

**Aus der Abteilung Anästhesiologie und Spezielle Schmerzmedizin
(Prof. Dr. med. M. Winterhalter)
des Klinikums Bremen - Mitte**

**Anwendungsbeobachtung der ROTEM© - Thrombelastographie in Bezug auf den
postoperativen Transfusionsbedarf bei kardiochirurgischen Operationen mit
intraoperativem Anschluss an eine Herz – Lungen - Maschine**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg – August – Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christiane Freiin von Saß

aus

Gera

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent / in: Prof. Dr. Michael Winterhalter

Ko-Referent / in: PD Dr. Joachim Riggert

Drittreferent / in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 20. April 2017

1. Einleitung	Seite
1.1 Transfusionsverhalten in der Kardiochirurgie	1
1.2 Die Rolle der Thrombelastometrie in der Transfusionsmedizin	1
1.3 Physiologie der Gerinnung	3
1.4 Gerinnung unter Herz-Lungen-Maschine (HLM)	3
1.5 Messung der Heparinwirkung unter HLM	4
1.6 Studienendpunkte	5
2. Material und Methoden	6
2.1 Studiendesign	6
2.2 Narkoseführung	7
2.3 Datenerhebung beim Probanden	7
2.4 ROTEM®	8
2.5 ROTEM®-System mit Zubehör, Stempel und Küvetten	8
2.6 Messprinzip	9
2.7 Verwendete Reagenzien	9
2.7.1 starTEM®	10
2.7.2 EXTEM®	10
2.7.3 INTEM®	10
2.7.4 FIBTEM®	10
2.7.5 HEPTEM®	10
2.8 Messdurchführung	11
2.9 Aufgenommene Testparameter	12
2.9.1 Clotting Time (CT, in [s])	12
2.9.2 Clot Formation Time (CFT, in [s])	12
2.9.3 Alpha Winkel (α , in [°])	13
2.9.4 Maximum Clot Firmness (MCF, in [mm])	13
2.10 Auswertung der Kurven und fehlerhafte Messungen	13
2.11 Methode zur Datenauswertung, statistische Prüfung und Datenverarbeitung	13
3. Darstellung der eigenen Untersuchungen	15
3.1 Allgemeine statistische Auswertungen des Patientenkollektivs und der Operationen	15
3.2 Verbrauch der Blutprodukte	16
3.3 Entwicklungen der Variablen zu den Messzeitpunkten	16
3.3.1 Änderung der Gerinnungsparameter zu den einzelnen MZP	16
3.3.1.1 Änderungen des Quick-Wertes zu den MZP	16
3.3.1.2 Änderungen der PTT zu den MZP	17
3.3.1.3 Änderungen der Thrombinzeit zu den MZP	17
3.3.1.4 Änderungen des Fibrinogenspiegels zu den MZP	17
3.3.1.5 Änderungen der Thrombozytenzahl zu den MZP	18
3.3.1.6. Änderungen der ACT zu den MZP	18
3.3.2 Blutgasanalysen	18

3.4 ROTEM©-Messergebnisse zu den MZP 1, 2 und 3	19
3.4.1 EXTEM©	19
3.4.1.1 EXTEM© CT	19
3.4.1.2 EXTEM© α	20
3.4.1.3 EXTEM© CFT	20
3.4.1.4 EXTEM© MCF	20
3.4.2 INTEM©	20
3.4.2.1 INTEM© CT	20
3.4.2.2 INTEM© α	21
3.4.2.3 INTEM© CFT	21
3.4.2.4 INTEM© MCF	21
3.4.3 FIBTEM©	21
3.4.3.1 FIBTEM© CT	21
3.4.3.2 FIBTEM© α	22
3.4.3.3 FIBTEM© CFT	22
3.4.3.4 FIBTEM© MCF	22
3.4.4 HEPTEM©	22
3.4.4.1 HEPTEM© CT	22
3.4.4.2 HEPTEM© α	23
3.4.4.3 HEPTEM© CFT	23
3.4.4.4 HEPTEM© MCF	23
3.5 Korrelationen der ROTEM©-Messwerte miteinander	23
3.5.1 Lineare Korrelationen zwischen den MZP1 und 2	24
3.5.2 Lineare Korrelationen zwischen den MZP1 und 3	24
3.5.3 Lineare Korrelationen zwischen den MZP2 und 3	24
3.6 Signifikante Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	25
3.6.1 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von EKs	25
3.6.2 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von FFPs	26
3.6.3 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TKs	27
3.6.4 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von PPSB	28
3.6.5 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Fibrinogen	28
3.6.6 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Fibrogammin	29
3.6.7 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Haemate	31
3.7 Signifikante Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	32
3.7.1 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch	32
3.7.2 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP2 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch	32

3.7.3 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP3 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch	33
3.8 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Analyse und des Basis- und Gerinnungslabors	33
3.8.1 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	33
3.8.2 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP2 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	34
3.8.3 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP3 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	34
3.8.4 Prädiktiver Aspekt des Basisgerinnungslabors zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	34
3.8.5 Prädiktiver Aspekt der Kombination von ROTEM©-Werten und Basisgerinnungslabor auf den postoperativen Transfusionsbedarf	35
3.9 Korrelationen der ROTEM©-Messwerte mit dem Basisgerinnungslabor zu den Messzeitpunkten eins und drei	36
3.9.1 CT und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei	36
3.9.2 CFT und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei	36
3.9.3 MCF und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei	36
3.10 Lineare Regressionen der ROTEM©-Werte im Vergleich mit dem Basisgerinnungslabor	37
3.10.1 Lineare Regressionsanalyse Fibrinogen - FIBTEM© MCF	37
3.10.2 Lineare Regressionsanalyse Quick - EXTEM© MCF	39
3.10.3 Lineare Regressionsanalyse aPTT - INTEM© CFT/HEPTEM© CFT	39
3.10.4 Lineare Regressionsanalyse Thrombozytenzahl - INTEM© MCF	40
3.11 Zusammenhang zwischen HEPTEM© und INTEM© zu den Messzeitpunkten	41
3.11.1 Vergleich INTEM© und HEPTEM©	41
3.11.2 Lineare Korrelation von HEPTEM© zu MZP2 und INTEM© zu Messzeitpunkt 3	41
3.11.3 Lineare Regressionsanalysen	42
3.11.3.1 Lineare Regressionsanalyse HEPTEM©MCF/INTEM©MCF	42
3.11.3.2 Lineare Regressionsanalyse HEPTEM© CFT/INTEM© CFT	42
3.12 Zusammenhang ACT und Ratio INTEM© CT/HEPTEM© CT	42
4. Beobachtung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur	43
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	65
7. Anhang	
7.1 Tabellenverzeichnis	72
7.2 Formelverzeichnis	74
7.3 Abkürzungsverzeichnis	75

1. Einleitung

1.1 Transfusionsverhalten in der Kardiochirurgie

Eine gefürchtete Komplikation von Operationen unter Beteiligung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist die perioperative Blutung. Das Gerinnungsmanagement wird von der jeweiligen Situation und auch Erfahrung des transfundierenden Arztes leitlinienkonform abhängig gemacht. Somit resultiert für kardiochirurgische Eingriffe eine breite Variabilität bezüglich des Transfusionsverhaltens.

In einer 1998 durchgeführten Analyse einer Niedrigrisikogruppe von mehr als 700 Patienten, die sich einer elektiven ACVB-Operation unterzogen, ergab sich an 24 Zentren eine Variabilität von 17-92% bei der Gabe von Blutprodukten. Der Median der gegebenen Produkte betrug 0-4. Die Institution, in der die Operationen durchgeführt wurden, ist mittels Multivariationsanalyse als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurden – trotz gültiger Leitlinien (Stover et al. 1998).

Bedenkt man die transfusionsassoziierten Gefahren, ist diese große Variabilität in den Transfusionsgewohnheiten auffällig. Engoren et al. wiesen bei transfundierten Patienten eine bis zu 70% erhöhte Langzeit-Mortalität aus, vor allem beim Vorhandensein weiterer Faktoren wie NYHA-Klassifikation IV, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung und hohes Alter (Engoren et al. 2002). Es kann zu Transfusionszwischenfällen kommen oder zu Unverträglichkeitsreaktionen wie einem sekundären ARDS sowie zur Übertragung von viralen, möglicherweise auch Prionen - Erkrankungen (Rao et al. 2004; Spiess et al. 2004; Brown et al. 1998; Glynn 2000; Schreiber et al. 1996; Seeff et al. 2001; Blumberg und Heal 1998; Dean 2005). Weiterhin zu bedenken sind neben finanziellen Aspekten auch die generelle Ressourcen-Knappheit von Blutprodukten.

Eine Risikostratifizierung bezüglich der benötigten Blutprodukte wurde durch Hardy et al. vor 20 Jahren retrospektiv an 1480 Patienten untersucht. Der Verbrauch von Blutprodukten wurde in verschiedene Gruppen aufgeschlüsselt [Erstoperation versus Reoperation; ACVB; Klappenoperation; kombinierter Eingriff (Hardy et al. 1991)]. Im Ergebnis wurden bei kombinierten Eingriffen intraoperativ höchst signifikant ($p=0,001$) mehr EKs transfundiert als bei einfachen Eingriffen, auch wurden bei Reoperationen hoch ($p=0,01$) bis höchst signifikant ($p<0,001$) mehr Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert (abhängig vom Eingriff).

Die Transfusionsstrategie und die Bereitstellung der Blutprodukte können somit an die Art der Operation angepasst werden. Eine Massenblutung, die auch bei Operationen mit vermeintlich niedrigem Blutungsrisiko auftreten kann, wird aber außer Acht gelassen.

1.2 Die Rolle der Thrombelastometrie in der Transfusionsmedizin

1948 postulierte Hartert erstmals das Prinzip der Thrombelastographie (TEG) als neues Untersuchungsverfahren der Blutgerinnung (Hartert 1948). Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, in denen Point of Care (POC)-gestützte Transfusionsalgorithmen getestet

wurden, wie die Bedside-Bestimmung der aPTT, PT, Thrombozytenzahl und –funktion und der plasmatischen Gerinnung (Despotis et al. 1997; Avidan et al. 2004; Shore-Lesserson et al. 1999; Rahe-Meyer et al. 2009c; Weber et al. 2012).

1995 untersuchten Spiess et al. die Unterschiede in den Transfusionsraten eines Thrombelastographie-gesteuerten Gerinnungsmanagements mit denen eines Routinelabor (TZ, aPTT, Fibrinogen und Thrombozytenzahl)- gesteuerten Managements an über 1000 Patienten. Es gab kein festes Protokoll. Die Anzahl der Gesamttransfusionen (78,5% vs. 86,3%) und die der intraoperativen Transfusionen (57,9% vs. 66,4%) lagen in der TEG Gruppe bei reinen ACVB Operationen jeweils signifikant niedriger als in der Routinelaborgruppe. Ähnlich verhielt es sich mit der Rethorakotomierate (5,7% vs. 1,5% in der TEG Gruppe). Keine signifikanten Unterschiede gab es in der Transfusion von Kryopräzipitat oder der Anzahl an Massentransfusionen (Transfusion von mehr als 10 EKs oder eine Kombinationsgabe aus 20 Blutprodukten). Kombinierte Eingriffe und Operationen am offenen Ventrikel waren generell mit mehr Transfusionen assoziiert und zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Spiess et al. 1995).

2012 publizierten Weber et al. (Weber et al. 2012) eine Studie an 100 Patienten, die bei einem kardialen Kombinationseingriff nach Heparinantagonisierung diffus bluteten. 50 Patienten erhielten eine Therapie nach ROTEM® und Multiplate® (Thrombozytenfunktionstest) ausgerichteten Algorithmus, 50 Patienten nach Standardlabor und klinischen Kriterien (auch als Algorithmus). Im Median wurden in der POC gesteuerten Gruppe signifikant weniger EKs, FFPs und TKs und rekombinanter Faktor VII (NovoSeven®) verbraucht. Kein Messwert (weder POC noch Standardlabor) konnte ein postoperatives Blutungsrisiko voraussagen.

In diesen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein Vorgehen nach POC- und Standardlabor- gerichteten Algorithmen schneller zu einer Diagnose und Therapie führt. Außerdem können auch je nach Studie, Design und Outcome Blutprodukte eingespart werden.

Das Gerinnungsmanagement ist in einer akuten Blutungssituation schwierig. Die gängigen Tests können die Komplexität der Gerinnung meist nicht suffizient widerspiegeln und können somit nicht eindeutig gewertet werden (Tripodi et al. 2009). Die Balance des Gerinnungssystems zwischen prokoagulatorischen Faktoren und antikoagulatorischen Faktoren wird außer Acht gelassen.

Da die Gerinnung ein dynamischer Vorgang ist, können auch sehr rasche Veränderungen der Blutzusammensetzung (zum Beispiel durch Hämodilution, Gabe von Faktoren) das aktuelle Blutungsgeschehen modifizieren. Daher wird ein Test benötigt, der schnell anwendbar ist und rasche Ergebnisse liefert. Routinetests wie TZ (Thrombinzeit), aPTT oder die Thrombozytenzahl geben nur verzögerte, quantitative Aussagen zu einem Teil der Gerinnungskaskade ab. Sie berücksichtigen weder die Zell-Zell/Zell-Protein Interaktionen noch den Anteil der endogenen antikoagulatorischen Faktoren.

Die Thrombelastometrie hingegen bewertet unterschiedliche Aspekte in den Phasen der Clotbildung und Lyse und kann dem Kliniker dabei helfen, eine dezidierte therapeutische Entscheidung zu treffen: sie testet Vollblut und nicht ausschließlich den plasmatischen Anteil (Wegner und Popovsky 2010).

1.3 Physiologie der Gerinnung

Die Gerinnung ist ein Prozess, in den Proteine und Zellen und deren Interaktionen - intravaskulär sowie extravaskulär - involviert sind (Roberts et al. 2004). Eine dreistufige Aktivierung des Gerinnungssystems hat hierbei das Kaskadenmodell, das in den 1960er Jahren eingeführt wurde, weitestgehend abgelöst. Die drei Stufen bestehen aus der Initiierung (eine geringe Menge Thrombin wird generiert an Tissue-Factor-tragenden Zellen), gefolgt von Amplifikation (Aktivierung von Thrombozyten und der Faktoren V, VIII und XI auf der Thrombozytenoberfläche durch Thrombin) und Propagation (Thrombinburst und Bildung großer Mengen von Fibrin) (Monroe und Hoffman 2006).

Die Rolle der Erythrozyten in der Hämostase wurde in Studien untersucht. So wird die Plättchenaktivität durch die vermehrte Freigabe von Adenosindiphosphat und Thromboxan aus dem Erythrozyten gesteigert (Valles et al. 1991). Spezielle Adhäsionsrezeptoren an der Oberfläche sollen die Plättchenaggregation verbessern. Durch die Exposition prokoagulatorischer Phospholipide wird die Thrombingenerierung verbessert (Peyrou et al. 1999). Erythrozyten befinden sich normalerweise in der Mitte des Gefäßes und verdrängen die kleineren Plättchen an den Gefäßrand. Dies führt zu einer bis zu 7-fach höheren Konzentration an Plättchen in Gefäßwandnähe im Gegensatz zur Gesamtkonzentration im Blut (Tilles und Eckstein 1987). Defekte werden schneller detektiert und die erste Phase der Hämostase initiiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Transfusion von EKs (auf einen minimalen Hämatokrit von 35%) in thrombozytopenischen und urämischen Patienten die Blutungszeit verkürzt (Hartmann et al. 2006; Anand und Feffer 1994; Hardy et al. 2006).

Ein hohes Ausmaß an chirurgischen Traumata, Plättchendysfunktion, Haemodilution, Kontaktaktivierung an der Oberfläche der HLM, Heparinabgaben und inadäquate Heparinantagonisierung (Unter- sowie Überdosierung) und Hypothermie spielen bei der Entstehung einer Koagulopathie unter HLM eine führende Rolle (Kettner et al. 1998; Paparella et al. 2004).

1.4 Gerinnung unter Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Um eine Gerinnungsbildung in der HLM aufgrund der großen Fremdoberfläche zu verhindern, wird das Blut mittels Heparin ungerinnbar gemacht. Es kann dennoch zur Gerinnungsaktivierung kommen, da an Fibrin/Fibrinogen-Clots gebundenes Thrombin seine Konformation dermaßen ändert, dass die Bindungsstelle für Heparin nicht mehr zugänglich ist (Weitz et al. 1990). Folglich kann Heparin nicht wirken und die Gerinnungskaskade läuft ab.

Weitere Studien bestätigen die Generierung von Thrombin trotz Vollheparinisierung unter HLM, allerdings scheint keine der konventionellen Methoden (Heparinkonzentration im Blut, ATIII- Level, ACT) mit seiner Konzentration zu korrelieren (Brister et al. 1994; Brister et al.

1993; Knudsen et al. 1996). Knudsen et al. zeigten in ihrer Studie (Knudsen et al. 1996), dass das generierte Thrombin ebenfalls aktiv ist. Gleichzeitig wurden steigende Werte für das Fibrinolyseprodukt Fibrinogen nachgewiesen. Das Ausmaß der Thrombingenerierung war dabei von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Ein kausaler Zusammenhang war nicht eruiert. Die Thrombingenerierung stieg nach Lösen der Aortenklammer signifikant an. Je länger die Aortenklammerzeit (AOX), desto höher war auch die Konzentration des gemessenen Thrombins. Die Genese der Aktivierung der Gerinnungskaskade – und somit der Generierung von Thrombin – ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Anzunehmen ist eine Hauptaktivierung über den Oberflächenkontakt mit der HLM und somit über die Aktivierung von Faktor XII zu Faktor XIIa und Prekallikrein zu Kallikrein (Kaplan und Silverberg 1987; Hartmann et al. 2006).

Chung et al. (Chung et al. 1996) wiesen eine Thrombinaktivierung trotz Vollheparinisierung via Tissue Factor nach; zum Beispiel während der Retransfusion von Blut aus dem Kardiotomiesauger (Aldea et al. 2002; Haan et al. 1995). Burman et al. unterstützen diese These: in einem Patienten mit schwerem Faktor XII-Mangel (Beginn Kaskade für die Kontaktaktivierung) konnten während des Bypasses eine Thrombingenerierung und Fibrinolyseprodukte nachgewiesen werden. Dieses führten sie auf eine primäre Aktivierung des Tissue Factor/Faktor VIIa und somit Faktor X zurück. Faktor XII war im Patienten nicht vorhanden, konnte somit nicht an der Gerinnungsaktivierung unter HLM beteiligt sein. Vielmehr spielt er eine Rolle bei der Initiierung der Fibrinolyse (Burman et al. 1994).

Alternativen für Heparin wurden vorgeschlagen, haben sich im klinischen Alltag allerdings nicht durchgesetzt (Liaw et al. 2001; Brister et al. 1994).

1.5 Messung der Heparinwirkung unter HLM

Es ist derzeit gängige Praxis, die Restheparinisierung nach Antagonisierung mit Protamin mittels ACT (Activated Clotting Time) zu überprüfen. Ist das Resultat eine verlängerte ACT, so führt dieses meist zu einer weiteren Gabe von Protamin. Allerdings kann eine solche Protamingabe die Clotting-Zeit noch weiterhin verlängern, die Plättchenaggregation reduzieren und potenziell zu Blutungen nach HLM führen (Mochizuki et al. 1998). Der Mechanismus hierfür ist noch unklar. Theorien gehen davon aus, dass die polykationische Struktur des Protamins zwar das Heparin neutralisiert, aber auch unspezifische Säure-Basen-Interaktionen mit hämostatischen Elementen eingehen kann (Horrow 1985). Außerdem präzipitieren Fibrinogen und Fibrin-Monomere in Anwesenheit von Protamin, sodass Gerinnungsfaktoren aufgebraucht werden (Okano et al. 1981). Bindet dann Thrombin an diese Aggregate, ist der Verbrauch noch ausgeprägter. Außerdem kann Protamin eine konzentrationsabhängige, partielle und reversible Bindung mit Thrombin eingehen und somit seinen prokoagulatorischen Effekt mindern (Cobel-Geard und Hassouna 1983).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die ACT während des hypothermen kardiopulmonalen Bypasses nicht mit der Plasma-Heparinkonzentration korreliert (Culliford et al. 1981; Despotis et al. 1999; Kesteven et al. 1986; Young et al. 1978). Mittels ROTEM®

HEPTEM© wurde ein Test entwickelt, der den Einfluss von Heparin auf die intrinsische Gerinnung untersucht.

1.6 Studienendpunkte und Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen

Ziel dieser Studie ist es, nachfolgende Fragestellungen zu untersuchen:

- Verlauf der Thrombelastometrie zu definierten Zeitpunkten kardiochirurgischer Eingriffe zu erfassen und vergleichen.
- Analysieren des potentiellen prädiktiven Zusammenhanges eines intraoperativen ROTEM©s in Bezug auf den postoperativen Verbrauch von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten
- Untersuchung des Zusammenhanges zwischen ROTEM© und Quick-Wert, Thrombozytenzahlen und aPTT.
- Bestätigung des Zusammenhanges zwischen FIBTEM© MCF und Fibrinogengehalt und Erstellen einer Gleichung für die einfache klinische Anwendung.
- Prüfung eines Zusammenhanges zwischen HEPTEM© im vollheparinisierten Zustand (Messzeitpunkt 2) und INTEM© nach Heparinantagonisierung (Messzeitpunkt 3).
- Vergleich dieser Ergebnisse mit der ACT.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine reine Beobachtungsstudie, die im Zeitraum vom 05.08.2009 bis 30.10.2009 am Universitätsklinikum Düsseldorf (Klinikum für Anästhesiologie, Chefarzt Univ.-Prof. Dr. med. B. Pannen) nach Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission (Nummer 3261) durchgeführt wurde.

Die eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der Prämedikationsvisite gemäß der Auflagen der Ethikkommission ausführlich aufgeklärt. Die Einschlusskriterien umfassten:

- Vollendung des 18. Lebensjahres
- elektiver kardiochirurgischer Eingriff mit intraoperativem Anschluss an die HLM
- schriftliche Einwilligung des Patienten über die Studienteilnahme.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss:

- Patienten unter 18 Jahren
- kardiochirurgischer Eingriff ohne HLM
- fehlende schriftliche Einverständniserklärung.

Eine Entpersonalisierung wurde durch das Vergeben von Probandennummern anstelle des Patientennamens gewährleistet.

Zu fest definierten Zeiten wurden Blutproben über einen standardmäßig für herzchirurgische Eingriffe gelegten und genutzten arteriellen Katheter in der Arteria Radialis abgenommen:

- Messzeitpunkt (MZP) 1: zeitgleich mit Null-BGA, als Referenzwerte. Die Entnahme erfolgte im Rahmen der anästhesiologischen Einleitung.
- MZP2: bei Aortenöffnung. Die arterielle Blutabnahme erfolgte an der HLM.
- MZP3: nach Protamingabe.

Nach Abziehen und Verwerfen von 10 ml Spüllösung und verdünntem Blut aus der Leitung erfolgte zu den jeweiligen MZP die Abnahme von jeweils 10 ml arteriellem Vollblut, das dann direkt mithilfe einer Kanüle der Größe 1 in eine Heparin-Spritze (PICO 50 Radiometer), zwei Citrat-Röhrchen und ein EDTA Röhrchen (Vacutainer, Firma BRAUN) umgefüllt wurde. Die Röhrchen wurden vorsichtig geschwenkt, um eine vollständige Durchmischung zu garantieren. Der Zugang wurde mit 10ml NaCl 0,9% gespült.

Zu den MZP 1, 2 und 3 erfolgte eine ROTEM® Messung und eine klinisch übliche routinemäßige BGA-Analyse. Zu den MZP 1 und 3 erfolgte eine Messung des Standardlabors gemäß üblicher klinischer Routine. Zur Einleitung, bei Aortenöffnung und nach Protamingabe wurde durch den Anästhesisten eine ACT-Messung durchgeführt.

Folgende Messungen wurden durchgeführt:

- | | |
|-------------------|--|
| Natives Vollblut: | - ACT |
| Citrat-Röhrchen: | - ROTEM-Analyse (siehe 2.4) |
| | - Standardgerinnungslabor: Quick-Wert, PTT, TZ, Fibrinogen |
| EDTA-Röhrchen: | - Standardgerinnungslabor: Thrombozytenzahl |

Heparin-Spritze: -Blutgasanalyse (BGA, Hämoglobin, Hämatokrit, Kalziumkonzentration, pH, Laktat, Base Excess, Hydrogencarbonatkonzentration)

Zu den MZP 1, 2 und 3 erfolgte eine ROTEM©- Messung und eine routinemäßige BGA- Analyse. Zu den MZP 1 und 3 erfolgte eine Messung des Standardlabors gemäß üblicher klinischer Routine.

2.2 Narkoseführung

Vorbereitung, Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesien bei kardiochirurgischen Eingriffen erfolgten nach den in der Universitätsklinik Düsseldorf geltenden Standard Operating Procedures (SOP) und lagen in der Verantwortung des zuständigen Anästhesisten. Es wurde ein Standardmonitoring durchgeführt (EKG, invasiver Blutdruck arteriell und zentralvenös, Sauerstoffsättigung).

Das übliche Vorgehen war in der Regel wie folgt:

Nach einer Gabe von Midazolam (0,02-0,05 mg/kg KG iv.) und sorgfältiger Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff erfolgte die Induktion mit Etomidat (0,2-0,3 mg/kg KG iv.), Sufentanil (0,5-1 µg/kg KG iv.) und Cisatracurium (0,2 mg/kg KG iv.). Es erfolgte eine Bolusgabe von 10mg/kg Tranexamsäure und eine Single-Shot Antibiose. Die Narkose wurde mit Sevofluran (0,8-2,0 Vol % nach Wirkung) und einem Sufentanil-Perfusor (0,5-1 µg/kg KG/ h bis Thoraxverschluss) aufrecht erhalten. Vor Anschluss des Patienten an die HLM erfolgte eine Vollheparinisierung mit Heparin (300 IE/kg KG). Die Heparinisierung wurde nach der ACT beurteilt; eine ACT > 400 s wurde angestrebt. Nach Abgang von der HLM wurde mit Protamin antagonisiert (300 IE/kg KG + 7500IE ad 100 ml NaCl 0,9%). Zum Transport auf die Intensivstation des intubierten, beatmeten Patienten wurde eine Propofol-Spritzenpumpe angeschlossen (2 – 4 mg/kg KG / h).

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass keine studienbedingte Medikamentengabe oder Therapie erfolgte. Die Substitution mit Blut- und Gerinnungsprodukten erfolgte vollständig unabhängig von dieser Beobachtungsstudie nach Entscheidung der behandelnden Ärzte.

2.3 Datenerhebung beim Probanden

Es erfolgte eine Datenerhebung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Demographische Daten, eine komplette Patientenanamnese und diverse Laborparameter wurden über die Patientenakte erfasst. Mithilfe der Narkose- und HLM-Protokolle und der Operationsberichte wurden intraoperative Parameter wie Operations - und Anästhesiezeiten, Aortenklemmzeit, HLM-Zeit, Patiententemperatur, ACT und BGA- Werte aufgenommen. Intra- und postoperativ wurden die verabreichten Blutprodukte und die Gaben von gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten erfasst [genauer Zeitpunkt und Anzahl von Erythrozytenkonzentraten (EKs), Fresh Frozen Plasma (FFPs) und Thrombozytenkonzentraten (TKs), Gerinnungsfaktoren, Heparin- und Protamineinheiten, kolloidalen und kristalloiden Lösungen und antifibrinolytischen Therapeutika]. In der postoperativen Phase wurden mithilfe der Akte der Intensivstation und der Patientenakte die Beatmungsdauer, die Liegezeit auf der Intensivstation und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, das Drainagevolumen,

postoperativ verabreichte Blutprodukte und Gerinnungspräparate, benötigte Assist-Devices [Intraaortale Ballonpumpe (IABP), Extra-Korporale-Membran-Oxygenierung (ECMO)] und Todesfall bestimmt.

Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurde am gleichen Patientengut eine weitere Beobachtungsstudie zur Thrombozytenfunktion durchgeführt (Freifrau von Saß 2016). Das Studiendesign hinsichtlich der Messzeitpunkte ist identisch mit vorliegender Studie, da eine routinemäßige Einführung der Messungen zu diesen Messzeitpunkten geplant war. Die Probengewinnung erfolgte somit zeitgleich (eine Heparinspritze für die multiplate©-Analyse, ein Citrat-Röhrchen für ROTEM©). Die Durchführung der Messungen und Erhebung der Daten erfolgten jedoch unabhängig und eigenständig, ebenso wie die Auswertung der Daten. Da vor allem patientenbezogene Daten (wie z.B. Alter, Voroperationen, Standard-Blutwerte, Zeitpunkt, Narkoseführung und Gabe Blutprodukte) beobachterunabhängige Variablen sind, gibt es unweigerlich Überschneidungen in den Tabellen und Auswertungen beider Arbeiten – zumal in beiden Fällen das von der Universität zur Verfügung gestellte Programm IBM SPSS Statistics Version 20 zur Auswertung genutzt wurde. Diese Tabellen wurden klar markiert. Die schriftliche Ausarbeitung erfolgte eigenständig.

2.4 ROTEM©

Das ROTEM©-System ist ein Gerät zur schnellen und direkten Evaluierung der mechanischen Qualität eines Blutgerinnsels (Viskoelastizität). Diese wird kontinuierlich als Diagramm (Gerinnselgröße gegen Zeit) aufgezeichnet und ist somit schnell und einfach abruf- und interpretierbar.

2.5 ROTEM©-System mit Zubehör, Stempel und Küvetten

Zur Datenerhebung wurden drei Geräte der Serie ROTEM©-*delta* benutzt. Es handelt sich hierbei um ein Komplettsystem, bestehend aus dem ROTEM©-*delta* Gerät, einem Notebook und der dazugehörigen System-Software. Bedient wird es mithilfe des Flachbildschirmes über eine Tastatur, eine Maus und die eLine-Pipette. Zum Ausdrucken steht ein über ein USB-Kabel angeschlossener Drucker zur Verfügung. Die Messergebnisse werden automatisch gespeichert und können über einen USB-Anschluss exportiert werden.

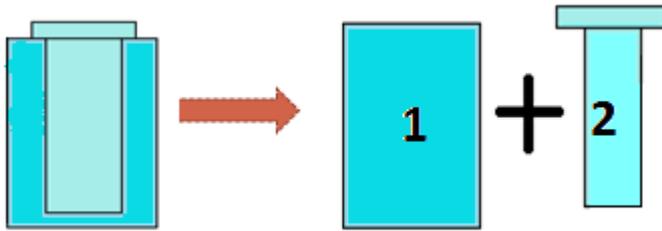
Einfaches und genaues Pipettieren gelingt über eine elektronische eLine-Pipette mit Pipettenspitzen zur Einmalverwendung, die über ein Kabel mit dem Rechner verbunden ist. Sie funktioniert halbautomatisch und ist softwaregesteuert.

Die Geräte sind ausgestattet mit einer Messstation mit Wärmeblock für vier Küvettenhalter. Dabei bedient jeder Küvettenhalter einen unabhängigen Messkanal. Die Küvettenhalter sind aus massivem rostfreien Material. Die voreingestellte Messtemperatur liegt im physiologischen Bereich bei $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Die Wärme des Wärmeblocks wird auf die mit ihm in Kontakt stehenden metallischen Küvettenhalter und die sich darin befindlichen Blutproben übertragen. Für jeden der vier Messkanäle gibt es eine zentrale, teilweise geschlitzte Achse, auf die die Messstempel aufgesetzt werden.

Die Messküvetten aus Plastik sind nach dem Cup & Pin-Prinzip aufgebaut (siehe Abbildung 1). Der Stempel (2) wird –ohne ihn zu berühren- über die Achse gestülpt. Danach wird die

Messküvette (1) mithilfe eines Eindrückers (MC-Rod pro) in den Messblöcken fest verankert (Pantapharm 2008).

Abbildung 1 – Schema der ROTEM[®]-Messzelle; 1 = Cup; 2 = Pin (selbst erstellte Grafik)



2.6 Messprinzip

Das Prinzip der Messung der viskoelastischen Veränderungen während der Entstehung eines Blutgerinnsels geht auf Hartert zurück (Hartert 1948). Im Laufe der Jahre wurde das Prinzip weiterentwickelt: die ROTEM[®]-Technologie basiert auf einer stationären Küvette (Cup im Küvettenhalter) und einer darin permanent oszillierenden senkrechten Achse.

Die Achse ist über eine elastische Feder mit einem Motor verbunden, der die Achse antreibt. Diese lässt die Achse nach links und rechts in einem vordefinierten Winkel von 4,75° oszillieren.

Der Stempel („Pin“, siehe Nr.2 der Abbildung 1) wird fest über die Achse gestülpt. Die Blutprobe mit den Reagenzien wird in die Küvette („Cup“, siehe Nr.1 der Abbildung 1) pipettiert. Die Küvette befindet sich in einem massiven Küvettenhalter, der unterhalb der Achse aufgesteckt wird, sodass der Pin in die Küvette hineinragen und frei in der Blutprobe oszillieren kann.

Während sich der Thrombus formiert, wird die Bewegung des Pins durch die zunehmende Reibung immer mehr eingeschränkt. Diese Einschränkung wird optisch detektiert. Dazu ist am oberen Ende der Achse ein Spiegel angebracht, der das Licht einer Diode in eine lichtempfindliche Detektionseinheit reflektiert, wo es erkannt wird.

Durch die einsetzende Gerinnung wird die oszillierende Bewegung eingeschränkt. Die Federspannung und die Spannung des Gerinnsels, die sich normalerweise im Gleichgewicht befinden, verändern sich. Je fester das Gerinnsel wird, desto kleiner wird die Rotationsamplitude.

Die Daten werden mit einer speziellen Software ausgewertet (Pentapharm 2008).

2.7 Verwendete Reagenzien

Um die unterschiedlichen Aspekte der plasmatischen Blutgerinnung zu analysieren, existieren verschiedene Reagenzien im Sortiment.

Es wurden folgende Tests verwendet: EXTEM[®], INTEM[®], HEPTEM[®], FIBTEM[®].

Die Reagenzien wurden über den Exklusiv-Vertrieb der Firma Matel Medizintechnik, Stahlgruberring 12, D-81829 München bezogen. Der Transport erfolgte in Kühlboxen.

2.7.1 starTEM©

Das flüssige starTEM©-Reagenz (wird gebrauchsfertig geliefert) dient der Rekalzifizierung der Blutprobe durch Zusatz von Kalziumchlorid (0.2 mol/l im HEPES-Puffer bei pH 7,4). Es wird verwendet, falls im Hauptreagenz (in dieser Studie im Falle von EXTEM© und INTEM©) kein Kalzium enthalten ist. Nach Anbruch der Fläschchen muss das Reagenz innerhalb von acht Tagen aufgebraucht werden (Pentapharm 2008).

2.7.2 EXTEM©

Das gebrauchsfertige flüssige EXTEM©-Systemreagenz dient zur Untersuchung des extrinsischen Zweiges des Gerinnungssystems. Der Wirkbestandteil ist Thromboplastin aus Kaninchenhirn. Thromboplastin als ‚Tissue Factor‘ aktiviert über Faktor VII den plasmatischen Gerinnungsprozess, der mittels des ROTEM©-Systems analysiert und aufgezeichnet wird. Die Probe muss vorher mit starTEM©-Reagenz rekalzifiziert werden. Das EXTEM©-Reagenz bleibt bis zu acht Tage nach Erstgebrauch stabil (Pentapharm 2008).

2.7.3 INTEM©

Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade über den intrinsischen Zweig wird durch den INTEM©-Test mit dem INTEM©-Reagenz geprüft. Das Reagenz wird gebrauchsfertig geliefert und ist bis acht Tage nach Anbruch verwendbar. Es enthält als Hauptwirkbestandteil Ellagsäure, die als negativ geladene Oberfläche agiert und somit die plasmatische Gerinnung über den ‚intrinsischen Weg‘ in Gang setzt. Die Probe muss vorher mit starTEM©-Reagenz rekalzifiziert werden (Pentapharm 2008).

2.7.4. FIBTEM©

Das ROTEM©-Reagenz FIBTEM© inhibiert die Thrombozyten durch seinen Hauptwirkungsbestandteil Cytochalasin D. Es erlaubt somit eine isolierte Beurteilung des Fibrinogengehalts und die Qualität der Fibrinpolymerisation. Es wird in Kombination mit dem EXTEM©Reagenz verwendet. Eine Rekalzifizierung mit starTEM© ist nicht nötig, da im FIBTEM© Reagenz Kalziumchlorid enthalten ist. Es ist flüssig und wird gebrauchsfertig geliefert. Seine Haltbarkeit beträgt gekühlt nach Anbruch zwei Wochen (Pentapharm 2008).

2.7.5 HEPTEM©

Hauptwirkbestandteil des gefriergetrockneten Reagenz ist die aus Flavobakterien gewonnene Heparinase I. Es wird in zwei Teilen geliefert: HEPTEMLyo® (ein weißes Pulver, enthält die Heparinase) und HEPTEMDil® (dient als Verdünnungsmittel und Rekalzifizierer, enthält Kalziumchlorid). Zur Herstellung des gebrauchsfertigen Reagenz müssen 200µl HEPTEMDil® mithilfe der Pipette (im Autopipettierprogramm oder Liquitrans) in ein Fläschchen HEPTEMLyo® eingebracht werden. Es dauert ca. 10 Minuten, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat, durch kurzes und vorsichtiges Schwenken vor Gebrauch wird das

Reagenz nochmals gemischt. Einmal rekonstituiertes Reagenz muss innerhalb von dreißig Tagen aufgebraucht werden (Pentapharm 2008).

2.8 Messdurchführung

Die Reagenzien wurden fünfzehn Minuten vor Beginn der Tests aus dem auf 8°C temperierten Kühlschrank genommen, um sie auf Raumtemperatur zu bringen. Nach jedem Gebrauch wurden sie wieder fest verschlossen, um eine Verdunstung zu vermeiden, und im Kühlschrank gelagert. Das Haltbarkeitsdatum sowie die Zeit nach Anbruch der Fläschchen wurden vor jedem Gebrauch überprüft.

Jeden Tag vor Beginn der Messungen wurde eine tägliche Wartung durchgeführt. Außerdem wurden täglich die CCD-Chip-Werte kontrolliert, die ein Maß für die Qualität des analytischen Systems darstellen. Die Ergebnisse der Messungen (Amplitude, Center und Variance) wurden mit den Referenzbereichen verglichen, ausgedruckt und archiviert. Während des gesamten Messzeitraumes waren diese Werte im Referenzbereich.

Es handelt sich bei der durchgeführten Studie um eine reine Beobachtungsstudie mit Anwendung des ROTEM©-Gerätes. Es wurden täglich mehrere Messungen bei Patienten mit negativer Gerinnungsanamnese und normwertigem Gerinnungslabor sach- und fachgerecht durchgeführt. Diese ROTEM©-Ergebnisse befanden sich stets im von der Firma angegebenen Normbereich. Dem damaligen Standard zufolge konnte somit angenommen werden, dass das Gerät valide Ergebnisse bei sachgemäßer Anwendung produzierte.

Nachdem das ROTEM©-Gerät betriebsbereit war, wurden die Messküvettenhalter direkt auf den Wärmeblock gestellt, um die benötigte Vortemperierung zu gewährleisten. Die Cup & Pin Küvetten wurden mit zwei Fingern am Rand des Cups aus der Verpackung genommen, der Pin – ohne ihn zu berühren – über die Achse des Messkanals gestülpt und der Cup im Küvettenhalter plaziert. Um ein Mitrotieren des Cups zu vermeiden, wurde er mit einem Eindrücker fest im Halter verankert. In der Patientenmaske wurde die zugeordnete Patientenidentitätsnummer und Abnahmezeitpunkt eingetragen und in den Messkanälen die oben genannten Tests eingestellt.

Das nach oben beschriebener Methodik gewonnene arterielle Vollblut in dem Zitratröhrchen wurde direkt vor Probenansatz noch einmal vorsichtig geschwenkt.

Die Pipettierung der Tests erfolgte jeweils nach Bildschirmanleitung mit der Automatikpipette in die vortemperierte Küvette im vortemperierten Küvettenhalter.

EXTEM© Test: 20 µl starTEM©, 20 µl EXTEM© und –mit neuer Pipettenspitze- 300 µl Zitratblut werden vermischt.

INTEM© Test: 20 µl starTEM©, 20 µl INTEM© und –mit neuer Pipettenspitze- 300 µl Zitratblut werden vermischt.

FIBTEM© Test: 20 µl EXTEM©, 20 µl FIBTEM© und –mit neuer Pipettenspitze- 300 µl Zitratblut werden vermischt.

HEPTEM© Test: 20 µl HEPTEM©, 20 µl INTEM© und –mit neuer Pipettenspitze- 300 µl Zitratblut werden vermischt.

Die jeweilige Zeitmessung startete automatisch, die Probe wurde noch einmal in die Pipette aufgezogen, in den Messblock zurück pipettiert und danach in den entsprechenden Kanal eingesetzt (Pentapharm 2008).

Die Messungen zu den MZP 1 und 2 wurden nach zwanzig Minuten Laufzeit gestoppt; die Laufzeit zu MZP3 betrug 45 Minuten. Die Ergebnisse wurden ausgedruckt. Die Entsorgung der Proben erfolgte im stichsicheren Container.

2.9 Aufgenommene Testparameter

Das ROTEM®-System erstellt - basierend auf den Messdaten- eine Reaktionskurve und gibt zusätzlich wichtige, mathematisch berechnete Parameter zur schnellen und einfachen Interpretation an.

Die Parameter werden in Echtzeit ermittelt, berechnet und graphisch dargestellt. Die graphische Darstellung erfolgt in Form eines TEMogrammes; der Gerinnungsablauf wird als Graphik gegen die Zeit dargestellt. Die Rotationsamplitude der Achse/des Stempels wird dabei in eine graphische Amplitude umgerechnet. Für das ROTEM®-System entspricht dabei eine graphische Amplitude von 0 mm (gerade Linie) einer freien Rotation des Stempels (und folglich keine Gerinnung). Einer graphischen Amplitude von 100 mm entspricht einer ausbleibenden Rotation des Stempels und somit der maximal möglichen Gerinnselfestigkeit.

Folgende Parameter wurden in der Studie aufgenommen: CT (s), α (°), CFT (s), MCF (mm).

2.9.1 Clotting Time (CT, in [s])

Die CT (engl. Clotting time = Gerinnungszeit) ist definiert als die Zeit vom Start des Tests durch Zugabe des Gerinnungsaktivators bis zu dem Zeitpunkt, an dem eine 2 mm Amplitude erreicht ist.

Sie beschreibt somit diejenige Zeit, bis die Gerinnung einsetzt. Physiologisch entspricht sie somit der Gerinnungsaktivierung, der Thrombinbildung und schließlich der Fibrinbildung und dem Beginn der Fibrinpolymerisation. Somit ist sie vor allem abhängig von den Gerinnungsfaktoren und eventuell verabreichten Antikoagulanzen (je nach verwendetem Test ist die Empfindlichkeit unterschiedlich, Pentapharm 2008).

2.9.2 Clot Formation Time (CFT, in [s])

Unter der CFT (engl. Clot Formation Time = Gerinnselformierungszeit) versteht man diejenige Zeit, die vergeht, bis aus einer 2 mm Amplitude eine 20 mm Amplitude entsteht.

Es wird also die Zeit vom Beginn der Gerinnung bis zur Entstehung eines Blutgerinnsels der Stärke 20 mm gemessen. Physiologisch gesehen umfasst sie somit die nächste Phase der Gerinnung: die Fibrinpolymerisation, Verfestigung des Gerinnsels durch Thrombozyten und FXIII. Wichtige Einflussfaktoren in dieser Phase sind u.a. die Anzahl der Thrombozyten und deren Beitrag zur Gerinnselfestigkeit, der Fibrinogenspiegel und dessen Polymerisationsfähigkeit (Pentapharm 2008).

2.9.3 Alpha Winkel (α , in [°])

Der Alpha Winkel ist definiert als der Winkel zwischen der x-Achse und der Tangente an die Gerinnungskurve durch den 2 mm-Amplitudenpunkt. Er beschreibt die Kinetik der Gerinnselbildung. Die diagnostische Information ist ähnlich der CFT (Pentapharm 2008).

2.9.4 Maximum Clot Firmness (MCF, in [mm])

Die MCF (engl. Maximum Clot Firmness = Gerinnselhaftigkeit) ist das Maß für die maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels. Sie ist die Maximalamplitude, die erreicht wird, bevor das Gerinnsel durch Fibrinolyse wieder aufgelöst wird.

Es beschreibt die Festigkeit des Gerinnsels und ist somit ein Marker für die Gerinnselqualität. Physiologisch gesehen beschreibt es die zunehmende Verfestigung des Gerinnsels durch das polymerisierte Fibrin, die Thrombozyten sowie den Faktor XIII (Pentapharm 2008).

2.10 Auswertung der Kurven und fehlerhafte Messungen

Die ROTEM©-Software verwendet einen Algorithmus zur Kurvenglättung. Auf eventuelle mechanische oder elektronische Störungen macht ein Störungsfilter aufmerksam. Fiel eine solche Störung während einer Messung auf, so wurde die Messung wiederholt und die fehlerhaften Kurvenverläufe nicht in der Auswertung berücksichtigt (Pentapharm 2008).

2.11 Methode zur Datenauswertung, statistische Prüfung und Datenverarbeitung

Für die statistische Auswertung wurde die Beratung in der Abteilung für Biostatistik in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Universitätskliniken Düsseldorf (durch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Godehardt) eingeholt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Programmes SPSS für Windows, Version 20 (IBM Corp. Released 2011; IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NY)

Die Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft. Waren die Daten nicht normalverteilt, so folgte der Friedman Test und der Wilcoxon-Rang Test, um signifikante Unterschiede zwischen den Meßzeitpunkten zu eruieren. Wurden normalverteilte mit nicht-normalverteilten Variablen verglichen, so erfolgte dieses mithilfe eines nicht-parametrischen Tests. Wurden die Proben zu den MZP miteinander verglichen, so wurden sie als verbundene Stichproben behandelt. Die deskriptive Statistik wurde als Median, 25. und 75. Perzentil angegeben. Korrelationsanalysen erfolgten nach Pearson's R und –wo angegeben– nach Spearman. Um zu testen, ob signifikante Unterschiede in den Mittelwerten unabhängiger Variablen in bestimmten Gruppen auftreten, wurden T-Tests und ANOVA Analysen durchgeführt. Es ist zu beachten, dass für die Durchführung der Regressionsanalysen zum Vergleich des Standardlabors und der ROTEM©-Werte die Wertepaare einzeln betrachtet wurden. Zu den MZP 1 und 3 wurden jeweils ein Standardlabor und ein ROTEM© abgenommen, sodass insgesamt 164 Wertepaare zur Analyse genutzt wurden.

Es wurden Diskriminanzanalysen durchgeführt, um eine multivariate Varianzanalyse der Hypothesen mithilfe von linearen Kombinationen einer unterschiedlichen Anzahl von Variablen zu ermöglichen. In den Auswertungstabellen sind jeweils das signifikante Ergebnis der standardisierten Diskriminanzfunktionskoeffizienten (inklusive Wilk's λ ; χ^2 ; die kanonische Korrelation und der signifikante p-Wert) dargestellt. Der Prozentwert gibt dann den jeweiligen Anteil an korrekten Reklassifizierungen an, die auf den neuen kanonischen Variablen basieren.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt, falls ein kleinerer Wert erreicht wurde, ist dieses gekennzeichnet (* $p < 0,05$ signifikant; ** $p < 0,01$ hoch signifikant; *** $p < 0,001$ höchst signifikant).

Pearson's R wurde folgendermaßen bewertet:

0	–	keine Korrelation,
> 0 – 0.19	–	sehr schwache Korrelation,
0.2 – 0.39	–	schwache Korrelation,
0.4 – 0.59	–	mittelstarke Korrelation,
0.6 – 0.79	–	starke Korrelation,
0,8 – 0,99	–	sehr starke Korrelation,
1	–	perfekte Korrelation.

3. Darstellung der eigenen Untersuchungen

Die Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum vom 05.08.2009 bis einschließlich 30.10.2009 nach Genehmigung der Untersuchung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 18.06.2009 (Studiennummer 3261) am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt.

3.1 Allgemeine statistische Auswertungen des Patientenkollektivs und der Operationen

Es nahmen 82 Patienten an der Studie teil, davon 24 (29,3 %) weiblich und 58 (70,7 %) männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 66 ± 12 Jahre. Im Mittelwert betrug der Body Mass Index (BMI) der Patienten 28 ± 6 , die Ejektionsfraktion $55 \pm 13\%$. Der Euroscore betrug im Mittel $6,5 \pm 3,8$.

Die Gesamtpatientenzahl, die in diesem Zeitraum operiert wurde, ist retrospektiv nicht mehr eruierbar (sie setzt sich zusammen aus elektiven Eingriffen, Noteingriffen und Re-Eingriffen). Es wurden alle Patienten, die eine Einwilligungserklärung unterzeichnet hatten, in die Studie aufgenommen. Der von vornherein festgelegte Cut-Off lag bei 82 Patienten. Nach Erreichen dieser Anzahl wurde die Anwendungsstudie beendet.

23 Patienten erhielten eine isolierte Herzklappen-Operation (eine Klappe wurde ersetzt oder rekonstruiert), 25 Patienten eine isolierte ACVB-Operation (ein bis maximal fünf Bypässe) und 30 Patienten eine kombinierte Operation (mehrere Klappen, ACVB- und Klappenoperation, Aortenbogensersatz mit Aortenklappenersatz). Außerdem wurden ein Atriumseptumdefekt (ASD)- Verschluss (MIC-Technik); eine Thermoablation und Skleroseexcision der Aortenklappe (AOK) und ein Pulmonalisklappen-Homograft mit RIVA (Ramus interventrikularis anterior) -ACVB durchgeführt.

20 Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt in der Anamnese, 64 eine arterielle Hypertonie und 12 Patienten eine Hauptstammstenose. 52 Patienten hatten eine gesicherte koronare Herzerkrankung (KHK).

Bei 65 Patienten wurde die Kardioplegie nach Calafiore benutzt, elf erhielten die Kardioplegie nach Brettschneider und drei eine Blut-Kardioplegie.

Bei 35 Patienten kam der Cellsaver zum Einsatz. Bei sechs Patienten war ein intraoperativer Wiederanschluss an die HLM nötig, fünf Patienten erhielten eine IABP, zwei wurden postoperativ an die ECMO angeschlossen und vier Patienten verstarben postoperativ. Bei neun Patienten musste postoperativ eine Rethorakotomie zur Blutstillung durchgeführt werden (drei Patienten innerhalb von 12h, drei innerhalb von 48h und 3 mehr als 48h postoperativ) (vgl. Freifrau von Saß 2016, siehe Kapitel 2.3).

Wichtige mögliche perioperative Einflussfaktoren auf die Blutgerinnung können der Tabelle 1 entnommen werden. Bei fünf Patienten wurde die Aorta nicht geklemmt, daher liegt hier das Minimum bei fünf Minuten. 39 Patienten nahmen präoperativ Acetylsalicylsäure 100mg ein (dieses wurde fünf Tage präoperativ abgesetzt), fünfzehn Patienten nahmen Clopidogrel (dieses wurde zehn Tage präoperativ abgesetzt) und 22 Patienten nahmen Phenprocoumon

(dieses wurde präoperativ abgesetzt und mittels Enoxaparin oder Heparin überbrückt). Es wurden keine anderen Antikoagulanzen oder Thrombozytenhemmer eingenommen.

Tabelle 1: Perioperative Einflussfaktoren *

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
OP-Dauer (min)	82	109	535	284	83
tiefste rektale Temperatur (C°)	82	27,2	36,4	32,9	2
HLM (min)	82	61	321	143	50
Aortenklemmzeit (min)	82	34	191	85	34
Beatmungsdauer (min)	82	290	25785	1852	3219
Intensivliegedauer (min)	82	563	40860	4874	7819
Krankenhausliegedauer (d)	82	3	116	26	20
Drainagevolumen (ml)	82	150	7360	1575	1555

* (siehe auch Freifrau von Saß 2016, siehe 2.3)

3.2 Verbrauch der Blutprodukte

Der intra- und postoperative Blutprodukteverbrauch sowie die Faktorensubstitution können der Tabelle 2 entnommen werden.

Sechs Patienten haben keine Blutprodukte verabreicht bekommen. Fibrinogen, PPSB, Fibrogammin und Haemate wurden erst nach Beendigung der HLM und nach Protamingabe verabreicht (mit einer oben genannten Ausnahme bezüglich des PPSB zur präoperativen Anhebung des Quick-Wertes).

3.3 Entwicklung der Variablen zu den Messzeitpunkten

3.3.1 Änderung der Gerinnungsparameter zu den einzelnen Messzeitpunkten

Ein allgemeines Gerinnungslabor (Quick-Wert, Thrombozytenzahl, Fibrinogen, Thrombinzeit, PTT) wurde zu den Messzeitpunkten eins und drei und postoperativ auf der Intensivstation abgenommen. Die Werte und Normbereiche können der Tabelle drei entnommen werden.

3.3.1.1 Änderungen des Quick-Wertes zu den Messzeitpunkten

Der Median der Quick-Werte war mit Ausnahme des Messzeitpunktes drei im Normbereich. Zu MZP1 ist der Wert am höchsten, zu Messzeitpunkt drei ist er am niedrigsten (er hat sich halbiert). Die Werte sind mit Ausnahme des postoperativen Datensatzes nicht normal verteilt (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,05$). Laut Friedmann Test sind alle Ergebnisse zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unabhängig voneinander ($p < 0,0001$). Die darauf fol-

gende Wilcoxon-Analyse ergab, dass die Messergebnisse der Quick-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten höchst signifikant unterschiedlich waren.

Tabelle 2: Gesamtverbrauch an Blutprodukten *

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Gabe (von N=82)
EKs (Anzahl)	0	24	5	7	5	75
FFPs (Anzahl)	0	31	4	5	5	61
TKs (Anzahl)	0	8	2	2	2	44
Fibrinogen (g)	0	12	2	3	3	43
PPSB (IE)	0	6000	0	783	1369	25
Fibrogammin (IE)	0	1250	0	61	271	4
Haemate (IE)	0	1000	0	37	189	3

* (siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

3.3.1.2 Änderungen der PTT zu den Messzeitpunkten

Der Median der PTT war nur zu MZP1 im Normbereich. Zu MZP1 ist der Wert am niedrigsten, zu Messzeitpunkt drei am höchsten (Steigerung um 26 %). Die Werte sind nicht normal verteilt (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,05$). Laut Friedmann Test sind alle Ergebnisse zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unabhängig voneinander ($p < 0,0001$). Die darauf folgende Wilcoxon-Analyse ergab, dass die Messergebnisse der PTT zu den jeweiligen Messzeitpunkten höchst signifikant unterschiedlich waren.

3.3.1.3 Änderungen der Thrombinzeit zu den Messzeitpunkten

Der Median der Thrombinzeit war zu allen MZP im Normbereich. Zu MZP1 ist der Wert am niedrigsten, zu MZP3 am höchsten (Zunahme um 11 %). Die Werte sind nicht normal verteilt (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,05$). Laut Friedmann Test sind alle Ergebnisse zu den unterschiedlichen MZP unabhängig voneinander ($p < 0,0001$). Die darauf folgende Wilcoxon-Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den MZP1 und zum postoperativen MZP.

3.3.1.4 Änderungen des Fibrinogenspiegels zu den Messzeitpunkten

Der Median der des Fibrinogenspiegels befand sich zu den MZP1 und postoperativ oberhalb des Normbereiches. Zu MZP3, seinem Minimum, liegt er im Normbereich. Laut Friedmann Test sind alle Ergebnisse zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten unabhängig voneinander ($p < 0,0001$). Laut Wilcoxon-Analyse war der Fibrinogengehalt zu den MZP1 und

postoperativ nicht signifikant unterschiedlich, die Differenzen zwischen den anderen MZP waren höchst signifikant.

3.3.1.5 Änderungen der Thrombozytenzahl zu den Messzeitpunkten

Der Median der Thrombozytenzahl ist zu MZP1 am höchsten, zu MZP3 ist der Wert am niedrigsten (Abnahme um 62 %). Die Werte sind mit Ausnahme des MZP3 und postoperativ nicht normal verteilt (Shapiro-Wilk-Test $p < 0,05$). Laut Friedman Test sind alle Ergebnisse zu den unterschiedlichen MZP unabhängig voneinander ($p < 0,0001$). Die darauf folgende Wilcoxon-Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den MZP1 und postoperativer MZP. Aufgrund eines Messfehlers im Labor fehlen zum MZP3 sieben Messwerte der Thrombozytenzahlen und postoperativ ein Messwert.

3.3.1.6. Änderungen der ACT zu den Messzeitpunkten

Die ACT ist zu keinem MZP normal verteilt. Sie beträgt zu MZP2 423 s (374 s / 455 s, N = 77) und zu MZP3 129 s (115 s / 139 s, N = 77). Die ACT wurde zu den MZP2 und 3 zwei auf sechs Narkoseprotokollen nicht vermerkt.

Tabelle 3: Gerinnungslabor MZP1 und 3 und postoperativ; Angaben in Median (25. / 75.Perzentil) *

Messwert	Normwerte	N	MZP1	N	MZP3	N	postoperativ
Quick (%)	70-130%	82	98 (84/107)	82	50 (45/61)	82	78 (68/90)
PTT (s)	26-36	82	34 (31/39)	82	46 (41/51)	82	39 (37/47)
TZ (s)	17-24	82	17 (17/19)	82	19 (17/21)	82	18 (16/20)
Fibrinogen (mg / dl)	150-300	82	345 (288/430)	82	215 (184/251)	82	335 (279/420)
Thrombozyten ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	150-400	82	147 (123/177)	75	82 (64/101)	81	130 (98/152)
ACT (s)	100-120	77	423 (374/455) ^o	77	129 (115/139)	-	-

^o Die ACT Messung erfolgte zu MZP2.

* (siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

3.3.2 Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen wurden zu den MZP1, 2 und 3 und postoperativ auf der Intensivstation durchgeführt. Es wurden Hämoglobingehalt, Hämatokrit, ionisiertes Kalzium sowie der pH, Base Excess (BE), Standard-Bikarbonat (HCO_3^-) und das Laktat bestimmt. Prä- und postoperativ erfolgte eine laboratorische Hämoglobinbestimmung. Die Messergebnisse von Hämoglobin, Hämatokrit und pH unterscheiden sich alle höchst signifikant voneinander zu den unterschiedlichen MZP ($p < 0,001$). Sie haben zu MZP1 ihr Maximum und fallen alle bis zu MZP3 ab (Hämoglobin und Hämatokrit fallen beide um 25 %). Hämatokrit und Hämoglobin erholen sich wieder postoperativ, erreichen aber den Ausgangswert nicht mehr.

Base Excess, HCO_3^- und Laktat unterscheiden sich signifikant zwischen den MZP1 und 3, sowie 1 und 2 ($p < 0,001$), nicht aber zwischen den MZP2 und 3 ($p > 0,05$). Die Kalziumwerte unterscheiden sich signifikant zwischen MZP1 und 2 ($p < 0,001$), nicht aber zwischen den MZP2 und 3 oder 1 und 3.

Hämoglobin ist die einzige Variable, die zu allen MZP normalverteilt ist.

Die einzelnen Messwerte können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Messwerte der BGA zu den Messzeitpunkten. Angaben als Median (25. / 75. Perzentil) *

Messwert	N	MZP1	N	MZP2	N	MZP3	N	postoperativ
Hämoglobin (g/dl)	82	12,5 (11,0/13,5)	82	9,7(8,9/10,2)	82	9,3 (8,7/9,8)	82	10,9 (10,1/11,7)
Hämatokrit (%)	79	38 (34/42)	80	30(28/31)	79	29 (27/30)	75	33 (30/36)
Kalzium (mmol / l)	82	1,21 (1,18/1,23)	82	1,15(1,1/1,18)	82	1,19 (1,08/1,3)	-	-
pH	82	7,42 (7,40/7,44)	82	7,38(7,34/7,41)	82	7,35 (7,32/7,38)	-	-
Laktat (mmol / l)	82	0,7 (0,6/1,0)	82	1,9(1,4/2,6)	82	1,7 (1,4/2,4)	-	-
Base Excess	82	1 (-0,6/2,2)	82	-3,1(-4,2/-2,3)	82	-3,4 (-5,1/-2,1)	-	-
HCO_3^- (mmol / l)	82	25,2 (24/26,4)	82	21,9(20,9/22,6)	82	21,6 (20,2/22,7)	-	-

* (siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

3.4 ROTEM©-Messergebnisse zu den Messzeitpunkten 1, 2 und 3

Um herauszufinden, ob die Ergebnisse zu den drei MZP sich signifikant voneinander unterscheiden, wurde zunächst der Friedmann-Test durchgeführt. War das Ergebnis signifikant, folgte eine Wilcoxon-Analyse (nach der Bonferroni-Korrektur muss $p < 0,017$ sein, um statistische Signifikanz zu erreichen).

3.4.1 EXTEM©

Der Verlauf der Messwerte kann der Tabelle 5 entnommen werden.

3.4.1.1 EXTEM© CT

Der Median befindet sich nur zu MZP1 im Normbereich. Er hat zu MZP2 sein Maximum (Anstieg um 26 %) und fällt danach wieder ab. Er ist allerdings immer noch signifikant länger als der Ausgangswert zu MZP1. Alle Messwerte unterscheiden sich zu allen MZP signifikant voneinander.

Tabelle 5: Verlauf der Mediane der EXTEM© zu den MZP1 bis 3

	Norm- werte	MZP1			MZP2			MZP3		
		N	Median	25./75. Perzentile	N	Median	25./75. Perzentile	N	Median	25./75. Perzentile
EXTEM©										
CT (s)	35-80	82	69	62/87	82	98	80/128	82	87	73/107
α (°)	n.a.	82	74	71/77	82	64	57/68	82	62	58/67
CFT (s)	35-160	82	80	65/96	82	139	110/182	82	149	122/180
MCF (mm)	53-72	82	62	58/65	82	51	47/55	82	51	48/55

3.4.1.2 EXTEM© α

Für den Winkel α sind keine Normwerte definiert. Er hat zu MZP1 im Median seinen Höhepunkt und fällt danach bis auf sein Minimum zu MZP3 (Abfall um 16 %). Die Messwerte zwischen den MZP1 und 2 sowie 1 und 3 unterscheiden sich signifikant voneinander. Die Messwerte zwischen den MZP2 und 3 sind nicht signifikant unterschiedlich.

3.4.1.3 EXTEM© CFT

Der Median des CFT befindet sich zu allen MZP im Normbereich. Zu MZP1 hat der Wert sein Minimum, zu MZP3 sein Maximum (Anstieg um 86%). Sämtliche Messwerte unterscheiden sich signifikant zu allen Messzeitpunkten.

3.4.1.4 EXTEM© MCF

Der Median zu MZP1 liegt als einziger Wert im Normbereich, hier liegt auch das Maximum der Messwerte. Die Mediane der Messwerte zu MZP2 und 3 sind identisch und befinden sich knapp unterhalb der Norm. Der Abfall betrug 18 % des Ausgangswertes. Die Werte unterscheiden sich signifikant zwischen den MZP 1 und 2 sowie 1 und 3, nicht jedoch zwischen den MZP2 und 3.

3.4.2 INTEM©

Die Messwerte können der Tabelle sechs entnommen werden.

3.4.2.1 INTEM© CT

Der Median der INTEM© CT befindet sich nur zu MZP1 im Normbereich. Zu MZP2 erreicht sie ein Maximum, das studententechnisch bei allen Patienten bei 1200 s lag (Laufzeit des ROTEM©s zu MZP2) und die Vollheparinisierung widerspiegelt. Zu MZP3 fällt die CT wieder ab, ist dabei im Median noch oberhalb des Ausgangswertes und des Normbereiches (Anstieg um 65 % zum Ausgangswert). Alle Messwerte zu den MZP sind unabhängig voneinander.

Tabelle 6: Verlauf der Mediane der INTEM© - Messwerte zu den MZP 1 bis 3

	Norm- werte	MZP1			MZP2			MZP3		
		N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile
<u>INTEM©</u>										
CT (s)	100- 240	82	163	147/187	82	1200	1200/1200	82	269	210/393
α (°)	n. a.	82	77	75/79	3	31	24/n. a.	82	64	56/71
CFT (s)	35-110	82	66	54/75	2	688	323/n. a.	82	142	107/205
MCF (mm)	53-72	82	64	60/68	4	20	17/29	82	52	38/56

3.4.2.2 INTEM© α

Für den Winkel α sind keine Normwerte definiert. Der Median hat zu MZP1 sein Maximum, dieser fällt zu MZP3 auf sein Minimum (Abfall um 97 % des Ausgangswertes), und steigt zu MZP3 wieder an (auf 83% des Ausgangswertes). Sämtliche Messwerte sind zu den MZP signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.2.3 INTEM© CFT

Der Median der CFT ist lediglich zu MZP1 im Normbereich. Der Wert steigt zu MZP3 auf mehr als das Doppelte an. Das Maximum liegt bei MZP2 (Erhöhung um das Zehnfache des Ausgangswertes). Zu MZP3 sinkt der Wert wieder ab (Anstieg auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes). Sämtliche Werte sind signifikant unterschiedlich zueinander zu den einzelnen MZP.

3.4.2.4 INTEM© MCF

Der Median der MCF zu MZP1 liegt als einziger Wert innerhalb des Normbereiches. Er nimmt zu MZP2 auf ein Minimum ab (auf 30 % des Ausgangswertes) und steigt danach wieder an, bis knapp unterhalb des Normbereiches (auf 81% des Ausgangswertes zu MZP1). Die Werte sind zu jedem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.3 FIBTEM©

Die Messwerte können der Tabelle sieben entnommen werden.

3.4.3.1 FIBTEM© CT

Der Median der FIBTEM© CT liegt nur zu MZP 1 im Normbereich. Er steigt zu MZP 2 auf ein Maximum an (um 45 %) und fällt danach wieder ab. Der Wert ist um ein Drittel länger als der Ausgangswert. Die Messwerte unterscheiden sich signifikant zwischen den MZP 1 und 2 sowie 1 und 3, nicht jedoch zwischen den MZP2 und 3.

Tabelle 7: Verlauf der Mediane der FIBTEM© - Messwerte zu den MZP 1 bis 3

	Norm- werte	MZP1			MZP2			MZP3		
		N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile
<u>FIBTEM©</u>										
CT (s)	35-80	82	73	66/100	82	106	85/165	82	98	78/129
α (°)	n. a.	73	69	65/75	15	62	59/65	26	61	57/69
CFT (s)	35-160	28	201	108/459	3	358	324/n. a.	3	985	211/n. a.
MCF (mm)	8-20	82	17	14/22	82	9	7/12	82	8	6/11

3.4.3.2 FIBTEM© α

Es existiert kein definierter Normbereich für den Winkel α . Der Median hat sein Maximum zu MZP 1 und fällt danach beständig ab, auf sein Minimum zu MZP 3 (Abfall um 12 %).

3.4.3.3 FIBTEM© CFT

Die CFT ist definiert als jene Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um von zwei Millimeter Größe auf 20 mm Größe zu wachsen. Da FIBTEM© CFT die 20 mm oft nicht erreicht (Normwert 8 - 22 mm), ist die Anzahl der analysierten Werte geringer als die Patientenzahl unseres Kollektives.

Der Median der CFT liegt zu keinem MZP innerhalb des vorgegebenem Normbereiches. Er hat sein Minimum zu MZP 1 und sein Maximum zu MZP 3 (Anstieg um fast das Fünffache des Ausgangswertes). Die gemessenen Werte sind zu jedem MZP signifikant unterschiedlich voneinander.

3.4.3.4 FIBTEM© MCF

Die Mediane der MCF liegen zu allen drei MZP innerhalb des Normbereiches. Sein Maximum besteht zu MZP 1, das Minimum zu MZP 3 (Abfall um 53 %). Die Messwerte zwischen den MZP 2 und 3 unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen den MZP 1 und 2 sowie 1 und 3.

3.4.4 HEPTEM©

Die Messwerte können Tabelle acht entnommen werden.

3.4.4.1 HEPTEM© CT

Der Median zu MZP 3 befindet sich als einziger knapp außerhalb des Normbereiches. Das Minimum der HEPTEM© CT befindet sich zu MZP 1, das Maximum zu MZP 3 (Anstieg um 54 % des Ausgangswertes). Sämtliche Messwerte sind signifikant unterschiedlich voneinander.

Tabelle 8: Verlauf der Mediane des HEPTEM© zu den MZP 1 bis 3

	Norm- werte	MZP1			MZP2			MZP3		
		N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile	N	Median	25. /75. Perzentile
HEPTEM©										
CT (s)	100- 240	82	171	148/197	82	206	187/249	82	264	218/345
α (°)	n. a.	82	76	73/78	82	67	62/72	82	62	54/67
CFT (s)	35-110	82	71	60/88	82	126	99/164	82	154	124/219
MCF (mm)	53-72	82	61	58/66	82	51	46/56	82	50	45/53

3.4.4.2 HEPTEM© α

Es existiert kein definierter Normbereich für den α Winkel. Zu MZP 1 ist er am steilsten und nimmt dann stetig auf sein Minimum zu MZP 3 ab (um 18 %). Die Werte sind zu jedem MZP unabhängig voneinander.

3.4.4.3 HEPTEM© CFT

Der Median zu MZP 1 ist der einzige im Normbereich. Er steigt stetig an und erreicht sein Maximum zu MZP 3 (Anstieg um das Doppelte des Wertes). Sämtliche Werte sind signifikant unterschiedlich zueinander zu den einzelnen MZP.

3.4.4.4 HEPTEM© MCF

Der Median zu MZP 1 ist der einzige, der sich innerhalb des Normbereiches befindet. Die Werte fallen bis MZP 3 stetig auf ihr Minimum ab (um 18 %). Sämtliche Werte sind zu den MZP signifikant unterschiedlich zueinander.

3.5 Korrelationen der ROTEM©-Messwerte miteinander

Es wurde mithilfe des Pearson's R-Korrelationskoeffizienten geprüft, ob eine signifikante lineare Korrelation der einzelnen ROTEM©-Werte zu den unterschiedlichen MZP besteht. Die Beurteilung der Stärke der Korrelation erfolgte anhand der folgenden Einteilung:

- 0 – keine Korrelation,
- > 0 – 0.19 – sehr schwache Korrelation,
- 0.2 – 0.39 – schwache Korrelation,
- 0.4 – 0.59 – mittelstarke Korrelation,
- 0.6 – 0.79 – starke Korrelation,
- 0.8 – 0.99 – sehr starke Korrelation und
- 1 – perfekte Korrelation.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ (signifikant), beziehungsweise $p < 0,01$ (hoch signifikant) festgelegt. Nicht angegebene Parameter korrelierten entweder nur sehr schwach miteinander ($R < 0.3$) oder das Ergebnis war nicht signifikant oder beides.

3.5.1 Lineare Korrelationen zwischen den Messzeitpunkten eins und zwei

Tabelle 9 zeigt die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den ROTEM®-Messwerten zu den MZP1 und 2.

Tabelle 9: Pearson's - Korrelationskoeffizient zwischen MZP 1 und 2

EXTEMCT	0,522**	INTEM CT	0,044	FIBTEMCT	0,256*	HEPTEM CT	0,361**
EXTEM α	0,327 **	INTEM α	0,127	FIBTEM α	0,441	HEPTEM α	0,564**
exTEMCFT	0,33 **	INTEM CFT	1,0**	FIBTEM CFT	0,997*	HEPTEM CFT	0,53**
EXTEM MCF	0,6**	INTEM MCF	0,475	FIBTEMMCF	0,666**	HEPTEM MCF	0,37**

Zwischen den MZP 1 und 2 korrelieren höchst signifikant ($p < 0,001$) und mittelstark bis stark positiv sämtliche MCF Werte (außer INTEM® MCF), EXTEM® CT sowie HEPTEM® α und CFT. Eine schwache Korrelation mit höchster Signifikanz erwiesen EXTEM® α und CFT, sowie HEPTEM® CT und MCF. Hoch signifikant ($p < 0,05$) und fast perfekt korrelieren die Werte des FIBTEM® CFT.

3.5.2 Lineare Korrelationen zwischen den Messzeitpunkten eins und drei

Tabelle 10 zeigt die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den ROTEM®-Messwerten zu den MZP 1 und 3.

Tabelle 10: Pearson's - Korrelationskoeffizient zwischen MZP 1 und 3

EXTEM CT	0,144	INTEM CT	0,007	FIBTEM CT	0,130	HEPTEM CT	0,003
EXTEM α	0,541 **	INTEM α	0,293**	FIBTEM α	0,319	HEPTEM α	0,326**
EXTEM CFT	0,568 **	INTEMCFT	0,287**	FIBTEM CFT	-0,94	HEPTEMCFT	0,343**
EXTEMMCF	0,566**	INTEMMCF	0,608**	FIBTEMMCF	0,59**	HEPTEMMCF	0,60**

Zwischen den MZP 1 und 3 korrelieren höchst signifikant ($p < 0,001$) und stark positiv folgende Variablen: sämtliche MCF Werte, EXTEM® / INTEM® / HEPTEM® CFT. Mittelstark höchst signifikant korrelieren EXTEM®/INTEM®/HEPTEM® α . Keine Korrelationen zeigen sämtliche CT Werte sowie FIBTEM® α und CFT.

3.5.3 Lineare Korrelationen zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei

Tabelle 11 zeigt die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den ROTEM®-Messwerten zu den MZP 2 und 3.

Tabelle 11: Pearson's - Korrelationskoeffizient zwischen MZP 2 und 3

EXTEMCT	0,045	INTEM CT	0,146	FIBTEM CT	0,297	HEPTEM CT	0,098
EXTEM α	0,458**	INTEM α	0,386	FIBTEM α	-0,065	HEPTEM α	0,537**
EXTEM CFT	0,516**	INTEM CFT	1,0**	FIBTEM CFT	-1,0**	HEPTEM CFT	0,591**
EXTEM MCF	0,652**	INTEM MCF	0,965**	FIBTEM MCF	0,77**	HEPTEM MCF	0,608**

Zwischen den MZP2 und 3 korrelieren folgende ROTEM®-Werte untereinander stark positiv und höchst signifikant ($p < 0,001$): sämtliche MCF Werte, EXTEM® sowie HEPTEM® α und CFT. Keine der CT Werte korrelierten miteinander.

3.6 Signifikante Unterschiede der ROTEM®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Um zu überprüfen, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Variablen signifikant in den Fallgruppen unterscheiden, wurden T-Tests durchgeführt. Waren mehr als zwei Gruppen vorhanden (z.B. bei der Einteilung der EKs), so erfolgte eine ANOVA-Analyse. Ergab diese Analyse signifikante Ergebnisse, so wurde in einer Posthoc-Analyse eruiert, zwischen welchen Gruppen diese vorlagen (Tamhane-T2). Untersucht wurden die MZP1 bis 3 in Bezug auf die Transfusions- und Gerinnungsmedikation in der Periode nach Protamingabe (Definition ‚postoperativ‘). Angegeben werden Signifikanzen $p < 0,01$.

3.6.1 Unterschiede der ROTEM®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von EKs

Diejenigen Patienten, die postoperativ keine EKs erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zur Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die ein bis neun EKs transfundiert bekamen. In Gruppe „Zwei“ sind Patienten zusammengefasst, die zehn oder mehr EKs bekamen. Tabelle 12 zeigt den Verbrauch.

Zu MZP 1 gibt es einen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten des FIBTEM® CT zwischen den einzelnen Fallgruppen. Der Posthoc-Test blieb ohne signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 13). Weder zu MZP2 noch zu MZP3 gibt es signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der unterschiedlichen Fallgruppen.

Tabelle 12: Gruppeneinteilung des postoperativen EK-Verbrauchs*

<u>Gruppe</u>	<u>Anzahl postOP EKs</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	20	24,4
1	1-9 EKs	54	66
2	>9 EKs	8	9,6
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Tabelle 13: ONEWAY ANOVA MZP1 ROTEM©-Werte und postoperative EK-Gabe.

MZP1 postoperative Gabe EKs		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP1fib_ct	0	20	75,95	16,675	0,001
	1	54	85,83	36,978	
	2	8	162,75	147,516	

3.6.2 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von FFPs

Diejenigen Patienten, die postoperativ keine FFPs erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zu Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die ein bis neun FFPs transfundiert bekamen. In Gruppe „Zwei“ sind Patienten zusammengefasst, die zehn oder mehr FFPs bekamen. Die Werte können der Tabelle 14 entnommen werden.

Zu MZP 1 gibt es signifikante Unterschiede in den Mittelwerten des FIBTEM© CT Wertes zwischen den einzelnen Fallgruppen. Die Posthoc-Tests blieben ohne signifikante Ergebnisse (siehe Tabelle 15).

Tabelle 14: Gruppeneinteilung des postoperativen FFP-Verbrauchs

<u>Gruppe</u>	<u>Anzahl postOP FFP</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	37	45
1	1-9 FFP	34	41
2	>9 FFP	11	13
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Tabelle 15: ANOVA Analyse ROTEM©-Werte MZP1 und postoperativer FFP - Verbrauch

MZP1 postoperative Gabe FFP		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP1fib_ct	0	37	82,00	34,540	,002
	1	34	82,29	31,283	
	2	11	147,64	126,939	

Zu MZP2 unterschieden sich HEPTM[®] α signifikant in den Mittelwerten (Tabelle 16). Die Posthoc-Analysen ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Zu MZP3 gab es keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der unterschiedlichen Gruppen.

Tabelle 16: ANOVA Analyse ROTEM[®]-Werte MZP2 und postoperativer FFP - Verbrauch

MZP2 postoperative Gabe FFP		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP2hep_ α	0	37	68,95	5,826	0,009
	1	34	63,97	7,116	
	2	11	64,27	9,717	

3.6.3 Unterschiede der ROTEM[®]-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TKs

Diejenigen Patienten, die postoperativ keine TKs erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Da nicht mehr als neun TKs pro Patient transfundiert wurden, befinden sich in der Gruppe „Eins“ alle Patienten, die TKs transfundiert bekamen. Die Werte können Tabelle 17 entnommen werden.

Zu den MZP2 gibt es signifikante Unterschiede in den Mittelwerten bezüglich EXTEM[®] α . (siehe Tabelle 18). Da nur zwei Gruppen vorliegen, gibt es keine Posthoc-Analyse. Keine signifikanten Unterschiede ergaben die Mittelwerte zu den MZP 1 und 3.

Tabelle 17: Gruppeneinteilung des postoperativen TK – Verbrauchs*

<u>Gruppe</u>	<u>Anzahl postOP TKs</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	44	53,7
1	Gabe	38	46,3
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Tabelle 18: ONEWAY ANOVA der ROTEM[®]-Werte zu MZP2 und der postoperativen Gabe von TKs

MZP2 postoperative Gabe TKs		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP2ex_ α	0	44	64,91	6,730	0,009
	1	38	60,32	8,881	

3.6.4 Unterschiede der ROTEM®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von PPSB

Diejenigen Patienten, die postoperativ kein PPSB erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zu Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die 600 IE – 5400 IE PPSB erhielten. In Gruppe „Zwei“ sind Patienten zusammengefasst, die mehr als 5400IE PPSB bekamen. Die Werte können der Tabelle 19 entnommen werden.

Tabelle 19: Gruppeneinteilung des postoperativen PPSB-Verbrauchs*

<u>Gruppe</u>	<u>Anzahl postOP-PPSB</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	57	69,5
1	600IE-5400IE	24	29,3
2	>5400IE	1	1,2
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten bezüglich der Gabe von PPSB zu den MZP1 bis 3.

3.6.5 Unterschiede der ROTEM®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Fibrinogen

Diejenigen Patienten, die postoperativ kein Fibrinogen erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zur Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die 2 g-4 g Fibrinogen bekamen. In Gruppe „Zwei“ sind Patienten zusammengefasst, die mehr als 4 g Fibrinogen bekamen. Die Werte können der Tabelle 20 entnommen werden.

Zu MZP1 gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 20: Gruppeneinteilung des postoperativen Fibrinogenverbrauchs*

<u>Gruppe</u>	<u>postoperativer Fibrinogenverbrauch</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	40	48,8
1	2 g – 4 g Fibrinogen	32	39
2	> 4 g Fibrinogen	10	12,2
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Zu MZP2 gibt es signifikante Unterschiede in den Mittelwerten von FIBTEM© MCF, HEPTEM© α und CFT, EXTEM© CFT und MCF (Tabelle 21). Posthoc ergaben sich keine Signifikanzen.

Tabelle 21: ONEWAY ANOVA ROTEM©-Werte MZP2 und postoperative Gabe Fibrinogen

MZP2 postoperative Gabe Fibrinogen		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP2ex_cft	0	40	130,28	43,148	0,007
	1	32	168,72	60,915	
	2	10	165,20	54,174	
MZP2ex_mcf	0	40	53,35	5,691	0,002
	1	32	48,88	5,253	
	2	10	48,90	5,84	
MZP2fib_mcf	0	40	10,85	4,111	0,000
	1	32	7,78	3,581	
	2	10	6,50	2,991	
MZP2hep_alpha	0	40	69,68	5,549	0,000
	1	32	63,47	6,961	
	2	10	61,50	8,695	
MZP2hep_CFT	0	40	119,10	49,652	0,008
	1	32	149,94	47,322	
	2	10	166,80	67,325	

Zu MZP3 ergeben sich Unterschiede in den Mittelwerten folgender Variablen bezüglich des postoperativen Fibrinogenbedarfs: EXTEM© α und CFT (siehe Tabelle 22).

3.6.6 Unterschiede der ROTEM©-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Fibrogammin

Diejenigen Patienten, die postoperativ kein Fibrogammin erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zur Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die Fibrogammin bekamen. Die Werte können der Tabelle 23 entnommen werden.

Tabelle 22: ONEWAY ANOVA ROTEM©-Werte MZP3 und postoperative Gabe Fibrinogen

MZP3 postoperative Gabe Fibrinogen		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP3ex_ α	0	40	63,93	6,780	0,007
	1	32	60,31	8,283	
	2	10	55,30	10,615	
MZP3ex_cft	0	40	139,50	42,220	0,002
	1	32	171,97	59,611	
	2	10	207,40	87,442	

Tabelle 23: Gruppeneinteilung zur postoperativen Gabe von Fibrogammin*

Gruppe	Anzahl postOP Fibrogammin	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
0	Keine Gabe	78	95,1
1	Gabe	4	4,9
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Tabelle 24: ONEWAY ANOVA ROTEM©-Werte MZP1 und postoperative Fibrogammingabe

MZP1 postoperative Gabe Fibrogammin		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP1fib_CT	0	78	75,79	3,572	0,000
	1	4	70,50	3,697	
MZP1hep_alpha	0	78	73,63	21,202	0,005
	1	4	105,75	18,007	
MZP1hep_CFT	0	78	84,50	33,879	0,004
	1	4	216,25	202,329	

Zu MZP2 existieren keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der ROTEM©-Werte. Bestehende signifikante Unterschiede zu MZP3 können der Tabelle 25 entnommen werden.

Tabelle 25: ONEWAY ANOVA ROTEM©-Werte MZP3 und postoperative Fibrogammingabe

MZP3 postoperative Gabe Fibrogammin		N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
MZP3in_alpha	0	78	62,81	10,515	0,000
	1	4	42,00	17,224	
MZP3in_CFT	0	78	161,13	82,848	0,000
	1	4	386,00	236,808	
MZP3in_MCF	0	78	52,17	6,914	0,002
	1	4	40,50	10,472	
MZP3ex_CFT	0	78	156,08	53,539	0,003
	1	4	245,75	116,940	
MZP3hep_CFT	0	78	176,95	78,860	<0,001
	1	4	387,00	347,456	
MZP3hep_MCF	0	78	50,36	7,100	0,01
	1	4	41,00	11,284	

3.6.7 Unterschiede der ROTEM®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von Haemate

Diejenigen Patienten, die postoperativ kein Haemate erhielten, wurden der Gruppe „Null“ zugeordnet. Zur Gruppe „Eins“ zählen Patienten, die Haemate bekamen. Die Werte können der Tabelle 26 entnommen werden.

Es existieren höchst signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten der Fallgruppen von FIBTEM® CT sowie HEPTEM® α und CFT (Tabelle 27). Da nur zwei Gruppen existieren, wurde keine Posthoc-Analyse durchgeführt.

Zu MZP2 gibt es keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte. Zu MZP 3 unterscheiden sich signifikant und hoch signifikant bezüglich der Mittelwerte in den einzelnen Fallgruppen FIBTEM® α (siehe Tabelle 28).

Tabelle 26: Gruppeneinteilung zur postoperativen Gabe von Haemate*

<u>Gruppe</u>	<u>Anzahl postOP</u> <u>Haemate</u>	<u>Häufigkeit (N)</u>	<u>Prozent (%)</u>
0	Keine Gabe	79	96
1	Gabe	3	4
Gesamt		82	100

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

Tabelle 27: ONEWAY ANOVA ROTEM®-Werte MZP1 und postoperative Haemategabe

MZP1 postoperative Gabe Haemate	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz	
MZP1fib_CT	0	79	84,25	33,733	0,000
	1	3	266,67	214,836	
MZP1hep_alpha	0	79	75,75	3,575	0,008
	1	3	70,00	4,359	
MZP1hep_CFT	0	79	73,96	21,273	0,009
	1	3	107,67	21,548	

Tabelle 28: ONEWAY ANOVA ROTEM®-Werte MZP3 und postoperative Haemategabe

MZP3 postoperative Gabe Haemate	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz	
MZP3fib_alpha	0	79	63,12	8,167	0,01
	1	3	40,00		

3.7 Signifikante Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Eine Berechnung erfolgte für den postoperativen Bedarf an EKs, FFPs, TKs, Fibrinogen, PPSB, Fibrogammin und Haemate. Die Gruppeneinteilung wurde bereits in den Kapiteln 3.6.1 - 3.6.7 beschrieben und für folgende Berechnungen übernommen.

Es erfolgte zunächst eine ANOVA - Analyse zur Überprüfung auf signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Gruppen. Gab es signifikante Unterschiede und existierten mehr als zwei Fallgruppen, so wurde eine Posthoc-Analyse mithilfe des Tamhane T2 durchgeführt.

3.7.1 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch

Untersucht wurden die Werte Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Quick, Thrombinzeit, Prothrombinzeit und Fibrinogen.

Es gibt höchst signifikante Unterschiede bezüglich der Mittelwerte der PTT und der postoperativen EK- sowie PPSB- Gabe. Patienten mit einer höheren PTT erhielten postoperativ eher EKs oder PPSB (Tabelle 29). Der Normbereich der PTT liegt bei 26 – 36 s. Es gibt keine weiteren hoch signifikanten Ergebnisse zu MZP1.

3.7.2 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP2 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch

Zu MZP2 wurden folgende Laborparameter erhoben: ACT, Hämoglobin, Hämatokrit, ionisiertes Kalzium, Laktat, pH-Wert, Base Excess und Standard-Bikarbonat. Es ergaben sich keine höher signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Fallgruppen bezüglich des postoperativen Transfusionsbedarfs.

Tabelle 29: ONEWAY ANOVA Standard/Gerinnungslabor MZP1 und postoperativer Transfusionsbedarf*

MZP1 postoperative Gabe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
EKs	20	34	6,236	0,001
MZP1 PTT	54	35	6,580	
	8	46	13,480	
PPSB	57	34	6,112	0,004
MZP1 PTT	24	39	10,281	
	1	54		

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

3.7.3 Unterschiede der Mittelwerte des Basis- und Gerinnungslabors zu MZP3 in Bezug auf den postoperativen Blutprodukteverbrauch

Zu MZP3 wurden folgende Parameter erhoben: Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Quick, INR, Thrombinzeit, Prothrombinzeit und Fibrinogen.

Hoch signifikante Unterschiede bezüglich der FFP - Gabe ergaben sich in den Mittelwerten der PTT. Die Mittelwerte der Thrombozytenzahl unterschieden sich signifikant in den Fallgruppen der Fibrogammingabe (siehe Tabelle 30). Die Fallzahl beträgt aufgrund eines Messfehlers im Labor n = 75.

Tabelle 30: ONEWAY ANOVA Standard/Gerinnungslabor MZP3 und postoperativer Transfusionsbedarf*

MZP3 postoperative Gabe	N	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz	
FFPs	0	37	45	10	0,004
MZP3 PTT	1	34	48	7	
	2	11	57	18	
Fibrogammin	0	73	84	27	0,009
MZP3 Thrombozyten	1	2	33	6	

*(siehe auch Freifrau von Saß 2016, folglich Kapitel 2.3)

3.8 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Analyse und des Basis- und Gerinnungslabors

Anhand der Diskriminanzanalyse wurde getestet, ob mithilfe einer unabhängigen Variable (oder einer Kombination unabhängiger Variablen) eine Gleichung aufgestellt werden kann, die die Gruppenzugehörigkeit einer abhängigen Variablen vorhersagt. Zunächst wurde eine Diskriminanzanalyse mit allen Daten durchgeführt, darauf folgte eine schrittweise („stepwise“) Diskriminanzanalyse. Es wurden nur Ergebnisse aufgeführt, bei denen eine korrekte Zuordnung in über 80 % der Fälle gelang, das Signifikanzniveau von $p = 0,05$ gegeben ist und Wilk's Lambda als Maß für die unerklärte Streuung $\lambda < 0,5$ beträgt (das bedeutet, dass mindestens 50 % der Varianz im Ergebnis durch die generierte Formel erklärt werden kann).

3.8.1 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Eine höchst signifikante korrekte Zuordnung in die Gruppen gelang anhand der ROTEM©-Werte zu MZP1 im Falle des Fibrogammins. Eine richtige Zuordnung gelang in 98,8 % der Fälle. Die erhobene Formel kann bis zu 50 % der Varianzen erklären (Wilks $\lambda = 0.50$; $p < 0,0001$). FIBTEM© CFT und α werden ausgeschlossen, da nicht alle 82 Patienten diese Werte aufweisen. In der schrittweisen Diskriminanzanalyse können nur noch 40 % der Varianz erklärt werden (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Klassifizierungsergebnisse^a MZP1 ROTEM© postoperative Fibrogammingabe

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Original	Anzahl	0	78	0	78
		1	1	3	4
	%	0	100,0	0,0	100,0
		1	25,0	75,0	100,0
Test der Funktion		Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1		0,501	50,472	14	0,000

a. 98,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

3.8.2 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP2 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Zu MZP2 gibt es keine signifikanten Ergebnisse in der Gruppeneinteilung auf Basis der ROTEM©-Werte, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen.

3.8.3 Prädiktiver Aspekt der ROTEM©-Werte zu MZP3 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Es gibt signifikante Ergebnisse bei der Gruppeneinteilung in die postoperative Fibrogammingabe: 97,6 % der Patienten konnten richtig zugeordnet werden (siehe Tabelle 32).

3.8.4 Prädiktiver Aspekt des Basisgerinnungslabors zu MZP1 in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Es gab zu MZP1 keine signifikanten Ergebnisse in der Gruppeneinteilung auf Basis des Basisgerinnungslabors, die die oben genannten Einschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 32: Klassifizierungsergebnisse^a MZP3 ROTEM© postoperative Fibrogammingabe

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Original	Anzahl	0	77	1	78
		1	1	3	4
	%	0	98,7	1,3	100,0
		1	25,0	75,0	100,0
Test der Funktion		Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1		0,538	45,289	14	0,000

a. 97,6 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

3.8.5 Prädiktiver Aspekt der Kombination von ROTEM©-Werten und Basisgerinnungslabor auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Werden ROTEM©-Werte und das Basisgerinnungslabor zu MZP1 kombiniert, so wird in 98,8 % der Fälle eine korrekte Zuordnung zu den Fallgruppen der postoperativen Fibrogammingabe erfolgen (Tabelle 33).

Tabelle 33: Klassifizierungsergebnisse^a MZP1 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperative Fibrogammingabe

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Original	Anzahl	0	78	0	78
		1	1	3	4
	%	0	100,0	,0	100,0
		1	25,0	75,0	100,0
Test der Funktion		Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1		0,461	51,454	21	0,000

a. 98,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 34: Klassifizierungsergebnisse^a MZP1 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperativer Haemategabe

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Original	Anzahl	0	79	0	79
		1	1	2	3
	%	0	100,0	0,0	100,0
		1	33,3	66,7	100,0
Test der Funktion		Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1		0,375	65,256	21	0,000

a. 98,8 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Ähnliche Werte werden bei der Gruppeneinteilung der Haemategabe nachgewiesen (siehe Tabelle 34). Es können mehr als 60 % der Varianzen durch die Formel erklärt werden; 98,8 % der Patienten wurden in die korrekte Gruppe eingeteilt.

Ein höchst signifikantes Ergebnis bei der Klassifikation ergab die Analyse der postoperativen Fibrogammingabe. Zu 100 % konnten diejenigen Patienten identifiziert werden, die postop-

erativ Fibrogammin erhielten. Die generierte Formel erklärt bis zu 75 % der Varianzen (Tabelle 35).

Tabelle 35: Klassifizierungsergebnisse^a MZP3 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperativer Fibrogammingabe

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Original	Anzahl	0	73	0	73
		1	0	2	2
	%	0	100,0	0,0	100,0
		1	,0	100,0	100,0
Test der Funktion	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	
	1	0,247	88,185	20	0,000

a. 100,0 % der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

3.9 Korrelationen der ROTEM©-Messwerte mit dem Basisgerinnungslabor zu den Messzeitpunkten eins und drei

Es wurde mithilfe des Pearson's R - Korrelationskoeffizienten geprüft, ob signifikante lineare Korrelationen zwischen den ausgewählten Variablen bestehen (siehe Tabelle 36). Die aktivierte Thromboplastinzeit korreliert zwar hoch signifikant, aber eher schwach mit den ROTEM©-Werten. Keiner der ROTEM©-Parameter korreliert signifikant mit der Thrombinzeit.

3.9.1 CT und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei

INTEM© CT korreliert hoch signifikant und stark negativ ($R = -0.6$) mit dem Quick-Wert. Des Weiteren korreliert es hoch signifikant und stark positiv mit der aPTT ($R = 0.6$). Die Clot-ting-Times der EXTEM©, FIBTEM© und heptTEM korrelieren gar nicht oder nur schwach bis mittelstark mit den Werten des Gerinnungslabors.

3.9.2 CFT und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei

Hoch signifikante, starke negative Korrelationen weisen sämtliche EXTEM©, INTEM© und HEPTTEM© CFT Werte mit den Thrombozytenzahlen ($R = -0.6 / -0.7$) auf. Eine hoch signifikante, starke negative Korrelation weisen EXTEM© CFT Werte mit Quick und Fibrinogen auf ($R = -0.6$).

3.9.3 MCF und Standardlabor zu den Messzeitpunkten eins und drei

Eine hoch signifikante, starke positive Korrelation ($R = 0.6 - 0.8$) weisen alle MCF Werte auf in Verbindung mit den Thrombozytenzahlen, dem Quick-Wert und dem Fibrinogengehalt. Die stärkste, höchst signifikante Korrelation existiert zwischen Fibrinogen und FIBTEM© MCF ($p < 0.001$; $R = 0.8$).

3.10 Lineare Regressionen der ROTEM®-Werte im Vergleich mit dem Basisgerinnungslabor

3.10.1 Lineare Regressionanalyse Fibrinogen - FIBTEM® MCF

Zunächst wurde überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um eine lineare Regressionsanalyse durchzuführen. Im Falle der beiden Variablen Fibrinogen und FIBTEM® MCF sind alle Kriterien erfüllt [lineare Beziehung ($R = 0.774^{**}$, $N = 164$), keine signifikanten Ausreißer (im Scatterplot sind 5 Ausreißer zu erkennen, ohne diese erhöht sich R auf 0.887 , $N = 158$), Fehler sind unabhängig (Durban-Watson Wert 1.9) und normal verteilt ($\mu = -3 \times 10^{-16}$, $SD = 0.997$), die Varianzen sind homogen (gleichmäßige Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler im Diagramm)].

Durch die lineare Regressionsanalyse konnte eine statistisch hoch signifikante Verbindung zwischen dem FIBTEM® MCF und der Fibrinogenkonzentration des Blutes nachgewiesen werden. Die Gleichung lautet wie folgt:

Formel 1. **$$\text{FIBTEM}^{\circ} \text{ MCF} = 0,444 + 0,046 \times [\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}}$$**

FIBTEM® MCF kann 60 % der Variabilität der Fibrinogenkonzentration erklären [$F(1,162) = 0.599$]. In dieser Berechnung sind sämtliche Daten berücksichtigt, inklusive 5 Ausreißer. Setzt man die vom Hersteller angegebenen Grenzen für FIBTEM® MCF ein, so ergeben sich folgende Fibrinogenkonzentrationen: (FIBTEM® MCF = 8 mm) = 164 mg/dl; (FIBTEM® MCF = 20 mm) = 425 mg/dl.

Wird die Analyse ein weiteres Mal – ohne die Ausreißer (Fallnummern 22, 42, 61, 38, 120, wobei Fallnummern 38 und 120 denselben Patienten zu MZP eins und drei repräsentieren) – durchgeführt, so sind immer noch die Kriterien für die lineare Regressionanalyse erfüllt. Die sich ergebende Formel ändert sich nur geringfügig:

Formel 2. **$$\text{FIBTEM}^{\circ} \text{ MCF} = -1 + 0,048 \times [\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}}$$**

Die statistische Signifikanz ist weiterhin sehr hoch ($p < 0.001$), und diese Formel kann bis zu 76 % der Varianz in der Fibrinogenkonzentration erklären [$F(1,157) = 0.76$]. Nach Einsetzen der vom Hersteller vorgegebenen Normwerte ergibt sich: (FIBTEM® MCF = 8 mm) = 188 mg/dl; (FIBTEM® MCF = 20mm) = 437 mg/dl.

Als nächstes wurde nun untersucht, ob Fibrinogen als abhängige Variable dienen kann. Es kann eine statistisch hoch signifikante Verbindung zwischen Fibrinogen und FIBTEM® MCF durch diese Gleichung erstellt werden:

Formel 3. **$$[\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}} = 113 + 13 \times \text{FIBTEM}^{\circ} \text{ MCF}$$**

Die Fibrinogenkonzentration im Blut kann 60 % der Variabilität der FIBTEM® MCF Werte erklären [$F(1,162) = 0,599$]. Auch hier ist der gesamte Datensatz der MZP eins und drei berücksichtigt. Im Scatterplot fallen allerdings wieder die gleichen fünf Ausreißer auf: Fallnummern 22, 42, 61, 38, 120 (Fallnummern 22, 42, 61, 38, 120, wobei Fallnummern 38 und 120 denselben Patienten zu MZP eins und drei repräsentieren). Setzt man die Normwerte des Herstellers für die Fibrinogenkonzentration ein, so ergeben sich folgende

Werte für FIBTEM© MCF: ([Fibrinogen]_{Blut}=150 mg/dl) = 3 mm; ([Fibrinogen]_{Blut}=400 mg/dl) = 22 mm.

Tabelle 36: Pearson's-Korrelationskoeffizient und Signifikanzen MZP1 und 3 ROTEM©-Werte und Standardlabor

	Thrombozyten (/mm ³)	Quick (%)	aPTT (s)	Thrombinzeit (s)	Fibrinogen (mg/dl)
<u>EXTEM©</u>					
CT	-0,2**	-0,4**	0,3**	-	-
CFT	-0,7**	-0,6**	0,4**	-	-0,6**
MCF	0,6**	0,6**	-0,4**	-	0,7**
<u>INTEM©</u>					
CT	-0,5**	-0,6**	0,6**	-	-0,4**
CFT	-0,6**	-0,5**	0,4**	-	-0,5**
MCF	0,7**	0,6**	-0,5**	-	0,7**
<u>FIBTEM©</u>					
CT	-0,2**	-	-	-	-0,2**
MCF	0,6**	0,5**	-0,4**	-	0,8**
<u>HEPTEM©</u>					
CT	-0,5**	-0,5**	0,5**	-	-0,3**
CFT	-0,6**	-0,5**	0,4**	-	-0,5**
MCF	0,7**	0,6**	-0,4**	-	0,7**

Wird die Analyse ein weiteres Mal – ohne die genannten Ausreißer – durchgeführt, so sind die Kriterien für die lineare Regressionsanalyse auch weiterhin erfüllt. Die neue Formel ändert sich vor allem im Schnittpunkt mit der y-Achse, die Steigung wird nur geringfügig steiler:

Formel 4.
$$[\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}} = 87 + 15,7 \times \text{FIBTEM} \text{© MCF}$$

Die statistische Signifikanz ist auch hier weiterhin sehr hoch ($p < 0,001$), und diese Formel erklärt bis zu 76 % der Varianz im FIBTEM© MCF [$F(1,156) = 0,772$]. Setzt man die

Normwerte für die Fibrinogenkonzentration ein, so ergeben sich folgende Werte für FIBTEM© MCF: ([Fibrinogen]_{Blut}=150 mg/dl) = 4 mm; ([Fibrinogen]_{Blut}=400 mg/dl) = 20 mm.

3.10.2 Lineare Regressionsanalyse Quick - EXTEM© MCF

Zunächst wurde überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um eine lineare Regressionsanalyse durchzuführen. Im Falle der beiden Variablen Quick und EXTEM© MCF sind alle Kriterien erfüllt [lineare Beziehung ($R = 0,59^{**}$, $N = 164$), keine signifikanten Ausreißer (im Scatterplot ist ein Ausreißer zu erkennen, ohne diese erhöht sich R auf 0.62, $N = 163$), Fehler sind unabhängig (Durban-Watson Wert 1.5) und normal verteilt ($\mu = -3 \times 10^{-16}$, $SD = 0,997$), die Varianzen sind homogen (gleichmäßige Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler im Diagramm)].

Durch die lineare Regressionsanalyse konnte eine statistisch hoch signifikante Verbindung zwischen EXTEM© MCF und dem Quick-Wert des Blutes nachgewiesen werden. Die Gleichung lautet wie folgt:

Formel 5. **Quick = -30 + 1,8 x EXTEM© MCF**

EXTEM© MCF kann 35 % der Varianz des Quick-Wertes erklären [$F(1, 162) = 0,35$]. In dieser Berechnung sind sämtliche Daten berücksichtigt, inklusive eines Ausreißers. Setzt man die vom Hersteller angegebenen Grenzen für EXTEM© MCF ein, so ergeben sich folgende Quick-Werte: (EXTEM© MCF = 53 mm) = 65 %; (EXTEM© MCF = 72mm) = 100 %.

Wird die Analyse ein weiteres Mal – ohne den Ausreißer (Fallnummer 96) – durchgeführt, so sind immer noch die Kriterien für die lineare Regressionanalyse erfüllt. Die sich ergebende Formel ändert sich nur geringfügig:

Formel 6. **Quick = -35,5 + 1,933 x EXTEM© MCF**

EXTEM© MCF kann 39 % der Variabilität des Quick-Wertes erklären [$F(1,162) = 0,388$]. Es gibt keine Ausreißer. Setzt man nun die vom Hersteller angegebenen Grenzen für EXTEM© MCF ein, so ergeben sich folgende Quick-Werte: (EXTEM© MCF = 53mm) = 67 %; (EXTEM© MCF = 72 mm) = 104 %.

3.10.3 Lineare Regressionsanalyse aPTT - INTEM© CFT/HEPTEM© CFT

Zunächst wurde überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um eine lineare Regressionsanalyse durchzuführen. Im Falle der beiden Variablen aPTT und INTEM© CFT sind alle Kriterien erfüllt {lineare Beziehung (beide $R = 0,4^{**}$, $N = 164$), keine signifikanten Ausreißer (im Scatterplot sind vier Ausreißer zu erkennen, ohne diese erhöht sich R auf 0.5 (INTEM©), $N = 160$ und 0.47 (HEPTEM©), $N = 160$), die Fehler sind unabhängig [Durban-Watson-Wert beide Male 1.7 und normal verteilt ($\mu = -3 \times 10^{-16}$, $SD = 0.997$), die Varianzen sind homogen (gleichmäßige Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler im Diagramm)]}.

Durch die lineare Regressionsanalyse konnte eine statistisch hoch signifikante Verbindung zwischen INTEM© CFT und dem aPTT nachgewiesen werden. Die Gleichung lautet wie folgt:

Formel 7.

$$\mathbf{aPTT = 35 + 0,05 \times INTEM\textcircled{C} MCF}$$

INTEM \textcircled{C} MCF kann 20 % der Variabilität des Quick-Wertes erklären [F(1,162) = 0.35, p < 0,001]. In dieser Berechnung sind sämtliche Daten berücksichtigt, inklusive eines Ausreißers. Setzt man die vom Hersteller angegebenen Grenzen für INTEM \textcircled{C} MCF ein, so ergeben sich folgende aPTT-Werte: (INTEM \textcircled{C} MCF = 53 mm) = 37.8 s; (INTEM \textcircled{C} MCF = 72mm) = 38.9 s. Werden im Umkehrverfahren die Normwerte der aPTT eingesetzt (20 – 40 s), so werden schnell die Limitationen dieser Formel klar: einen INTEM \textcircled{C} CFT Wert von -300 s kann man nicht erreichen. Die Formel ändert sich nur marginal, schließt man die Ausreißer (Fallnummern 33, 89, 125, 160) aus:

Formel 8.

$$\mathbf{aPTT = 35,2 + 0,049 \times INTEM\textcircled{C} MCF}$$

Um einen Einfluss des Heparins auszuschließen, wurde die Regressionsanalyse auch mit HEPTEM \textcircled{C} CFT durchgeführt. Auch hier wich das Ergebnis kaum ab von den Formeln 7 und 8 (nicht aufgeführt).

3.10.4 Lineare Regressionsanalyse Thrombozytenzahl - INTEM \textcircled{C} MCF

Zunächst wurde überprüft, ob die Kriterien erfüllt sind, um eine lineare Regressionsanalyse durchzuführen. Im Falle der beiden Variablen Thrombozytenzahl und INTEM \textcircled{C} MCF sind alle Kriterien erfüllt [lineare Beziehung (beide R = 0.72**, N = 164), keine signifikanten Ausreißer (im Scatterplot sind drei Ausreißer zu erkennen, ohne diese erhöht sich r auf 0.73, N = 161); die Fehler sind unabhängig voneinander (Durban-Watson-Wert 1.7) und normal verteilt ($\mu = -10 \times 10^{-17}$, SD = 0,997), die Varianzen sind homogen (gleichmäßige Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler im Diagramm)].

Durch die lineare Regressionsanalyse konnte eine statistisch hoch signifikante Verbindung zwischen INTEM \textcircled{C} MCF und der Thrombozytenzahl nachgewiesen werden. Die Gleichung lautet wie folgt:

Formel 9.

$$\mathbf{Thrombozytenzahl (/nl) = -139 + 4,4 \times INTEM\textcircled{C} MCF}$$

INTEM \textcircled{C} MCF kann 48 % der Variabilität der Thrombozytenzahl erklären [F(1,162) = 0.481; p < 0,001]. Es gibt drei Ausreißer (Fallnummern 43, 62 und 80). Setzt man nun die vom Hersteller angegebenen Grenzen für INTEM \textcircled{C} MCF ein, so ergeben sich folgende Thrombozytenzahlen (INTEM \textcircled{C} MCF = 53 mm) = 94 /nl; (INTEM \textcircled{C} MCF = 72mm) = 177 /nl. Nimmt man die drei Ausreißer heraus, so sind immer noch die Voraussetzungen für die Regressionsanalyse erfüllt. 53 % der Varianz der Thrombozytenzahl kann dann durch INTEM \textcircled{C} MCF erklärt werden [F(1,159) = 0.531; p < 0.001], die Formel ändert sich bezüglich der Konstanten:

Formel 10.

$$\mathbf{Thrombozytenzahl (/nl) = -131 + 4,2 \times INTEM\textcircled{C} MCF}$$

Setzt man nun die vom Hersteller angegebenen Grenzen für INTEM® MCF ein, so ergeben sich folgende Thrombozytenzahlen: (INTEM® MCF = 53 mm) = 92 /nl; (INTEM® MCF = 72 mm) = 176 /nl. Auch hier ist der Unterschied nur gering.

3.11 Zusammenhang zwischen HEPTEM® und INTEM® zu den Messzeitpunkten

3.11.1 Vergleich INTEM® und HEPTEM®

Die Mediane der INTEM®- und HEPTEM®- Messwerte zu den MZP lassen sich den Tabellen sechs und acht entnehmen. Errechnet man die Korrelation nach Pearson, so zeigt sich besonders zu MZP 1 und 3 in allen Fällen eine höchst signifikante, starke bis sehr starke Korrelation der INTEM®- und HEPTEM®- Werte untereinander (siehe Tabelle 37). Zu MZP2 ist diese Korrelation nicht wiederzufinden, das liegt an der Vollheparinisierung des Patienten. Trotzdem ergibt sich mit einem Koeffizienten von 1.0 eine scheinbar höchst signifikante Korrelation. Hierbei beträgt allerdings $N = 2$ und kann somit statistisch nicht gewertet werden.

3.11.2 Lineare Korrelation von HEPTEM® zu MZP2 und INTEM® zu MZP3

Die Clotting Time weist nur eine schwache, nicht signifikante positive Korrelation auf [$R(CT) = 0.17, p = 0,1$]. Der Alpha-Winkel, die Clot Formation Time und die Maximum Clot Formation weisen alle drei eine höchst signifikante ($p < 0,001$), stark positive Korrelation auf mit $R \alpha/CFT/MCF = 0.64$.

Tabelle 37: Korrelation nach Pearson und Signifikanzen für INTEM®/HEPTEM® untereinander zu den MZP1-3 (** höchst signifikant, $p < 0,001$)

	MZP1	MZP2	MZP3
INTEM®/HEPTEM® CT	0,527**	0,047	0,811**
INTEM®/HEPTEM® α	0,615**	0,044	0,801**
INTEM®/HEPTEM® CFT	0,612**	1,0**	0,85**
INTEM®/HEPTEM® MCF	0,868**	0,498	0,838**

Führt man den T-Test bei gepaarten Stichproben durch, so unterscheiden sich die Mittelwerte der Variablen im Falle von CT, CFT und α signifikant ($p < 0,001$). Die von HEPTEM® MCF und INTEM® MCF hingegen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,56$). Es wurde mithilfe einer Regressionsanalyse geprüft, ob durch Bestimmen der HEPTEM® MCF zu MZP2 die INTEM® MCF zu MZP3 abgeschätzt werden könnte.

3.11.3 Lineare Regressionsanalysen

3.11.3.1 Lineare Regressionsanalyse HEPTEM© MCF/INTEM© MCF

Eine primäre Regressionsanalyse zwischen den Variablen HEPTEM© MCF MZP2 und INTEM© MCF MZP3 ergab einen Ausreißer (Fallnummer 82). Durch diesen wurde die Voraussetzung der homogenen Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler verletzt, und die Analyse konnte nicht gewertet werden. Wird dieser eine Ausreißer herausgenommen, so sind sämtliche Voraussetzungen für eine lineare Regression erfüllt: die Beziehung ist linear ($R = 0,752$), es existieren keine signifikanten Ausreißer, die Fehler sind unabhängig voneinander (Durban-Watson-Wert = 1.992), und normal verteilt ($\mu = 5 \times 10^{-16}$, $SD = 0.994$), die Varianzen sind im Diagramm nun homogen verteilt. Die Formel lautet:

Formel 11. **$INTEM© MCF MZP3 = 0,838 \times HEPTEM© MCF MZP2 + 8,3$**

Diese Formel kann 57 % der Varianz von INTEM© MCF erklären und ist mit $p < 0,001$ höchst signifikant.

3.11.3.2 Lineare Regressionsanalyse HEPTEM© CFT/INTEM© CFT

Die primäre Regressionsanalyse ergab zwei Ausreißer (Fallnummern 11 und 63). Durch diese wurde die Voraussetzung der homogenen Verteilung der geschätzten standardisierten Restfehler verletzt, und die Analyse konnte nicht gewertet werden. Werden diese Ausreißer herausgenommen, so sind sämtliche Voraussetzungen für eine lineare Regression erfüllt: die Beziehung ist linear ($R = 0,677$), es existieren keine signifikanten Ausreißer, die Fehler sind unabhängig voneinander (Durban-Watson-Wert = 1.99) und normal verteilt ($\mu = -1 \times 10^{-16}$, $SD = 0,994$), die Varianzen sind im Diagramm nun homogen verteilt. Die Formel lautet:

Formel 12. **$INTEM© CFT MZP3 = 1 \times HEPTEM© CFT MZP2 + 23,1$**

Diese Formel kann 45 % der Varianz von INTEM© CFT zu MZP3 erklären und ist mit $p < 0,001$ höchst signifikant.

3.12 Zusammenhang ACT und Ratio INTEM© CT/HEPTEM© CT

Die ACT gibt an, wie schnell sich ein Gerinnsel nach Zugabe eines Aktivators bildet. Sie sollte nach Abgang von der HLM zwischen 100 s und 130 s betragen. Der Ratio, der durch $INTEM© CT/HEPTEM© CT$ berechnet wird, soll eine Aussage über die Restheparinisierung des Blutes geben. Beträgt er zwischen 0.9 und 1.1 und sind INTEM© und HEPTEM© CT normwertig, so kann davon ausgegangen werden, dass keine Restheparinisierung vorliegt. Ist er größer als 1.1, so kann von einer Heparinwirkung ausgegangen werden.

Wird zu MZP3 eine bivariate Korrelationsanalyse zwischen beiden Zahlen durchgeführt, so kann keine Korrelation festgestellt werden (Pearson's Rank-Koeffizient = 0.132 mit zweiseitigem $p = 0,25$).

4. Beobachtung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

Die ROTEM®-Thrombelastometrie ist ein schnelles und einfach anwendbares Verfahren. Es stellt die Bildung eines Blutgerinnsels in Vollblut visuell dar und gibt gleichzeitig ein numerisches Ergebnis über die aktuelle plasmatische Gerinnungssituation (Hartert 1948; Despotis et al. 1997; Avidan et al. 2004; Shore-Lesserson et al. 1999; Rahe-Meyer et al. 2009c; Weber et al. 2012). In dieser Studie wurde der Verlauf der Thrombelastometrie zu definierten Zeitpunkten kardiochirurgischer Eingriffe erfasst und verglichen, ein potentieller prädiktiver Zusammenhang eines intraoperativen ROTEMs® in Bezug auf den postoperativen Verbrauch von Blutprodukten und Gerinnungspräparaten untersucht, der Zusammenhang zwischen ROTEM® und Quick, Thrombozytenzahlen und aPTT analysiert, der Zusammenhang zwischen FIBTEM® MCF und Fibrinogengehalt bestätigt und eine Gleichung für die einfache klinische Anwendung erstellt sowie geprüft, ob es einen Zusammenhang zwischen HEPTEM® im vollheparinisierten Zustand (Messzeitpunkt 2) und INTEM® nach Heparinantagonisierung (Messzeitpunkt 3) gibt und diese Ergebnisse mit der ACT verglichen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten vertreten eine repräsentative Stichprobe des Düsseldorfer Herzpatientenkollektives. Die Alters- und Geschlechterverteilung sind dem des gängigen Herzpatientenklientel Deutschlands entsprechend (Bruckenberg 2010). Die Häufigkeiten der Operationsarten weichen nur leicht von den Angaben der Literatur ab, mit einem höheren Anteil an Klappen- und thorakaler Aorten Chirurgie und anteilmäßig weniger Koronarchirurgie (Bruckenberg 2010). Der Anteil an kombinierten Eingriffen betrug 37 %. Im Median erhielten die Patienten während des gesamten Klinikaufenthaltes 5 EKs. Dieses ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studien von Hardy an 1480 Patienten (Hardy et al. 1991) und Weber (in der konventionellen Gruppe mit 50 Patienten) (Weber et al. 2012). Im Vergleich zu Weber et al. wurde mehr FFP verabreicht (74 % vs. 60 %), dafür dann aber weniger Fibrinogen (52 % vs. 62 %), PPSB (30 % vs. 48 %) und TKs (53 % vs. 61 %).

In dieser Studie konnte, wie bereits in anderen Studien zuvor (Reinhöfer et al. 2008; Wilke 2009), der ausgedehnte Einfluss, den die HLM auf die Blutgerinnung hat, nachgewiesen werden. Dieses zeigte sich deutlich an den veränderten Werten in der ROTEM®-Analyse sowie im Standardlabor. Nur ein einziger der Messwerte zu MZP3 erreicht die (sich im Median im Normbereich befindlichen) Ausgangswerte von MZP1. Es zeigen sich in allen Messwerten signifikante Änderungen im hämostatischen Potenzial.

Im Rahmen des Standardlabors wurden die Parameter Thrombozytenzahl, Quick, aPTT, TZ und Fibrinogen zu den MZP1 und 3 erhoben. Alle Messwerte befanden sich zu MZP1 im Normbereich, mit Ausnahme der Thrombozyten (leichte Thrombozytopenie mit $147 \times 10^3/\text{mm}^3$, Normbereich $150 - 400 \times 10^3/\text{mm}^3$) und des Fibrinogens (Hyperfibrinogenämie mit 345 mg/dl; Normbereich 150 – 300 mg/dl). Die Werte des Standardlabors zur Darstellung der plasmatischen Gerinnung zeigen zu MZP3 alle einen Verlust der hämostaseologischen Potenz an. Der Quick-Wert halbiert sich, die aPTT verlängert sich um ein Viertel, der Fibrinogenwert sinkt innerhalb des Normbereiches. Die Thrombinzeit ist im Median

jederzeit normwertig, zeigt aber eine signifikante Verlängerung von 11 % zwischen den MZP1 und 3. Auch die Thrombozytenzahlen halbieren sich fast zwischen den MZP 1 und 3.

Die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion (sinkende Thrombozytenzahl, reduzierte Funktion) spielt eine entscheidende Rolle bei perioperativen Blutungen. Die entstehende Thrombozytopenie wird auch in anderen Studien beschrieben (Solomon et al. 2010b; Wilke 2009; Reece et al. 2011). Als Ursachen werden Hypothermie unter EKZ, Hämodilution, Vollheparinisierung und die Applikation von Protamin diskutiert (Schwartz et al. 1985; Muriithi et al. 2000; Boldt et al. 1996). Durch den Kontakt mit der Fremdoberfläche werden die Thrombozyten zerstört, deformiert, adhärent oder aktiviert.

Lang et al (Lang et al. 2009) führten eine in vitro Studie zum Einfluss von Thrombozytenkonzentrationen und Fibrinogengehalt auf die Clotstärke (MCF, beziehungsweise MCE) durch. Im Ergebnis wurden unter Thrombozytopenie höhere Konzentrationen an Fibrinogen benötigt, um die gleiche Gerinnelstärke zu erreichen. Wurde die Fibrinogenkonzentration bei konstanter Plättchenzahl erhöht, so wurde derjenige Anteil des Gerinnsels, der von den Thrombozyten beigetragen wurde, relativ gesehen größer. Unter konstanter Fibrinogenkonzentration (im Normbereich 150 – 350 mg/dl) konnte das Anheben der Thrombozytenzahl von unter 20.000 /nl auf 50.000 - 100.000 /nl eine Stärkung des Gerinnsels erwirken; ein Plateau wird bei normwertigen Thrombozytenzahlen erreicht. Vermutlich werden unter erhöhtem Fibrinogenangebot die unbesetzten GIIb/IIIa-Rezeptoren (die zu Tausenden auf der Thrombozytenoberfläche existieren) vermehrt genutzt. Somit werden mehr Querverbindungen zwischen den Thrombozyten geschaffen, die trotz niedriger Thrombozytenzahl ein stabileres Gerinnsel bilden als unter niedrigerem Fibrinogenangebot. Bei einer mittleren Thrombozytenkonzentration von 83.000 ± 28.000 /nl sind zu MZP3 mit einer Ausnahme sämtliche Patienten des untersuchten Kollektivs thrombozytopen. Gleichzeitig sind die Fibrinogenkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt im Mittelwert im Normbereich mit 224 mg/dl. Hält man sich an die Normwerte des Standardlabors, so wird suggeriert, dass kein Fibrinogen oder TK benötigt werden, um eine eventuelle Blutungssituation zu beseitigen. Der FIBTEM© MCF hingegen weist zu MZP3 mit 8 mm ein anderes Bild auf: der untere Grenzwert ist erreicht, eine Fibrinogengabe wird empfohlen (Kozek-Langenecker et al. 2013). Repräsentativ für den Anteil an Thrombozyten, die den Clot ausmachen, ist die Differenz zwischen EXTEM© MCF und FIBTEM© MCF (Formel 13).

Formel 13. $MCF_{\text{Thrombozyten}} = MCF_{\text{EXTEM}^\circ} - MCF_{\text{FIBTEM}^\circ}$ (Rahe-Meyer et al. 2009c; Lang et al. 2009)

Im Mittel entspricht das 52 mm – 9 mm, also 43 mm. Lang et al. überprüften in einer In-Vitro-Studie an Plasma von 18 gesunden Probanden den Einfluss unterschiedlicher Plättchenkonzentrationen auf die Gerinnelstärke. Sie konnten zeigen, dass bei einer Thrombozytenkonzentration von unter $100 /\text{mm}^3$ die EXTEM© MCF sinkt. Steigert man nun die Fibrinogenkonzentration, so steigt auch die MCF konzentrationsabhängig wieder an (Lang et al. 2009). Zu MZP1 besteht im untersuchten Kollektiv 72 % der EXTEM© MCF aus Thrombozyten, 28 % des Clots werden durch Fibrinogen beigesteuert. Zu den MZP2 und 3 ändert sich dieses Verhältnis, Thrombozyten machen bis zu 83 % der MCF aus [dies

entspricht dem von Chandler et al. postuliertem Anteil der Thrombozyten an dem MCF unter und kurz nach HLM (Chandler et al. 2001)]. Hinzu kommt, dass zu den MZP2 und 3 der Median des MCF 52 mm beträgt. Das ist eine Abnahme von 15 % und liegt außerhalb des vom Hersteller benannten Normbereiches von 53 – 72 mm. Es wird somit ein Fibrinogenmangel wiedergegeben, auch wenn der gemessene Fibrinogenspiegel nach Clauss normwertig ist. Ist der Patient thrombozytopen, so kann dies zu einer Verkleinerung des Clots und zu einer Verkleinerung der MCF führen. Da die Gerinnselinitiiierung sowohl von Thrombozytenzahl als auch Thrombozytenqualität abhängt, kann auch die CT verlängert sein. Erklärt werden kann dieses durch den kombinierten Abfall von Fibrinogen und Thrombozyten: der Median (Thrombozyten) beträgt zu MZP1 $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, zu MZP3 $82 \times 10^3/\text{mm}^3$; der Median (Fibrinogen) zu MZP1 ist 347 mg/dl, zu MZP3 216 mg/dl.

Bei der Evaluation des Ergebnisses der ROTEM®-Analyse muss bezüglich der Thrombozytenfunktion beachtet werden, dass gewisse Plättchendysfunktionen nicht detektiert werden. Inbegriffen sind hierbei die fehlerhafte Adhäsion an der Gefäßwand (im Sinne eines von-Willebrand-Jürgens-Syndroms) oder eine medikamentöse Plättchenhemmung (mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel). Die Ergebnisse wären in diesem Falle als falsch negativ zu werten. Zurückzuführen ist das auf die verstärkte Thrombingenerierung, die nach Hinzugeben des Aktivators im ROTEM® erfolgt. Thrombin ist der potenteste Thrombozytenaktivator und kann – in vitro – die Wirkung der Plättchenhemmer einfach aufheben (Wegner und Popovsky 2010).

Unter EKZ erfolgt eine Erniedrigung der zirkulierenden Gerinnungskomponenten. Dieses geschieht durch Verdünnung (die HLM muss entlüftet werden), oder durch ein Aufbrauchen der Faktoren durch Gerinnungsaktivierung. Sie denaturieren an der Fremdoberfläche oder an der Luft (sogenannte air bubbles, HLM-abhängig). Auch reinfundiertes Blut aus dem Kardiotomiesauger ist mit einem höheren Verbrauch an Faktoren durch verstärkte Aktivierung assoziiert (Hartmann et al. 2006; Haan et al. 1995; Aldea et al. 2002). Eine weitere Ursache für eine Koagulopathie unter HLM stellt die Hyperfibrinolyse dar (Teufelsbauer et al. 1992). Diese entsteht durch die Freisetzung eines Plasminogenaktivators aus dem Endothel und durch die Faktoren XII und Thrombin und sistiert mit deren Beendigung. Eine Möglichkeit, eine Hyperfibrinolyse nachzuweisen, ist die Erhebung des Lyseindex mittels ROTEM®. Dieser war in der untersuchten Kohorte stets unauffällig, sodass bei keinem der Patienten von einer Koagulopathie aufgrund einer Hyperfibrinolyse ausgegangen wurde (Daten nicht gezeigt).

Zu MZP1 waren die ROTEM®-Messwerte –sofern ein Normbereich vom Hersteller angegeben ist– in dieser Studie normwertig. Sämtliche gemessene Parameter ändern sich im Verlauf der Operation zu Ungunsten der Hämostase. Alle Veränderungen der Messwerte zwischen den MZP sind signifikant mit Ausnahme von EXTEM® α ($p = 0.3$) und MCF ($p = 0.5$), sowie FIBTEM® CT ($p = 0.7$) und MCF ($p = 0.6$) zwischen den MZP2 und 3.

Reinhöfer et al. evaluieren den Wert der ROTEM®-Analyse in Patienten unter EKZ mit Blutproben zu Beginn der Einleitung, direkt nach der Operation und 12h postoperativ

(Reinhöfer et al. 2008). Trotz unterschiedlicher MZP und Aprotiningabe nach festem Schema in Reinhöfer's Studie decken sich die Ergebnisse mit denen der vorliegenden Studie. Vergleichbar sind die MZP1 und 3 mit den MZP präoperativ und unmittelbar postoperativ aus Reinhöfer's Studie. So steigen in beiden Fällen CT und CFT sehr stark an – CT EXTEM© und CT FIBTEM© um circa 30 % (vs. 25 %), INTEM© und HEPTEM© verstärkt um 60 %. Die EXTEM© CFT stieg im untersuchten Kollektiv stärker an (86 % vs. 65 %). Für INTEM© und HEPTEM© haben sich die Werte knapp verdoppelt. Die FIBTEM© Werte wurden nicht alle angegeben. Die MCF fällt für EXTEM©, INTEM© und HEPTEM© um 18 % (vs. 10 %). FIBTEM© MCF fällt um 54 % - Reinhöfer publiziert eine Reduktion um 40 %. Die unterschiedlichen Messergebnisse könnten darauf zurückgeführt werden, dass Reinhöfer seine Proben unmittelbar postoperativ entnahm, nachdem bereits eine hämostaseologische Therapie eingeleitet war. Im untersuchten Kollektiv allerdings zeigt sich die Situation kurz nach Protamingabe, vor der Einleitung einer hämostaseologischen Therapie. Es könnte eine Restheparinisierung vorliegen (Unterdosierung von Protamin), oder eine Protaminüberdosierung (HEPTEM© CT ist im Median erhöht). Zu diesem früheren Zeitpunkt ist eine EKZ-induzierte Thrombozytopenie möglich oder eine Verbrauchskoagulopathie - während zum Ende der Operation diese Entgleisungen optimaler Weise bereits behoben sind. Die Unterschiede betragen 10 – 15 %. Dass selbst Reinhöfer's Werte nach Therapie noch signifikant verlängert sind, zeigt das eigentliche Ausmaß der hämostaseologischen Störung. Erst 14 - 18h nach der Operation normalisierten sich die Werte wieder.

In der Studie von Rahe-Meyer et al. (Rahe-Meyer et al. 2009a) wurden die gleichen Messzeitpunkte gewählt wie in vorliegender Studie. Die gemessenen EXTEM©, FIBTEM© und Thrombozyten Werte sind auch hier vergleichbar.

Die ROTEM©-Werte korrelieren linear stark und höchst signifikant zwischen den einzelnen MZP. Insbesondere die MCF korreliert hierbei höchst signifikant und stark bis sehr stark positiv zwischen den einzelnen MZP ($p < 0,001$; $R = 0.6 - 0.77$). Somit geht mit hoher Wahrscheinlichkeit ein niedriger Wert zu MZP1 mit einem niedrigen Wert zu MZP2 und auch MZP3 einher. Die MCF beschreibt die Festigkeit des Gerinnsels und ist somit ein Marker für die Gerinnselqualität. Physiologisch gesehen beschreibt sie die zunehmende Verfestigung des Gerinnsels durch das polymerisierte Fibrin, die Thrombozyten sowie den Faktor XIII. Niedrige Werte – schon bei der Einleitung oder auch unter HLM - können bereits frühzeitig auf Probleme der Gerinnselhaftigkeit hindeuten. Sollte eine Koagulopathie auftreten, könnte diese durch gezieltes Ersetzen dieser Komponenten therapiert werden.

Hoch bis höchst signifikant und fast perfekt oder gar perfekt korrelieren FIBTEM© und INTEM© CFT zwischen den MZP1 und MZP2 sowie zwischen den MZP2 und MZP3. Der Aussagewert ist dahingehend eingeschränkt, als dass zu MZP2 jeweils nur drei oder vier Messwerte der CFT aufgenommen werden konnten. Durch die Vollheparinisierung wurden im INTEM© gar keine Gerinnsel gebildet (mit Ausnahme von vier Patienten, die spät eine Clotbildung zeigten). Im FIBTEM© waren die Gerinnsel so klein, dass sie 20 mm nicht erreichten und somit die Definition des CFT nicht erfüllten.

Mithilfe der T-Tests/ANOVA Analyse der ROTEM®-Werte, des Standardlabors und in Kombination wurde untersucht, ob sich die Mittelwerte der Patienten in den unterschiedlichen Fallgruppen zum postoperativen Transfusionsbedarf signifikant voneinander unterscheiden.

Zu MZP1 zeigt die FIBTEM® CT hoch bis höchst signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der postoperativen EK-, FFP-, Fibrogammin- und Haemategabe. Tendenziell ist eine stark verlängerte FIBTEM® CT zu MZP1 mit einem Transfusionsbedarf assoziiert. Der Normbereich zwischen 35 - 80s wird bei der Einteilung in die FFP/Haemate-Gruppen bereits für Gruppe 0 (keine Gabe) überschritten (um 2 s, beziehungsweise 4 s). Die Patienten, die keine EKs oder Fibrogammin erhielten, hatten zu MZP1 im Mittelwert eine normwertige FIBTEM® CT. Hoch signifikant unterscheiden sich die Mittelwerte der HEPTM® α und CFT Werte für die postoperative Fibrogammin- und Haemategabe. Diejenigen Patienten, die eine postoperative Gabe von Haemate oder Fibrogammin benötigten, hatten im Mittel eine signifikant längere CFT. Somit benötigt das Gerinnsel länger, um 20 mm groß zu werden als bei den Patienten, die keine Gerinnungskomponenten transfundiert bekamen.

Zu MZP2 ergaben sich für den postoperativen Fibrinogenbedarf hoch signifikant unterschiedliche Mittelwerte im EXTEM® (CFT, MCF), HEPTM® (α , CFT) und FIBTEM® MCF. Alle Patienten, die Fibrinogen verabreicht bekamen, hatten im Mittel ein zu niedriges FIBTEM® MCF (< 7mm, Normbereich zwischen 8 mm – 20 mm). Die CFTs waren signifikant verlängert bei Patienten mit Fibrinogengabe. Diese Werte spiegeln einen verzögerten Gerinnselaufbau sowie ein kleineres Gerinnsel wieder, was auf einen zu geringen Fibrinogengehalt im Blut hindeutet (FIBTEM® MCF < 7mm). Laut Leitlinien der Bundesärztekammer (S. 85, Bundesärztekammer 2008) sollte der Fibrinogengehalt im Blut nicht unter 1 g/l sinken. Eine weitere Indikation zur Gabe ist die Therapie von Blutungen mit nachgewiesenem Fibrinogenmangel. Fibrinogen sollte dabei immer direkt bestimmt werden. TZ und PTT verändern sich erst ab einem kritischen Fibrinogenwert von weniger als 1 g/l und sind daher unspezifisch. Die erforderliche Dosis beträgt dabei ungefähr 40 mg/kg KG Fibrinogenkonzentrat. Weitere Unterschiede in den Mittelwerten zu MZP2 zeigten die postoperative FFP- sowie TK-Gabe. HEPTM® α (FFP-Gabe) sowie EXTEM® α (TK-Gabe) waren in den Gruppen, die transfundiert wurden, signifikant kleiner. Dieses bedeutet, dass sich ein Gerinnsel weniger schnell formiert (der Anstiegswinkel ist flacher). Mögliche Ursachen hierfür können in einer Thrombozytopenie (funktionell oder numerisch) oder einem Faktorenmangel gesucht werden.

MZP3 zeigt hoch bis höchst signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Patienten mit Fibrinogengabe (EXTEM® α und CFT), der Fibrogammingabe (INTEM® α /CFT/MCF, EXTEM® CFT, HEPTM® CFT/MCF) und der Haemategabe (FIBTEM® α). Sämtliche Werte in den Gruppen, die Blutkomponente transfundiert bekamen, zeigten wieder eine Verflachung des α Winkels, eine Verlängerung der CFT und eine Abnahme der MCF. Die CFT und MCF Werte befinden sich bei den Patienten, die keine dieser Blutkomponenten transfundiert bekamen, im Mittel im Normbereich - mit Ausnahme des HEPTM®. Da der HEPTM® die Wirkung des Heparins aufhebt, kann die intrinsisch getriggerte Gerinnung evaluiert werden. Es kann

angenommen werden, dass sich diese trotz Antagonisierung noch nicht normalisiert hat (Protaminüberdosierung; koagulopathischer Einfluss des Protamins selbst, siehe unten) und somit im HEPTEM© die Zeit bis zur Bildung eines Clots verlängert und dieser dann kleiner ist.

Bezüglich des Standardlabors sind weniger signifikante Unterschiede der Mittelwerte zu verzeichnen im postoperativen Transfusionsbedarf. Hoch signifikant unterscheiden sich zu MZP1 die Mittelwerte der PTT in Bezug auf die EK- und die PPSB-Gabe. Dabei haben diejenigen Patienten, die keine Blutkomponenten bekamen, eine normwertige PTT (Normwertbereich Universitätsklinikum Düsseldorf 26 – 36 s). Diejenigen Patienten, die eine Massentransfusion bekamen, hatten auch im Mittel die längste PTT außerhalb des Normbereiches. Auch zu MZP3 zeigt die PTT signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der Gruppen der FFP-Gabe. Allerdings sind hier die Mittelwerte sämtlicher Gruppen oberhalb des Normbereiches; Patienten mit einer FFP-Massentransfusion hatten im Mittel eine Verdopplung der PTT als Ausdruck einer gestörten Gerinnung. Diejenigen Patienten, die Fibrogammin erhielten, hatten zu MZP3 hoch signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen. So waren sämtliche Patienten zu MZP3 thrombozytopen.

Um den prädiktiven Charakter der Parameter zu erfassen, wurde eine Diskriminanzanalyse durchgeführt. Es wurde getestet, ob mithilfe einer unabhängigen Variable (oder einer Kombination unabhängiger Variablen) eine Gleichung aufgestellt werden kann, die die Gruppenzugehörigkeit einer abhängigen Variablen vorhersagt. Zunächst wurde eine Diskriminanzanalyse mit allen Daten durchgeführt, darauf folgte eine schrittweise („stepwise“) Diskriminanzanalyse.

Höchst signifikante Ergebnisse mit den Werten zu MZP1 gab es nur bei der korrekten Einteilung des postoperativen Fibrogamminbedarfs. So wurden 98,8 % der Patienten auf der Grundlage des ROTEM©s in die korrekte Gruppe eingeteilt. Die erhobene Formel kann bis zu 50 % der Streuung erklären (Wilk's $\lambda = 0,5$), das Ergebnis ist höchst signifikant ($p < 0,001$). Die daraufhin durchgeführte schrittweise Diskriminanzanalyse verlor an korrekten Zuordnungen und an der Erklärbarkeit der Varianz. Zu MZP3 verringert sich die korrekte Zuordnung auf 98 % (alle Variablen, $\lambda = 0,54$) beziehungsweise 94 % (schrittweise Analyse; $\lambda = 0,61$; genutzte Variablen INTEM© CFT, FIBTEM© CT, HEPTEM© α und HEPTEM© CFT). Sensitivität und Spezifität leiden allerdings darunter, vor allem die Sensitivität mit 0.75 (alle Variablen), und 0.5 (schrittweise Analyse).

Werden zu MZP1 das Basisgerinnungslabor mit den ROTEM©-Werten kombiniert, so bleiben die korrekten Zuordnungen in die Fibrogammingruppen mit 98,8 % gleich. Es können aber 4 % der Varianz mehr erklärt werden (54 % vs. 50 %).

Zu MZP2 nimmt diese Aussagekraft ab – es gab keine signifikanten Unterschiede mehr in den Mittelwerten, auch die Diskriminanzanalyse konnte keine korrekte Gruppenzugehörigkeit feststellen.

Die Kombination aus Standardlabor und ROTEM© ergaben zu MZP3 eine 100 % richtige Zuordnung in die jeweilige Gruppe der Fibrogammingabe. Wilk's Lambda ist mit 0,25 sehr

klein (es können 75 % der Varianz des Ergebnisses durch die generierte Formel erklärt werden) und das Ergebnis ist höchst signifikant ($p < 0,001$).

Fibrogammin (Behring 2007) ist Faktor XIII. Er verbindet die Aminosäuren Lysin und Glutamin und vernetzt Fibrinmoleküle (Transamidase-Wirkung). Das Blutgerinnsel wird stabilisiert (Chandler et al. 2001), eine Fibroblasteneinsprossung und somit die Wundheilung gefördert. Seine Halbwertszeit beträgt bis zu 12d. Bei akutem Verbrauch kann es schnell zu einer Mangelsituation kommen. Die Bundesärztekammer empfiehlt in den Transfusionsleitlinien 2008 eine Gabe von 15-20 E / kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-Spiegel, beziehungsweise bis zum Blutungsstillstand (Bundesärztekammer 2008). Theusinger et al. (Theusinger et al. 2010) untersuchten in vitro den Einfluss von unterschiedlichen Konzentrationen von Faktor XIII an Blutproben von 90 Intensivpatienten. Er stellte einen direkten Zusammenhang zwischen der Zugabe von Faktor XIII und FIBTEM[®] sowie EXTEM[®] dar. FIBTEM[®] und EXTEM[®] MCF stiegen nach Zugabe, der Lysefaktor FIBTEM[®] ML und EXTEM[®] CFT nahmen ab. Dieser Zusammenhang ist konzentrationsunabhängig. Grossmann et al. bestätigten die Veränderungen des ROTEM[®]s nach in-vitro-Zugabe von Faktor XIII (Grossmann et al. 2013). Sie konnten aber keinen prädiktiven Charakter nachweisen in Bezug auf postoperative Blutungen für auf der Intensivstation bei Aufnahme durchgeführte ROTEM[®]-Untersuchungen (keine intraoperative Messung erfolgt) oder direkte Faktor XIII Bestimmungen. Die Wirkung von Faktor XIII scheint somit mittels ROTEM[®] nachweisbar zu sein. In keiner der Studien wurde explizit untersucht, ob ein intraoperativ durchgeführtes ROTEM[®] eine prädiktive Aussage bezüglich der Gabe von Fibrogammin geben kann.

Durch eine Kombination des Basislabors mit den ROTEM[®]-Werten kann zu MZP1 in 98,8 % richtig vorhergesagt werden, welcher Patient Haemate appliziert bekommt. Die erklärte Varianz ist mit 62 % hoch ($\lambda = 0.375$). Das Ergebnis ist höchst signifikant ($p < 0.001$).

Haemate (Behring 2009) besteht aus Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor. Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX, es kann mehr Faktor X aktiviert werden, der dann mehr Prothrombin in Thrombin umwandelt. Somit wird mehr Fibrinogen (zu Fibrin) zur Clotbildung bereitgestellt. Die Anwendung im Rahmen der Studie erfolgte hier (da eine Hämophilie A der Patienten ausgeschlossen werden kann) im Rahmen eines erworbenen Faktor VIII-Mangels oder bei desolater Blutungssituation.

Die Gruppe um Davidson et al. (Davidson et al. 2008) untersuchte, ob mittels ROTEM[®] die postoperative Blutungsneigung (definiert als Blutverlust > 200 ml/h in der frühen postoperativen Phase) vorhergesagt werden kann. Der positiv prädiktive Wert war mit 14,8 % schlecht. Der negativ prädiktive Wert betrug 100 %. Nur ein direkt postoperativ durchgeführtes ROTEM[®] hatte einen sehr guten negativ prädiktiven Wert für innerhalb von 4h stattfindende exzessive Blutungen. In keiner der durchgeführten Diskriminanzanalysen konnte ein signifikanter prädiktiver Wert des ROTEM[®]s bezüglich des Drainagevolumens oder der Blutproduktgabe nachgewiesen werden. Eine Limitation der Studie von Davidson et al. war die geringe Zahl an Patienten ($n = 58$), wobei mehr als 200 benötigt worden wären für eine signifikante Aussage mit großem Impact (Horror 2008). Diese Einschränkung trifft

teilweise auch auf vorliegende Studie zu. Die Fallzahl mit 82 Probanden ist größer, die Prävalenz von EK-Gabe oder hohem Drainagevolumen in dieser Studie ebenso. Somit steigt die Aussagekraft des negativ prädiktiven Wertes. Wie Huet et al. (Huet und Cernak 2010) in ihrem Editorial festhalten, ist es schwierig, einen komplexen Prozess wie eine Blutungsgenese mittels eines einzigen Testverfahrens wiedergeben zu wollen und daraus zukünftige Ereignisse abzuleiten. Obwohl die plasmatische Gerinnung und die Thrombozytenfunktion erfasst werden, müssen operatives Trauma (außer als Ausschlußdiagnose), Plättchenadhäsion oder endotheliale Readaptation mit beachtet werden. Auch Huet bekräftigt den Nutzen von ROTEM® eher in der Optimierung der Blutkomponententherapie (Huet und Cernak 2010). Diese Aussage wird auch durch vorliegende Studie bekräftigt.

Anhand der aufgeführten Ergebnisse lässt sich, bezogen auf die Gabe von Gerinnungs- oder Blutprodukten, der Nutzen eines präoperativen ROTEM®s – mit der Ausnahme der Gabe von Haemate und Fibrogammin – in dieser Studie nicht nachweisen.

Beim Vergleichen der ROTEM®-Daten können die Messwerte von denen anderer Studien abweichen (MacDonald und Luddington 2010). Die Gruppe um Chitlur et al. (Chitlur und Lusher 2010) untersuchte den Wert der Standardisierung und Vergleichbarkeit der Thrombelastographieergebnisse an unterschiedlichen Zentren mit dem Ergebnis, dass die gemessenen Werte bis zu 60 % voneinander abweichen können (trotz Einhaltens einer strikten Präanalytik). Die Studie wurde mit standardisiertem Plasma und der TEG durchgeführt. Lang et al. hingegen zeigten in einer Multicenterstudie, dass Ergebnisse durchaus vergleichbar sein können. Er erstellte eine individuelle Referenzliste für die Normbereiche für INTEM®, EXTEM® und FIBTEM®. Diese weichen nur um wenige Sekunden von denen des Herstellers ab. Eine Änderung der Normbereiche in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht stellte sich unter der aktuellen Datenlage als unnötig heraus, da sich die Ergebnisse der Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden (Lang et al. 2005).

MacDonald et al. (MacDonald und Luddington 2010) haben in einer zusammenfassenden Arbeit auf wesentliche Fehlerquellen in der Präanalytik und bei der Interpretation der Ergebnisse hingewiesen. Diese wurden strengstens beachtet. Die Zeit zwischen Probenentnahme und Analyse sollte zwischen 30 min und 2 h betragen (Zambruni et al. 2004), laut Lang et al. bis 6 h (Lang et al. 2005). Wird die Probe direkt nach Entnahme analysiert, so kann durch eine veränderte Plättchenaktivierung ein hypokoaguabler Zustand vorherrschen. Eine Probenverfälschung in einen hyperkoaguablen Zustand kann durch eine inkomplette Thrombinhemmung durch Citrat entstehen. Die initial inkomplett gehemmte Gerinnungskaskade läuft weiter ab, je länger man die Probe liegen lässt (je nach Autor mehr als 2 h, 6 h oder gar 8 h), da mehr Fibrin gebildet wird (Camenzind et al. 2000). Außerdem könnte eine Aktivierung der Thrombozyten die Gerinnung starten, da diese durch nichts inhibiert sind. Schließlich kann es durch den Transfer der Probe aus der Spritze in den Cup zu einer Kontaktaktivierung kommen, deren Ausprägung aber in Studien weiter zu quantifizieren ist.

Die Patienten waren zu MZP2 (Aortenöffnung) hypotherm (MW $32,9\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$). Die Proben wurden allesamt auf 37 °C durch das Gerät erwärmt, damit sämtliche Proben zu den Messzeitpunkten vergleichbar sind. Somit wird nicht das wiedergegeben, was sich tatsächlich im hypothermen Patienten ereignet. In Untersuchungen haben Kettner et al. 30 Patienten mittels TEG bei unterschiedlichen Temperaturen durchgemessen. Im Ergebnis kam es bei einer Reduktion der Temperatur um $3,7\text{ °C}$ zu einer 50-prozentigen Reduktion der durch TEG registrierten Gerinnungsaktion, wobei die Initiierung der Clotbildung am Stärksten beeinträchtigt war. Die Maximale Amplitude (entspricht MCF im ROTEM©) hingegen, die die Qualität des Clots repräsentiert, war nicht beeinträchtigt. Die eigentliche Genese der Koagulopathie (Gerinnungsfaktormangel, Hypothermie oder beides und in welchem Anteil) blieb ungeklärt. Es wurde vorgeschlagen, standardmäßig einen Test bei 37 °C durchzuführen, um eine unnötige Gabe von Gerinnungsprodukten zu vermeiden (Kettner et al. 1998).

Eine Azidose kann auch verfälschend auf das Ergebnis wirken (Ramaker et al. 2009). Zu allen MZP waren die pH Werte der Patienten ausgeglichen.

Der Zusammenhang zwischen ROTEM© und Standardlabor beschäftigt viele wissenschaftliche Publikationen (Ogawa et al. 2012; Rugeri et al. 2007; Theusinger et al. 2013). Es bestünde die Möglichkeit, Transfusionsalgorithmen auf der Basis von ROTEM© zu entwickeln mit dem Vorteil, ohne zeitliche Verzögerung eine konkrete Aussage über den Zustand der plasmatischen Gerinnung zu erlangen [in einigen Krankenhäusern können diese bis zu 90 min betragen: Abnahme, Transport, Auswertung und Übermittlung des Ergebnisses eingeschlossen (Sorita et al. 2014; Hawkins RC 2007)].

Werden die Korrelationen, die zwischen den Standardgerinnungswerten (Thrombozytenzahl, Quick, aPTT; TZ und Fibrinogen) und den ROTEM©-Werten bestehen, über die Studien hinweg verglichen, so ergibt sich bezüglich bestimmter Werte ein homogenes Bild. Einige der Koeffizienten sind fast identisch (siehe Tabelle 38). Der Vergleich der MCF von EXTEM©, INTEM© und FIBTEM© mit Fibrinogen ergibt über alle vier Studien hinweg höchst signifikante ($p < 0,001$) und starke Korrelationen ($R \sim 0.7$). CT und CFT ergeben höchst signifikante negative Korrelationen mit der Fibrinogenkonzentration (Ogawa et al. 2012; Rugeri et al. 2007; Theusinger et al. 2013). Bezüglich der Thrombozytenzahlen ergeben sich höchst signifikante stark negative Korrelationen mit CFT EXTEM© und INTEM©. Die negative Korrelation von vorliegender Studie und der von Theusinger sind fast identisch, Rugeri und Ogawa postulieren eine schwach positive Korrelation. Erklären lässt sich dies folgendermaßen: je höher die Thrombozytenkonzentration, desto mehr Thrombin kann schneller aktiviert werden, der Clot wird schneller größer und erreicht den für CFT kritischen Wert von 20 mm. Somit ist die CFT kürzer, je mehr Thrombozyten vorliegen. Möglicherweise lagen bei Rugeri et al. und Ogawa et al. überdurchschnittlich viele nichtfunktionelle Thrombozyten vor (zum Beispiel durch Einnahme von Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure), sodass auch bei einer größeren Anzahl der Thrombozyten durch die eingeschränkte Funktion die CFT verlängert ist.

Die Bestimmung des extrinsischen Gerinnungsweges erfolgt international auf unterschiedliche Weise. So wurde in dieser Beobachtungsstudie der Quick-Wert bestimmt, Theusinger et al. benutzten den INR Wert. Ogawa und Rugeri erhoben die PT. Quick-Wert und PT ändern sich gegensinnig. So entspricht eine Verlängerung der PT (gemessen in Sekunden) einer Verschlechterung der Gerinnungssituation. Je höher der Quick-Wert, desto schneller erfolgt die Gerinnungsbildung. Somit ist es schlüssig, dass die höchst signifikanten Korrelationen zwischen Quick-Wert und EXTEM® CT / MCF negativ sind, während sich diejenigen zwischen PT/INR und EXTEM® CT/MCF positiv darstellen (siehe Tabelle 38).

Die aPTT korreliert in allen Studien höchst signifikant und positiv mit EXTEM® CFT und der INTEM® CT und CFT. Sie korreliert negativ mit INTEM® MCF. Unterschiede zwischen den Quick/aPTT Werten und den ROTEM®-Ergebnissen ergeben sich aus der Natur der Tests: Quick und aPTT sind Plasma basierte Tests. So wird zum Beispiel die Rolle der Thrombozyten oder die des Faktor XIII außen vor gelassen. Eine perfekte Korrelation ist somit nicht möglich, als Surrogatwerte könnten INTEM® CT und CFT allerdings aufgrund der vorhandenen Korrelation dienen.

Rugeri et al. publizierten 2007 in einer Studie an 91 Traumapatienten hoch signifikante Zusammenhänge zwischen ROTEM®-Messwerten und Standardlaborwerten wie Quick, aPTT, Thrombozyten und Fibrinogen (Rugeri et al. 2007). In vorliegender Beobachtungsstudie konnte eine Korrelation der ROTEM® Messwerte mit allen Werten des Standardlabores festgestellt werden.

Ausnahmen bildeten die Thrombinzeit (keinerlei signifikante Korrelationen mit ROTEM®-Werten), FIBTEM® CT mit Quick und aPTT und EXTEM® CT mit Fibrinogen.

Die stärksten Korrelationen wurden mittels Regressionsanalyse weiter analysiert. Wie auch bei Rugeri et al. (Rugeri et al. 2007) konnte eine stark positive Korrelation zwischen EXTEM® MCF und dem Quick-Wert nachgewiesen werden. Die sich ergebende Gleichung (Formel 6) erklärt knapp 40 % der Varianz des Quick-Wertes, die Spannbreite der Normwerte von EXTEM® MCF (eingesetzt in die Formel) entsprechen der Spannbreite des Quick-Wertes (67 % - 104 %). Die Formel, die Rugeri publizierte, unterscheidet sich allerdings stark von den Formeln 5 und 6:

Formel 14. **$PT = -0,4421 \times EXTEM® CA_{15} + 40,1266$** , **$r=0,66$** (Rugeri et al. 2007).

Die Unterschiede können folgendermaßen erklärt werden: in dieser Studie wurde der Quick-Wert in Prozent bestimmt. Die PT (Prothrombinzeit) wird zwar gleichermaßen gemessen, allerdings erfolgt die Angabe in Sekunden [s] oder im standardisierten INR. Rugeri wählte die Angabe in Sekunden. Je nachdem, welches Kit zur Bestimmung gewählt wird, kann es hier auch zu interklinischen Unterschieden kommen. Die MCF der Beobachtungsstudie wurde nach 20 Minuten Laufzeit bestimmt, im Gegensatz zu 15 Minuten im Studiendesign von Rugeri. Der in der Tabelle 38 angegebene Pearson's-Koeffizient ($R = 0,66$) bestimmt nur die Stärke der Korrelation, nicht aber den Anteil an der durch die Gleichung erklärten Varianz,

die mit dieser Beobachtungsstudie vergleichbar ist ($r^2_{\text{Rugeri}} = 0.43$). Beide Gleichungen erklären somit circa 40 % der Varianz im Quick / (PT)-Wert.

Die stark positive Korrelation von $R_{\text{Rugeri}} = 0.91$ zwischen INTEM© CFT und aPTT bestätigte sich nicht in dieser Studie ($R = 0.44$). In der durchgeführten Regressionsanalyse konnte lediglich 18 % der Varianz der aPTT durch INTEM© CFT erklärt werden. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für HEPTEM© CFT und aPTT.

In dieser Studie – wie auch in anderen vergleichbaren Studien – wurde eine positive Korrelation zwischen FIBTEM© MCF und dem Fibrinogengehalt im Blut nachgewiesen (Reinhöfer et al. 2008; Rahe-Meyer et al. 2009a; Lang et al. 2009; Gottumukkala et al. 1999; Rugeri et al. 2007). Es stellt sich nun die Frage, ob eine Verabreichung von Fibrinogenkonzentrat (oder FFP) anhand der gemessenen FIBTEM© MCF getätigt werden kann. Zurzeit wird die Gabe von Fibrinogen vom Fibrinogengehalt des Blutes abhängig gemacht. Dabei sollte die Gabe von Fibrinogen nicht unkritisch erfolgen. Fibrinogen ist ein wichtiges Plasmaprotein, und kann in höheren Konzentrationen durch Erhöhung der Viskosität die Rheologie des Blutes beeinflussen. Das Risiko für thrombembolische Ereignisse (Schlaganfall, arterielle Embolie, postoperative Reokklusion von Gefäßen) kann signifikant ansteigen (Mackie et al. 2003; Lowe und Rumley 1999). Allerdings konnte in einer Studie von Dickneite et al., die über 20 Jahre hinweg thrombogene Effekte von Fibrinogen (genauer Haemocomplettan P ©) untersuchte, das Risiko für ein thrombembolisches Ereignis als eher niedrig eingestuft werden (Dickneite et al. 2009).

In einigen Studien wurde bereits eine Gabe von Fibrinogenkonzentrat unterhalb eines bestimmten Schwellenwertes von FIBTEM© MCF als Teil eines Algorithmus untersucht. In diesen Studien konnten eine Einsparung an Blutprodukten und Blutungskomplikationen nachgewiesen werden (Rahe-Meyer et al. 2009a; Solomon et al. 2010a; Solomon et al. 2015). Anhand der in dieser Beobachtungsstudie erhobenen Werte konnte eine lineare Regressionsanalyse zwischen FIBTEM© MCF und der Fibrinogenkonzentration im Blut durchgeführt werden.

Die sich ergebene Gleichung gibt eine Beziehung zwischen dem gemessenen FIBTEM© MCF und dem Fibrinogengehalt wieder. Dabei kann anhand der Fibrinogenkonzentration im Blut der FIBTEM© MCF bestimmt werden oder anhand des gemessenen FIBTEM© MCF die Fibrinogenkonzentration abgeschätzt werden. Die durch Regressionsanalysen im Rahmen dieser Studie erstellten Formeln stellen sich wie folgt dar:

Formel 1. (FIBTEM© in mm; Fibrinogen in mg/dl)

$$\text{FIBTEM© MCF} = 0,444 + 0,046 \times [\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}}$$

Formel 4. (FIBTEM© in mm; Fibrinogen in mg/dl)

$$[\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}} = 87 + 15,6 \times \text{FIBTEM© MCF}$$

Tabelle 38: Vergleich der Spearman's-Rank-Koeffizienten (Rho) zwischen den Studien von Rugeri et al. (Rugeri et al. 2007); Theussinger et al. (Theussinger et al. 2013); Ogawa et al. (Ogawa et al. 2012) und vorliegender Studie.

		Thrombozy- ten (/mm ³)	Quick /INR/PT	aPTT (s)	Thrombinzeit (s)	Fibrinogen (mg/dl)
<u>EXTEM©</u>						
CT	von Sass	-0,322**	-0,441**	0,251**	n/S	-0,253**
	Rugeri	-	0,53	-	-	0,4**
	Theussinger	-0,271**	0,3	0,248**	0,227	-0,394
	Ogawa	-	0,55	-	-	-
CFT	von Sass	-0,766**	-0,637**	0,503**	0,264**	-0,763**
	Rugeri	0,33**	0,62**	-	-	-
	Theussinger	-0,729**	0,535	0,448	0,304	-0,715**
	Ogawa	-	0,53**	-	-	-
MCF	von Sass	0,702**	0,620**	-0,453**	-0,305**	0,784**
	Rugeri	0,56**	0,66**	-	-	0,69**
	Theussinger	0,668**	-0,559	-0,384	-0,324	0,775**
	Ogawa	0,69**	-	-	-	0,69**
<u>INTEM©</u>						
CT	von Sass	-0,623**	-0,642**	0,676**	0,185*	-0,449**
	Rugeri	-	-	0,47**	-	-
	Theussinger	-0,205	0,301	0,564**	0,472**	-0,235
	Ogawa	-	-	0,49**	-	-

		Thrombozy- ten(/mm ³)	Quick/ INR/PT	aPTT (s)	Thrombinzeit (s)	Fibrinogen (mg/dl)
<u>INTEM©</u>						
CFT	von Sass	-0,782**	-0,64**	0,537**	0,247**	-0,759**
	Rugeri	0,32**	-	0,91**	-	-
	Theussinger	-0,791**	0,511**	0,544**	0,399	-0,662**
	Ogawa	0,44	-	0,44**	-	-
MCF	von Sass	0,743**	0,62**	-0,509**	-0,247**	0,767**
	Rugeri	0,57**	-	0,7**	-	0,66**
	Theussinger	0,757**	-0,559	-0,499**	-0,391	0,742
	Ogawa	0,63	-	-	-	0,72**
<u>FIBTEM©</u>						
CT	von Sass	-0,288**	-0,307**	0,173*	n/S	-0,321**
	Rugeri	-	-	-	-	-
	Theussinger	-0,218	0,540**	0,352	0,375	0,460
	Ogawa	-	-	-	-	-
MCF	von Sass	0,650**	0,617**	-0,469**	-0,273**	0,779**
	Rugeri	-	-	-	-	0,85**
	Theussinger	0,408	-0,701	-0,335	-0,475**	0,909**
	Ogawa	-	-	-	-	0,85

Formel 1 ist in der Praxis unhandlicher, aber genauer. Setzt man die vom Hersteller vorgegebenen Normwerte für FIBTEM® MCF ein, so ergeben sich für die Fibrinogenwerte (nach Umstellung der Gleichung) für FIBTEM® = 8 mm: $(8 - 0.444) / 0.046 = 164$; für FIBTEM® = 20 mm: $(20 - 0.444) / 0.046 = 425$. Dieses entspricht mit einer Abweichung von lediglich 15 mg/dl für die untere Grenze beziehungsweise 25 mg/dl für die obere Grenze den Fibrinogennormwerten des Labors der Universitätsklinik Düsseldorf [Normwerte Fibrinogen 150 mg/dl – 400 mg/dl, wobei auch hier Unterschiede in der Literatur existieren und die jeweiligen örtlichen Standardlaborwerte in Betracht gezogen werden müssen (Mackie et al. 2003)]. Nimmt man während der Berechnung FIBTEM® MCF als unabhängige Variable, so ist Formel 2 das Ergebnis. Diese scheint etwas handlicher, allerdings überschätzt sie die Fibrinogenkonzentration im unteren Konzentrationsbereich und unterschätzt die Fibrinogenkonzentration im oberen Fibrinogenbereich, wenn die Normwerte eingesetzt werden (bei FIBTEM® 8 mm = 217 mg/dl; FIBTEM® 20 mm = 373 mg/dl). Es scheint daher sinnvoller, sich an der ersten Formel zu orientieren. Rugeri hat diese Regressionsanalyse auch durchgeführt. Seine Ergebnisse sind am ehesten mit Formel 2 vergleichbar:

Formel 15. $y = 0,2077x + 0,3257$ (Rugeri et al. 2007)

wobei y = Fibrinogenkonzentration (in g/l) und x = FIBTEM® MCF (in mm) repräsentieren. Zu beachten ist, dass Rugeris Angaben des Fibrinogens in [g/l] sind, die Formel somit mit 100 multipliziert werden muss, um ein vergleichbares Ergebnis mit dieser Beobachtungsstudie zu erstellen. Unterschiede in der Fibrinogenmessung können zu Verzerrungen führen. Beide Formeln erklären circa 70 % der Variation des Fibrinogens durch FIBTEM® MCF.

Formel 1 kann zur primären Orientierung genutzt werden, um die Fibrinogenkonzentration abzuschätzen. Die Formel ist eine Annäherung, sie erklärt mit einem R^2 von 0.5999 60 % der Varianz der Streuung innerhalb der Fibrinogenmessungen (im Falle von Formel 2 76 % mit $R^2 = 0.76$). Sämtliche Ergebnisse sind höchst signifikant ($p < 0.001$). Die restliche Varianz kann durch unterschiedliche Faktoren erklärt werden.

Weder die Methode nach Clauss noch FIBTEM® MCF stellen eine direkte Bestimmung des Fibrinogens dar. In der Methode nach Clauss wird die Zeit bis zur Thrombingenerierung gemessen und anhand einer Kalibrierungskurve die korrespondierende Fibrinogenkonzentration abgelesen (Mackie et al. 2003). FIBTEM® MCF misst die elastische/mechanische Stabilität des Gerinnsels.

Es ist denkbar, dass im Labor der Universität Düsseldorf durch eine eigene Kalibrierung der Fibrinogenwert konstant höher oder niedriger gemessen wird als in anderen Laboratorien. Um Fehlmessungen zu vermeiden wird angeraten, nach Heparinabgabe einen Abstand von mindestens vier Stunden einzuhalten (Mackie et al. 2003). Aus studententechnischen Gründen (und im Alltag impraktikablen Umständen) war dies nicht möglich – Fehlbestimmungen zu MZP3 können die Folge sein. Diese sind dann abhängig vom Grad der Heparinantagonisierung, und stellen somit keinen systematischen Fehler dar. Denkbar wäre auch, dass zwar im Blut Fibrinogen gemessen wird, aber die Konzentration zu niedrig ist oder die Qualität des

Fibrinogens zu schlecht ist, um einen Clot zu bilden (genetische Variationen; fehlerhafte Fibrinogenspaltprodukte, die gemessen werden, aber zur Gerinnselformung untauglich sind).

Alle Patienten erhielten bis MZP3 kolloidale Lösungen (enthalten im Primingvolumen der HLM). Es ist bekannt, dass durch die Gabe von HAES® die Bestimmung von Fibrinogen beeinflusst wird. Die resultierenden Messwerte sind falsch zu hoch (Hiippala 1995). Bei der mechanischen Bestimmung von Fibrinogen nach Clauss kann es bei langsamer Koagelbildung zu falsch niedrigen Messwerten kommen (Mackie et al. 2003).

Ein erworbener Faktor XIII-Mangel kann auch zu einem niedrigen MCF führen, obwohl die Fibrinogenkonzentration normwertig ist (Gödje et al. 1998; Chandler et al. 2001).

Ein durch die EKZ auftretender Faktor XIII-Mangel kann auch zu einer verminderten FIBTEM® MCF führen, ohne dass notwendigerweise eine Hypofibrinogenämie vorliegt.

Zum Erstellen der Formeln 1 und 2 wurden zwei unterschiedliche Messzeitpunkte untersucht, zur Einleitung und kurz nach Protamingabe. Diese Datensätze wurden zusammengeführt, um eine größere Datenmenge miteinander vergleichen zu können. Somit fanden die Analysen unter unterschiedlichen Bedingungen statt: nativ und nach Manipulation. Werden nur die Werte von MZP1 berücksichtigt, so unterschätzt das Ergebnis den Fibrinogengehalt des unteren Normbereichs. Die Messwerte von FIBTEM® zu MZP1 sind alle hochnormal (niedrigster Wert bei 10 mm), was auf eine normale Clotbildung schließen lässt. Die gebildete Regressionsgerade kann die unteren Bereiche nur extrapolieren, der Schnittpunkt mit der y-Achse ist zu hoch und es würde niemals FIBTEM® MCF Werte unter 6 mm geben. Das errechnete Fibrinogen sinkt damit aber überproportional schnell, wenn auch FIBTEM® MCF sinkt. Deshalb werden die Messwerte zu MZP3 benötigt. Diese bilden genauer ab, wie sich die Beziehung zwischen FIBTEM® MCF und Fibrinogen in den unteren Bereichen entwickelt. Weitere Analysen mit größeren Patientengruppen werden nötig sein, um eine endgültige Aussage treffen zu können. Eine validierte Gleichung wird höchstwahrscheinlich zwischen den generierten Formeln der MZP 1 und 3 liegen. Je mehr Messwerte dazukommen, desto mehr steigt die untere Grenze des Fibrinogenspiegels zu FIBTEM® MCF 8 mm an, bis zu einem Wert von 187 mg/dl (MZP 1 und 3, ohne Ausreißer). Dieser Wert kann –je nach Literatur – als normwertig oder zu niedrig eingestuft werden [in diesem Fall wird ein Wert von Fibrinogen von mindestens 200 mg/dl vorgeschlagen (Charbit et al. 2007)].

Durch Nutzen der Formeln erhält man einen errechneten Wert von Fibrinogen. Es gibt bereits andere Werte, um Fibrinogen zu errechnen (z.B. PT fg), es wird in der Literatur aber davon abgeraten, diesen Wert als routinemäßige Bestimmung zu nutzen. Es existieren zu viele Fehlerquellen: ungenaue Kalibrierungskurven, zu hohe oder zu niedrige Ableitung extremer Werte (Mackie et al. 2003).

Provokant könnte vorgeschlagen werden, sich anstelle der Fibrinogenbestimmung nur nach der FIBTEM® MCF zu richten. Die simple Bestimmung von FIBTEM® MCF bietet viele Vorteile: Unabhängigkeit von Heparin; schnelles, einfach interpretierbares und visuell

ansprechendes Ergebnis; keine mühselige Kalibrierung nötig. Es werden auch Gerinnsel berücksichtigt, die sich langsam bilden. Es wird ein Lyseindex angegeben, der als zusätzlicher Wert eine Aussage zur Clotstabilität geben kann. In der Akutsituation wird meist nur ein Überblick benötigt, keine absoluten Zahlen. FIBTEM® MCF kann somit als Referenz gelten, um Neues mit Bekanntem zu vergleichen und um eine Blutungssituation einzuschätzen. Die absolute Menge an vorhandenem Fibrinogen kann abgeschätzt werden, ersetzt aber (noch nicht) den traditionell nach Clauss gemessenen Wert.

FIBTEM® MCF kann dabei auch genutzt werden, um auszurechnen, wie viel Fibrinogen verabreicht werden muss, um FIBTEM® um einen bestimmten Betrag anzuheben (gegeben, dass 0.5 g Fibrinogen benötigt werden, um FIBTEM® MCF um 1 mm anzuheben in einem 70 kg Patienten) (Solomon et al. 2010a; Rahe-Meyer et al. 2009c).

Formel 16.

Fibrinogenkonzentrat (g) = [Ziel FIBTEM® MCF – FIBTEM® MCF (mm)] x Körpergewicht (kg)/140

Die Ziel MCF kann dabei individuell gesetzt werden, Rahe-Meyer et al. setzten es in ihrer Studie bei TAAA Operationen bei 22 mm fest (Rahe-Meyer et al. 2009c). Eingesetzt in Formel 1 entspricht dieses einer Fibrinogenzielkonzentration von 468 mg/dl; in Formel 4 430 mg/dl.

Der HEPTM® Test wurde entwickelt, um die intrinsische Gerinnung heparinunabhängig zu überprüfen. In der zunächst durchgeführten Korrelationsanalyse nach Pearson lag eine stark bis sehr stark positive (R = 0.6 – 0.89), höchst signifikante (p < 0.001) Korrelation der entsprechenden INTEM® und HEPTM® Werte untereinander vor (siehe Tabelle 37). Zu MZP2 ist der Patient therapeutisch antikoaguliert (Ziel ACT von > 400 s). Dieses wird korrekt durch die INTEM® CT wiedergegeben: es wird kein Clot gebildet, die CT entspricht dem Messzeitraum von 20 Minuten mit 1200s.

Es wurde überprüft, ob die HEPTM® Werte zur Aortenöffnung mit den INTEM® Werten nach Protamingabe in Zusammenhang gebracht werden können. Die durchgeführten Regressionsanalysen können nur eingeschränkt gewertet werden, da im Falle der MCF ein Ausreißer und für die CFT zwei Ausreißer entfernt werden mussten, um eine valide Bestimmung zu erhalten (siehe Formeln 11 und 12). Die Beziehungen, die hierbei aufgestellt werden, erklären jeweils die Hälfte der auftretenden Varianzen in den INTEM® Werten zu MZP3. Auf die Formeln bezogen bedeutet das, dass man circa 8 mm zu dem HEPTM® MCF Wert zur Aortenöffnung addieren kann, um einen Schätzwert für INTEM® MCF zu MZP3 zu erhalten. Im Falle der CFT können 23 s addiert werden. Es kann aber nicht postuliert werden, dass eine Bestimmung von HEPTM® unter Vollheparinisierung den Zustand widerspiegelt, der nach theoretischer Antikoagulation zu einem späteren Messzeitpunkt herrscht. Vielmehr ist der errechnete Wert richtungsweisend bei höchst signifikanten, stark positiven Korrelationen zu interpretieren. Die Ursachen sind multifaktoriell. Nach Aortenöffnung vergeht eine gewisse Zeitspanne bis zur Protamingabe, währenddessen Gerinnungsfaktoren verbraucht werden können, die eine Koagulopathie vorantreiben und die Clotstärke nachhaltig beeinflussen. Die Temperaturänderung im Patienten kann sich

auch auf die Gerinnung auswirken. Schließlich kann selbst die Gabe von Protamin die Gerinnung beeinflussen (siehe nachfolgender Abschnitt).

Im Operationssetting wird die ACT dazu benutzt, eine Restheparinisierung nach Protaminantagonisierung auszuschließen. Eine zusätzliche Protamingabe zur Normalisierung einer verlängerten ACT könnte diese aber weiter verlängern, die Thrombozytenaggregation reduzieren und potenziell zu Blutungen nach HLM führen (Mochizuki et al. 1998). Die genaue Ursache dafür ist noch unklar. Theorien gehen davon aus, dass die polykationische Struktur des Protamins zwar das Heparin neutralisiert, aber auch unspezifische Säure-Basen-Interaktionen mit hämostatischen Elementen eingehen kann (Horror 1985). Zusätzlich präzipitieren Fibrinogen und Fibrin-Monomere im Beisein von Protamin, sodass Gerinnungsfaktoren aufgebraucht werden (Okano et al. 1981). Bindet dann noch Thrombin an diese Aggregate, ist der Verbrauch noch ausgeprägter. Außerdem kann Protamin eine konzentrationsabhängige, partielle und reversible Bindung mit Thrombin eingehen und somit seinen prokoagulatorischen Effekt mindern (Cobel-Geard und Hassouna 1983).

HEPTEM© CT in Kombination mit INTEM© CT erlauben es, eine Blutungssituation aufgrund eines Heparinüberschusses zu diagnostizieren. Theoretisch ist es als Alternative für die Messung der ACT zur Kontrolle der Heparinantagonisierung denkbar. Nach Protamingabe wird eine ACT zwischen 100 s und 130 s angestrebt [entspricht dem Normwert (Young et al. 1978)]. Das Verhältnis zwischen INTEM© CT und HEPTEM© CT entspricht dieses bei nicht heparinisierten Patienten 0.9 – 1.1 (Messungengenauigkeit von 10 %). Verlängert sich die INTEM© CT unter Heparinisierung, bleibt die HEPTEM© CT aufgrund der Heparinasetätigkeit im Normbereich und das Verhältnis ändert sich auf INTEM© CT/HEPTEM© CT > 1.1. Bei 17 von 77 Patienten betrug die ACT nach Protamingabe > 130 s (bei fünf Patienten wurde die ACT nicht protokolliert). 17 Patienten hatten eine INTEM© CT/HEPTEM© CT Ratio von > 1.1. Diese Patienten waren aber nicht kongruent. Nur in vier Fällen entsprach eine erhöhte ACT auch einem erhöhten Ratio. Eine fehlende signifikante Korrelation spiegelt auch der Pearson's Rank-Koeffizient wider. Als mögliche Ursachen für die verlängerten ACT kommen eine Restheparinisierung, eine Thrombozytendysfunktion, ein Faktorenmangel oder eine Protaminüberdosierung in Frage. Weiterhin liegt den Tests eine unterschiedliche Methodik zugrunde. Dadurch wird eine direkte Vergleichbarkeit erschwert (Ratio vs. Zeiteinheit, unterschiedliche Aktivatoren und Testsysteme). Es wurde bereits 1981 eine Studie veröffentlicht, in der beschrieben wird, dass die ACT weder die Heparinkonzentration unter HLM noch die Menge an Protamin korrekt wiedergibt (Culliford et al. 1981). Neben der Heparinisierung des Patienten spielen auch die Thrombozytenkonzentration, Thrombozytenfunktion und der Hämatokrit eine wichtige Rolle bei der Bestimmung der ACT (Kesteven et al. 1986; Despotis et al. 1994). Nicht unerwartet ist somit das Ergebnis dieser Studie, dass die ACT und der INTEM©/HEPTEM© Ratio nicht ineinander überführbar sind.

Zusammenfassend stellten sich folgende wissenschaftliche Erkenntnisse heraus:

- Wie auch in anderen Studien konnte eine klare Abnahme der Gerinnungspotenz im ROTEM© sowie im Standardlabor unter HLM nachgewiesen werden.
- ROTEM©-Werte zu unterschiedlichen MZP zeigen für die postoperative Gabe von Fibrogammin und Haemate prädiktiven Charakter, kombiniert mit einem Basislabor ist bis 100 % korrekte Vorhersagbarkeit der Gruppeneinteilung möglich. Es gibt bis dato keine Studien, die diesen Zusammenhang dargestellt oder publiziert haben.
- In Konkordanz mit anderen Studien konnten starke Korrelationen zwischen FIBTEM© MCF und Fibrinogen sowie EXTEM© MCF und Quick bestätigt werden. Eine durch lineare Regressionsanalyse generierte Formel (Formel 1. $FIBTEM©\ MCF = 0,444 + 0,046 \times [Fibrinogen]_{Blut}$) kann es ermöglichen, FIBTEM© MCF die korrespondierende Fibrinogenkonzentration zuzuordnen.
- HEPTEM© Werte zur Aortenöffnung weisen höchst signifikante, stark positive Korrelationen mit den INTEM© Werten nach Protamingabe auf. Eine Bestimmung von HEPTEM© unter Vollheparinisierung spiegelt aber nicht konkret denjenigen Wert wider, der nach theoretischer Antikoagulation zu einem späteren Messzeitpunkt herrscht.
- Die ACT und der INTEM©/HEPTEM© CT Ratio sind nicht ineinander überführbar.

Outlook

Unter der HLM kann es durch den Verbrauch von Koagulationsfaktoren zu einem erworbenen Mangel von Faktor XIII kommen (Levy et al. 2009; Attard et al. 2012; Blome et al. 2005; Chandler et al. 2001; Gödje et al. 1998). Faktor XIII vernetzt Fibrinmonomere quer und bildet somit einen widerstandsfähigen Clot. Ohne Faktor XIII kann der gebildete Fibrinclot der Fibrinolyse nicht standhalten und zerfällt nach kurzer Zeit einfach wieder (Anwar und Miloszewski 1999; Gerlach et al. 2002). Postoperative Blutungen wurden in verschiedenen Studien mit einer niedrigen Konzentration an Faktor XIII in Verbindung gebracht. Mängel an diesen Studien sind die niedrige Probandenzahl [N = 11 (Gödje et al. 1998) und N = 34 (Chandler et al. 2001)] und die fehlende (oder erst postoperative) Applikation von Antifibrinolytika (Gerlach et al. 2002; Attard et al. 2012; Chandler et al. 2001). Eine später durchgeführte, größer angelegte (N = 98 Patienten) Studie wiederum fand keine signifikante Verbindung zwischen einem Faktor XIII-Mangel und postoperativem Drainagevolumen; vielmehr schien diese abhängig zu sein von dem Gehalt an Fibrinogen. In dieser Studie wurde allen Patienten Aprotinin verabreicht – eine Praxis, die heutzutage nicht mehr verfolgt wird (Blome et al. 2005). Chandler et al. (Chandler et al. 2001) untersuchten den Einfluss von Faktor XIII auf den Thrombelastographen (TEG). Es wurde Vollblut, Prothrombin, Faktor XIII und Kalziumchlorid zur Rekalzifizierung appliziert und die entstandene Kurve mit der ursprünglichen (nur mit Prothrombin versehenen) Kurve zu unterschiedlichen Messzeitpunkten (Narkoseeinleitung, nach HLM; nach Protamingabe; 4 h postoperativ) verglichen.

In allen Fällen stieg die Clotstärke an, wobei der Effekt während und nach der HLM am markantesten war (MA, Maximum Amplitude, stieg um 9 – 11 % an). Bei niedrigen MCF könnte ein solcher Test in der Praxis zum Ausschluss eines Faktor XIII- Mangels eingesetzt werden. In dieser Beobachtungsstudie wurde bei vier Patienten Fibrogammin (Faktor XIII) substituiert, aber 18 Patienten wurden im Verlauf mehr als 10 EKs transfundiert. Diese Diskrepanz erscheint sehr hoch unter Beachtung der oben genannten Studienergebnisse. Mit einem funktionellen Test für Faktor XIII wäre somit eine gezieltere Substitution von Faktor XIII möglich und könnte den Transfusionsbedarf weiterhin senken.

ROTEM® FIBTEM® könnte in der Zukunft allein genutzt werden, um eine Hypofibrinogenämie als POC Methode zu diagnostizieren und somit schneller und effektiver therapeutische Schritte einzuleiten. FIBTEM® gibt nicht nur eine Aussage über den Fibrinogengehalt des Blutes (siehe Formel 1 - 4), sondern vor allem über die mechanische Stabilität des Clots. Dieses zeigte sich auch in der Beobachtungsstudie und in zahlreichen weiteren Studien (Gottumukkala et al. 1999; Solomon et al. 2010a; Rahe-Meyer et al. 2009a). Es fehlen aber randomisierte Blindstudien bezüglich des Zielwertes für FIBTEM® MCF. Eine gezieltere Gabe von Fibrinogen könnte ermöglicht werden, Transfusionen und deren mögliche Nebenwirkungen würden vermieden und Ressourcen geschont.

Als Verbesserungsvorschlag zur Vereinfachung der Präanalytik, zur Vermeidung von systematischen Fehlern und auch zur Zeiteinsparung könnten Single-Portion-Reagenzien (SPR) eingeführt werden. Rahe-Meyer et al. (Rahe-Meyer et al. 2009b) verglichen die Nutzung der Standard (multistep)-Reagenzien mit den SPR und evaluierten zusätzlich noch deren thermische Stabilität (Inkubation über eine Woche bei 37 °C vor Nutzung). Er fand eine sehr gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der Standardreagenzien und denen der SPR (R zwischen 0.85 und 0.99). Eine sehr starke Korrelation zwischen den Werten der SPR ohne thermischen Stress und denen mit thermischem Stress legt eine hohe thermische Stabilität der SPR nahe.

Eine Möglichkeit, die Vollheparinisierung – und auch Protaminantagonisierung - zu evaluieren, stellt die Messung der tatsächlichen Heparinkonzentration im Blut dar. Nachgewiesenermaßen korreliert die ACT vor HLM sehr gut mit der Heparinkonzentration im Blut; unter HLM jedoch ist diese Korrelation nur sehr schwach (Despotis et al. 1994; Culliford et al. 1981; Kesteven et al. 1986). Gründe hierfür könnten in der Haemodilution und der Hypothermie der Probe liegen. Dadurch kann es – vor allem bei längerer Dauer an der HLM – zu einer Über – oder Unterdosierung von Heparin kommen und es werden mehr Gerinnungsfaktoren unter HLM verbraucht. Ob ROTEM® zuverlässiger zur Steuerung der Heparinisierung unter HLM benutzt werden kann (mittels HEPTEM®/INTEM® Ratio), muss in weiteren Studien untersucht werden.

Eine weitere wichtige Differentialdiagnose der verlängerten ACT oder auch Blutung nach Protamingabe stellt die Protaminüberdosierung dar. Da die verabreichte Dosis von Protamin zumeist berechnet wird {die Zeit, individueller Ansprache auf Heparin, Alter des Patienten, seine Nierenfunktion (Hartmann et al. 2006) werden nicht zwangsläufig beachtet}, kann es

schnell zur Überdosierung kommen. Dieses führt zu einer Plättchendysfunktion (Mochizuki et al. 1998; Barstad et al. 2000), die auch eine verlängerte ACT nach sich zieht. Weitere Protamingaben verschlimmern dann die Situation. Mittermayr et al. stellten in vitro fest, dass mittels ROTEM® INTEM® CT und HEPTEM® CT die Heparinwirkung (auch in geringen Konzentrationen von bis 0.1 U/ml) und Protaminwirkung in Vollblut und diluiertem Blut sicher nachgewiesen werden können. Sie schlugen einen möglichen Algorithmus vor, um einer Protaminüberdosierung vorzubeugen (Mittermayr et al. 2005).

Eine weitere Möglichkeit zum Einsatz des ROTEM®s bietet die Überwachung der Antikoagulation, wenn andere Antikoagulanzen als Heparin benutzt werden müssen (zum Beispiel Argatroban bei HIT) (Engström et al. 2010). Hier kann zwar auch die aPTT zur Kontrolle eingesetzt werden, aber dieses benötigt Zeit. Weitere Studien hierzu sind notwendig.

5. Zusammenfassung

Die ROTEM®-Rotationsthrombelastometrie erlaubt als standardisiertes Verfahren die Evaluation der plasmatischen Gerinnung in Echtzeit im ambulanten sowie im operativen Setting und ist durch seine Flexibilität und einfache Bedienung als POC-Methode leicht einsetzbar. Diese Beobachtungsanwendungsstudie (die im Zeitraum vom 05.08.2009 bis 30.10.2009 an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt wurde) untersuchte, wie sich die ROTEM®-Werte unter kardiochirurgischen Eingriffen an der HLM entwickeln, ob sie einen prädiktiven Charakter bezüglich des postoperativen Blutprodukteverbrauchs besitzen und wie sie mit dem Basisgerinnungslabor sowie der ACT zusammenhängen.

Laut Studienprotokoll wurden zu folgenden Messzeitpunkten (MZP) Blutproben für die ROTEM®-Analyse abgenommen: zur Einleitung (MZP1); zur Aortenöffnung (MZP2) und unmittelbar nach Protamingabe (MZP3). Des Weiteren wurden anhand der Krankenakte perioperative klinische Routineparameter erhoben wie Medikamenteneinnahme, Blutungsanomalien, Stoffwechselerkrankungen, Aortenklemmzeit, Körpertemperatur, Transfusionsbedarf, Laborwerte und Faktorensubstitution. Es nahmen 82 Patienten an der Studie teil.

Wie auch in anderen Studien konnte eine klare Abnahme der Gerinnungspotenz im ROTEM® sowie im Standardlabor unter HLM nachgewiesen werden. Die Ausgangswerte wurden auch nach Abgang von der HLM und Antagonisierung des Heparins durch Protamin nicht wieder erreicht.

Bezüglich der postoperativen Blutproduktegabe zeigen die ROTEM®-Werte für Fibrogammin und Haemate prädiktiven Charakter. So konnten zu MZP1 anhand der ROTEM®-Daten 98,8 % der Patienten, die Fibrogammin bekamen, korrekt zugeordnet werden. Werden die ROTEM®- und Standardgerinnungslaboraten (Quick, aPTT, TZ, Fibrinogen, Thrombozytenzahl) zu MZP1 kombiniert, so können 98,8 % der Haemategaben korrekt prognostiziert werden. Eine Kombination der Daten aus ROTEM®-und Standardgerinnungslabor (Quick, aPTT, TZ, Fibrinogen, Thrombozytenzahl) ermöglichen es zu MZP3, 100 % der Patienten korrekt vorherzusagen (75 % der Varianzen erklärbar), die Fibrogammin postoperativ appliziert bekommen werden. Es gibt bis dato keine Studien, die diesen Zusammenhang dargestellt oder publiziert haben.

In Konkordanz mit anderen Studien konnten auch in dieser Beobachtungsstudie starke Korrelationen zwischen FIBTEM® MCF und Fibrinogen sowie EXTEM® MCF und Quick nachgewiesen werden. Durch die lineare Regressionsanalyse wurden Formeln generiert, die es ermöglichen, den einen Wert in den anderen sinnvoll zu überführen. So kann der Fibrinogenwert im Blut mithilfe folgender Formel abgeschätzt werden:

Formel 1. FIBTEM® MCF = 0,444 + 0,046 x [Fibrinogen]_{Blut}

Es sind aber noch größer angelegte Studien nötig, um die Genauigkeit der Formel zu schärfen. die Validität zu erhöhen und zu eruieren, ob die oftmals lang dauernden Bestimmungen von Standardlaborparametern durch POC Methoden ersetzt werden können.

Durch die Zugabe einer Heparinase zum INTEM© Test wird auf durch Heparin verursachte Koagulopathien untersucht. Es wurde überprüft, wie HEPTM© Werte zur Aortenöffnung mit den INTEM© Werten nach Protamingabe in Zusammenhang stehen. Es kann nicht postuliert werden, dass eine Bestimmung von HEPTM© unter Vollheparinisierung den Zustand widerspiegelt, der nach theoretischer Antikoagulation zu einem späteren Messzeitpunkt herrscht. Vielmehr ist der errechnete Wert richtungsweisend bei höchst signifikanten, stark positiven Korrelationen zu interpretieren.

Im Operationssetting wird die ACT dazu benutzt, eine Restheparinisierung nach Protaminantagonisierung auszuschließen. HEPTM© CT in Kombination mit INTEM© CT erlauben es, eine Blutungssituation aufgrund eines Heparinüberschusses zu diagnostizieren (heptTEM CT/INTEM© CT Ratio). Theoretisch ist es als Alternative für die Messung der ACT zur Kontrolle der Heparinantagonisierung denkbar. Beim Vergleich der Ratios mit der ACT bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Variablen. Die ACT und der INTEM©/HEPTM© CT Ratio sind somit nicht ineinander überführbar.

Die Rolle des ROTEM©s im operativen Setting als POC Methode ist durchaus gerechtfertigt, um aktuelle Gerinnungssituationen schnell einschätzen zu können. Es zeigt dabei aber nur einen auf die Fibrogammin- und Haemategabe begrenzten prädiktiven Charakter für die zukünftige Gabe von Blutprodukten. Vielmehr liegt sein Wert in der schnellen Diagnostik und der gezielten Therapie. Es werden weitere Studien benötigt, um zu eruieren, ob das ROTEM© das Basisgerinnungslabor zur Diagnostik ablösen kann. FIBTEM© MCF und auch EXTEM© CFT zeigen deutliche Vergleichbarkeit mit Fibrinogen und dem Quick-Wert. Welcher der Werte nun aber die Gerinnungssituation korrekter widerspiegelt und was das für Auswirkungen auf die Transfusionspraktiken haben wird, muss in weiteren Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED (2002): Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123 (4), 742–755

Anand A, Feffer SE (1994): Hematocrit and bleeding time: an update. *South Med J* 87 (3), 299–301

Anwar R, Miloszewski KJA (1999): Factor XIII Deficiency. *Br J Haematol* 107 (3), 468–484

Attard C, Cini C, Monagle P, Ignjatovic V (2012): The impact of cardiopulmonary bypass on factor XIII levels in children. *Thromb Res* 130 (4), 238-9

Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, Hunt BJ (2004): Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 92 (2), 178–186

Barstad RM, Stephens RW, Hamers MJ, Sakariassen KS (2000): Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost* 83 (2), 334–337

Behring (2007): Fachinformation Fibrogammin. Zusammenfassung der Produkteigenschaften 02/2007, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main 2007, 1-4

Behring (2009): Fachinformation Haemate P. Zusammenfassung der Produkteigenschaften 10/2009, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main 2009, 1-5

Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W (2005): Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost* 93 (6), 1101–1107

Blumberg N, Heal JM (1998): Blood transfusion immunomodulation: the silent epidemic. *Arch Pathol Lab Med* 122 (2), 117–119

Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G (1996): Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: Do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 62 (1), 130–135

Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR (1993): Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thromb Haemost* 70 (2), 259–262

Brister SJ, Ofosu FA, Heigenhauser GJ, Gianese F, Buchanan MR (1994): Is heparin the ideal anticoagulant for cardiopulmonary bypass? Dermatan sulphate may be an alternate choice. *Thromb Haemost* 71 (4), 468–473

Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN (1998): The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 38 (9), 810–816

Bruckenberg E: Herzbericht 2009 (22. Bericht, Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz). Bruckenberg, Hamburg 2010

- Bundesärztekammer (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Deutscher Ärzteverlag, Köln 2009
- Burman JF, Chung HI, Lincoln JCR, Lane DA, Philippou H, Adami A (1994): Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet* 344 (8931), 1192–1193
- Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnicki M, Popovic D, Pasch T, Spahn DR (2000): Citrate storage affects Thrombelastograph analysis. *Anesthesiology* 92 (5), 1242–1249
- Chandler WL, Patel MA, Gravelle L, Soltow LO, Lewis K, Bishop PD, Spiess BD (2001): Factor XIIIa and clot strength after cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 12 (2), 101–108
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG et al. (2007): The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 5 (2), 266–273
- Chitlur M, Lusher J (2010): Standardization of Thromboelastography: Values and Challenges. *Semin Thromb Hemost* 36 (7), 707–711
- Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH (1996): Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 93 (11), 2014–2018
- Cobel-Geard RJ, Hassouna HI (1983): Interaction of protamine sulfate with thrombin. *Am J Hematol* 14 (3), 227–233
- Culliford AT, Gitel SN, Starr N, Thomas ST, Baumann FG, Wessler S, Spencer FC (1981): Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 193 (1), 105–111
- Davidson SJ, McGrowder D, Roughton M, Kelleher AA (2008): Can ROTEM® Thromboelastometry Predict Postoperative Bleeding After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (5), 655–661
- Dean L: Blood Groups and Red Cell Antigens. National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda 2005
- Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Cox JL, Lappas DG (1994): Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108 (6), 1076–1082
- Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT (1997): Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood loss and transfusion outcomes. *Clin Chem* 43 (9), 1684–1696
- Despotis GJ, Gravlee G, Filos K, Levy J (1999): Anticoagulation monitoring during cardiac surgery: a review of current and emerging techniques. *Anesthesiology* 91 (4), 1122–1151
- Dickneite G, Pragst I, Joch C, Bergman GE (2009): Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis* 20 (7), 535–540

- Engoren MC, Habib RH, Zacharias AN, Schwann TA, Riordan CJ; Durham SJ (2002): Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 74 (4), 1180–1186
- Engström M, Rundgren M, Schött U (2010): An evaluation of monitoring possibilities of argatroban using rotational thromboelastometry and activated partial thromboplastin time. *Acta Anaesthesiol Scand* 54 (1), 86–91
- Freifrau von Saß N: Anwendungsbeobachtung der Multiplate®- Impedanzaggregometrie in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf bei kardiochirurgischen Operationen mit intraoperativem Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine. Med. Diss. Göttingen 2016 (in Vorbereitung, mit freundlicher Genehmigung der Verfasserin)
- Gerlach R, Tolle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V (2002): Increased Risk for Postoperative Hemorrhage After Intracranial Surgery in Patients With Decreased Factor XIII Activity: Implications of a Prospective Study. *Stroke* 33 (6), 1618–1623
- Glynn SA (2000): Trends in Incidence and Prevalence of Major Transfusion-Transmissible Viral Infections in US Blood Donors, 1991 to 1996. *JAMA* 284 (2), 229
- Gödjje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B (1998): The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 46 (5), 263–267
- Gottumukkala VN, Sharma SK, Philip J (1999): Assessing platelet and fibrinogen contribution to clot strength using modified thromboelastography in pregnant women. *Anesth Analg* 89 (6), 1453–1455
- Grossmann E, Akyol D, Eder L, Hofmann B, Haneya A, Graf BM, Bucher M, Raspé C (2013): Thromboelastometric detection of clotting Factor XIII deficiency in cardiac surgery patients. *Transfusion Med* 23 (6), 407–415
- Haan J de, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, van Oeveren W (1995): Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 59 (4), 901–907
- Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M (1991): The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 38 (4 Pt 1), 511–517
- Hardy JF, Moerloose P de, Samama CM (2006): Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 53 (6 Suppl), 40-58
- Hartert H (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 26 (37-38), 577–583
- Hartmann M, Sucker C, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K (2006): Effects of cardiac surgery on hemostasis. *Transfus Med Rev* 20 (3), 230–241
- Hawkins RC (2007): Laboratory Turnaround Time. *Clin Biochem Rev* 28 (4), 179–194
- Hiippala ST (1995): Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 6 (8), 743–746
- Horrow, JC (1985): Protamine: a review of its toxicity. *Anesth Analg* 64 (3), 348–361
- Horrow J (2008): If Nothing Goes Wrong, Is Everything All Right? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (5), 653–654

- Huet R, Cernak V (2010): The Predictability of Blood Loss With Thromboelastometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24 (2), 381
- Kaplan AP, Silverberg M (1987): The coagulation-kinin pathway of human plasma. *Blood* 70 (1), 1–15
- Kesteven PJ, Pasaoglu I, Williams BT, Savidge GF (1986): Significance of the whole blood activated clotting time in cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 27 (1), 85–89
- Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, Zimpfer M (1998): Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 80 (3), 313–317
- Knudsen L, Hasenkam JM, Kure HH, Hughes P, Bellaiche L, Ahlburg P, Djurhuus C (1996): Monitoring thrombin generation with prothrombin fragment 1.2 assay during cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Res* 84 (1), 45–54
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G et al (2013): Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30 (6), 270-382
- Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, Pape KW von, Kolde HJ, Lakner M (2005): Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16 (4), 301–310
- Lang T, Johanning K, Metzler H, Piepenbrock S, Solomon C, Rahe-Meyer N, Tanaka KA (2009): The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg* 108 (3), 751–758
- Levy JH, Gill R, Nussmeier NA, Olsen PS, Andersen HF, Booth Frank V McL, Jespersen CM (2009): Repletion of factor XIII following cardiopulmonary bypass using a recombinant A-subunit homodimer. A preliminary report. *Thromb Haemost* 102 (4), 765–771
- Liaw PC, Becker DL, Stafford AR, Fredenburgh JC, Weitz JI (2001): Molecular basis for the susceptibility of fibrin-bound thrombin to inactivation by heparin cofactor ii in the presence of dermatan sulfate but not heparin. *J Biol Chem* 276 (24), 20959–20965
- Lowe GD, Rumley A (1999): Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events. *Thromb Haemost* 82 (2), 667–672
- MacDonald S, Luddington R (2010): Critical Factors Contributing to the Thromboelastography Trace. *Semin Thromb Hemost* 36 (07), 712–722
- Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO (2003): Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 121 (3), 396–404
- Mittermayr M, Margreiter J, Velik-Salchner C, Klingler A, Streif W, Fries D, Innerhofer P, (2005): Effects of protamine and heparin can be detected and easily differentiated by modified thrombelastography (ROTEM®): an in vitro study. *Br J Anaesth* 95 (3), 310–316
- Mochizuki T, Olson P, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH (1998): Protamine Reversal of Heparin Affects Platelet Aggregation and Activated Clotting Time After Cardiopulmonary Bypass. *Anaesth Analg* 1998 87 (4), 781–785
- Monroe DM, Hoffman M (2006): What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 (1), 41–48

Muriithi EW, Belcher PR, Rao JN, Chaudhry MA, Nicol D, Wheatley DJ (2000): The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120 (3), 538–543

Ogawa S, Szlam F, Chen EP, Nishimura T, Kim H, Roback JD, Levy JH, Tanaka KA (2012): A comparative evaluation of rotation thromboelastometry and standard coagulation tests in hemodilution-induced coagulation changes after cardiac surgery. *Transfusion* 52 (1), 14–22

Okano K, Saito Y, Matsushima A, Inada Y (1981): Protamine interacts with the D-domains of fibrinogen. *Biochim Biophys Acta* 671 (2), 164–167

Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR (2004): Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 30 (10), 1873–1881

Pentapharm: ROTEM® delta, Vollblut-Gerinnungsanalyse basierend auf der Thrombelastometrie, Bedienerhandbuch. Pentapharm GmbH, München 2008.

Peyrou V, Lormeau JC, Héroult JP, Gaich C, Pfliegger AM, Herbert JM (1999): Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost* 81 (3), 400–406

Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka KA (2009a): Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 102 (6), 785–792

Rahe-Meyer N, Solomon C, Vorweg M, Becker S, Stenger K, Winterhalter M, Lang T (2009b): Multicentric comparison of single portion reagents and liquid reagents for thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20 (3), 218–222

Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A, Pichlmaier M (2009c): Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138 (3), 694–702

Ramaker AJ, Meyer P, van der Meer J, Struys M, Lisman T, van Oeveren W, Hendriks HGD (2009): Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: results of point of care testing with the thromboelastography analyser. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20 (6), 436–439

Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ et al. (2004): Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 292 (13), 1555–1562

Reece MJ, Klein AA, Salviz EA, Hastings A, Ashworth A, Freeman C, Luddington RJ, Nair S, Besser MW (2011): Near-patient platelet function testing in patients undergoing coronary artery surgery: a pilot study. *Anaesthesia* 66 (2), 97–103

Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W (2008): The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 19 (3), 212–219

Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. (2004): Current concepts of hemostasis: implications for therapy. *Anesthesiology* 100 (3), 722–730

Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C (2007): Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 5 (2), 289–295

- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ (1996): The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *N Engl J Med* 334 (26), 1685–1690
- Schwartz KA, Royer G, Kaufman DB, Penner JA (1985): Complications of heparin administration in normal individuals. *Am J Hematol* 19 (4), 355–363
- Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, Buskell ZJ, Ishak KG, Iber FL, Toro D, Samanta A et al. (2001): Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 33 (2), 455–463
- Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA (1999): Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 88 (2), 312–319
- Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, Hagl C, Raymondos K, Scheinichen D, Koppert W, Rahe-Meyer N (2010a): Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth* 104 (5), 555–562
- Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, Rahe-Meyer N (2010b): Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets* 21 (3), 221–228
- Solomon C, Rahe-Meyer N (2015): Fibrinogen concentrate as first-line therapy in aortic surgery reduces transfusion requirements in patients with platelet counts over or under $100 \times 10^9/L$. *Blood Transfus* 13 (2), 248–54
- Sorita A, Patterson A, Landazuri P, De-Lin S, Fischer C, Husk G, Sivaprasad L (2014): The feasibility and impact of midnight routine blood draws on laboratory orders and processing time. *Am J Clin Pathol* 141 (6), 805–810
- Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E (1995): Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 (2), 168–173
- Spiess BD, Royston D, Levy JH, Fitch J, Dietrich W, Body S, Murkin J, Nadel A (2004): Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 44 (8), 1143–1148
- Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD (1998): Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 88 (2), 327–333
- Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, Vukovich T (1992): Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost* 68 (3), 250–252
- Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR (2010): In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM®). *Thromb Haemost* 104 (2), 385–391
- Theusinger OM, Schröder CM, Eismon J, Emmert MY, Seifert B, Spahn DR, Baulig W (2013): The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation

- Thromboelastometry (ROTEM®) during major surgery with hemorrhage. *Anesth Analg* 117 (2), 314–321.
- Tilles AW, Eckstein EC (1987): The near-wall excess of platelet-sized particles in blood flow: its dependence on hematocrit and wall shear rate. *Microvasc Res* 33 (2), 211–223.
- Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM (2009): Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol* 147 (1), 77–82.
- Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, Broekman MJ, Safier LB (1991): Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 78 (1), 154–162
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K (2012): Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 117 (3), 531–547
- Wegner J, Popovsky MA (2010): Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all. *Semin Thromb Hemost* 36 (7), 699–706
- Weitz J, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J (1990): Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 86 (2), 385–391
- Wilke, K: Prospektiver, klinisch-experimenteller Vergleich verschiedener minimal-invasiver Extrakorporalsysteme in der Herzchirurgie: Differenzierte Evaluation von Zellschaden, Inflammation und Koagulopathie. Med. Diss. Berlin 2009
- Young JA, Kisker CT, Doty DB (1978): Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 26 (3), 231–240
- Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, Perry D, Burroughs AK (2004): Thromboelastography with citrated blood: comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15 (1), 103–107

7. Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Perioperative Einflussfaktoren	16
Tabelle 2: Gesamtverbrauch an Blutprodukten	17
Tabelle 3: Gerinnungslabor MZP1 und 3 und postoperativ; Angaben in Median (25./75. Perzentil)	18
Tabelle 4: Messwerte der BGA zu den Messzeitpunkten. Angaben als Median (25./75.Perzentil)	19
Tabelle 5: Verlauf der Mediane der EXTEM© zu den MZP1 bis 3	20
Tabelle 6: Verlauf der Mediane der INTEM©-Messwerte zu den MZP 1 bis 3	21
Tabelle 7: Verlauf der Mediane der FIBTEM©-Messwerte zu den MZP 1 bis 3	22
Tabelle 8: Verlauf der Mediane des HEPTM© zu den MZP 1 bis 3	23
Tabelle 9: Pearson's-Korrelationskoeffizient zwischen MZP 1 und 2	24
Tabelle 10: Pearson's-Korrelationskoeffizient zwischen MZP 1 und 3	24
Tabelle 11: Pearson's-Korrelationskoeffizient zwischen MZP 2 und 3	25
Tabelle 12: Gruppeneinteilung des postoperativen EK-Verbrauchs	25
Tabelle 13: ONEWAY ANOVA MZP1 ROTEM© Werte und postoperative EK-Gabe	26
Tabelle 14: Gruppeneinteilung des postoperativen FFP-Verbrauchs	26
Tabelle 15: ANOVA Analyse ROTEM© Werte MZP1 und postoperativer FFP-Verbrauch	26
Tabelle 16: ANOVA Analyse ROTEM© Werte MZP2 und postoperativer FFP-Verbrauch	27
Tabelle 17: Gruppeneinteilung des postoperativen-TK Verbrauchs	27
Tabelle 18: ONEWAY ANOVA der ROTEM© Werte zu MZP2 und der postoperativen Gabe von TKs	27
Tabelle 19: Gruppeneinteilung des postoperativen PPSB-Verbrauchs	28
Tabelle 20: Gruppeneinteilung des postoperativen Fibrinogenverbrauchs	28
Tabelle 21: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP2 und postoperative Gabe Fibrinogen	29
Tabelle 22: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP3 und postoperative Gabe Fibrinogen	29
Tabelle 23: Gruppeneinteilung zur postoperativen Gabe von Fibrogammin	30
Tabelle 24: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP1 und postoperative Fibrogammingabe	30
Tabelle 25: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP3 und postoperative Fibrogammingabe	30
Tabelle 26: Gruppeneinteilung zur postoperativen Gabe von Haemate	31
Tabelle 27: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP1 und postoperative Haemategabe	31
Tabelle 28: ONEWAY ANOVA ROTEM© Werte MZP3 und postoperative Haemategabe	31
Tabelle 29: ONEWAY ANOVA Standard/Gerinnungslabor MZP1 und postoperativer Transfusionsbedarf	32
Tabelle 30: ONEWAY ANOVA Standard/Gerinnungslabor MZP3 und postoperativer Transfusionsbedarf	33

	Seite
Tabelle 31: Klassifizierungsergebnisse ^a MZP1 ROTEM© postoperative Fibrogammingabe	34
Tabelle 32: Klassifizierungsergebnisse ^a MZP3 ROTEM© postoperative Fibrogammingabe	34
Tabelle 33: Klassifizierungsergebnisse ^a MZP1 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperative Fibrogammingabe	35
Tabelle 34: Klassifizierungsergebnisse ^a MZP1 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperative Haemategabe	35
Tabelle 35: Klassifizierungsergebnisse ^a MZP3 ROTEM© mit Basisgerinnungslabor und postoperative Fibrogammingabe	36
Tabelle 36: Pearson's-Korrelationskoeffizient und Signifikanzen MZP1 und 3 ROTEM© Werte und Standardlabor	38
Tabelle 37: Korrelation nach Pearson und Signifikanzen für INTEM©/HEPTEM© untereinander zu den MZP1-3 (** höchst signifikant, $p < 0,001$)	41
Tabelle 38: Vergleich der Spearman's-Rank-Koeffizienten (Rho) zwischen den Studien von Rugeri et al. (Rugeri et al. 2007); Theussinger et al. (Theussinger et al. 2013); Ogawa et al. (Ogawa et al. 2012) und vorliegender Studie.	54

7.2 Formelverzeichnis

		Seite
Formel 1.	$\text{FIBTEM}^\circ \text{ MCF} = 0,444 + 0,046 \times [\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}}$	37, 53, 63
Formel 2.	$\text{FIBTEM}^\circ \text{ MCF} = -1 + 0,048 \times [\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}}$	37
Formel 3.	$[\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}} = 113 + 13 \times \text{FIBTEM}^\circ \text{ MCF}$	37
Formel 4.	$[\text{Fibrinogen}]_{\text{Blut}} = 87 + 15,7 \times \text{FIBTEM}^\circ \text{ MCF}$	38, 53
Formel 5.	$\text{Quick} = -30 + 1,8 \times \text{EXTEM}^\circ \text{ MCF}$	39
Formel 6.	$\text{Quick} = -35,5 + 1,933 \times \text{EXTEM}^\circ \text{ MCF}$	39
Formel 7.	$\text{aPTT} = 35 + 0,05 \times \text{INTEM}^\circ \text{ CFT}$	40
Formel 8.	$\text{aPTT} = 35,2 + 0,049 \times \text{INTEM}^\circ \text{ CFT}$	40
Formel 9.	$\text{Thrombozytenzahl (/nl)} = -139 + 4,4 \times \text{INTEM}^\circ \text{ MCF}$	40
Formel 10.	$\text{Thrombozytenzahl (/nl)} = -131 + 4,2 \times \text{INTEM}^\circ \text{ MCF}$	40
Formel 11.	$\text{INTEM}^\circ \text{ MCF MZP3} = 0,838 \times \text{HEPTEM}^\circ \text{ MCF MZP2} + 8,3$	42
Formel 12.	$\text{INTEM}^\circ \text{ CFT MZP3} = 1 \times \text{HEPTEM}^\circ \text{ CFT MZP2} + 23,1$	42
Formel 13.	$\text{MCF}_{\text{Thrombozyten}} = \text{MCF}_{\text{EXTEM}^\circ} - \text{MCF}_{\text{FIBTEM}^\circ}$ (Rahe-Meyer et al. 2009c; Lang et al. 2009)	44
Formel 14.	$\text{PT} = -0,4421 \times \text{EXTEM}^\circ \text{ CA}_{15} + 40,1266, r=0,66$ (Rugeri et al. 2007)	52
Formel 15.	$y = 0,2077x + 0,3257$ (Rugeri et al. 2007)	56
Formel 16.	$\text{Fibrinogenkonzentrat (g)} = [\text{Ziel FIBTEM}^\circ \text{ MCF} - \text{FIBTEM}^\circ \text{ MCF (mm)}] \times \text{Körpergewicht (kg)} / 140$ (Solomon et al. 2010a; Rahe-Meyer et al. 2009c)	58

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACT	engl. <i>activated clotting time</i>
ACVB	engl. <i>aortocoronary venous bypass</i>
ANOVA	engl. <i>analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
AOK	Aortenklappe
AOX	Aortenklemmzeit
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ASD	Atriumseptumdefekt
BE	engl. <i>base excess</i>
BGA	Blutgasanalyse
BMI	engl. <i>body mass index</i>
CT	engl. <i>clotting time</i> (Koagulationszeit)
CFT	engl. <i>clot formation time</i> (Gerinnselformierungszeit)
CCD	engl. <i>concatenated disc device</i>
d	Tag
ECMO	engl. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> (Extrakorporale Membranoxygenierung)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	extrakorporale Zirkulation
F	Fallnummer
FFP	engl. <i>fresh frozen plasma</i> (Gefrorenes Frischplasma)
h	Stunde
HCO ₃ ⁻	Standard-Bikarbonat
HLM	Herz - Lungen - Maschine
IABP	intraaortale Ballonpumpe
IE	internationale Einheiten
INR	engl. <i>international normalized ratio</i>
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
μ	Erwartungswert
MA	engl. <i>maximum amplitude</i>
MCF	engl. <i>maximum clot formation</i> (Maximale Gerinnselformierung)
MIC	engl. <i>minimal invasive cardiac surgery</i> (Minimalinvasive Herzchirurgie)
MZP	Messzeitpunkt
N	Häufigkeit/Anzahl
n. a.	nicht angegeben
NY	engl. <i>New York</i>
p	Signifikanzwert
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
POC	engl. <i>point of care</i>
postop	postoperativ
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PT	engl. <i>prothrombin time</i> (Prothrombinzeit)
R	Regressionskoeffizient
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROTEM©	Rotationsthrombelastometrie
SD	engl. <i>standard deviation</i>

s	Sekunden
SOP	engl. <i>standard operating procedure</i> (Leitlinie)
SPSS	engl. <i>statistical package for social sciences</i>
SPR	engl. <i>single portion</i> reagenzien
TEG	Thrombelastogramm
TK	Thrombozytenkonzentrat
TZ	Thrombinzeit
u. a.	unter anderem

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Michael Winterhalter, Leiter der Klinik für Anästhesiologie und spezielle Schmerztherapie des Klinikums Bremen Mitte, für die Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Universitätsklinik Düsseldorf bedanken, insbesondere bei Univ.- Prof. Dr. med. Benedikt Pannen (Leiter der Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf) und Univ.-Prof. Dr. med. Arthur Lichtenberg (Leiter der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf), für die kontinuierliche Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Für die exzellente Betreuung bei statistischen Fragestellungen gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. rer. nat. Erhard Godehardt.