für gut von 35,1 (n = 179) der 510 Teilnehmer dieser vorliegenden Studie bewertet. Im Gegensatz dazu erhielt die Handhabung / Applikationseigenschaft der unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukte die Bewertung sehr gut von 13,9 % (n = 71) und die Bewertung gut von 40,6 % (n = 207) der 510 Teilnehmer (siehe hierzu wiederum Tabelle 8 sowie neu Abbildung 9).

Mit befriedigend wurde die Handhabung / Applikationseigenschaft von HemostasyI[®] überdies nur von 5,1 % (n = 26) der 510 Teilnehmer bewertet, wohingegen diese Bewertung bei den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten von 35,1 % (n = 179) aller Teilnehmer erfolgte. Mit ausreichend wurden nur die Vergleichsprodukte (mit 7,6 % respektive 39 der 510 Teilnehmer) in Bezug auf ihre Handhabung / Applikationseigenschaft beurteilt. Eine Bewertung mit mangelhaft erfolgte nur selten. Als ungenügend wurde die Handhabung / Applikationseigenschaft weder bei HemostasyI[®] noch bei einem der Vergleichsprodukte beurteilt (siehe hierzu wiederum Tabelle 8 und Abbildung 9).

4.2.3 Bewertung in Bezug auf den Zeitaufwand (Fragebogen Punkt 6)

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte aufgezeigt werden, dass sich auch in Bezug auf den Zeitaufwand die Bewertung für HemostasyI[®] (mit $p < 0,001$) als statistisch signifikant besser gegenüber den oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukten bei der jeweils unter 4.1.2 angegebenen Behandlungsart erwies.

So gaben einen geringen Zeitaufwand bei der Blutstillung mittels HemostasyI[®] mehr als $\frac{3}{4}$ (75,7 % respektive 386) der 510 an der vorliegenden Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen an, während andererseits bei den bisher zur Anwendung gekommenen Vergleichsprodukten diese Angabe nur von 34,7 % (n = 177) der 510 Teilnehmer gemacht wurde.

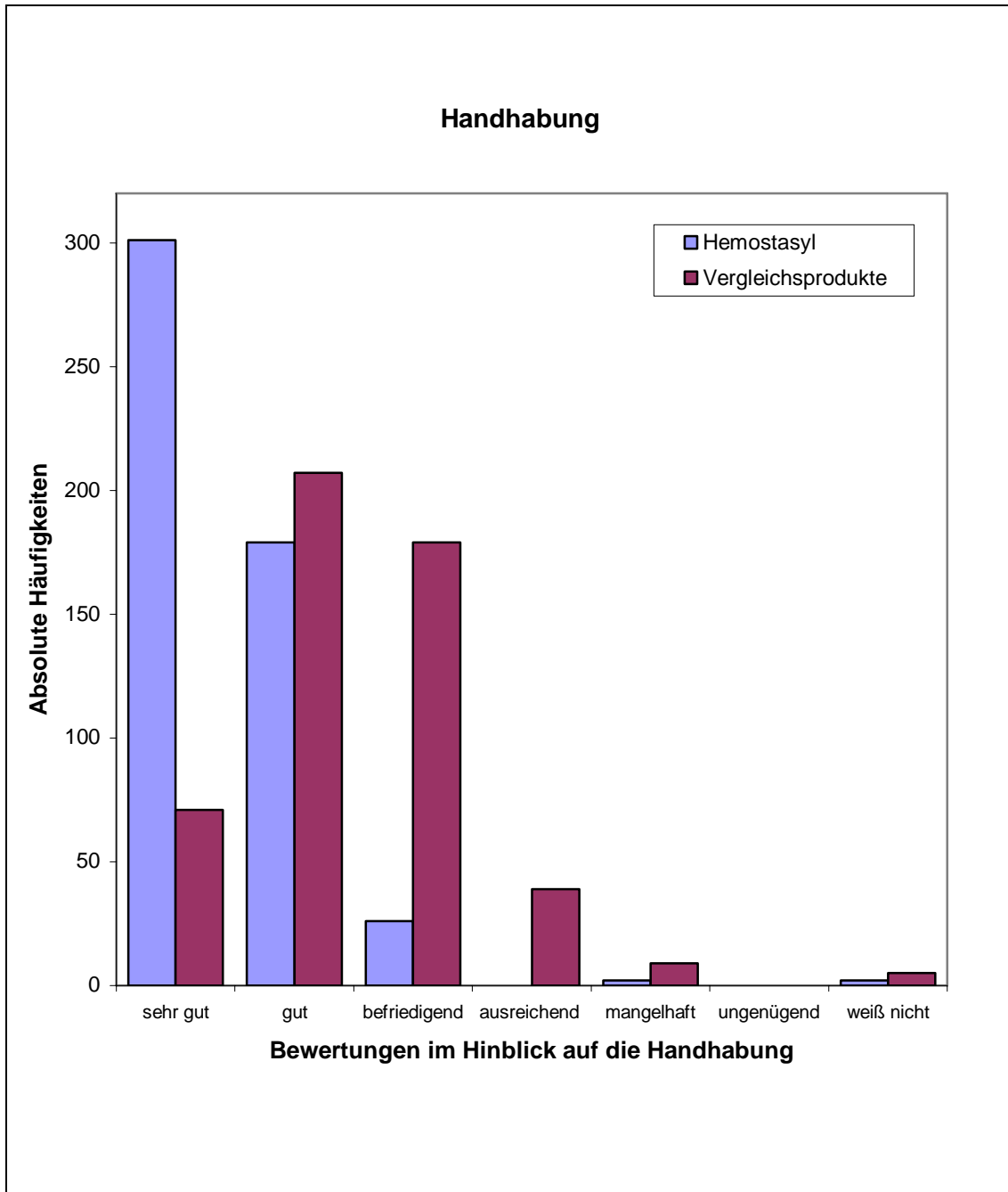


Abb. 9: Bewertung der Handhabung / Applikationseigenschaft von Hemostasyl® im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

Mit einem mittleren Zeitaufwand bewerteten außerdem 22,5 % (n = 115) der 510 Teilnehmer die Blutstillung mittels HemostasyI® und dagegen weitaus häufiger mit 55,3 % (n = 282) aller Teilnehmer die Blutstillung mit den oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukten. Ein hoher Zeitaufwand wurde zudem deutlich weniger häufig bei der Anwendung von HemostasyI® als bei den Vergleichsprodukten angegeben (siehe hierzu Tabelle 9 und Abbildung 10).

Mögliche Antworten zum Zeitaufwand	Häufigkeiten der Bewertungen zum Zeitaufwand bei Anwendung von HemostasyI®			Häufigkeiten der Bewertungen zum Zeitaufwand bei einem oben (unter 4.1.1) genannten Vergleichsprodukt		
	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
geringer Zeitaufwand	386	75,7	75,7	177	34,7	34,7
mittlerer Zeitaufwand	115	22,5	98,2	282	55,3	90,0
hoher Zeitaufwand	6	1,2	99,4	43	8,4	98,4
weiß nicht	3	0,6	100,0	8	1,6	100,0
Gesamt	510	100,0	–	510	100,0	–

Tab. 9: Bewertung des Zeitaufwandes bei Anwendung von HemostasyI® im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

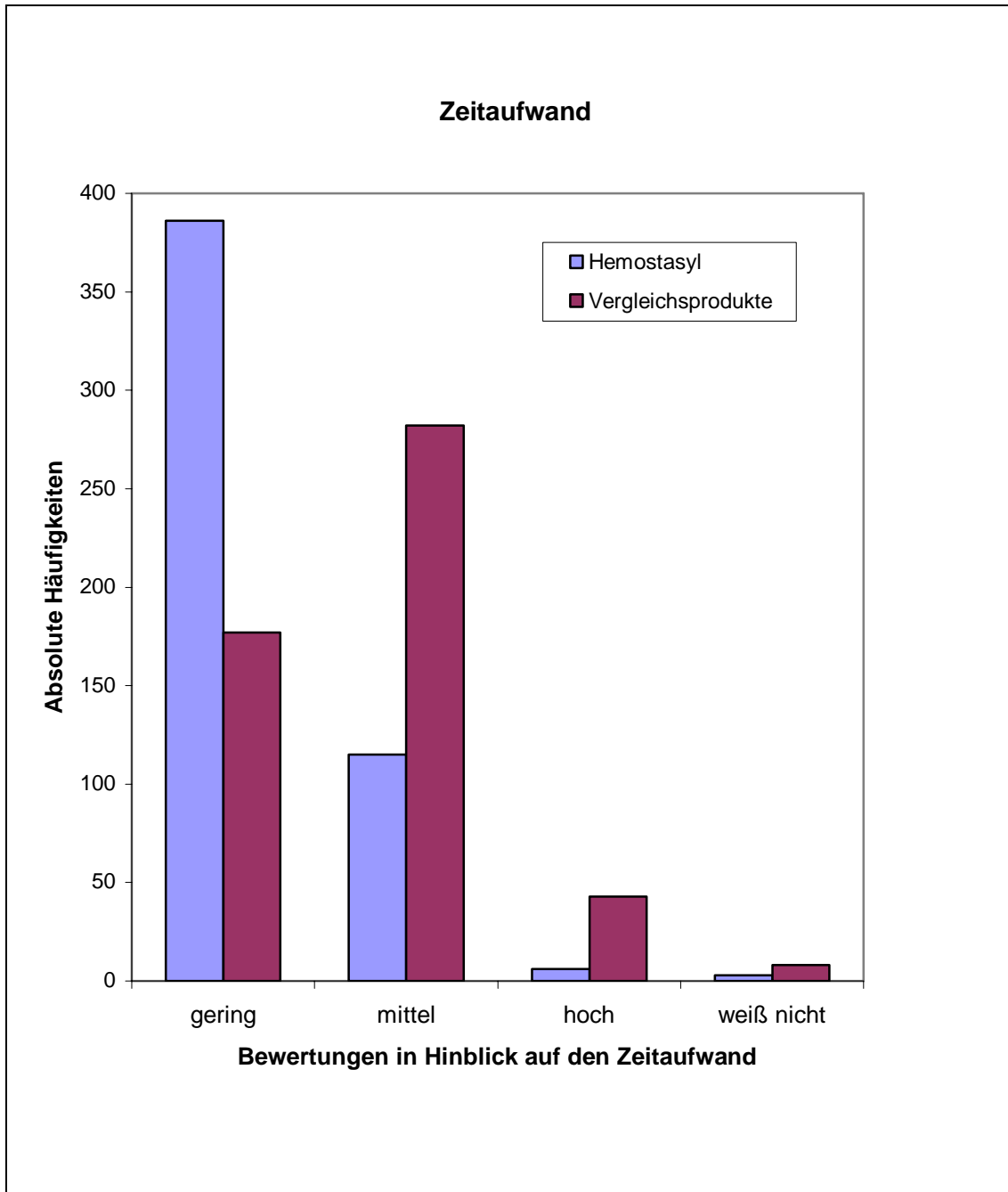


Abb. 10: Bewertung des Zeitaufwandes bei Anwendung von Hemostasyl[®] im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten bei jeweils einem unter 4.1.2 gewählten Anwendungsgebiet

4.2.4 Direkter Vergleich von HemostasyI® zu den unter 4.1.1 angeführten bisher zur Blutstillung benutzten Produkten (Fragebogen Punkt 7)

Wie aus Tabelle 10 und Abbildung 11 zu ersehen ist, wurde HemostasyI® von der Mehrzahl (mit 59,8 % respektive 305) der 510 an der vorliegenden Studie teilgenommenen Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen auch insgesamt gesehen besser als die die bisher zur Blutstillung angewandten Produkte (wie unter 4.1.1 angegeben) beurteilt.

Direkter Vergleich von HemostasyI® zu den bisher zur Blutstillung eingesetzten Produkten			
Mögliche Antworten	Häufigkeiten der Antworten		
	Absolute Häufigkeit (n)	Prozentuale Häufigkeit (%)	Kumulative Häufigkeit (%)
besser	305	59,8	59,8
gleich	138	27,1	86,9
schlechter	44	8,6	95,5
weiß nicht	23	4,5	100,0
Gesamt	510	100,0	

Tab. 10: Allgemeine Bewertung von HemostasyI® im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten

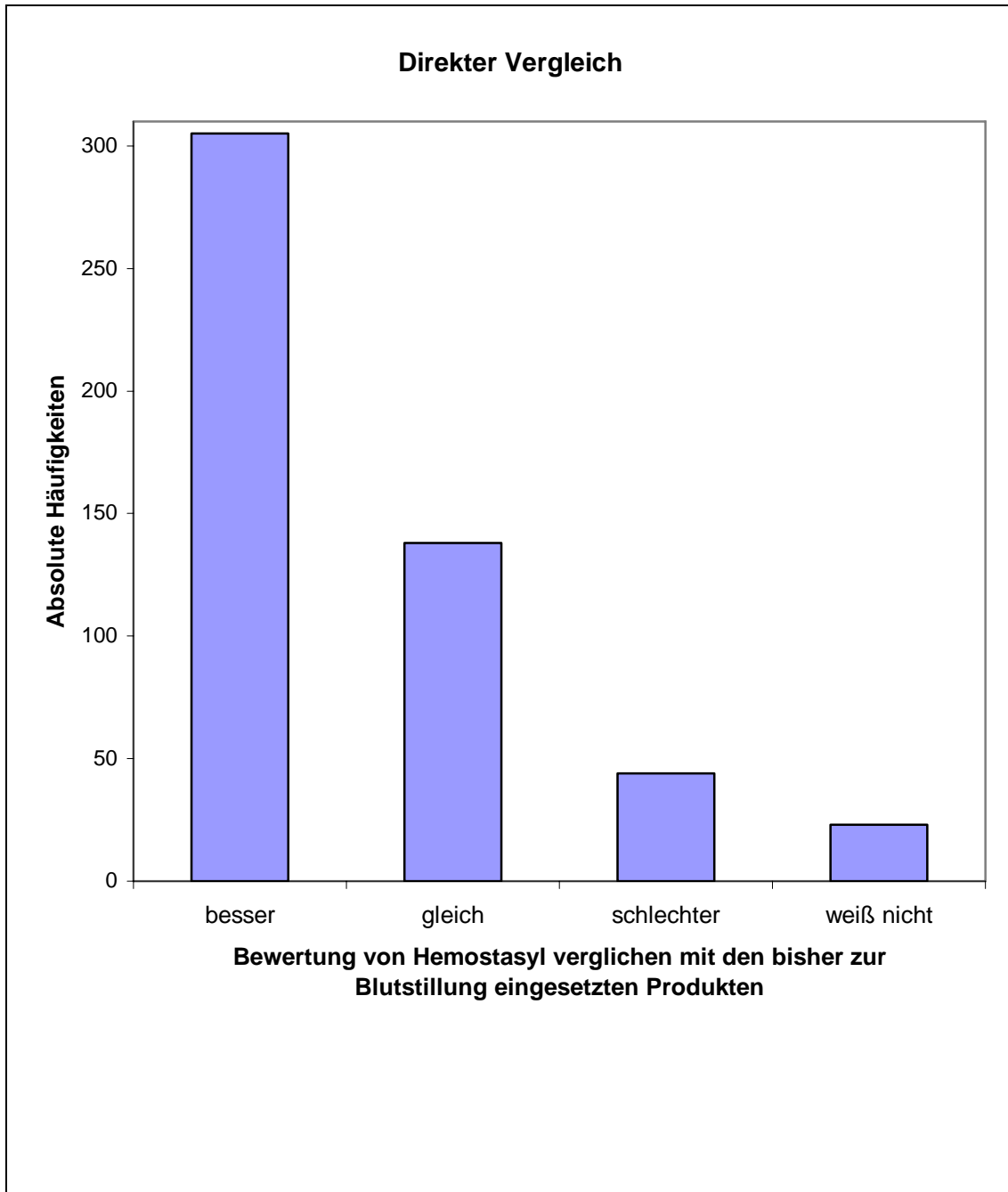


Abb. 11: Pauschale Bewertung von Hemostasyl® im Vergleich zu den unter 4.1.1 genannten Vergleichsprodukten

5 Diskussion

Die Blutstillung ist, wie schon erwähnt, grundlegend zur Verhinderung eines übermäßigen Blutverlustes sowie für die Wundheilung nach einer Verletzung oder Wundsetzung besonders auch bei zahnärztlichen Eingriffen. Nicht zuletzt ist sie auch eine Grundvoraussetzung für einwandfreies Arbeiten im Rahmen erhaltender und restaurativer Zahnbehandlungen.

Die heute zur Blutstillung erhältlichen Produkte und eingesetzten Techniken sind äußerst zahlreich. Sie können mechanischer, chemischer, thermischer oder chirurgischer Art sein, wie auch Kombinationen von diesen darstellen. Die Wahl der zur Anwendung kommenden Produkte oder Techniken ist dabei von der klinischen Situation, wie von der Lokalisation, dem Ausmaß der Blutungen beziehungsweise vom Blutungsrisiko, sowie auch von der Präferenz des Behandlers abhängig (Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Jokstad 1999, Bublitz et al. 2000, Federici et al. 2000, Vezeau 2000, Donovan und Chee 2004, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008, Conrad und Holtan 2009, Tosches und Salvi 2009).

Blutungskomplikationen treten bei zahnärztlichen Eingriffen meist aufgrund lokaler Ursachen, wie bei Gefäßverletzungen oder wegen einer reaktiven Hyperämie nach ausklingender Lokalanästhesie mit einem Vasokonstriktor (zum Beispiel Adrenalin) auf. Besonders gefährdet sind dabei Patienten mit Veränderungen der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozytenfunktion oder auch des Fibrinolysesystems. Eine präoperative Erhebung der Anamnese ist daher erforderlich, um Risiken möglicher Blutungskomplikationen zu erkennen und angemessene Behandlungsmaßnahmen einleiten zu können (Harnisch 1973, Esser 1992, Tafazzoli-Lari 2002, Calatzis et al. 2003, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008).

Meist kann schon durch ein gewebeschonendes chirurgisches Vorgehen das Risiko von Blutungskomplikationen vermindert werden (Utz 1974, Scheer et al. 2007, Depprich 2007, Buch 2008). Anstelle einer plastischen Deckung mit Schleimhautlappen sollte zur weiteren Stabilisierung einer Operationswunde eine adaptierende Wundnaht gelegt werden, da neue Nachblutungsquellen

durch ausgedehnte Schleimhautmobilisationen zur plastischen Deckung entstehen können, und relativ hohe Nachblutungsraten von rund 23 bis zu 40 % besonders bei Patienten unter Antikoagulationsmedikation zu verzeichnen waren (Hirsh und Fuster 1994, Bublitz et al. 2000).

Da für Nachblutungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen nicht zuletzt auch mechanische Einflüsse, zum Beispiel durch Wangenweichteile oder die Zunge, neben den fibrinolytischen Aktivitäten in der Mundhöhle verantwortlich gemacht werden können, wird zu deren Vermeidung daher postoperativ, wie schon beschrieben, die Eingliederung von Verbandsplatten oder Interimsersätzen empfohlen. Darüber hinaus kann zur Unterstützung der lokalen Blutstillung – auch bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung – die Applikation lokaler Hämostyptika entscheidend beitragen. Dabei eignet sich oxidierte regenerierte Zellulose (zum Beispiel Tabotamp[®]) besonders für die erste Phase der Blutstillung beziehungsweise zur kurzfristigen Wundversorgung als Drucktamponade, da sie sich unter dem Einfluss des Speichels nach einem Tag bis auf Reste auflösen kann. Bewährt haben sich zudem Gelatineschwämme oder Kollagenpräparate, welche durch mechanische Kompression sowie durch lokale Förderung der Thrombozytenaggregation die Blutung stoppen; außerdem die Fibrinbildung stimulierenden Fibrinkleber und die gewebekleberbeschichteten Kollagenvliese, womit bei letzteren eine zusätzliche Auffüllung eröffneter Spongiosaräume, neben der Aktivierung der Gerinnungskaskade erreicht werden kann (Utz 1974, Schönberger 1977, Joos und Krekeler 1978, Keresztesi und Wutka 1979, Wepner 1979, Hanne und Schröder 1980, Schulte et al. 1986, Merten und Giesen 1989, Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Feller et al. 1997, Blinder et al. 1999, Suwannuraks et al. 1999, Bublitz et al. 2000, Federici et al. 2000, Vezeau 2000, Rothamel et al. 2006, Depprich 2007, Scheer et al. 2007, Buch 2008). Reichen im Falle von blutenden Knochenwunden mechanische Maßnahmen nicht aus, wie die spongiöse Verbolzung der blutenden Gefäße, so kann auch die Anwendung von Knochenwachs durch Ausfüllung der kleinen Knochenkanäle eine Blutstillung bewirken (Scheer et al. 2007, Buch 2008).

Als wirksam zur Hemmung der lokalen Fibrinolyse und damit auch zur Vermeidung von Blutungskomplikationen hat sich im Weiteren die postoperative lokale Applikation des Antifibrinolytikums Tranexamsäure in Form von Mundspülungen oder Aufbisstupfern erwiesen (Sindet-Pederson et al. 1989, Ramstrom et al. 1993, Bublitz et al. 2000). Bei der erstmals in der deutschsprachigen Literatur publizierten prospektiven Studie von Bublitz et al. (2000) wurden zur Ermittlung der hämostatischen Wirksamkeit von Tranexamsäure die Nachblutungshäufigkeiten nach oralchirurgischen Eingriffen von drei Patientengruppen verglichen, deren Wundversorgung unter Antikoagulationsmedikation einerseits nach primärem Wundverschluss ohne plastische Deckung entweder mittels Tranexamsäurelösung (Ugurol[®]) oder Kollagenvlies (Kollagen-resorb) und andererseits durch plastische Deckung der Alveolen erfolgte. Zu der mit Abstand höchsten Nachblutungsrate kam es dabei mit 40 % bei plastischer Deckung. Bei der Wundversorgung mit Kollagenvlies betrug sie dagegen 19 % und bei der Tranexamsäurebehandlung nur 6 % (Bublitz et al. 2000). Dies erhärtet die Ergebnisse der plazebokontrollierten Doppelstudien von Sindet-Pederson et al. (1989) und von Ramstrom et al. (1993), die eine entsprechende Effektivität der lokalen Tranexamsäureapplikation unter Fortführung der Antikoagulationsmedikation aufzeigten.

Wesentlich niedrigere Nachblutungsraten als nach plastischer Deckung der Wunden wurden ebenfalls bei einer Beschränkung auf Nähte und lokaler Wundversorgung mit einem Hämostyptikum (wie mit Gelatine- oder Kollageneinlagen, Fibrinkleber oder gewebeleberbeschichtetes Kollagenvlies) von verschiedenen anderen Autoren auch bei Beibehaltung der Antikoagulationsmedikation beschrieben (Joos und Krekeler 1978, Hanne und Schröder 1980, Schulte et al. 1986, Micheletti et al. 1992, Sevor und Meffert 1992, Hirsh und Fuster 1994, Feller et al. 1997, Gerhards und Wagner 1997, Suwannuraks et al. 1999). Überdies gibt es zunehmend Hinweise dafür, dass allein durch die Anwendung lokaler Hämostyptika (besonders bei Kombinationen aus Kollagenvlies und Fibrinkleber oder auch bei der alleinigen Anwendung von Fibrinkleber) eine adäquate Blutstillung auch bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung nach zahnärztlich- chirurgischen Eingriffen möglich ist (Wepner

1979, Wefers et al. 1981, Schulte et al. 1986, Blinder et al. 1999, Federici et al. 2000, Vezeau 2000). Durch die Verfügbarkeit der oben genannten Hämostyptika in den letzten Jahren hat sich so auch die zahnärztlich-chirurgische Behandlung von gerinnungsgestörten Patienten deutlich vereinfacht.

Eine Blutung der marginalen Gingiva zu stoppen, ist jedoch im Rahmen des Gewebemanagements besonders bei erhaltender und restaurativer Zahnbehandlungen auch heute noch nicht selten schwierig beziehungsweise entsprechende Maßnahmen nicht ohne weiteres durchführbar und zumeist nicht durch mechanische Kompression auszuschalten.

Im Handel sind heute zahlreiche sogenannte Gewebemanagement-Systeme für gingivale Retraktionsprozeduren und zur Blutstillung von leichten bis mäßig starken Blutungen erhältlich. So werden neben mechanischen Techniken, zum Beispiel Baumwollfäden zum Einlegen in den Zahnfleischsulkus, lokal koagulierend und / oder adstringierend (vorwiegend mit Aluminiumchlorid oder Eisensulfat) sowie auch vasokonstriktorisch (zum Beispiel mit Adrenalin [beziehungsweise Epinephrin]) wirkende Mittel in Form von Lösungen und Gelen oder auch in Pastenform zur Blutstillung / Retraktion angeboten, die als Zusatzmittel in Retraktionsfäden sowie in Kombination mit Retraktionsfäden oder auch allein eingesetzt werden können (Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Anforderungen, die an ein Blutstillungsmittel im Rahmen des Gewebemanagements bei erhaltenden und restaurativen Zahnbehandlungen oder bei zahnärztlichen Eingriffen zu stellen sind, wie schnelle Wirksamkeit und zuverlässige Blutungskontrolle sowie einfaches Handling ohne großen Zeitaufwand und risikofreier Einsatz, ohne dass es zu nachteiligen örtlichen sowie systemischen Auswirkungen beim Patienten kommt, werden jedoch insgesamt von kaum einem der bisher zur Verfügung stehenden Produkte erfüllt (Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Polat et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Als unzuverlässig wird die Blutungskontrolle vor allem mittels unbehandelter Baumwollfäden beurteilt (Pelzner et al. 1978, Firla 2005, Csillag et al. 2007); deshalb wird hierfür ihre Anwendung nicht mehr empfohlen.

Heute werden zur Hämostase und Retraktion von Gingivagewebe vorzugsweise imprägnierte Fäden mit koagulierend und / oder adstringierend oder vaso-konstriktorisch wirkenden Agenzien eingesetzt (Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Bennani et al. 2008).

Retraktionsfäden sind allerdings möglichst bald wieder aus dem Sulkus zu entfernen, um das Risiko einer irreversiblen Gewebeschädigung zu vermeiden (Lindhe et al. 1973). Aber schon die Applikation von unbehandelten Baumwollfäden in den gingivalen Sulkus kann eine Schädigung der Gewebe herbeiführen, wie es experimentelle Untersuchungen von Harrison (1961) und Ramadan et al. (1972) sowie eine neuere klinische Studie von Feng et al. (2006) aufgezeigt haben. Das Einlegen imprägnierter Fäden in den gingivalen Sulkus kann so aufgrund einer langen Applikationsdauer bedingt durch die Fäden selbst, der Azidität der zugesetzten Lösung, sowie zusätzlich durch die Anwendung von Lokalanästhetika oder anderen Medikamenten unerwünschte lokale (kumulative) Effekte zur Folge haben (Ramadan et al. 1972, Shaw et al. 1980, Benson et al. 1986, Land et al. 1996, O'Keefe et al. 2005, Akca et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007) oder auch zu systemischen Nebenwirkungen, vor allem bei Anwendung von Adrenalin (beziehungsweise Epinephrin), als Zusatzmittel führen (Harrison 1961, Loe und Silness 1963, Donovan et al. 1985, Meechan et al. 1994, Land et al. 1996, Felpel 1997, Hansen et al. 1999, Donovan und Chee 2004, Rosenstiel et al. 2006, Kuphasuk et al. 2007, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009). Dabei kann Adrenalin weitreichende Auswirkungen sowohl auf die Wundheilung als auch auf die Zellmembranfunktion, Metabolismus, Lunge, Herz-Kreislaufsystem haben.

Im Hinblick auf den Einsatz von Adrenalin als Zusatzmittel in Retraktionsfäden und dessen Resorption aus Retraktionsfäden sowie zu den systemischen Wirkungen von Adrenalin bestehen allerdings immer noch kontroverse Diskussio-

nen (Pelzner et al. 1978, Buchanan und Thayer 1982, Donovan et al. 1985, Kellam et al. 1992, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Kontraindikationen für den Einsatz von Adrenalin als Zusatzstoff stellen jedoch aufgrund der damit verbundenen Gefahr für kardiovaskuläre Veränderungen, wie die Erhöhung von Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie auch eine Hypersensibilität auf Adrenalin dar. Ob oder inwieweit auch eine Kontraindikation für adrenalinhaltige Retraktionsfäden oder Wattepellets auch bei Diabetes mellitus und Hyperthyreoidismus besteht, ist noch durch entsprechende wissenschaftliche Untersuchungen abzusichern. Darüber hinaus nicht zum Einsatz kommen sollte aber Adrenalin bei Patienten mit einem entzündeten oder durch die Präparation traumatisierten Sulkus, aufgrund dessen das Risiko einer hämodynamischen Veränderung stark erhöht ist. Keine hämodynamischen Veränderungen sind dagegen bei gesunden Patienten mit einem intakten und entzündungsfreien Parodont bei Anwendung einer niedrigprozentigen Adrenalinlösung (0,1 %ig) zu erwarten (Houston et al. 1970, Hatch et al. 1984, Donovan et al. 1985, Kellam et al. 1992, Meechan et al. 1994, Hansen et al. 1999, Donovan und Chee 2004, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009). Abgesehen davon ist in Erwägung zu ziehen, dass die hämostatische Wirkung von Adrenalin oder Epinephrin nur über eine zeitlich begrenzte Vasokonstriktion erfolgt. Ein zuverlässiger dauerhafter Verschluss von Gefäßschnittflächen durch intravasale Koagelbildung kann daher hiermit nicht erreicht werden, so dass es zu unerwünschten Nachblutungen gerade während entscheidenden Arbeiten kommen kann, wie zum Beispiel bei Abformungen (Firla 2004, 2005).

Als Alternative zu Adrenalin werden heute neben den vornehmlich adstringierend wirkenden Blutstillungsmitteln, wie gepufferte 20 bis 25 %ige Aluminiumchloridlösungen (zum Beispiel Racestypine[®], Hemogin-L[®], Gingi-Aid[®], Hemodettes[®], Styptin[®] oder Hemodent[®]), 25 %ige Aluminiumchlorid-Gele (wie ViscoStat clear[®]) oder 25 %ige Aluminiumsulfatlösungen (zum Beispiel Orbat sensitive[®]) und 25 %ige Aluminiumsulfat-Gele (zum Beispiel Gel Cord[®]), sowie den hämostatisch, koagulierend wirkenden Agenzien, wie 15 %ige Eisen-

sulfatlösungen (zum Beispiel Astringedent[®]) oder 20 %ige Eisensulfat-Gele (zum Beispiel Viscostat[®] oder Stat-Gel[®]), seit neuerer Zeit auch Blutstillungs-/Retraktionsmittel in Pastenform mit 15 % Aluminiumchlorid und Kaolin, wie Expasyl[®], empfohlen (Hansen et al. 1999, Blanchard 2000, Poss 2002, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Bennani et al. 2008, Wöstmann et al. 2008, Conrad und Holtan 2009, Wöstmann 2009). Im Gegensatz zu Epinephrin gibt es bei diesen Mitteln keine Hinweise auf systemische Nebeneffekte (Hatch et al. 1984, Weir und Williams 1984, Jokstad 1999, Firla 2004, 2005, Arx et al. 2006, Polat et al. 2007, Wöstmann et al. 2008). Nach „Informationen über zahnärztliche Arzneimittel“ der Bundeszahnärztekammer aus dem Jahre 2006 sollten jedoch Produkte, die zusätzlich Benzocain enthalten (wie Hemodent[®]) wegen möglicher allergischer Reaktionen nicht mehr verwendet werden.

Die durch Aluminiumsulfat bewirkte Hämostase beruht auf einem milden adstringierenden Effekt, wodurch durch eine schwache vasokonstriktorische Wirkung, einhergehend mit einer Ausfällung von Gewebeproteinen und einer Gewebekontraktion, der transkapilläre Fluss von Plasmaproteinen gehemmt und damit die Kapillarblutung gestoppt wird (Donovan et al. 1985, Jokstad 1999). Die allein auf die adstringierende Wirkung beruhende Blutstillung mittels Aluminiumsulfat kann aber nur, wie Firla (2005) anführt, eine labile oder nur von kurzer Dauer sein, Klinische Untersuchungen zeigten überdies, dass die Effektivität mit Aluminiumsulfat versehene Retraktionsfäden ebenso gut wie solche mit Adrenalin ist (Weir und Williams 1984, Jokstad 1999).

Die Applikation von 14 %iger Aluminiumchloridlösung (Hemodent[®]) getränkten Fäden in den gingivalen Sulkus ergab dagegen, wie die Untersuchungen von Weir und Williams (1984) zeigten, gegenüber den mit Adrenalin versehenen Fäden, nahezu eine Verdoppelung der blutstillenden Wirkung. Andererseits wird jedoch angegeben, dass der Wirkmechanismus von Aluminiumchlorid dem von Aluminiumsulfat ähnlich ist, also lediglich auf einen adstringierenden Effekt beruht, und aus diesem Grund auch bei Anwendung von Aluminiumchloridlösungen oder -Gelen keine stabile Hämostase erwartet werden kann (Firla 2004, 2005).

Eine vergleichsweise stark wirkende hämostatische Substanz, die sowohl koagulierend als auch adstringierend bei gleichzeitig guter Gewebefreundlichkeit wirkt, stellt Eisensulfat dar (Hansen et al. 1999, Jokstad 1999, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Rosenstiel et al. 2006, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009). Eisensulfat koaguliert jedoch Blut derart schnell, dass es mit dem aussickernden Blut weggeschwemmt und eine blutende Gewebeoberfläche zurückbleiben würde, wenn es nicht in direkten Kontakt mit dem Gewebe gebracht wird. Eine gute Hämostase von Eisensulfat enthaltenden Blutstillungsmitteln in Konzentrationen von 15 oder 20 % kann aber erzielt werden, wenn diese zunächst mittels Spezialkanüle mit einer bürstenähnlichen Spitze in den Sulkus einmassiert und dann ein mit Eisensulfatlösung oder -Gel bestückter Retraktionsfaden für ein bis drei Minuten in den Sulkus gelegt wird. Allerdings kann mit der kurzen Einwirkzeit der Fäden eine nur ungenügende laterale Gingivaverdrängung einhergehen. (Donovan und Chee 2004). Darüber hinaus sollen vom Gingivalgewebe bei einer Applikation von Fäden mit Eisensulfat, neben den empfohlenen Einwirkzeiten von ein bis drei Minuten, auch längere Einwirkzeiten von bis zu mehr als 20 Minuten ohne Gebeschädigungen toleriert werden (Benson et al.1986, Firla 2004, 2005), wobei die hierbei erzielte Gewebeverdrängung für mindestens 30 Minuten andauern soll, so dass ein erneutes Fadenlegen für multiple Abformungen nicht mehr nötig wäre (Benson et al. 1986). Die relativ besser tolerierte Einwirkzeit von Eisensulfat-Präparaten wird außerdem als weiterer Vorteil vor allem gegenüber Epinephrin und gepufferten Aluminiumchloridlösungen angesehen, deren tolerierte Einwirkzeit bei weniger als zehn Minuten liegt (Firla 2004, 2005). Eisensulfat-Präparate können allerdings die Weichgewebe sowie auch die Zähne bläulich bis schwarz verfärben, was für Tage anhalten kann (Benson et al.1986, Donovan und Chee 2004, Firla 2004, 2005, Bennani et al. 2008, Conrad und Holtan 2009).

Ein gravierenderer Nachteil kann sich, abgesehen von der Koagulumbildung vor allem bei Eisensulfat-Präparaten, aber auch bei herkömmlichen Aluminiumchlorid- und Aluminiumsulfat-Produkten im Zusammenhang mit der Anwendung von Retraktionsfäden ergeben. So kann das Koagulum neben der Abdichtung der Kapillaren auch zur Verklebung mit dem Faden führen. Wird der Faden wieder

entfernt, so kann das Koagulum mit abgerissen werden und die Blutung erneut beginnen, was sich besonders auch im Hinblick auf Abformungen als nachteilig erweist (Polat et al. 2007, Wöstmann 2009).

Bei vielen blutstillenden Mitteln (wiederum besonders bei solchen mit Eisensulfat sowie auch bei jenen mit Aluminiumchlorid) besteht außerdem das Problem, dass sie potenziell mit Polyetherabformmassen sowie additionsvernetzenden Silikonen interagieren, wodurch sie deren Katalysator unwirksam machen und so die Aushärtung der Abformmasse behindern (Wirz und Wöstmann 2002, Csempesz et al. 2003, Sabio et al. 2008, Wöstmann 2009).

Noch weit verbreitet zur lokalen Wundversorgung und Blutstillung sind verdünnte Wasserstoffperoxidlösungen in einer Konzentration von 3%. Nach den „Informationen über zahnärztliche Arzneimittel“ der Bundeszahnärztekammer aus dem Jahre 2006 soll hiermit ein ähnlicher hämostyptischer und zusätzlich abschwellender Effekt wie mit Aluminiumsalzen erreicht werden. Zudem soll das Aufschäumen der Lösung bei Kontakt mit der Wundfläche zur mechanischen Reinigung führen. Jedoch sei angemerkt, dass bislang vergleichende Untersuchungen zur Effizienz von Wasserstoffperoxidlösungen fehlen.

Darüber hinaus darf Wasserstoffperoxid nicht zu lange einwirken und nicht im Sulkus verbleiben, da zum Beispiel mit dem verbliebenen Wasserstoffperoxid Abformmaterialien reagieren und aufschäumen, wodurch keine exakte Darstellung der Präparationsgrenze mehr möglich ist (Wirz und Wöstmann 2002). Lange Einwirkzeiten und häufige Anwendungen von Wasserstoffperoxid in Konzentrationen von drei Prozent oder mehr können außerdem zu Epithelnekrosen führen, beziehungsweise cokarzinogene Auswirkungen haben (Schimming und Schmelzeisen 2002, „Informationen über zahnärztliche Arzneimittel“ der Bundeszahnärztekammer aus dem Jahre 2006).

Heute wird alternativ zu den herkömmlichen Methoden der Blutstillung und Gingivaretraktion auch Produkte in Pastenform, wie Expasyl[®], angeboten. So soll diese Paste durch adstringierende Wirkung mittels Aluminiumchlorid und zusätzlicher Kompression eine schnelle und zuverlässige Blutungskontrolle er-

möglichen und durch Absorption der Sulkusflüssigkeit durch die Kaolinkomponente eine Gingivaretraktion während ein bis zwei Minuten bewirken. Vorteil dieser Methode gegenüber der Fadentechnik ist, dass die Paste nach der Einwirkzeit entfernt, beziehungsweise mit Luft-Wasser-Spray ausgespült werden muss, so dass nach Abdrucknahme ein versehentliches Belassen des Retraktionsmittels im Sulkus somit praktisch ausgeschlossen ist (Blanchard 2000, Poss 2002). Bisherigen Ergebnissen zufolge zeigt Expasyl[®] gegenüber den herkömmlichen Blutstillungs- / Retraktionsmitteln eine vergleichsweise sehr hohe Effizienz (Arx et al. 2006, Wöstmann et al. 2008); allerdings merkt Wöstmann (2009) zu diesem Material an: „Das einzige, was bei dem Produkt stört, ist der extrem hohe Preis“.

Im Oktober des Jahres 2007 wurde zur lokalen Blutstillung von leichten bis mäßig starken Blutungen im Rahmen der täglichen zahnärztlichen Praxis ein neuartiges thixotrop eingestelltes Gel unter dem Namen Hemostasyl[®] eingeführt, mit dem an die Problematik der Blutstillung anders als die anderen Gewebemanagement-Systeme herangegangen wird. So zeichnet sich Hemostasyl[®] als hämostatischer Wundverband durch seine thixotropischen Eigenschaften und der daraus resultierenden einfachen Anwendung und einer sehr guten Haftung am behandelten Gewebe, ohne einen Druck auszuüben, sowie der damit verbundenen mechanischen Wirkungsweise aus. Die adstringierende Wirkung des darin enthaltenen Aluminiumchlorids verspricht außerdem eine zusätzliche Verstärkung der Blutstillung. Zudem kann Hemostasyl[®] direkt und präzise in den Mund mittels gebogener Applikationsspritzen aufgetragen werden. Ein weiterer Vorteil von Hemostasyl[®] besteht darin, dass es sich einfach durch Luft-/Wasserspray entfernen lässt und es zudem leicht anhand der türkisenen Farbe zu erkennen ist. Die Blutstillung soll außerdem in weniger als zwei Minuten oder sogar nach wenigen Sekunden eintreten, wonach die behandelte Stelle frei von jeglicher (Sicker-) Blutung sein soll. Die Behandlung (zum Beispiel die Abnahme eines Abdrucks, das Kleben von Inlays und anderes) kann dann sofort unter optimalen Bedingungen fortgesetzt werden. Die Behandlung ist fernerhin schmerzlos, besonders wenn Hemostasyl[®] auf

gesunden Parodont appliziert wird. Darüber hinaus ist Hemostasy[®] ein gut verträgliches Material, beziehungsweise führt nicht zu nachteiligen systemischen Nebeneffekten, wie es zum Beispiel bei epinephrinhaltigen Blutstillungsmitteln der Fall sein kann.

Um festzustellen, ob Hemostasy[®] mit dessen Applikation durch die Spritzenform statistisch gesicherte Vorteile gegenüber den bisherigen zur lokalen Blutstillung eingesetzten Produkten aufweist, wurden für die vorliegende Studie deutschlandweit Probepackungen mit Hemostasy[®] an 1.000 Zahnärzte, Oralchirurgen und Kieferorthopäden zusammen mit einer Gebrauchsanleitung und einem Fragebogen auf Fachmessen, durch den Fachhandel oder aufgrund von Berichten in Fachzeitschriften mit dem Hinweis eine Probe Hemostasy[®] anfordern zu können verteilt. Insgesamt nahmen 510 Behandler an der vorliegenden Studie teil. Hemostasy[®] wurde dabei 2.542-mal getestet, wobei es von weitaus mehr als die Hälfte der Teilnehmer vier- bis zehnmal zur Anwendung kam.

Die häufigsten zur Blutstillung eingesetzten Produkte bei den 510 Teilnehmern der vorliegenden Studie waren bis dahin ViscoStat[®], Astringedent[®] und Racestypine[®] (mit einem Anteil von rund 24 %, respektive 17 % und 15 %), gefolgt von Orbat[®], verdünnten H₂O₂-Lösungen und Expasy[®] (mit einem Anteil von jeweils 9 % respektive mit 8 %). Von nur 12 (rund 2 %) Teilnehmern wurde außerdem das epinephrinhaltige Surgident[®] angewandt. Nur selten (mit jeweils rund 1 % der Teilnehmer) kamen zur Blutstillung überdies Stat-Gel[®], Styptin[®] und die 22 %ige Aluminiumchloridlösung Mallebrin[®], die eigentlich zum Gurgeln von nicht bakteriellen Entzündungen des Mund- und Rachenraumes empfohlen wird, sowie (mit nur jeweils weniger als 1 % der Teilnehmer) Hemogin-I[®], Hemodettes[®] und Gingi-Aid[®] zur Anwendung.

Einsatzgebiete von Hemostasy[®] waren entsprechend den bisherigen (Vergleichs-) Produkten hauptsächlich Blutstillungen bei Abdrucknahmen und Komposit-Füllungen (mit rund 47 % respektive 39 % der Teilnehmer). Danach folgten mit großem Abstand Zahnpräparationen, die als Anwendungsgebiet von 10 % der Teilnehmer angegeben wurden. Relativ seltene Anwendungsgebiete waren zudem Zementierungen, temporäre Kronen, Brackets kleben, Retainer kleben sowie Amalgam- und Cerec[®]-Restaurationen.

Was die Bewertung von Hemostasyli® im Vergleich zu den bisherigen zur Blutstillung eingesetzten Produkten betrifft, so erhielt Hemostasyli® sowohl hinsichtlich der Blutstillung häufiger die Note 1 und 2 – das heißt die Bewertung keine und nur geringe Blutung – (mit insgesamt 87 % gegenüber 69 % oder mit jeweils 32 % respektive 55 % zu 20 % respektive 49 % der Teilnehmer) als auch in Bezug auf die Handhabung / Applikationseigenschaft von den Teilnehmern deutlich häufiger die Benotung „sehr gut“ und „gut“ (mit einem Anteil von 94 % gegenüber 55 %, beziehungsweise mit jeweils 59 % respektive 35 % zu 14 % respektive 41 %) und ebenso bezüglich des Zeitaufwandes bei den jeweiligen Behandlungen von einer deutlich größeren Zahl der Teilnehmer die beste Bewertung mit nur „gering“ (anteilig mit 76 % gegenüber nur 35 %).

Relativ häufig (von 26 % der Anwender) wurde andererseits die Blutstillung mit der Note 3 (mittlere Blutung) bei Anwendung eines der Vergleichsprodukte beurteilt, während diese Benotung bei der Blutstillung mittels Hemostasyli® nur von 10 % der Teilnehmer erfolgte. Starke oder unverminderte Blutungen sowie stärkere Blutungen (beziehungsweise Bewertungen mit der Note 4 bis 6) wurden sowohl bei Anwendung von Hemostasyli® als auch bei einem der Vergleichsprodukte vergleichsweise nur sehr selten angegeben.

Als „befriedigend“ wurde wiederum im Gegensatz zu Hemostasyli® recht häufig die Handhabung / Applikationseigenschaft bei den Vergleichsprodukten (mit 35 % gegenüber 5 % der Anwender) beurteilt. Die Bewertung „ausreichend“ erfolgte lediglich bei Vergleichsprodukten (mit einem Anteil von rund 8 %). Als „mangelhaft“ wurde die Handhabung / Applikationseigenschaft der Vergleichsprodukte außerdem von neun (rund 2 %) der Teilnehmer und die von Hemostasyli® nur von zwei (0,4 %) der Anwender angesehen.

Mehr als die Hälfte (55 %) der Anwender gaben überdies einen mittleren Zeitaufwand bei den Behandlungen mit einem der Vergleichsprodukte an, wohingegen dieser bei Hemostasyli® derart nur von 23 % der Anwender beurteilt wurde. Als „hoch“ erachteten außerdem 8 % der Behandler den Zeitaufwand bei einem der Vergleichsprodukte, während diese Angabe für Hemostasyli® wiederum mit einer deutlich niedrigeren Häufigkeit von rund 1 % erfolgte.

Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass sich die bessere Beurteilung für Hemostasy[®] gegenüber den Vergleichsprodukten als statistisch signifikant (mit jeweils $p < 0,001$) bei allen Fragestellungen erwies, welche die Blutstillung, die Handhabung / Applikationseigenschaft sowie auch den Zeitaufwand betrafen.

Bei der Frage, ob Hemostasy[®] insgesamt „besser“, „gleich“ oder „schlechter“ als die bisher zur Blutstillung verwandten Produkte ist, wählte ebenfalls die Mehrzahl der teilnehmenden Behandler für Hemostasy[®] die Bewertung „besser“.

Somit kann das Hemostasy[®]-Kit als eine Bereicherung für die zahnärztliche Praxis angesehen werden, wo eine effiziente Blutstillung bei leichten bis mittelstarken Blutungen gefordert ist. Durch die klar vorgegebenen Einsatzindikationen sowie durch seine einfache Anwendung ohne Beeinträchtigung für den Patienten ist somit ein weiterer deutlicher Schritt in Richtung Qualitätssicherung in der Zahnarztpraxis gegeben.

Eine abschließende Beurteilung des Blutstillungsmittels Hemostasy[®] ist jedoch derzeit nicht möglich. So sind zur Bestätigung der in der vorliegenden Untersuchung aufgezeigten Vorteile von Hemostasy[®] gegenüber anderen Hämostyptica noch weitere Untersuchungen durchzuführen beziehungsweise abzuwarten.

6 Zusammenfassung

Im Jahre 2007 wurde für den zahnärztlichen Bereich ein neues thixotrop eingestelltes und Aluminiumchlorid beinhaltendes Gel für alle leichten bis mittelstarken Blutungen mit dem Namen Hemostasyli[®] in Deutschland eingeführt, das anhand gebogener Applikationsspritzen außerdem eine direkte und präzise Applikation erlaubt. Um festzustellen, ob Hemostasyli[®] Vorteile gegenüber bisherigen zur Blutstillung eingesetzten Produkten aufweist, wurden deutschlandweit Probepackungen mit einem Fragebogen an etwa 1.000 potentielle Anwender verteilt, wie an Zahnärzte, Kieferorthopäden oder Oralchirurgen. Von diesen sandten 510 den Fragenbogen ausgefüllt per Fax, Email oder Post zurück, beziehungsweise nahmen an der vorliegenden Studie teil.

Das häufigste zur Blutstillung bisher eingesetzte Produkt der Teilnehmer war ViscoStat[®] (mit einer Häufigkeit von 23,7 %), gefolgt von Astringedent[®] und Racestypine[®] (mit 17,3 % respektive 15,3 % der Teilnehmer). Vergleichsweise häufig kamen außerdem die Produkte Orbat[®] sowie H₂O₂ und Expasyli[®] (mit jeweils 9,0 % respektive mit 8,0 % der Teilnehmer) zur Anwendung. Die Einsatzgebiete von Hemostasyli[®] entsprachen den bisher zur Blutstillung eingesetzten Produkten, die hauptsächlich Abdrucknahmen und Kompositfüllungen (insgesamt mit einer Häufigkeit von 86,3 % oder jeweils mit einer Häufigkeit von 47,1 % respektive 39,2 %) umfassten. Insgesamt wurde Hemostasyli[®] 2.542-mal getestet, wobei es von den meisten (69,4 %) der Teilnehmer vier- bis zehnmal zur Anwendung kam.

Hemostasyli[®] wurde im Vergleich zu den bisher angewandten Blutstillungsmitteln sowohl häufiger im Hinblick auf die Blutstillung mit der Note 1 und 2 – beziehungsweise mit keiner und nur geringer Blutung – (mit 86,9 % gegenüber 69,4 % der Teilnehmer) als auch in Bezug auf die Handhabung / Applikationseigenschaft von einer deutlich größeren Zahl der Anwender als „sehr gut“ und „gut“ (mit einer Häufigkeit von 91,4 % zu 54,5 %) sowie auch hinsichtlich des Zeitaufwandes von den meisten Anwendern als besser – beziehungsweise als nur „gering“ – (anteilmäßig mit 75,7 % gegenüber 34,7 %) bewertet. Mittels Mann-Whitney- oder Chi-Quadrat-Test konnte zudem aufgezeigt werden, dass

sich bei allen Fragestellungen die bessere Beurteilung für HemostasyI[®] gegenüber den Vergleichsprodukten als statistisch signifikant (mit jeweils $p < 0,001$) erwies, welche die Blutstillung, die Handhabung / Applikationseigenschaft sowie auch den Zeitaufwand betrafen. Auch bei der Frage, ob HemostasyI[®] insgesamt „besser“, „gleich“ oder „schlechter“ als die bisher zur Blutstillung verwandten Produkte ist, gab die Mehrzahl (mit einem Anteil von 59,8 %) der Teilnehmer die Bewertung „besser“ an.

7 Literatur

- Ackerknecht, E.H.:
Geschichte der Medizin. 4. durchges. Aufl. von Kurze Geschichte der Medizin.
Enke, Stuttgart 1979
- Akca, E.A., Yildirim, E., Dalkiz, M., Yavuzyilmaz, H., Beydemir, B.:
Effects of different retraction medicaments on gingival tissue.
Quintessence Int. 37: 53–59 (2006)
- Arx, T. von, Jensen, S.S., Hänni, S., Schenk, R.K.:
Haemostatic agents used in periradicular surgery: an experimental study of their
efficacy and tissue reactions.
Int. Endod. J. 39: 800–808 (2006)
- Balleisen, L., Gay, S., Marx, R., Kühn, K.:
Comparative investigation on the influence of human bovine collagen types I, II
and III on the aggregation of human platelets.
Klin. Wschr. 53: 903-905 (1975)
- Baharav, H., Laufer, B.Z, Langer, Y., Cardash, H. S.:
The effect of displacement time on the gingival crevice width.
Int. J. Prosthodont. 10: 248–253 (1997)
- Barthels, M., von Depka, M.:
Das Gerinnungskompendium. 1. Aufl..
Thieme, Stuttgart New York 2003
- Bauer, A.W., Mall, K.:
Hämostase, Thrombose und Embolie: Historische Konzepte zur Physiologie
und Pathologie der Blutgerinnung.
Hämostaseologie 15: 92-99 (1995)
- Beguin, S., Kumar, R.:
Thrombin, fibrin and platelets: a resonance loop in which Von Willebrand factor
is a necessary link.
Thromb. Haemost. 78: 590-594 (1997)
- Bennani, V., Schwass, D., Chandler, N.:
Gingival retraction techniques for implants versus teeth. Current status.
J. Am. Dent. Assoc. 139: 1354-1363 (2008)
- Benner, K.U., Bauer, F., Heuckmann, K.H., Haas, S.:
Plättchenreiches Plasma (PRP) in der Oralchirurgie – Funktion der Blut-
plättchen: ihre Kontrolle und Beeinflussung. Zahnheilkunde Management Kultur
19: 470-480 (2003)

Benson, B.W., Bomberg, T.J., Hatch, R.A., Hoffman, W.:
Tissue displacement methods in fixed prosthodontics.
J. Prosthet. Dent. 55: 175–181 (1986)

Bizzozero, J.:
Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung.
Arch. Pathol. Anat. 90: 261-332 und Tafel V (1882)

Blanchard, J.-P.:
A new method of gingival retraction for impression taking in fixed prosthesis.
Les Cahiers de Prothese 109: 7-14 (2000)

Blinder, D., Manor, Y., Martinowitz, U., Taicher, S., Hashomer, T.:
Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities.
Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 88: 137-140 (1999)

Boroviczény, K.G., Schipperges, H., Seidler, E. (Hrsg.):
Einführung in die Geschichte der Hämatologie.
Thieme, Stuttgart 1974

Bowles, W.H., Tardy, S.J., Vahadi, A.:
Evaluation of new gingival retraction agents.
J. Dent. Res. 70: 1447-1449 (1991)

Brücke, E.:
Über die Ursache der Gerinnung des Blutes.
Arch. Pathol. Anat. 12: 81-100 (1857)

Brunschwig, H.:
Dis ist das Buch der Cirurgia. Handtwirckung der wundartzney von hyeronimo brunschwig.
Straßburg 1497

Bublitz, R., Sommer, S., Weingart, D., Bäuerle, K., Both, A.:
Hämotypische Wundversorgung bei Marcumarpatienten. Kollagenvlies vs. Tranexamsäure.
Mund Kiefer GesichtsChir. 4: 240-244 (2000)

Buch, R.S.R.:
Medikamentös verursachte Blutgerinnungsstörungen.
Zahnarzt Wirtschaft Praxis 4: 48-52 (2008)

Buchanan, W.T., Thayer, K.E.:
Systemic effects of epinephrineimpregnated retraction cord in fixed partial denture prosthodontics.
J. Am. Dent. Assoc. 104: 482-484 (1982)

- Butenas, S., Mann, K.G.:
Blood coagulation.
Biochemistry (Mosc.) 67: 3-12 (2002)
- Calatzis, A., Heesen, M., Spannagl, M:
Point-of-care testing of hemostatic alterations in anaesthesia and intensive care.
Anaesthesist 52: 229–237 (2003)
- Carrel, A.:
La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères.
Lyon médical 98: 859 (1902)
- Conrad, H.J., Holtan, J.R.:
Internalized discoloration of dentin under porcelain crowns: A clinical report.
J. Prosthet. Dent. 101: 153-157 (2009)
- Coughlin, S.R., Vu, T.H., Hung, D.T., Wheaton, V.I.:
Characterization of a functional thrombin receptor.
J. Clin. Invest. 89: 351-355 (1992)
- Csempeš, F., Vag, J., Fazekas, A.:
In vitro kinetic study of absorbency of retraction cords.
J. Prosthet. Dent. 89: 45-49 (2003)
- Csillag, M., Nyiri, G., Vag, J., Fazekas, A.:
Dose-related effects of epinephrine on human gingival blood flow and crevicular fluid production used as a soaking solution for chemo-mechanical tissue retraction.
J. Prosthet. Dent. 97: 6–11 (2007)
- Dehen, M., Niderdellmann, H., Lachner, J.:
Zur Beurteilung der hämostyptischen Eigenschaft eines Kollagenpräparates.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 45: 400-402 (1990)
- Depprich, R.:
Zahnärztliche chirurgische Problemfälle vermeiden.
Zahnarzt Wirtschaft Praxis 4: 58-63 (2007)
- Donaldson, D.:
Gingival recession associated with temporary crowns.
J. Periodontol. 44: 691–696 (1973)
- Donaldson, D.:
The etiology of gingival recession associated with temporary crowns.
J. Periodontol. 45: 468–471 (1974)

Donné, A.:

De L'origine des globules de sang, de leur mode de formation et de leur fin.
CR Acad. Sci. Paris 14: 366 (1842)

Donovan, T.E., Chee, W.W.L.:

Current concepts in gingival displacement.
Dent. Clin. North. Am. 48: 433–444 (2004)

Donovan, T.E, Cho, G.C.:

Predictable aesthetics with metal-ceramic and all-ceramic crowns: the critical importance of soft-tissue management.
Periodontol. 2000. 27: 121–130 (2001)

Donovan, T.E., Gandara, B.K., Nemetz, H.:

Review and survey of medicaments used with gingival retraction cords.
J. Prosthet. Dent. 53: 525-531 (1985)

Eberth, J.C., Schimmelbusch, C.:

Experimentelle Untersuchungen über Thrombose.
Arch. Pathol. Anat. 103: 39-87 (1886)

Esmon, C.T., Ding W., Yasuhiro K., Gu, J.M., Ferrell, G., Regan, L.M., Stearns-Kurosawa, D.J., Kurosawa, S., Mather, T., Laszik, Z., Esmon, N.L.:

The Protein C Pathway: New Insights.
Thromb. Haemost. 78: 70-74 (1997)

Esser, E.:

Der internistische Risikopatient in der zahnärztlichen Praxis.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 47: 11-17 (1992)

Farndale, R.W., Siljander, P.R., Onley, D.J., Sundaresan, P., Knight, C.G., Barnes, M.J.:

Collagen-platelet interactions: recognition and signalling.
Biochem. Soc. Symp. 70: 81-94 (2003)

Federici, A.B., Sacco, R., Stabile, F., Carpenedo, M., Zingaro, E., Mannucci, P.M.:

Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases.
Haemophilia 6: 71-77 (2000)

Feller, K.U., Hlawitschka, R., Schimming, R., Eckelt, U.:

Therapiekonzept für Patienten unter Langzeitantikoagulationstherapie mit Phenprocoumon (eine retrospektive Studie).
Dtsch. Zahnärztl. Z. 52: 67-69 (1997)

Felpel, L.P.:

A review of pharmacotherapeutics for prosthetic dentistry. Part I.
J. Prosthet. Dent. 77: 285-92 (1997)

Feng, J., Aboyousef, H., Weiner, S., Singh, S., Jandinsky, J.:

The effect of gingival retraction procedures on periodontal indices and crevicular fluid cytokine levels: a pilot study.
J. Prosthodont. 15: 108–112 (2006)

Firla, M.:

Qualitätssicherung bei zahnärztlichen Behandlungen: Effiziente Blutstillung und gezielte Gingivaretraktion.
Dentalspiegel 8: 2-5 (2004)

Firla, M.:

Gewebemanagement – effizient und gewebeschonend (2): Die Blutungen mit System stillen.
Zahnarztwoche 43 (2005)

Gennaro, G.G. de, Landesman, H. M., Calhoun, J.E., Martinoff, J.T.:

A comparison of gingival inflammation related to retraction cords.
J. Prosthet. Dent. 47: 384–386 (1982)

Gerhards, F., Wagner, W.:

Zum Blutungsrisiko nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen unter fortgeführter Marcumarisierung.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 52: 53-56 (1997)

Gersdorff, H.:

Feldtbuch der wundartzney.
J. Schott, Straßburg 1517

Gurlt, E.J.:

Geschichte der Chirurgie und ihrer Ausübung. Volkschirurgie – Alterthum – Mittelalter – Renaissance. 1. Bd..
Hirschwald, Berlin 1898

Hammarsten, O.:

Über die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Faserstoffgerinnung.
Z. physiol. Chem. 22: 333 (1896)

Hanne, H., Schröder, F.:

Klinische Erfahrungen über die Versorgung von Extraktionswunden mit einem spezifischen, resorbierbaren Lokalhämostyptikum.
Zahnärztl. Welt Reform 89: 51-52, 55 (1980)

- Hansen, P.A, Tira, D.E., Barlow, J.:
Current methods of finishline exposure by practicing prosthodontists.
J. Prosthodont. 8: 163–170 (1999)
- Harnisch, H.:
Praxisnahe Blutstillung in der Zahnheilkunde.
Zahnärztl. Welt Reform 82: 124-126 (1973)
- Harrison, J.D.:
Effect of retraction materials on the gingival sulcus epithelium.
J. Prosthet. Dent. 11: 514–521 (1961)
- Hatch, C.L., Chernow, B., Terezalmy, B.T., Van Ness, M, Hall-Boyer, K.,
Lake, C.R.:
Plasma catecholamine and hemodynamic responses to the placement of
epinephrine-impregnated gingival retraction cords.
Oral Surg. 58: 540–544 (1984)
- Heineke, W.:
Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion. In: Billroth, Th.,
Lücke, G.A. (Hrsg.): Deutsche Chirurgie.
Enke, Stuttgart 1885
- Heinrich, D., Lasch, H.G.:
Hämostase und Intensivmedizin.
Hämostaseologie 5: 44 (1985)
- Heister, L.:
Chirurgie, In welcher alles, was zur Wund=Arznei gehöret (...) abgehandelt.
(1. Aufl. 1719).
Steins Wittib 1743
- Hindriks, G., Ijsseldijk, M.J., Sonnenberg, A., Sixma, J.J., Groot, P.G. de:
Platelet adhesion to laminin: role of Ca²⁺ Mg²⁺ ions, shear rate, and platelet
membrane glycoproteins.
Blood 79: 928-935 (1992)
- Hirsh, J., Fuster, V.:
Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants.
Circulation 89: 1469-1480 (1994)
- Hockin, M.F., Jones, K.C., Everse, S.J., Mann, K.G.:
A model for the stoichiometric regulation of blood coagulation.
J. Biol. Chem. 277: 18322-18333 (2002)

Höpfner, E.:

Ueber Gefäßnaht, Gefäßstransplantationen und Replantation von amputirten Extremitäten. Inaug.-Diss. der medicinischen Fakultät der Königl. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

L. Schumacher, Berlin 1903

Houston, J.B., Appleby, R.C., De Counter, L., Callaghan, N., Funk, D.C.:

Effect of r-epinephrine-impregnated cord on the cardiovascular system.

J. Prosthet. Dent. 24: 373-376 (1970)

Informationen über zahnärztliche Arzneimittel (2006). Hrsg. von der Bundeszahnärztekammer.

Internetadresse:

<http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/AKZ/IZA/0911Gesamtdokument.pdf>

Jackson, S.P., Nesbitt, W.S., Kulkarni, S.:

Signaling events underlying thrombus formation.

J. Thromb. Haemost. 1: 1602-1612 (2003)

Jokstad, A.:

Clinical trial of gingival retraction cords.

J. Prosthet. Dent. 81: 258-261 (1999)

Joos, U., Krekeler, G.:

Kollagenvlies als lokales Hämostyptikum bei gerinnungsgestörten Patienten.

Zahnärztl. Welt Reform 87: 810-812 (1978)

Keidel, W.-D.:

Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie.

Thieme, Stuttgart, 1985

Kellam, S.A, Smith, J.R., Scheffel, S.J.:

Epinephrine absorption from commercial gingival retraction cords in clinical patients.

J. Prosthet. Dent. 68: 761-765 (1992)

Keresztesi, K., Wutka, P.:

Neue Methode der Blutstillung nach Zahnextraktionen bei Blutgerinnungsstörungen.

Zahnärztl. Prax. 30: 52-58 (1979)

Kuphasuk, W., Harnirattisai, C., Senawongse, P., Tagami, J.:

Bond strengths of two adhesive systems to dentin contaminated with a hemostatic agent.

Oper. Dent. 32: 399-405 (2007)

Land, M.F., Couri, C.C., Johnston, W.M.:
Smear layer instability caused by hemostatic agents.
J. Prosthet. Dent. 76: 477-82 (1996)

Lindhe, J., Hamp, S.E., Loe, H.:
Experimental periodontitis in the beagle dog.
J. Periodontal. Res. 8: 1-10 (1973)

Loe, H., Silness, J.:
Tissue reactions to string packs used in fixed restorations.
J. Prosthet. Dent. 13: 318-323 (1963)

Löhr, G.W.:
Hämorrhagische Diathesen (und Hämotothrombophilien); 11.206-11.209. In:
Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. (Hrsg.): Innere Medizin in
Praxis und Klinik. In vier Bänden. 3. überarb. Aufl.. Band III Blut und blut-
bildende Organe, Immunologie, Infektionen, Physikalische Einwirkungen.
Thieme, Stuttgart New York 1985

Mann, K.G., Butenas, S., Brummel, K.:
The dynamics of thrombin formation.
Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 23: 17-25 (2003)

Marx, R.:
Hämorrhagische Diathesen (und Hämotothrombophilien); 11.177-11.189. In:
Hornbostel, H., Kaufmann, W., Siegenthaler, W. (Hrsg.): Innere Medizin in
Praxis und Klinik. In vier Bänden. 3. überarb. Aufl.. Band III Blut und blut-
bildende Organe, Immunologie, Infektionen, Physikalische Einwirkungen.
Thieme, Stuttgart New York 1985

Mason, R.G., Mohammed, S.F., Chuang, H.Y.K., Richardson, P.D.:
The adhesion of platelets to subendothelium, collagen and artificial surfaces.
Semin Thromb. Hemost. 3: 98-116 (1976)

Meechan, J.G, Jastak, J.T., Donaldson, D.:
The use of epinephrine in dentistry.
J. Can. Dent. Assoc. 60: 825-834 (1994)

Menzer, M., Haßfeld, S., Wallwiener, D., Mühlhng, J.:
Bipolare Spülpinzette. Erste Erfahrungen mit einer Neuentwicklung in der
Hochfrequenzchirurgie.
Mund Kiefer GesichtsChir. 4: 324-329 (2000)

Merten, H.A., Giesen, K.:
Die Anwendung von Fibrinkleber in der operativen Therapie der Kieferhöhle.
Dtsch. Z. Mund Kiefer GesichtsChir. 13: 230-233 (1989)

Micheletti, G., Onorato, I., Micheletti, L.:
Heterologous, lyophilized, non-denatured type-I collagen in dentistry.
Int. J. Tissue React. 14 (Supl.): 39-42 (1992)

Middeldorpf, A.Th.:
Die Galvanocaustik, ein Beitrag zur operativen Medicin.
J. Max & Comp., Breslau 1854

Morawitz, P.:
Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 79: 1-28, 215-233, 432-442 (1903/04)

Most, G.F.:
Encyklopädie der gesammten Volksmedicin, oder Lexikon der vorzüglichsten
und wirksamsten Haus- und Volksarzneimittel aller Länder. (Blutstillende Mittel).
Brockhaus, Leipzig 1843

Müller J:
Beobachtungen zur Analyse der Lymphe, des Blutes und des Chylus.
Poggendorfs Annalen 25: 537 (1832)

Nesbitt, W.S., Giuliano, S., Kulkarni, S., Dopheide, S.M., Harper, I.S., Jackson,
S.P.:
Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and throm-
bus growth.
J. Cell Biol. 160: 1151-1161 (2003)

Nivelstein, P.F., D'Alessio, P.A., Sixma, J.J.:
Fibronectin in platelet adhesion to human collagen types I and III. Use of non-
fibrillar and fibrillar collagen in flowing blood studies.
Arteriosclerosis 8: 200-206 (1988)

O'Keefe, K.L., Pinzon, L.M., Rivera, B., Powers, J.M.:
Bond strength of composite to astringent-contaminated dentin using self-etching
adhesives.
Am. J. Dent. 18: 168-72 (2005)

Obergfell, A., Walter, U., Preissner, K.T.:
Thromboseprophylaxe und Thrombolytika. In: Schmidt, H. (Hrsg.): Pharmako-
logie und Toxikologie. Für Studium und Praxis. 6. vollst. überarb. erw. Aufl..
Schattauer, Stuttgart New York 2007

Osten, W.:
Medikamentöse Therapie von Blutgerinnungsstörungen in der zahnärztlichen
Praxis.
Zahnärztl. Prax. 24: 294 (1973)

- Pawlinski, R., Pedersen, B., Erlich, J., Mackman, N.:
Role of tissue factor in haemostasis, thrombosis, angiogenesis and inflammation: lessons from low tissue factor mice.
Thromb. Haemost. 92: 444-450 (2004)
- Pelzner, R.B., Kempler, D., Stark, M.M., Lum, L.B, Nicholson, R.J, Soelberg, K.B.:
Human blood pressure and pulse rate response to racemicpinephrine retraction cord.
J. Prosthet. Dent. 39: 287–292 (1978)
- Petrides, P.E.:
Blut. In: Löffler, G., Petrides, P.E.: Biochemie und Pathobiochemie. Springer, Berlin Heidelberg New York 1998
- Pöttsch, B., Madlener, K.:
Gerinnungskonsil. 1. Aufl.. Thieme, Stuttgart New York 2002
- Polat, N.T., Ozdemir, A.K., Turgut, M.:
Effects of gingival retraction materials on gingival blood flow. Int. J. Prosthodont. 20: 57–62 (2007)
- Poss, S.:
An innovative tissue-retraction material. Compend. Contin. Educ. Dent. 23 (Suppl. 1): 13-17 (2002)
- Purmann, M.G.:
Fünff und zwanzig Sonder- und Wunderbare Schuß-wunden Curen. J.A. Kästner, Breslau 1687
- Ramadan, F.A.:
The linear effectiveness of dental tissue displacement materials (Master Thesis). St. Louis University Dental School, St. Louis 1968
- Ramadan, F.A., Sadeek, El-M., Hassanein, El-S.:
Histopathologic response of gingival tissues to Hemodent and aluminium chloride solutions as tissue displacement materials. Egypt Dent. J. 18: 337–352 (1972)
- Ramstrom, G., Sindet-Pedersen, S., Hall, G., Blomback, M., Alander, U.:
Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J. Oral Maxillofac. Surg. 51: 1211-1216 (1993)

Rosenstiel, S.F., Land, M.F., Fujimoto, J.:
Contemporary fixed prosthodontics. 4th ed.
Elsevier Mosby, St. Louis 2006

Rothamel, D., Schwarz, F., Stoldt, V., Herten, M., Kotthaus, C., Becker, J.:
In vitro-Testung der Thrombozytenaggregation an zahnärztlich verwendeten
kollagenen Hämostypika.
Mund Kiefer GesichtsChir. 10: 148-154 (2006)

Ruggeri, Z.M., Dent, J.A., Saldivar, E.:
Contribution of distinct adhesive interactions to platelet aggregation in flowing
blood.
Blood 94: 172-178 (1999)

Sabio, S., Franciscone, P.A., Mondelli, J.:
Effect of conventional and experimental gingival retraction solutions on the
tensile strength and inhibition of polymerization of four types of impression
materials.
J Appl Oral Sci 16, 280- (2008)

Sachs, L.:
Angewandte Statistik. Anwendung statistischer Methoden. 11. überarb. aktual.
Aufl..
Springer, Berlin Heidelberg New York 2004

Sabio, S., Franciscone, P.A., Mondelli, J.:
Effect of conventional and experimental gingival retraction solutions on the
tensile strength and inhibition of polymerization of four types of impression
materials.
J. Appl. Oral Sci. 16: 280-285 (2008)

Sachs, M.:
Die Methoden der Blutstillung in ihrer historischen Entwicklung.
Hämostaseologie 20: 83-89 (2000)

Sakariassen, K.S., Nievelstein, P.F., Coller, B.S., Sixma, J.J.:
The role of platelet membrane glycoproteins I band IIb-IIIa in platelet adherence
to human artery subendothelium.
Br. J. Haematol. 63: 681-691 (1986)

Savage, B., Almus-Jacobs, F., Ruggeri, Z.M.:
Specific synergy of multiple substrate-receptor interactions in platelet thrombus
formation under flow.
Cell 94: 657-666 (1998)

Savage, B., Cattaneo, M., Ruggeri, Z.M.:
Mechanisms of platelet aggregation.
Curr. Opin. Hematol. 8: 270-276 (2001)

Scheer, M., Neugebauer, J., Zöller, J.E.:
Blutstillung in der zahnärztlichen Chirurgie.
Zahnarzt Wirtschaft Praxis 4: 64-68 (2007)

Schimming, R., Schmelzeisen, R.:
Verletzungen der Mundschleimhaut - Diagnose und Therapie
Zahnärztl. Mitt. 22: 40 (2002)

Schmaier, A.H.:
Contact activation: a revision.
Thromb. Haemost. 78: 101-107 (1997)

Schmidt, A.:
Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen in den eiweissartigen thierischen Flüssigkeiten.
Matthiesen, Dorpat 1877

Schmidt, A.:
Zur Blutlehre.
Vogel, Leipzig 1892

Schönberger, A.:
Wundversorgung nach Zahnextraktion.
Stomatol. DDR 27: 320-325 (1977)

Schulte, A., Goos, U., Becker, R., Zimmermann, R.E.:
Ein neues trockenes Fibrinklebesystem zur Behandlung von Patienten mit hämorrhagischen Diathesen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen.
Dtsch. Zahnärztl. Z. 41: 428-430 (1986)

Schwalbe, E.:
Untersuchungen zur Blutgerinnung. Beiträge zur Chemie und Morphologie der Coagulation des Blutes.
Vieweg & Sohn, Braunschweig 1900

Sevor, J.J., Meffert, R.:
Placement of implants into fresh extraction sites using a resorbable collagen membrane: case reports.
Pract. Periodontics Aesthet. Dent. 4: 35-41 (1992)

Shattil, S.J., Newman, P.J.:
Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets.
Blood 104: 1606-1615 (2004)

Shaw, D.H., Krejci, R.F., Cohen, D.M.:
Retraction cords with aluminum chloride: effect on the gingiva.
Oper. Dent. 5: 138-141 (1980)

Sindet-Pedersen, S.:
Distribution of tranexamic acid to plasma and saliva after oral administration and mouth rinsing: a pharmacokinetic study.
J. Clin. Pharmakol. 12: 1005-1008 (1987)

Sindet-Pedersen, S.:
Hemostasis in oral surgery: the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding.
Dan. Med. Bull. 38: 427-443 (1991)

Sindet-Pedersen, S., Ramstrom, G., Bernvil, S., Blomback, M.:
Hemostatic effect of tranexamic mouthwash in anticoagulant treated patients undergoing oral surgery.
N. Engl. J. Med. 320: 840-843 (1989)

Solheim, E., Anfinsen, O.G., Holmsen, H., Sudmann, E.:
Effect of local hemostatics on platelet aggregation.
Eur. Surg. Res. 23: 45-50 (1991)

Suwannuraks, M., Chuansumrit, A., Sriudomporn, N.:
The use of fibrin glue as an operative sealant in dental extraction in bleeding disorder patients.
Haemophilia 5: 106-108 (1999)

Tafazzoli-Lari, A.:
Hämorrhagische Diathesen. In: Der Risikopatient in der zahnärztlichen Praxis. Inauguraldissertationsschrift, F. Medizin, Editor. 2002, Technische Universität München, München 2002

Thomas, L., Trobisch, H.:
Blutstillung. In: Thomas, L. (Hrsg.): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 3. überarb. erw. Aufl..
Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 1988

Tosches, N.A., Salvi, G.E.:
Methoden der gingivalen Retraktion. Eine Literaturübersicht.
Schweiz. Monatsschr. Zahnmed. 119: 121-129 (2009)

Utz, W.:
Blutung und Blutstillung. Vortrag der Fortbildungsveranstaltungen des BDZ in Salzburg und Meran.
Zahnärztl. Mitt. 64: 124-127 (1974)

Vezeau, P.J.:
Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets.
J. Oral Maxillofac. Surg. 58: (2000) 531-537

Virchow, R.:

Über den Faserstoff (1845). In: Virchow, R.: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. 2. unveränd. Aufl..
Grote'sche Buchhandlung (C. Müller), Hamm 1862

Virchow, R.:

Infection und Metastase. In: Virchow, R.: Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. 4. neu bearb. und stark vermehrte Aufl..
Hirschwald, Berlin 1871

Virchow, R.:

Thrombose und Embolie (1846-1856). Klassiker der Medizin 7-8. Eingeleitet von Rudolf Beneke.
Sudhoff, Leipzig 1910

Weber, A.A., Hohlfeld, T, Schrör, K.:

Pharmakologie der Blutgerinnung 2006.
Biospektrum 12: 35-38 (2006)

Wefers, H., Körbner, I., Arends, P., Sutor, H.:

Zahnärztlich-chirurgische Eingriffe bei Hämophilie, v. Willebrand-Jürgens-Syndrom und Thrombozytenfunktionsstörung unter Verwendung von Fibrinkleber und DDAVP.
Dtsch. Z. Mund Kiefer Gesichtschir. 5: 311-317 (1981)

Weir, D.J., Williams, B.H.:

Clinical effectiveness of mechanical-chemical tissue displacement methods.
J. Prosthet. Dent. 51: 326–329 (1984)

Weiss, C.H., Jelkmann, W.:

Funktionen des Blutes. In: Schmidt, R., Thews, G.: Physiologie des Menschen.
Springer, Berlin Heidelberg 1995

Wepner, F.:

Lokale Blutstillung im Kiefer-Gesichtsbereich mit Hilfe des Fibrinklebesystems.
Österr. Z. Stomatol. 76: 70-73 (1979)

Wilner, G.D., Nossel, H.L., LeRoy, E.C.:

Activation of Hageman factor by collagen.
J. Clin. Invest. 47: 2608-2615 (1968)

Wirz, J., Wöstmann, B.:

Die Präzisionsabformung. Ein Leitfaden für Theorie und Praxis. 2. Aufl.
Firma 3M Espe (Hrsg.) 2002

Wöstmann, B., Rehmann, P., Trost, D., Balkenhol, M.:
Effect of different retraction and impression techniques on the marginal fit of
crowns.
J. Dent. 36: 508-512 (2008)

Wöstmann, B.:
Die Abformung: Tipps zur Standardisierung (Interview).
Dtsch. Zahnärztl. Z. 64: 142-146 (2009)

Woycheshin, F.F.:
An evaluation of drugs used for gingival retraction procedures.
J. Prosthet. Dent. 14: 769-776 (1964)

8 Anhang

Nachfolgend der vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) erstellte Fragebogen zur Anwendung von Hemostasyl®.

Ihre Meinung ist uns wichtig. Bitte vergleichen Sie Ihr altes Produkt zur Blutstillung mit dem neuen Hemostasyl bei einer von Ihnen ausgewählten Behandlung

1.) Welches Produkt zur Blutstillung benutzen Sie überwiegend in Ihrer Praxis?

(bitte nur eine Antwort)

- | | | | |
|------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|
| Astringedent | <input type="checkbox"/> | Viscostat 20% | <input type="checkbox"/> |
| Styptin 20% | <input type="checkbox"/> | Stat-Gel | <input type="checkbox"/> |
| Hemodettes | <input type="checkbox"/> | Hemogin L 25% | <input type="checkbox"/> |
| Racestyptine 25% | <input type="checkbox"/> | Gingi Aid 25% | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges: | _____ | | |

2.) Für welche Behandlung haben Sie Hemostasyl vergleichend angewendet?

(bitte nur eine Antwort)

- | | | | |
|------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| Komposite-Füllungen | <input type="checkbox"/> | Zahnpräparation | <input type="checkbox"/> |
| Abdruckname | <input type="checkbox"/> | Amalgam-Restauration | <input type="checkbox"/> |
| Temporäre Kronen und Brücken | <input type="checkbox"/> | Wurzelspitzenresektion | <input type="checkbox"/> |
| Zahnsteinentfernung | <input type="checkbox"/> | Zementierung | <input type="checkbox"/> |
| Sonstiges: | _____ | | |

3.) Wie viele Anwendungen haben Sie mit Hemostasyl getätigt?

(eine Antwort möglich)

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| weniger als 3 Anwendungen | <input type="checkbox"/> |
| 4-10 Anwendungen | <input type="checkbox"/> |
| 11-20 Anwendungen | <input type="checkbox"/> |
| mehr als 20 Anwendungen | <input type="checkbox"/> |

4.) Bitte bewerten Sie die Blutstillung bei der oben gewählten Behandlungsart!

(jeweils eine Antwort)

von Hemostasyl:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Note 1 = keine Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 2 = geringe Sickerblutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 3 = mittlere Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 4 = starke Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 5 = unverminderte Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 6 = stärkere Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Weiß nicht | <input type="checkbox"/> |

vom in Frage 1 genannten Produkt:

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| Note 1 = keine Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 2 = geringe Sickerblutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 3 = mittlere Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 4 = starke Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 5 = unverminderte Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Note 6 = stärkere Blutung | <input type="checkbox"/> |
| Weiß nicht | <input type="checkbox"/> |

5.) Wie bewerten Sie Handling /Applikationseigenschaft bei der oben gewählten Behandlungsart!

(jeweils eine Antwort)

von Hemostasyl:

- Note 1= sehr gut in Handling/Applikation
 Note 2= gut in Handling/Applikation
 Note 3= befriedigend in Handling/Applikation
 Note 4= ausreichend in Handling/Applikation
 Note 5= mangelhaft in Handling/Applikation
 Note 6= ungenügend in Handling/Applikation
 Weiß nicht

vom in Frage 1 genannten Produkt:

- Note 1= sehr gut in Handling/Applikation
 Note 2= gut in Handling/Applikation
 Note 3= befriedigend in Handling/Applikation
 Note 4= ausreichend in Handling/Applikation
 Note 5= mangelhaft in Handling/Applikation
 Note 6= ungenügend Handling/Applikation
 Weiß nicht

6.) Wie bewerten Sie den Zeitaufwand bei der oben gewählten Behandlungsart?

(jeweils eine Antwort)

von Hemostasyl:

- geringer Zeitaufwand
 mittlerer Zeitaufwand
 hoher Zeitaufwand
 weiß nicht

vom in Frage 1 genannten Produkt:

- geringer Zeitaufwand
 mittlerer Zeitaufwand
 hoher Zeitaufwand
 weiß nicht

7.) Ist Hemostasyl insgesamt besser oder schlechter als das von Ihnen in Frage 1 genanntem Produkt?

(bitte nur eine Antwort)

- besser gleich schlechter weiß nicht

Danke für Ihre Mithilfe!

Déclaration CE de Conformité EC Declaration of Conformity

Nom du fabricant : PRODUITS DENTAIRE PIERRE ROLLAND
Manufacturer's Name :

Adresse du fabricant : Zone Industrielle du Phare – 17 avenue Gustave Eiffel
Manufacturer's address : 33 708 MERIGNAC – France

Nom du dispositif médical/ Name of the medical device: **HEMOSTASYL Coffret**

Coffret constitué de/Kit including :	classe/class
- HEMOSTASYL Pansement hémostatique par action mécanique(2x 2g)/ haemostatic dressing with mechanical action (2x 2g)	IIa
- HEMOSTASYL Canules d'application (x40)/ Cannulas for application (x 40)	I

Domaines d'utilisation : *Pansement hémostatique*
Fields covered : Haemostatic dressing

Systèmes d'Assurance Qualité : ISO 13 485
Quality System : Directive 93/42 EEC – Annex 2

Organisme Notifié : SGS – Yarsley – U.K.
Notified Body :

N° de Certificat AQ : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.01 (french)**
Certificat n° : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.00 (english)**
Directive 93/42 CEE - Annex II N°**GB97/10387.01 (french)**
Directive 93/42 EEC - Annex II N°**GB97/10387.00 (english)**

Nous, soussignés, assurons et déclarons que le Dispositif Médical défini ci-dessus est conforme à la Directive n° 93/42/CEE et satisfait aux dispositions du décret qui lui sont applicables : il remplit de ce fait les Exigences Essentielles de l'Annexe I. (* : et plus particulièrement au Code de la Santé Publique (5^{ème} partie, livre II, titre 1^{er})).*

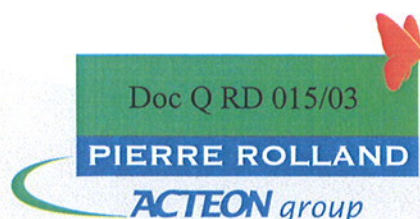
We, the undersigned, certify and declare that the Medical Device specified above is in conformity with the Directive n° 93/42/EEC and answer to the applicable provisions of the decree ; it hereby complies with the Essential Requirements of Annex I.

Date de première émission/First emission date: 10/10/06

Date : 19/06/2007

Président

Mr G. PIERSON



Déclaration CE de Conformité EC Declaration of Conformity

Nom du fabricant : PRODUITS DENTAIRES PIERRE ROLLAND
Manufacturer's Name :

Adresse du fabricant : Zone Industrielle du Phare – 17 avenue Gustave Eiffel
Manufacturer's address : 33 708 MERIGNAC – France

Nom du dispositif médical/ Name of the medical device: **HEMOSTASYL One**

Coffret constitué de/ Kit including :	classe/class
- HEMOSTASYL Pansement hémostatique par action mécanique(1x 2g)/ haemostatic dressing with mechanical action (1x 2g)	IIa
- HEMOSTASYL Canules d'application (x20)/ Cannulas for application (x 20)	I

Domaines d'utilisation : *Pansement hémostatique*
Fields covered : Haemostatic dressing

Systèmes d'Assurance Qualité : ISO 13 485
Quality System : Directive 93/42 EEC – Annex 2

Organisme Notifié : SGS – Yarsley – U.K.
Notified Body :

N° de Certificat AQ : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.01 (french)**
Certificat n° : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.00 (english)**
Directive 93/42 CEE - Annex II N°**GB97/10387.01 (french)**
Directive 93/42 EEC - Annex II N°**GB97/10387.00 (english)**

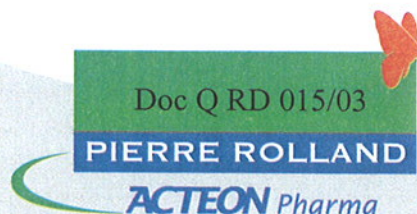
Nous, soussignés, assurons et déclarons que le Dispositif Médical défini ci-dessus est conforme à la Directive n° 93/42/CEE et satisfait aux dispositions du décret qui lui sont applicables : il remplit de ce fait les Exigences Essentielles de l'Annexe I.
(* : et plus particulièrement au Code de la Santé Publique (5^{ème} partie, livre II, titre 1^{er})).*

We, the undersigned, certify and declare that the Medical Device specified above is in conformity with the Directive n° 93/42/EEC and answer to the applicable provisions of the decree ; it hereby complies with the Essential Requirements of Annex I.

Date de première émission/First emission date: 05/06/2008

Président

Mr G. PIERSON



Déclaration CE de Conformité **EC Declaration of Conformity**

Nom du fabricant : PRODUITS DENTAIRES PIERRE ROLLAND
Manufacturer's Name :

Adresse du fabricant : Zone Industrielle du Phare – 17 avenue Gustave Eiffel
Manufacturer's address : 33 708 MERIGNAC – France

Nom du dispositif médical : **HEMOSTASYL**
Name of the medical device :

Domaines d'utilisation : *Pansement hémostatique par action mécanique*
Fields covered : Haemostatic dressing with mechanical action

Classe du Produit : IIa
Device Class :

Systèmes d'Assurance Qualité : ISO 13 485
Quality System : Directive 93/42 EEC – Annex 2

Organisme Notifié : SGS – Yarsley – U.K.
Notified Body :

N° de Certificat AQ : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.01 (french)**
Certificat n° : ISO 13 485 N° **GB97 / 10386.00 (english)**
Directive 93/42 CEE - Annex II N°**GB97/10387.01 (french)**
Directive 93/42 EEC - Annex II N°**GB97/10387.00 (english)**

Nous, soussignés, assurons et déclarons que le Dispositif Médical défini ci-dessus est conforme à la Directive n° 93/42/CEE et satisfait aux dispositions du décret qui lui sont applicables : il remplit de ce fait les Exigences Essentielles de l'Annexe I. (* : et plus particulièrement au Code de la Santé Publique (5^{ème} partie, livre II, titre 1^{er})).*

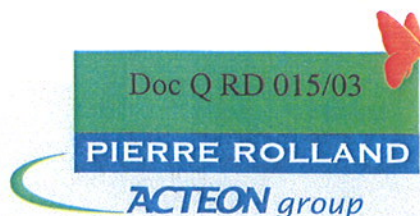
We, the undersigned, certify and declare that the Medical Device specified above is in conformity with the Directive n° 93/42/EEC and answer to the applicable provisions of the decree ; it hereby complies with the Essential Requirements of Annex I.

Date de première émission/First emission date: 10/10/06

Date : 19/06/2007

Président

Mr G. PIERSON



Déclaration CE de Conformité EC Declaration of Conformity

Nom du fabricant : PRODUITS DENTAIRES PIERRE ROLLAND
Manufacturer's Name :

Adresse du fabricant : Zone Industrielle du Phare – 17 avenue Gustave Eiffel
Manufacturer's address : 33 708 MERIGNAC – France

Nom du dispositif médical : HEMOSTASYL Canules d'application
Name of the medical device :

Domaines d'utilisation : Accessoires
Fields covered : Accessories

Classe du Produit : I
Device Class :

Systèmes d'Assurance Qualité : ISO 13 485
Quality System : Directive 93/42 EEC – Annex VII

Organisme Notifié : SGS – Yarsley – U.K.
Notified Body :

N° de Certificat AQ : ISO 13 485 N° GB97 / 10386.01 (french)
Certificat n° : ISO 13 485 N° GB97 / 10386.00 (english)

Nous, soussignés, assurons et déclarons que le Dispositif Médical défini ci-dessus est conforme à la Directive n° 93/42/CEE et satisfait aux dispositions du décret qui lui sont applicables : il remplit de ce fait les Exigences Essentielles de l'Annexe I. (* : et plus particulièrement au Code de la Santé Publique (5^{ème} partie, livre II, titre 1^{er})).*

We, the undersigned, certify and declare that the Medical Device specified above is in conformity with the Directive n° 93/42/EEC and answer to the applicable provisions of the decree ; it hereby complies with the Essential Requirements of Annex I.

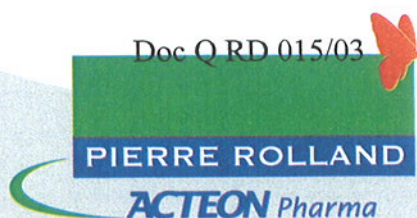
Date de première émission/First emission date: 10/10/06

Date : 22/04/08

Président

Mr G. PIERSON

Doc Q RD 015/03



Erklärung

„Ich, Sven Schomaker-Massing, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**Vergleichende Untersuchung zur Anwendung
von lokal wirksamen Hämostyptica
in der zahnärztlichen Praxis
im Bereich der konservativen und prothetischen
Behandlungsspektren**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum:

Hamburg, den 17.07.2011

Unterschrift:

Sven Schomaker-Massing

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.