

Aus der Abteilung Anästhesiologie und Spezielle Schmerztherapie

(Prof. Dr. med. Michael Winterhalter)

des Klinikums Bremen-Mitte

**Anwendungsbeobachtung der Multiplate®-Impedanzaggregometrie 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

Nora Freifrau von Saß, geb. Freiin von Saß

aus

Gera

Göttingen 2015

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

I. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. M. Winterhalter

II. Berichterstatter/in: PD Dr. Joachim Riggert

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Rainer Mausberg

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2016

Gliederung	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Ursachen einer erhöhten Blutungsneigung bei Operationen mit intraoperativen Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine	1
1.2 Der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die primäre Gerinnung und die Thrombozytenfunktion	2
1.2.1 Grundlagen der primären Gerinnung und der Thrombozytenphysiologie	2
1.2.2 Ursachen der veränderten Thrombozytenfunktion und Thrombozytenzahl während der extrakorporalen Zirkulation	3
1.2.3 Physiologie der Thrombozytenveränderung während der extrakorporalen Zirkulation	4
1.3 Therapiemanagement des perioperativen Blutungsnotfalls	5
1.3.1 Therapie mit Blutprodukten	5
1.3.2 Medikamentöse Gerinnungstherapie	6
1.4 Fragestellung	8
2 Material und Methoden	10
2.1 System und Zubehör	10
2.2 Messdurchführung, Mischverfahren und Messprinzip	11
2.3 Testparameter von Multiplate	11
2.4 Reagenzien	12
2.5 Verwendete Tests	13
2.6 Studienprotokoll	14
2.7 Klinikleitlinien der Anästhesie in der Koronarchirurgie und bei Herzklappenoperationen	16
2.8 Statistische Analyseverfahren der Ergebnisse	18
3 Darstellung der eigenen Untersuchungen	19
3.1 Allgemeine statistische Auswertungen	
3.2 Überblicke über den Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zu den einzelnen Messzeitpunkten und postoperativ	21
3.2.1 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt eins	23
3.2.2 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt zwei	23
3.2.3 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt drei	24
3.2.4 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf postoperativ	26
3.3 Änderung der Multiplate®-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten	29
3.3.1 ADP AUC-, ADPagg.- und ADPvel.- Messwertveränderungen	29
3.3.2 ASPI AUC-, ASPIagg.- und ASPIvel.- Messwertveränderungen	29
3.3.3 COL AUC-, COLagg.- und COLvel.- Messwertveränderungen	30
3.3.4 TRAP AUC-, TRAPagg.- und TRAPvel.- Messwertveränderungen	31
3.4 Änderung der Gerinnungsparameter zu den einzelnen Messzeitpunkten	32

3.4.1	Änderung der Activated Clotting Time zu den einzelnen Messzeitpunkten	32
3.4.2	Änderung des Quick-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten	32
3.4.3	Änderung des INR-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten	33
3.4.4	Änderung der partiellen Thromboplastinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten	33
3.4.5	Änderung der Thrombinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten	34
3.4.6	Änderung des Fibrinogens zu den einzelnen Messzeitpunkten	35
3.5	Änderung des Säure-Basen-Haushaltes	35
3.6	Auswertung des Hämoglobinwertes, des Hämatokritwertes und der Thrombozytenzahl	36
3.6.1	Auswertung des Hämoglobinwertes	36
3.6.2	Auswertung des Hämatokritwertes	37
3.6.3	Auswertung der Thrombozytenzahl	38
3.7	Korrelation der einzelnen Multiplate®-Werte miteinander	38
3.7.1	Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen der Messzeitpunkten eins und zwei	39
3.7.2	Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und drei	39
3.7.3	Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei	40
3.8	Signifikante Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarfs	40
3.8.1	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von EK	40
3.8.2	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von GFP	41
3.8.3	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TK	43
3.8.4	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB	44
3.8.5	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrinogen	47
3.8.6	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrogammin	49
3.8.7	Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Haemate®	52
3.9	Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	55
3.9.1	Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt eins	55
3.9.2	Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei	56
3.9.3	Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt drei	57

3.10	Prädiktiver Aspekt der Multiplate®-Analyse und des Basis- und Gerinnungs-	60
	labors	
3.10.1	Prädiktiver Aspekt der Multiplate®- Werte zum Messzeitpunkt eins in	61
	Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	
3.10.2	Prädiktiver Aspekt der Multiplate®- Werte zum Messzeitpunkt zwei in	61
	Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	
3.10.3	Prädiktiver Aspekt der Multiplate®- Werte zum Messzeitpunkt drei in	62
	Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf	
3.10.4	Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum	63
	Messzeitpunkt eins in Bezug auf den postoperativen Transfusions--	
	bedarf	
3.10.5	Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum	64
	Messzeitpunkt zwei in Bezug auf den postoperativen Transfusions-	
	bedarf	
3.10.6	Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum	64
	Messzeitpunkt drei in Bezug auf den postoperativen Transfusions-	
	bedarf	
3.10.7	Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten	64
	mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen	
	Transfusionsbedarf	
3.11	Auswertung prä-, intra- und postoperativer Einflussfaktoren	67
3.12	Einfluss intraoperativ applizierter gerinnungsaktiver Substanzen auf den	69
	postoperativen Transfusionsbedarf	
3.12.1	Intraoperativer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und der	69
	Einfluss auf die primäre Gerinnung	
3.12.2	Intraoperativer Bedarf an gefrorenem Frischplasma und der	70
	Einfluß auf die primäre Blutgerinnung	
3.12.3	Intraoperativer Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und der	72
	Einfluss auf die primäre Gerinnung	
3.12.4	Intraoperativer Einfluss von Gerinnungsfaktoren	74
4	Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur	75
5	Zusammenfassung	89
6	Anhang	91
7	Literaturverzeichnis	92
8	Tabellenverzeichnis	96
9	Abkürzungsverzeichnis	98

1. Einleitung

Im Jahre 2009 wurden in Deutschland 86.916 Herzoperationen mit intraoperativem Anschluss an Herz-Lungen- Maschinen (HLM) in 80 herzchirurgischen Zentren durchgeführt. Die Zahl der Herzoperationen mit HLM hat sich von 38.712 im Jahre 1990 auf 86.916 im Jahre 2009 erhöht (Bruckenberg 2010).

Operationen mit HLM-Anschluss gehen mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher. Internationalen Studien zufolge ist eine Rethorakotomie zur Blutstillung bei 2-6 % der Patienten indiziert. (Unsworth-White et al. 1995; Hall et al. 2002). In 66 % der rethorakotomierten Patienten konnte eine chirurgische Blutungsursache zugewiesen werden, bei 34 % zeigte sich eine Koagulopathie als Ursache. (Hall et al. 2002). Eine Rethorakotomie geht mit einem drei- bis vierfach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (Unsworth-White et al. 1995).

1.1 Ursachen einer erhöhten Blutungsneigung bei Operationen mit intraoperativem Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine

Die erhöhte Blutungsneigung während des Anschlusses an die HLM ist ein multifaktorielles und sehr komplexes Geschehen. Durch den Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche während der extrakorporalen Zirkulation entstehen entscheidende Gerinnungsveränderungen. Eine wichtige Rolle spielt die auftretende Thrombozytendysfunktion und Thrombozytenaktivierung, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung, eine gesteigerte Fibrinolyse sowie eine zusätzliche Immunmodulation über aktivierte neutrophile Granulozyten. Die bestehende Hypothermie bei Patienten unter Anschluss an die HLM hat ebenfalls einen nachhaltigen Effekt auf die Gerinnung. Die therapeutische Gabe von Heparin vor Anschluss an die HLM führt ihrerseits wiederum zu einer Gerinnungsmodulation.

Im Rahmen meiner Untersuchung wurde die Veränderung der primären Gerinnung während kardiochirurgischer Eingriffe mithilfe der Multiplate®-Analyse untersucht. Aufgrund dessen werden im folgenden Abschnitt die Veränderungen der primären Gerinnung durch den intraoperativen HLM-Anschluss im Vordergrund stehen.

1.2 Der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die primäre Gerinnung und die Thrombozytenfunktion

1.2.1 Grundlagen der primären Gerinnung und der Thrombozytenphysiologie

Die Konzentration der kernlosen und diskoiden Blutplättchen bei einem gesunden Erwachsenen beträgt im Mittel 150.000 - 400.000 pro μl . Thrombozyten entstehen durch Demarkation von Fragmenten der Megakaryozyten im Knochenmark. Die durchschnittliche Verweildauer im Blut beträgt 5-11 Tage. Blutplättchen stellen durch ihre Fähigkeiten zur Adhäsion und Aggregation sowie die Freisetzung von Serotonin einen wichtigen Motor der primären Blutgerinnung dar (Schmidt et al. 2005).

Die Voraussetzung für die Aktivierung der primären Gerinnung ist eine Gefäßverletzung und die damit verbundene Exposition von Kollagen aus der subendothelialen Matrix. Durch den an das Kollagen gebundenen von-Willebrand-Faktor (vWF) entsteht eine Bindung der Thrombozyten über den GPIIb-Rezeptor. Zusätzliche thrombozytäre Kollagenrezeptoren stabilisieren diese Bindung. Dieser Abschnitt der primären Hämostase stellt die Thrombozytenadhäsion dar.

Im Rahmen der Adhäsion erfolgt durch Kalziumionen aus den Thrombozytengranula eine Aktivierung von Aktin- und Myosinfilamenten. Diese führt zu einer Thrombozytenverformung mit Ausbildung von Pseudopodien. Das aus den verletzten Zellen freigesetzte Adenosindiphosphat (ADP) initiiert eine zunächst reversible Thrombozytenaggregation. Diese Wirkung wird durch Thrombin, Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A_2 und dem plättchenaktivierenden Faktor (PAF) verstärkt. Die Bindung von Thrombin an spezifische Thrombozytenrezeptoren führt zusammen mit ADP zur Bildung von Thromboxan A_2 und zur Freisetzung der Thrombozytengranula. Der Ausstoß von Thromboxan A_2 bewirkt die Aktivierung und Verformung weiterer Thrombozyten. Die Aggregation der einzelnen Blutplättchen untereinander erfolgt über GPIIb/IIIa-Rezeptoren, vermittelt durch Fibrinogen. Durch die vasokonstriktorische Wirkung von Thromboxan A_2 erfolgt eine Verengung des verletzten Blutgefäßes, während der Defekt durch die an dem Kollagen anheftenden Blutplättchen verstopft wird. Das Glykoprotein Thrombospondin, welches aus den α -Granula der Thrombozyten freigesetzt wird, bewirkt eine Festigung der Fibrinogenbrücken und markiert damit den Übergang von der reversiblen in die irreversible Aggregation (Schmidt et al. 2005).

1.2.2 Ursachen der veränderten Thrombozytenfunktion und Thrombozytenzahl während der extrakorporalen Zirkulation

Durch den Kontakt der Thrombozyten mit der synthetischen Oberfläche des extrakorporalen Kreislaufs entsteht eine kalziumabhängige Aktivierung der Thrombozyten. Die thrombozytären GPIIb/IIIa- Rezeptoren sind an diesem Prozess ebenfalls beteiligt (Gemmell et al. 1995).

Aufgrund der auftretenden Scherkräfte bei der Zirkulation durch die HLM kann es zu einem Verlust der exprimierten Oberflächenmoleküle der Thrombozyten kommen (Weerasinghe und Taylor 1998). Zum Schutz der Organe wird während des Anschlusses an die HLM eine Hypothermie mit Temperaturen zwischen 27°C und 28°C angestrebt. Nachweislich führen diese Bedingungen zu einer verminderten Plättchenaggregation und einer Verstärkung der Thrombozytopenie (Boldt et al. 1996).

Die Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) zur effektiven Antikoagulation während der EKZ führt neben der gewünschten Wirkung (Inhibierung der sekundären Gerinnung) zu einer verstärkten Thrombozytenaktivierung und –aggregation. Dieser zusätzliche Effekt bewirkt eine milde, transiente Thrombozytopenie (Schwartz et al. 1985). Verschiedene Studien konnten darlegen, dass die Applikation von Protamin zur Neutralisation von Heparin ebenfalls mit einer geringfügigen Verminderung der Thrombozytenzahl einhergehen kann (Kirklin et al. 1986).

Die Inhibierung der plasmatischen Gerinnung mittels Heparin stellt eine unvollständige antikoagulatorische Therapie dar. Man vermutet, dass trotz einer effektiven Heparinisierung (gemessen an der ACT) eine Gerinnungsaktivierung durch Fremdkörperoberflächenkontakt stattfindet. Diese lässt sich durch eine ständige Produktion von Thrombin während der EKZ beweisen (Slaughter et al. 1994). Thrombin bindet über zwei Rezeptoren, die Protease-activated-receptors PAR1 und PAR4, an die Thrombozyten. Diese Bindung führt unter anderem zu einer erfolgreichen Plättchenaggregation (Kahn et al. 1999). Des Weiteren spielt bei der Aktivierung der Thrombozyten die Bindung von alpha-Thrombin über den GPIb-Rezeptor der Thrombozyten eine wichtige Rolle. (Soslau et al. 2001).

Eine weitere Folge der extrakorporalen Zirkulation besteht in der Aktivierung von Zytokinen (Machado et al. 2011). Interleukin 6 und Interleukin 8 konnten in In-vitro-Experimenten eine plättchenaktivierende Funktion nachgewiesen werden (Lumadue et al. 1996).

Zur Erhaltung der rheologischen Eigenschaften des Blutes wird vor Anschluss der EKZ die HLM mit einem sogenannten Primingvolumen (abhängig vom Hämatokritwert und Blutvolumen des Patienten) gefüllt. Hierfür verwendet man Elektrolytlösungen. Durch diese Hämodilution sinken die

Viskosität des Blutes und der periphere Widerstand. Diese Blutverdünnung ist mitbeteiligt an der Thrombozytopenie, die während einer EKZ beobachtet werden kann (Muriithi et al. 2000).

1.2.3 Physiologie der Thrombozytenveränderung während der extrakorporale Zirkulation

Durch die Aktivierung der Thrombozyten während der EKZ entstehen wichtige strukturelle und biochemische Veränderungen der Blutplättchen. Diese führen zur Alterationen in der Thrombozytenzahl, der Clot-Formation und der Interaktion zwischen einzelnen Thrombozyten.

Der Anschluss an die EKZ führt zur Veränderung der Anzahl wichtiger Oberflächenrezeptoren, es resultiert eine Dysfunktion. Es kommt zu einer verminderten Expression von GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf den Thrombozyten, welche für die Aggregation der Blutplättchen untereinander eine wichtige Rolle spielen. Des Weiteren konnte eine verminderte Anzahl von GPIb-Rezeptoren, die zur Thrombozytenadhäsion benötigt werden, auf der Blutplättchenoberfläche nachgewiesen werden (Wahba et al. 1996).

Die GMP-140-Expression (P-Selectin) - als Zeichen einer Aktivierung von Thrombozyten - konnte in verschiedenen Studien als erhöht belegt werden (Kondo et al. 1993; Wu 1993). Der große Anteil der durch den EKZ aktivierten Thrombozyten lag gebunden in Konjugaten mit anderen Thrombozyten, Leukozyten und Erythrozyten vor (Primack et al. 1996).

Direkt nach dem Anschluss an die EKZ kann eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Wahba et al. 1996). Aufgrund der Hämodilution während der EKZ kommt es zu einer Verminderung der Thrombozytenkonzentration, mit einer größeren Abnahme im Zentrum des Blutgefäßes als in der Peripherie (Aarts et al. 1988). Des Weiteren führt die Hämodilution zu einer Marginalisierung der Erythrozyten, welche eine vermehrte Interaktion der einzelnen Blutbestandteile untereinander und mit der Gefäßwand bewirkt (Uijtewaal et al. 1993). Neben der Hämodilution konnte in experimentell nachgestellten EKZ ein Abfall der Thrombozytenzahl durch die Adhäsion der Thrombozyten an die Fremdoberfläche nachgewiesen werden (Boldt et al. 1993).

Die Plättchenkontraktilität, die im Rahmen der thrombozytären Clot-Formation eine wichtige Rolle spielt, nimmt während der EKZ ab und steht im direkten Zusammenhang mit einer erhöhten postoperativen Blutungsneigung (Greilich et al. 2002).

Die Thrombozytendysfunktionen können über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben (Greilich et al. 1995).

1.3 Therapiemanagement des perioperativen Blutungsnotfalls

Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer von 2008 empfiehlt: „Bei massivem Blutverlust und nicht gestillter Blutung (z.B. polytraumatisierter Patient, gastrointestinale Blutung) kann es in der Akutphase sinnvoll sein, neben EK auch Plasmen, Gerinnungsprodukte und Thrombozyten nach festen Schemata zu geben. Aufgrund der günstigen Effekte höherer Hämatokritwerte auf die primäre Hämostase sind bei massiver, nicht gestillter Blutung (z.B. Massiv- und Notfalltransfusion) Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von 10 g/dl (6,2 mmol/l, Hkt 30%) anzustreben“ (Bundesärztekammer 2008, S. 7).

In den folgenden Abschnitten werden die Therapiestrategien der Bluttransfusion und der medikamentösen Gerinnungstherapie vorgestellt.

1.3.1 Therapie mit Blutprodukten

Internationalen Studien zufolge ist der Transfusionsbedarf bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschinen extrem hoch. Der Erythrozytenverbrauch variiert zwischen 0%-85% (Maddux et al. 2009). In einer großen internationalen prospektiven Studie, die vier Industrienationen (Großbritannien, Amerika, Kanada und Deutschland) umfasste, wurde aufgeführt, dass der FFP-Verbrauch in Deutschland bei Bypassoperationen mit 11 % am höchsten liegt. Die TK-Applikation in Deutschland betrug 4% und ist damit auf Platz zwei des Thrombozytenbedarfs hinter Amerika mit 11% (Ott et al. 2007).

Bekannte Risiken einer allogenen Transfusion sind das Auftreten von Infektionen (Rogers et al. 2009), allergische Reaktionen (Sandler und Vassallo 2011), Abstoßungsreaktionen (Dwyre und Holland 2008), ein TRALI (*transfusion-related acute lung injury*) (Silliman et al. 2009), Immunmodulation (Vamvakas und Blajchman 2007) und eine Volumenüberlastung im Rahmen von Massentransfusionen (Karkouti et al. 2004).

Die Substitution von Erythrozytenkonzentraten stützt sich auf den intraoperativ gemessenen Hämatokritwert. Dieser ist wichtig für eine effektive Hämostase, da die Erythrozyten die Blutplättchen an die Gefäßwand drücken. Bei massiver akuter Blutung sollte eine Substitution bei einem Hämatokritwert unter 30% durchgeführt werden (Bundesärztekammer 2008, S. 14). Es konnte experimentell belegt werden, dass Erythrozyten zu einer vermehrten Thrombozytenaktivierung und –rekrutierung führen, indem sie die Thrombingenerierung steigern und zu einer erhöhten ADP-Freisetzung aus der Thrombozytengranula führen (Valles et al. 1991).

Die intraoperative Gabe von Thrombozyten bei HLM-induzierter Thrombozytopenie und Thrombozytopathie ist wahrscheinlich effektiv, jedoch fehlen prospektive Studien zur gezielten Analyse dieser Fragestellung. Die Richtlinien zur Thrombozytentransfusion der Bundesärztekammer lauten: „Bei kardiochirurgischen Eingriffen und Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ist eine präoperative Thrombozytengabe in der Regel nicht erforderlich. Ausnahmen bilden Patienten mit einer Thrombozytopenie $<20.000/\mu\text{l}$. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses ist die Thrombozytengabe indiziert, sofern die Thrombozytenzahl unter $20.000/\mu\text{l}$ liegt. Bei Patienten mit Thrombozytenfunktionsstörungen kann eine Substitution bereits bei Werten $< 50.000/\mu\text{l}$ erforderlich sein. Bei Patienten mit mikrovaskulären Blutungen werden postoperativ Thrombozytengaben bis zum Erreichen der Blutstillung empfohlen. Es werden dann Thrombozytenzahlen von $50.000/\mu\text{l}$ bis $100.000/\mu\text{l}$ angestrebt“ (Bundesärztekammer 2008, S. 28).

Die Thrombozytentransfusion wird bei akuten Blutungen empfohlen: bei massiven und bedrohlichen Blutungen zur Prophylaxe einer Verlustkoagulopathie bei < 100.000 Thrombozyten/ μl “ (Bundesärztekammer 2008, S. 29).

Das Therapieziel der Transfusion von GFP (gefrorenes Frischplasma) bei akuten Blutungen ist die Aufrechterhaltung einer bestimmten Konzentration an Gerinnungsfaktoren. Der wissenschaftliche Nachweis des therapeutischen Effekts ist gering (Stanworth et al. 2004). Die Leitlinie der Bundesärztekammer empfiehlt: „Plasma sollte in einer Dosierung von 15–20 ml/kg Körpergewicht rasch transfundiert werden bei Patienten mit schwerem akuten Blutverlust und manifesten oder drohenden mikrovaskulären Blutungen, die durch eine Koagulopathie mit Quickwerten $<50\%$ oder einer aPTT >45 s und/oder einem Fibrinogenspiegel <1 g/l mitverursacht werden. Plasma soll nicht prophylaktisch postoperativ bei Patienten mit kardiopulmonalen Bypassoperationen bei Quickwerten $>50\%$ und Fibrinogenspiegeln >1 g/l und fehlenden mikrovaskulären Blutungen transfundiert werden“ (Bundesärztekammer 2008, S. 47).

1.3.2 Medikamentöse Gerinnungstherapie

Der wichtigste Pfeiler der medikamentösen Gerinnungstherapie besteht in der Gabe von Faktorenkonzentraten. Es handelt sich hierbei um hochkonzentrierte Gerinnungsfaktoren, die einzeln, aber auch gemischt, in einem kleinen Volumen intravenös applizierbar sind. Sie wirken schnell und effizient und führen zu keiner zusätzlichen Volumenbelastung. Die Lagerung ist unkompliziert und die Verabreichung bedarf keiner komplexen Vorbereitung (wie das zum Beispiel beim Auftauen von GFP der Fall ist).

Im Rahmen eines akuten Blutungsnotfalls entsteht durch die kompensatorische Volumensubstitution eine Dilutionskoagulopathie. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration an Fibrinogen (Faktor I) im Blut als erstes sinkt ($<1\text{g/l}$) (Hiippala et al. 1995). Fibrinogen ist die Vorstufe von Fibrin und wird durch Faktor II (Thrombin) aktiviert. Fibrinmonomere lagern sich zusammen und bilden einen festen Verschluss der Gefäßläsion. In den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten von 2008 wird folgendes empfohlen: „Die erforderliche Fibrinogen-Dosis wird aus dem Plasmavolumen ($\approx 40\text{ml/kgKG}$) überschlägig nach folgender Formel berechnet:

Fibrinogendosis (g) = erwünschter Anstieg (g/l) x Plasmavolumen (l)

Im Anschluss an eine Fibrinogensubstitution soll die minimale Plasmakonzentration $1,5\text{ g/l}$ Plasma betragen. Bei Erwachsenen sind im Allgemeinen Einzeldosen von $3\text{-}6\text{ g}$ erforderlich“ (Bundesärztekammer 2008, S.84-85).

PPSB ist ein Medikament, welches als wichtigste Bestandteile die Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beinhaltet. Diese Gerinnungsfaktoren stellen den Kern der sekundären Blutgerinnung dar. Leider ist die klinische Wirksamkeit in Akutsituationen in der Literatur nicht belegt. „Die Dosierungsempfehlung beruht auf langjähriger klinischer Erfahrung. Als Faustregel besteht die Formel:

$$\text{Initialdosis (E)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktorenanstieg (\%)}$$

Hohe Initialdosen von 40 E/kg KG sind bei akuten schweren Blutungen indiziert. Die Erhaltungsdosis beträgt gegebenenfalls die Hälfte der Initialdosis“ (Bundesärztekammer 2008, S. 88).

Zunehmend wird über den Gebrauch des rekombinanten Gerinnungsfaktors VIIa (rFVIIa) zur Blutstillung in akuten Blutungssituationen berichtet (Barletta et al. 2005). Die Substitution erfolgt nicht in physiologischen Dosen, sondern entspricht einer pharmakologischen Intervention mit supraphysiologischen Dosen. Diese bewirken eine Komplexbildung zwischen dem Faktor VIIa und dem Tissue-Faktor, welcher durch die Gefäßläsion freigelegt wurde. Durch diese Komplexbildung wird die Gerinnungskaskade am Ort der Endothelläsion aktiviert. Zusätzlich bindet rFVIIa an aktivierte Thrombozyten und bewirkt dort eine Aktivierung des Faktors X, welcher zu einer vermehrten Thrombinbildung führt. Zurzeit finden multizentrische randomisierte Doppelblindstudien statt, die den Gebrauch von rFVIIa in akuten Blutungssituationen überprüfen. Eine Verwendung in akuten

Blutungssituationen ohne bekannten angeborenen Faktor VII-Mangel wird von der Bundesärztekammer 2008 nicht empfohlen (Bundesärztekammer 2008, S. 93-95).

Eine kombinierte Gabe von Faktor VIII und von von-Willebrandt-Faktor (Haemate) kann bei erworbenem Mangel dieser Faktoren in akuten Blutungssituationen und bei großen Wundflächen in Erwägung gezogen werden. Der aktivierte Faktor VIII führt in Kombination mit dem Faktor IXa zu einer Aktivierung des Faktors X. Dieser führt dann zu einer Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Der von-Willebrandt-Faktor führt zu einer Adhäsion der Thrombozyten mit der subendothelialen Matrix. Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt und führt im Komplex gebunden mit dem Faktor VIII zu einer Verlängerung dessen Halbwertszeit. In den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer von 2008 wird darauf hingewiesen, dass „die Gabe von 1IE/kgKG führt zum Anstieg des jeweiligen Faktors im Plasma um 1-2%“ (Bundesärztekammer 2008, S. 72).

Im Rahmen von kardiovaskulären Operationen ist ein Verlust von Faktor XIII (Fibrogammin) möglich (Gödje et al. 2006). Faktor XIII induziert eine Quervernetzung der Fibrinmonomere und ermöglicht dadurch die Stabilität des Fibringerinnsels. Der Grenzwert für den Faktor XIII im Plasma ist schwierig zu definieren. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine Substitution von Faktor XIII bei erworbenem Mangel zu einer Verminderung des postoperativen Blutproduktebedarfs und des postoperativen Drainagevolumens führt (Gödje et al. 2006). Die Dosierungsempfehlung der Bundesärztekammer bei erworbenem Mangel an Faktor XIII lautet: „bei Blutungen täglich mindestens 15–20 E/kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-Spiegel bzw. bis zum Blutungsstillstand“ (Bundesärztekammer 2008, S. 99).

1.4 Fragestellung

Im Mittelpunkt meiner Untersuchungen stehen mit der Multiplate®-Impedanzaggregometrie messbare Veränderungen der Blutgerinnung während kardiochirurgischer Operationen mit intraoperativem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

Nachfolgende Fragestellungen sollen untersucht werden:

1. Können durch die perioperative Anwendung der Multiplate®-Impedanzaggregometrie als Point of Care (POC)- Methode bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter HLM unterziehen, Prädiktoren für die Transfusion von Fremdblut und/oder Gerinnungsfaktoren ermittelt werden?
2. Ist die Multiplate®-Impedanzaggregometrie eine praktikable Point of Care-Methode?

3. Erlaubt die Multiplate®-Impedanzaggregometrie eine schnelle und gezielte Aussage über die primäre Gerinnungssituation im operativen Setting?
4. Ist durch den Einsatz der Multiplate®-Impedanzaggregometrie eine Optimierung des Gerinnungsmanagements bei herzchirurgischen Operationen möglich?

2 Material und Methoden

2.1 System und Zubehör

Das Multiplate® System zur Thrombozytenfunktionsanalyse im Vollblut besteht aus einem Messgerät mit fünf parallel geschalteten Messkanälen und einem integrierten Windows-XP System mit LCD-Flachbildschirm. Während einer Messung werden die Messdaten fortlaufend und automatisch auf dem Bildschirm in Form von Parametern und Graphen dargestellt und im „XML“ (Extensible Markup Language) Format abgespeichert. Die Daten sind zu einem späteren Zeitpunkt jederzeit zugänglich und können erneut ausgedruckt oder auf einen externen Datenträger exportiert werden.

Die optional elektronische Pipette ist mit dem Messgerät verbunden und ermöglicht eine vereinfachte und standardisierte Anwendung durch eine interaktive Bedienungsanweisung.

Die Tastatur und die Maus dienen der Benutzereingabe und sind über USB-Anschlüsse mit dem Messgerät verbunden. Das Multiplate®-System kann ebenfalls mit einem externen Drucker über einen der USB-Anschlüsse verbunden werden.

Für jede einzelne Messung werden Einweg-Messzellen verwendet. Die zwei unabhängigen Sensoren der Messzelle bestehen jeweils aus zwei 3,2mm langen, hochleitfähigen Kupferdrähten, die zum Oxidationsschutz eine Silberbeschichtung aufweisen. In der Messzelle befindet sich ebenfalls ein mit Polytetrafluorethylen beschichtetes Rührstäbchen. Der Pipetteneinlass der Messzelle ist konusförmig gestaltet und mündet in den zylindrischen Messbereich, in dem sich die Sensordrähte und das Rührstäbchen befinden. Der Buchsenbereich der Messzelle ermöglicht die Verbindung der Sensorik mit dem Instrument.

Das Multiplate®-System verfügt über einen Wärmeblock, der bei Inbetriebnahme des Gerätes auf 37°C erhitzt und dessen Temperatur konstant gehalten wird. Ein mit 0,9% Natriumchlorid gefülltes Vorwärmröhrchen und die Messzellen stehen mit dieser Vorrichtung in Verbindung und übertragen die Wärme auf den jeweiligen Inhalt.

Diese technischen Angaben basieren auf der Broschüre: Thrombozytenfunktionsanalyse mit dem Multiplate®- System: Anwendung und Interpretation, veröffentlicht von Calatzis et al. 2007.

2.2 Messdurchführung, Mischverfahren und Messprinzip

Das Multiplate®-System erlaubt eine Messung der Thrombozytenfunktion aus Zitratblut (0,106 mol/l Zitrat), TI-Blut (Thrombin-Inhibitor-Röhrchen) und Heparin-Blut (kalziumbalanciertes Blutgasröhrchen). Zwischen der Abnahme der Blutproben und der Testdurchführung soll laut Hersteller eine Zeitspanne von 30-180 min liegen. In diesem Studiendesign wurde sie konkret auf 30 Minuten festgelegt. Die Messzellen wurden in die Kanäle eingesetzt und mit dem dazugehörigen Sensorkabel konnektiert. Mittels der elektronischen Pipette wurden das Blut und die entsprechenden Reagenzien in die Messzellen in einem bestimmten Verhältnis pipettiert. Dabei wurden die einzelnen Schritte in einem interaktiven Autopipettierprogramm auf dem Bildschirm dargestellt. Individuell können bei einem Pipettierfehler einzelne Schritte wiederholt oder übersprungen werden.

In dieser speziellen Studie wurde ausschließlich Vollblut aus kalziumbalancierten Blutgasröhrchen zur Messung verwendet. Das Mischverfahren war zur Zeit der Durchführung der Studie die empfohlene Standardmethode des Produktherstellers (Multiplate® Kurzbeschreibung 2006). Es stellt sich wie folgt dar:

- 300 µl vorgewärmtes (37 C°) NaCl 0,9 % mit der Pipette aufnehmen und in die Messzelle einfüllen
- 300 µl Heparinblut aufziehen und in die Messzelle pipettieren
- Start der dreiminütigen Inkubationszeit durch Aktivierung des integrierten Timers
- Pipettieren des Aktivators (z.B. COL, ASPI, TRAP, ADP); dieser muss senkrecht und tief in die Messzelle pipettiert werden, bis man das Anstoßen des Rührstabs an der Pipettenspitze als akustisches Signal wahrnimmt
- Start der sechsminütigen Messzeit

Zwischen den beiden unabhängigen Messsensoren der Küvette herrscht eine Wechselspannung, die kontinuierlich aufgezeichnet wird. Durch die zunehmende Aggregation der Thrombozyten an den Sensordrähten kommt es zu einer Zunahme der Impedanz zwischen den beiden Sensoren. Die Erhöhung des elektrischen Widerstandes wird an den Sensoren berechnet und über die Zeit aufgezeichnet. Diese Daten werden in Form eines Graphen und als Messergebnisse in Zahlen auf dem Bildschirm dargestellt.

2.3 Testparameter von Multiplate®

Folgende drei Testparameter wurden als Mittelwerte aus der Kurve 1 (Sensor 1) und Kurve 2 (Sensor 2) dargestellt:

AUC [AU*min oder U] (*area under the curve*)

Die AUC stellt ein Flächenmaß dar. Die Einheit der x-Achse ist die Zeit in Minuten (min), die Einheit der Höhe der Kurve sind die freigewählten Aggregation Units (AU). Die Darstellung der AUC kann in zwei verschiedenen Einheiten eingestellt werden; „AU*min“ oder in „U“, wobei 10AU =1U entsprechen. Die AUCs stellen den Impedanzanstieg während der sechsminütigen Messung zwischen den beiden Sensoren dar. Die AUC ist abhängig von der Aggregation und von der Dynamik dieses Prozesses, so dass dieser Wert die beste Aussagekraft über die Gerinnung bietet.

Velocity [AU/min]

Die Velocity (engl. Geschwindigkeit) ist ein Maß für die maximale Steilheit der Kurve.

Aggregation [AU]

Die Aggregation stellt die maximale Höhe der Aggregationskurve dar.

Velocity und Aggregation werden von dem Hersteller mit dem Zusatz RUO= „Resarch Use Only“ angegeben. Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden alle drei Parameter erfasst und bei der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Diese Angaben der Testparameter basieren auf der Broschüre: Thrombozytenfunktionsanalyse mit dem Multiplate®- System:Anwendung und Interpretation, veröffentlicht von Calatzis et al. 2007.

Als Richtwerte zur Auswertung der Ergebnisse wurde die Tabelle der Firma Dynabyte medical GmbH verwendet: siehe Anhang 1.

2.4 Reagenzien

Die Studie beinhaltet folgende Reagenzien:

ASPItest Reagenz: 1 ml lyophilisiertes Reagenz (15 mM); enthält Arachidonsäure, das Substrat des thrombozytären Enzyms Zykllooxygenase. Es führt zu einer Aktivierung der primären Gerinnung durch Bildung von Thromboxan A₂, einem potenten Plättchenaktivator (Dynabyte 2009).

ADPtest Reagenz: 1,0 ml lyophilisiertes Reagenz(0,2mM); enthält ADP, das die thrombozytären ADP-Rezeptoren stimuliert und damit die Thrombozytenaggregation aktiviert (Dynabyte 2009).

COLtest Reagenz: 1 ml lyophilisiertes Reagenz (100µg/ml); enthält Kollagen, welches über thrombozytäre Kollagenrezeptoren die Plättchenaktivierung stimuliert und gleichzeitig zu einer Freisetzung von Arachidonsäure führt (Dynabyte 2009)

TRAPtest Reagenz: 1,0 ml lyophilisiertes Reagenz (1 mM), welches das *thrombin receptor activating peptide* enthält, das über den Thrombinrezeptor die Thrombozytenaggregation initiiert (Dynabyte 2009)

Das Anlösen aller Reagenzien wurde mit 0,1 ml destilliertem Wasser durchgeführt. Anschließend wurden zur Erhaltung der Stabilität jeweils 200 µl Reagenz in Aliquotiergefäße pipettiert und bei 2-8 C° (ADPtest, COLtest, TRAPtest) bzw. – 20 C° (ASPItest) nach Anweisung der Bedienungsanleitung gelagert. Hergestellt wurden alle Reagenzien von der Firma Dynabyte GmbH, München, Deutschland. Eine Kontrolle der Kühlschranks- und Gefrierfachtruhentemperatur erfolgte täglich und wurde standardgemäß in ein Temperaturprotokoll eingetragen. Die Nutzung des Kühlschranks mit integriertem Gefrierfach wurde in dem Zeitraum der Studie nur eingewiesenem Fachpersonal erlaubt und diente ausschließlich der Lagerung der Reagenzien für dieses Studiendesign.

Es handelt sich bei der durchgeführten Studie um eine reine Beobachtungsstudie mit Anwendung des Multiplate® Gerätes. Es wurden täglich mehrere Messungen bei Patienten mit negativer Gerinnungsanamnese und normwertigem Gerinnungslabor sach- und fachgerecht durchgeführt. Diese Multiplate® Ergebnisse befanden sich stets im von der Firma Dynabyte GmbH, München, angegebenen Normbereich. Dem damaligen Standard zufolge konnte somit angenommen werden, dass das Gerät valide Ergebnisse bei sachgemäßer Anwendung produzierte, und keine Veränderung der Reagenzien durch Lagerungsbedingungen oder chargenbedingte Qualitätsunterschiede bestanden. Kontrolluntersuchungen der Reagenzien wurden nicht durchgeführt.

2.5 Verwendete Tests

Entsprechend der Reagenzien wurden folgende Tests durchgeführt:

ASPItest: Mit Hilfe der Pipette wurden 300 µl vorgewärmtes 0,9 % NaCl und 300 µl Heparin-Blut in die Messzelle appliziert. Nach einer dreiminütigen Inkubationszeit erfolgte die Zugabe von 20 µl ASPItest-Reagenz. Untersucht wurde die Wirkung der thrombozytären Zyklooxygenase in Bezug auf die primäre Gerinnung.

ADPtest: Mit Hilfe der Pipette wurden 300 µl vorgewärmtes 0,9 % NaCl und 300 µl Heparin-Blut in die Messzelle appliziert. Nach einer dreiminütigen Inkubationszeit erfolgte die Zugabe von 20 µl ADPtest-Reagenz. Hierbei wurde die Wirkung der Stimulation des thrombozytären ADP-Rezeptors auf die primäre Homöostase geprüft.

COLtest: Mit Hilfe der Pipette wurden 300 µl vorgewärmtes 0,9 % NaCl und 300 µl Heparin-Blut in die Messzelle appliziert. Nach einer dreiminütigen Inkubationszeit erfolgte die Zugabe von 20 µl COLtest-Reagenz. Im Fokus der Untersuchung stand die Aktivierung der primären Gerinnung über den

thrombozytären Kollagen-Rezeptor und die Effektivität der Zyklooxygenase durch Freisetzung von Arachidonsäure.

TRAPtest: Mit Hilfe der Pipette wurden 300 µl vorgewärmtes 0,9 % NaCl und 300 µl Heparin-Blut in die Messzelle appliziert. Nach einer dreiminütigen Inkubationszeit erfolgte die Zugabe von 20 µl TRAPtest-Reagenz. Hiermit wird die Funktionsweise des Thrombinrezeptors auf die Thrombozytenaggregation untersucht.

15 Minuten vor Testbeginn wurden die Reagenzien aus dem entsprechenden Kühlmedium entnommen, auf Haltbarkeit geprüft und gegebenenfalls gelöst.

2.6 Studienprotokoll

Die zentrale Fragestellung dieser Pilotstudie war, ob mittels der POC-Methode Multiplate® im perioperativen Setting eine Aussage über Prädiktoren für den Transfusionsbedarf bei Patienten während einer kardiochirurgischen Operation mit intraoperativem Anschluss an die HLM möglich ist.

In der Aggregometrie wird die Thrombozytenfunktion nach Aktivierung mittels verschiedener Agenzien (Arachidonsäure, Kollagen, ADP und Thrombin Receptor Agonist Peptide (TRAP) erfasst. Hierbei ist eine Differenzierung der gestörten Rezeptorwege möglich:

- ASPI - Test: Aktivierung mittels Arachidonsäure, dem Substrat der Zyklooxygenase (COX). COX bildet Thromboxan A₂ (TXA₂), einen potenten Thrombozytenaktivator.
- COL - Test: Kollagen aktiviert den Kollagen-Rezeptor. Es führt zu einer Stimulation der Phospholipase A₂ und weiteren positiven Feedback-Reaktionen und letztendlich zur Thrombozytenaktivierung.
- TRAP - Test: TRAP-6 stimuliert den Thrombin-Rezeptor an der Thrombozytenoberfläche. Thrombin ist ein sehr potenter Plättchenaktivator. Die Thrombozytenstimulation durch Thrombin wird nicht durch Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel limitiert. Der TRAP - Test erlaubt somit die Messung der Wirkung von GPIIb/IIIa-Antagonisten auch bei Patienten, die Aspirin® oder Clopidogrel erhalten haben.
- ADP - Test: ADP stimuliert die ADP-Rezeptoren. Der wichtigste ADP-Rezeptor (P2Y₁₂) wird durch Clopidogrel, Prasugrel and Tiklopidin blockiert.

Die Patienten wurden während des Prämedikationsgespräches über die geplante Beobachtungsstudie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser.

Einschlusskriterien der Patienten waren:

1. die Vollendung des 18. Lebensjahres,
2. kardiochirurgische Operation mit intraoperativem Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine
3. eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten für die Untersuchung.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Patienten unter 18 Jahren
2. kardiochirurgischer Eingriff ohne extrakorporale Zirkulation
3. fehlende Einverständniserklärung der Patienten.

Um eine Entpersonalisierung zu gewährleisten, wurden die Proben nur mit Probandennummern ohne Probandennamen geführt.

Das Volumen der Blutentnahme für die geplante Untersuchung bestand pro Patient aus insgesamt 10ml Blut. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass keine studienbedingte Medikamentengabe erfolgte.

Die Substitution mit Blut- und Gerinnungsprodukten erfolgte vollständig unabhängig von dieser Beobachtungsstudie rein nach klinischen Gesichtspunkten und lag in der Verantwortung der behandelnden Anästhesisten, Chirurgen beziehungsweise Intensivmediziner.

Mögliche präoperative Einflussfaktoren auf die primäre Gerinnung, wie die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten der primären Gerinnung (ASS, Clopidogrel, Tirofiban) und angeborene oder erworbene Blutungsstörungen wurden anhand der Krankenakten detektiert. Es erfolgte eine Dokumentation der Krankenanamnese in Bezug auf kardiale und stoffwechselbedingte (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, KHK) Erkrankungen und deren medikamentöser Therapie (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Calciumkanalantagonisten, Diuretika, Statine).

Intraoperative Einflussfaktoren wie Flüssigkeitsgabe [Kristalloide, Art des verwendeten Kolloide, das Ausmaß der Hämodilution an der HLM, die tiefste intraoperative Körpertemperatur, die Art der Kardioplegie, die Aortenklemmzeit, die Bypasszeit und der maximal abweichende Laktat- und pH-Wert wurden mit Hilfe des Anästhesieprotokolls ausgewertet.

Der postoperative Verlauf wurde in Bezug auf den Transfusionsbedarf, das Drainagevolumen, der Beatmungsdauer, der Intensivliegedauer und der Krankenhausliegedauer verfolgt.

Sämtliche zusätzliche, in der üblichen Klinikroutine erhobene Gerinnungs- und Laborwerte wurden ebenfalls zum Vergleich mit den Multiplate®-Werten retrospektiv hinzugezogen.

Das Studiendesign legte die Blutabnahme zur Durchführung der Multiplate- Impedanzaggregometrie zu folgenden Zeitpunkten fest:

- unmittelbar bei Narkoseeinleitung (vor Flüssigkeitsgabe), aus einem standardmäßig im Rahmen der klinischen Routine angelegten arteriellen Zugang als Nativwert (Messzeitpunkt eins)
- zum Zeitpunkt des Öffnens der Aortenklemme unter EKZ (Messzeitpunkt zwei)
- kurz nach Protamingabe, vor Gabe weiterer Gerinnungsfaktoren (Messzeitpunkt drei)

Nach Abziehen und Verwerfen von 10ml Spüllösung und verdünntem Blut aus der Leitung erfolgte zu den jeweiligen MZP die Abnahme von 2 ml arteriellem Vollblut in eine Heparin Spritze (PICO 50 Radiometer). Danach wurde der arterielle Zugang mit einer 10ml Spritze NaCl 0,9% gespült. Der Zugang wurde im Rahmen der Operation vom Anästhesisten fachgemäß zur Ableitung der Blutdruckkurve und regelmäßigen Blutanalysen genutzt.

Laut Hersteller müssen die Messungen in einem Zeitrahmen von 30-180 Minuten nach der Blutentnahme erfolgen. Um eine standardisierte Studie durchzuführen, wurde das Vollblut immer 30 Minuten nach der Entnahme mit dem Multiplate®-System untersucht. Während dieses Zeitraums wurde die Blutprobe bei Raumtemperatur gelagert.

Alle Tests zur jeweiligen Blutentnahme wurden parallel auf vier Kanälen für jeweils sechs Minuten vollzogen. Für jede Untersuchung wurde das elektronische Pipettiersystem von Multiplate® verwendet, um manuelle Fehler zu vermeiden.

Verwendet wurde das Gerät der Firma Verum Diagnostica GmbH, München.

2.7 Klinikleitlinien der Anästhesie in der Koronarchirurgie und bei Herzklappenoperationen

Das operative und anästhetische Management gestaltete sich bei allen Patienten gleich.

Im Rahmen der anästhetischen Vorbereitung erhielten die Patienten zwei periphervenöse Zugänge (16G und 14G) unter Lokalanästhesie sowie einen arteriellen Katheter (20G) in die Arteria radialis rechts unter Lokalanästhesie. In die Vena jugularis interna rechts erfolgte die Anlage eines dreilumigen zentralvenösen Katheters und einer Schleuse (8,5F). Mittels Endo-EKG (Alphacard) erfolgte eine Lagekontrolle. Die Patienten erhielten einen Blasen Katheter mit Temperaturmessung und eine nasale Magensonde (16Ch). Die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters erfolgte bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von unter 35% und/oder einer pulmonalen Hypertonie. Zur

oralen Intubation wurde bei weiblichen Patienten ein Tubus mit 7,5 mm Innendurchmesser und bei männlichen Patienten 8,0mm benutzt. Präoperativ wurden 3 Erythrozytenkonzentrate und 3 GFP für die Patienten gekreuzt. Eine antibiotische Prophylaxe erfolgte während der Einleitung mittels Cefazolin (1x2g). Zusätzlich erfolgte die Gabe von Tranexamsäure 10mg/kg/KG (Cyclokapron) zur Vorbeugung einer Blutung basierend auf einer Hyperfibrinolyse.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die Applikation von Sufentanil (0,5-1 µg/kgKG i.v.), Etomidate 20 mg/10 ml (0,2-0,3 mg/kgKG i.v.) und Rocuronium (1 mg/kgKG i.v.). Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sevofluran (0,8-2,0 Vol % endtidal nach Wirkung) und intermittierende Sufentanil Boli verwendet. Vor Anschluss an die HLM erhielten die Patienten Heparin (300 IE/kgKG) als Bolus. Die Ziel ACT während der extrakorporalen Zirkulation lag bei über 400 Sekunden. Eine Antagonisierung der Heparinwirkung nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation HLM erfolgte durch Protamingabe im Verhältnis 1:1 Heparin zu Protamin (300 IE/kgKG).

Der mittlere arterielle Druck intraoperativ wurde zwischen 60-80 mmHg gehalten, gegebenenfalls erfolgte die Gabe von Noradrenalin. Bei einer schlechten intraoperativen Ejektionsfraktion erfolgte eine Regulierung mittels Dobutamin; eine Hypertonie wurde mit Glyceroltrinitrat behandelt. Die Kardioplegie wurde nach Aortencrossclamping bei Bypassoperationen und bei Klappenoperationen nach Aortotomie durch den Operateur appliziert. Bei intraoperativen Herzrhythmusstörungen erfolgte die Gabe von 10ml 10%igem Magnesium sowie 100mg 1%igen Xylocain sowie gegebenenfalls eine Defibrillation. Nach Beendigung der EKZ und venöser Dekanülierung erfolgte nach Rücksprache mit dem Operateur die Gabe von Protamin. Die Patienten erhielten eine mediastinale- und eine oder zwei gebogene Pleuradrainagen.

Die Substitution mit Blut- und Gerinnungsprodukten erfolgte unabhängig von dieser Beobachtungsstudie rein nach klinischen Gesichtspunkten und lag in der Verantwortung der behandelnden Anästhesisten, Chirurgen beziehungsweise Intensivmediziner. Als Leitwert zur intraoperativen EK-Gabe wurde in der Regel ein Hämatokritwert unter 24 % definiert. Im Falle eines akuten intraoperativen Blutungsereignisses nach Beendigung der EKZ, oder nach Neutralisierung von Heparin, erfolgte als Primärtherapie eine EK und FFP- Substitution. Bei Patienten mit bekannter Einnahme von Plättchenaggregationshemmern oder vermuteter Thrombozytenfunktionsstörung wurde zusätzlich eine TK- Substitution bei Blutungsereignissen durchgeführt.

Postoperativ erfolgte immer eine intensivmedizinische Überwachung des Patienten. Die postoperative Therapie und das Substitutionsmanagement mit Blutprodukten auf der Intensivstation lagen in der Verantwortung der behandelnden Intensivmediziner und wurden anhand der

Kreislaufsituation, des jeweiligen Blutverlustes, des Drainagevolumens und des Standardlabors durchgeführt.

Der genaue intra- sowie postoperative Transfusionsbedarf und das Drainagevolumen wurden gemäß dem klinischen Standard in der Patientenakte dokumentiert.

2.8 Statistische Analyseverfahren der Ergebnisse

Die statistische Datenanalyse wurde mit Hilfe des Programms *IBM SPSS Statistics Version 20* (Seriennummer: 10241892) durchgeführt.

Zur Auswertung der Daten wurden folgende statistische Testverfahren angewendet:

- Die Daten wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests auf ihre Normalverteilung geprüft
- T-Test Analysen bei unabhängigen Stichproben wurden verwendet zum Vergleich von Mittelwerten einer Variablen in zwei verschiedenen Fallgruppen. Ob dieser Unterschied der Mittelwerte in der Grundgesamtheit ebenfalls besteht, wurde in unabhängigen Stichproben überprüft.
- Mit Hilfe des Testverfahrens der Einfaktoriellen ANOVA kann berechnet werden, ob sich die Mittelwerte einer Variablen in mehreren Fallgruppen unterscheiden. Zusätzlich wurde angegeben, ob die berechneten Unterschiede der Mittelwerte auf die Grundgesamtheit zutreffen. Durch einen Mehrfachvergleichstest (Tamhane-T2) wurde herausgefunden, welche einzelnen Gruppen sich signifikant unterscheiden.
- Konnte keine Normalverteilung festgestellt werden, so erfolgte der Mann-Whitney-U-Test, mit welchem überprüft wurde, ob zwei Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit stammen, beziehungsweise ob sich die Verteilung einer Variablen, die in zwei Gruppen gemessen wird, zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet.
- Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu untersuchen, wurde das Verfahren der Korrelation verwendet. Zur Beschreibung der Stärke und der Richtung des Zusammenhangs wurde der Korrelationskoeffizient nach Paerson bei intervallskalierten Variablen erhoben. Eine Überprüfung der Signifikanz dieses Testergebnisses erfolgte ebenfalls.
- Mit Hilfe des statistischen Verfahrens der Diskriminanzanalysen erfolgte die Untersuchung, ob unabhängige Variablen eine Gruppenzugehörigkeit prognostizieren können.

In allen Testverfahren wurde als Richtwert für die Signifikanz $p < 0,05$ festgelegt.

3 Darstellung der eigenen Untersuchungen

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

3.1 Allgemeine statistische Auswertungen

An der Studie nahmen 82 Patienten teil, 24 Frauen (29%) und 58 Männer (71 %). Die Patienten waren im Durchschnitt 66 Jahre alt. Bei 40 Patienten wurde eine Bypass-Operation durchgeführt. Die folgende Tabelle enthält weitere detaillierte Information zu dieser Patientengruppe:

Anzahl der Bypässe	Anzahl (Prozent)
0 Bypässe	42(51,2%)
1 Bypass	2 (2,4%)
2 Bypässe	9 (11%)
3 Bypässe	23 (28,0%)
4 Bypässe	5 (6,1%)
5 Bypässe	1 (1,2%)
Anzahl der präoperativ bekannten sklerosierten Gefäße	
0	30 (37%)
1	9 (11,0%)
2	5 (6,1%)
3	34 (41,5%)
4	3 (3,7%)
6	1 (1,2%)
Hauptstammstenose	12 (14,6%)
Myokardinfarkt in der Anamnese	20 (24,4%)

Tabelle 1 Allgemeine statistische Auswertung

Bei 56 Patienten erfolgte eine Operation an der Herzklappe. In der anschließenden Tabelle sind die einzelnen Operationen dieser Patienten zusammengefasst:

Art der Herzklappenoperation	Anzahl (Prozent)
Mitralklappenrekonstruktion	14 (17,1%)
Mitralklappenersatz	9 (11,0%)
Aortenklappenrekonstruktion	9 (11,0%)
Aortenklappenersatz	25 (30,1%)
Trikuspidalklappenrekonstruktion	6 (7,3%)
Trikuspidalklappenersatz	1 (1,2%)

Tabelle 2 Art der Herzklappenoperation

Acht Patienten (9,8%) erhielten einen Aortaascendenzersatz. Bei 30 Patienten (36%) wurde eine Kombination der aufgeführten Operationen durchgeführt.

Intraoperativ erhielten 65 Patienten (79,3%) Calafiore, elf Patienten (13,4%) Brettschneider und drei Patienten (3,7%) Blut als Kardioplegielösung.

Zu der Datenerhebung gehört ebenfalls die Anzahl der intraoperativen Kardioversionen. Die anschließende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung.

	Anzahl der Kardioversionen	Häufigkeit	Prozent
	0	52	63,4
	1	12	14,6
	2	6	7,3
	3	5	6,1
	4	2	2,4
	5	1	1,2
	8	1	1,2

Tabelle 3 Anzahl der Kardioversionen

Bei sechs Patienten (7,3%) erfolgte intraoperativ ein Wiederanschluss an die Herz-Lungen-Maschine.

Die Datenerhebung beinhaltet nachfolgende mögliche Einflussvariablen auf die Blutgerinnung und deren Häufigkeitsverteilung.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Operationsdauer (min)	82	109	535	283	82
tiefste rektale Temperatur (C°)	82	27,2	36,4	32,9	2
HLM-Anschlussdauer (min)	82	61	321	144	50
Aortenklemmzeit (min)	82	34	191	85	34
Beatmungsdauer (min)	82	290	25785	1852	3219
Intensivliegedauer (min)	82	563	40860	4874	7820
Krankenhausliegedauer (Tage)	82	3	116	26	20
Postoperatives Drainagevolumen (ml)	83	150	7360	1575	1555

Tabelle 4 Operationsdauer, tiefste rektale Temperatur, HLM-Anschlussdauer, Aortenklemmzeit, Beatmungsdauer, Intensivliegedauer, Krankenhausliegedauer, postoperatives Drainagevolumen

Postoperativ musste bei zehn Patienten (12%) eine Rethorakotomie zur Blutstillung durchgeführt werden. Ein Anschluss an die ECMO (Extrakorporale Membran Oxygenierung) im Rahmen der postoperativen Intensivtherapie erfolgte bei zwei Patienten (2,4%). Fünf Patienten (6,1%) benötigten postoperativ eine IABP (Intraaortale Ballonpumpe). Nach initialer Extubation der Patienten auf der Intensivstation wurden zwölf Patienten (14,6%) aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes reintubiert. Zehn Patienten (12,2%) mussten nach der Verlegung auf eine periphere herzchirurgische Station wieder auf der Intensivstation aufgenommen werden.

3.2 Überblicke über den Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zu den einzelnen Messzeitpunkten und postoperativ

Zusammenfassend lässt sich der komplette intra- und postoperative Blutprodukte- und Gerinnungsprodukteverbrauch folgend darstellen:

Art der Transfusion	MZP 1	MZP 2	MZP 3	postOP	Insgesamt
EK	0	184	94	283	561
GFP	2	13	94	290	399
TK	0	0	32	113	145
Fibrinogen (g)	0 g	0 g	0 g	206 g	206 g
PPSB (IE)	1800 IE	0 IE	0 IE	57300 IE	59100 IE
Fibrogammin(IE)	0 IE	0 IE	0 IE	5000 IE	5000 IE
Haemate® (IE)	0 IE	0 IE	0 IE	3000 IE	3000 IE

Tabelle 5 Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zu den einzelnen Messzeitpunkten und postoperativ

Am häufigsten erfolgte eine EK Transfusion mit insgesamt 561 Konserven. die meisten davon zum postoperativen Zeitpunkt (50,4 %). Zum Messzeitpunkt zwei, dem Messzeitpunkt der Aorteneröffnung, wurden 32,8 % der gesamten EKs transfundiert. 16,8 % wurden zum Messzeitpunkt 3 transfundiert. Zum Messzeitpunkt eins erfolgte keine Transfusion von EK-Konzentraten.

Insgesamt wurden in dieser Studie 399 GFP-Präparate transfundiert. 72,7 % dieser GFPs wurden während des postoperativen Zeitpunktes transfundiert. 23,6 % wurden zum MZP 3 und 3,3 % zum MZP 2 verabreicht. Zum Messzeitpunkt eins wurde eine Konserve GFP transfundiert.

In dieser Studie wurden insgesamt 145 TK-Konzentrate transfundiert. 77,9 % dieser Transfusionen erfolgten zum postoperativen Zeitpunkt. Die restlichen 22,1 % wurden bis zum Messzeitpunkt drei verabreicht.

Die Fibrinogenapplikation erfolgte ausschließlich nur zum postoperativen Zeitpunkt. Insgesamt wurden 206 g Fibrinogen appliziert.

PPSB wurden insgesamt 59100 IE verabreicht. Mit 97 % wurden die meisten Einheiten zum postoperativen Zeitpunkt verabreicht und die restlichen 3 % zum Messzeitpunkt eins.

Die Fibrogamminapplikation erfolgte ausschließlich zum postoperativen Zeitpunkt mit insgesamt 5000 IE.

Haemate® wurde in dieser Studie ebenfalls nur zum postoperativen Zeitpunkt verabreicht, mit insgesamt 3000 IE.

3.2.1 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt eins

Der Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt eins stellt sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MZP1 EK	82	0	0	,00	,000
MZP1 GFP	82	0	2	,02	,221
MZP1 TK	82	0	0	,00	,000
MZP1 Fibrinogen (g)	82	0	0	,00	,000
MZP1 PPSB (IE)	82	0	1800	21,95	198,777
MZP1 Fibrogammin (IE)	82	0	0	,00	,000
MZP1 Haemate® (IE)	82	0	0	,00	,000
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
MZP1 GFP					
0	81	98,8	98,8	98,8	
2	1	1,2	1,2	100,0	
Gesamt	82	100,0	100,0		
MZP1 PPSB (IE)					
0 IE	81	98,8	98,8	98,8	
1800 IE	1	1,2	1,2	100,0	
Gesamt	82	100,0	100,0		

Tabelle 6 Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt eins

Zum Messzeitpunkt eins erhielt ein Patient 2 Konserven GFP und ein Patient erhielt 1800 IE PPSB.

3.2.2 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt zwei

Der Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt zwei stellt sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MZP2 EK	82	0	9	2,24	2,117
MZP2 GFP	82	0	4	,16	,693
MZP2 TK	82	0	0	,00	,000
MZP2 Fibrinogen (g)	82	0	0	,00	,000
MZP2 PPSB (IE)	82	0	0	,00	,000
MZP2 Fibrogammin (IE)	82	0	0	,00	,000
MZP2 Haemate® (IE)	82	0	0	,00	,000
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
MZP2 EK					
0	26	31,7	31,7	31,7	
1	6	7,3	7,3	39,0	
2	18	22,0	22,0	61,0	
3	9	11,0	11,0	72,0	
4	13	15,9	15,9	87,8	
5	2	2,4	2,4	90,2	
6	5	6,1	6,1	96,3	
7	2	2,4	2,4	98,8	
9	1	1,2	1,2	100,0	
Gesamt	82	100,0	100,0		
MZP2 GFP					
0	77	93,9	93,9	93,9	
1	1	1,2	1,2	95,1	
2	2	2,4	2,4	97,6	
4	2	2,4	2,4	100,0	
Gesamt	82	100,0	100,0		

Tabelle 7 Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt zwei

Zum Messzeitpunkt zwei erhielten nur 26 Patienten von insgesamt 82 Patienten keine EKs. Die restlichen 56 Patienten erhielten zwischen einer bis neun EK Konserven, wobei die meisten zwischen einer bis vier EK Transfusionen erhielten.

77 Patienten der insgesamt 82 Teilnehmer erhielten zum Messzeitpunkt zwei kein GFP. Insgesamt 5 Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt GFP Transfusionen mit einem Maximum von 4 Stück.

3.2.3 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt drei

Der Blut- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt drei stellt sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MZP3 EK	82	0	8	1,15	1,664
MZP3 GFP	82	0	5	1,15	1,483
MZP3 TK	82	0	4	,39	,926
MZP3 Fibrinogen (g)	82	0	0	,00	,000
MZP3 PPSB (IE)	82	0	0	,00	,000
MZP3 Fibrogammin (IE)	82	0	0	,00	,000
MZP3 Haemate (IE)	82	0	0	,00	,000

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
MZP3 EK				
0	43	52,4	52,4	52,4
1	14	17,1	17,1	69,5
2	10	12,2	12,2	81,7
3	9	11,0	11,0	92,7
4	3	3,7	3,7	96,3
6	1	1,2	1,2	97,6
7	1	1,2	1,2	98,8
8	1	1,2	1,2	100,0
Gesamt	82	100,0	100,0	
MZP3 GFP				
0	45	54,9	54,9	54,9
1	9	11,0	11,0	65,9
2	8	9,8	9,8	75,6
3	12	14,6	14,6	90,2
4	7	8,5	8,5	98,8
5	1	1,2	1,2	100,0
Gesamt	82	100,0	100,0	
MZP3 TK				
0	68	82,9	82,9	82,9
1	1	1,2	1,2	84,1
2	10	12,2	12,2	96,3
3	1	1,2	1,2	97,6
4	2	2,4	2,4	100,0
Gesamt	82	100,0	100,0	

Tabelle 8 Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zum Messzeitpunkt drei

Zum Messzeitpunkt drei erhielten 43 Patienten keine EK Transfusionen. Die restlichen 39 Patienten erhielten zwischen einer bis acht Transfusionen, wobei die meisten dieser Patienten mit 17,1 % ein EK erhielten.

45 Patienten der insgesamt 82 Patienten erhielten zum Messzeitpunkt drei keine GFP Transfusionen. Die restlichen 45,1 % der Patienten erhielten zwischen 1-5 GFP Transfusionen.

Zum Messzeitpunkt drei erhielten 14 Patienten TK Transfusionen zwischen eine bis vier Stück.

3.2.4 Blut- und Gerinnungsproduktebedarf postoperativ

Zum postoperativen Zeitpunkt stellte sich die Verteilung der Blut- und Gerinnungsfaktorentransfusion wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
postOP EK	82	0	17	3,45	3,869
postOP GFP	82	0	31	3,54	5,233
postOP TK	82	0	8	1,38	1,941
postOp Fibrinogen (g)	82	0	12	2,51	2,911
PostOP PPSB (IE)	82	0	5400	753,66	1309,151
PostOp Haemate® (IE)	82	0	1000	36,59	188,897
PostOp Fibrogammin (IE)	82	0	1250	60,98	270,918

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
postOP EK				
0	20	24,4	24,4	24,4
1	9	11,0	11,0	35,4
2	16	19,5	19,5	54,9
3	5	6,1	6,1	61,0
4	14	17,1	17,1	78,0
5	2	2,4	2,4	80,5
6	3	3,7	3,7	84,1
7	1	1,2	1,2	85,4
8	3	3,7	3,7	89,0
9	1	1,2	1,2	90,2
10	2	2,4	2,4	92,7
12	2	2,4	2,4	95,1
13	1	1,2	1,2	96,3
14	1	1,2	1,2	97,6
15	1	1,2	1,2	98,8
17	1	1,2	1,2	100,0
Gesamt	82	100,0	100,0	

postOP GFP		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0	37	45,1	45,1	45,1	
	1	1	1,2	1,2	46,3	
	2	8	9,8	9,8	56,1	
	3	10	12,2	12,2	68,3	
	4	5	6,1	6,1	74,4	
	5	3	3,7	3,7	78,0	
	6	1	1,2	1,2	79,3	
	7	1	1,2	1,2	80,5	
	8	4	4,9	4,9	85,4	
	9	2	2,4	2,4	87,8	
	10	3	3,7	3,7	91,5	
	12	2	2,4	2,4	93,9	
	13	1	1,2	1,2	95,1	
	14	1	1,2	1,2	96,3	
	15	1	1,2	1,2	97,6	
	18	1	1,2	1,2	98,8	
	31	1	1,2	1,2	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		
postOP TK		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0	44	53,7	53,7	53,7	
	1	3	3,7	3,7	57,3	
	2	20	24,4	24,4	81,7	
	3	5	6,1	6,1	87,8	
	4	5	6,1	6,1	93,9	
	5	1	1,2	1,2	95,1	
	6	1	1,2	1,2	96,3	
	8	3	3,7	3,7	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		
postOp Fibrinogen		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0 g	40	48,8	48,8	48,8	
	2 g	5	6,1	6,1	54,9	
	4 g	23	28,0	28,0	82,9	
	6 g	7	8,5	8,5	91,5	
	8 g	5	6,1	6,1	97,6	
	10 g	1	1,2	1,2	98,8	
	12 g	1	1,2	1,2	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		

PostOP PPSB		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0	57	69,5	69,5	69,5	
	1200 IE	1	1,2	1,2	70,7	
	1800 IE	15	18,3	18,3	89,0	
	2400 IE	2	2,4	2,4	91,5	
	3000 IE	2	2,4	2,4	93,9	
	3600 IE	1	1,2	1,2	95,1	
	4200 IE	1	1,2	1,2	96,3	
	4800 IE	2	2,4	2,4	98,8	
	5400 IE	1	1,2	1,2	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		
PostOP Fibrogammin		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0 IE	78	95,1	95,1	95,1	
	1250 IE	4	4,9	4,9	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		
PostOP Haemate®		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente	
	0 IE	79	96,3	96,3	96,3	
	1000 IE	3	3,7	3,7	100,0	
	Gesamt	82	100,0	100,0		

Tabelle 9 Blutprodukte- und Gerinnungsproduktebedarf zum postoperativen Zeitpunkt

Zum postoperativen Zeitpunkt erhielten 20 Patienten keine EKs. Am häufigsten wurden eine bis vier Konserven EKs transfundiert. Das Maximum lag bei 17 EK Transfusionen für einen Patienten.

37 Patienten erhielten postoperativ keine GFP Transfusion. Die meisten GFP- transfundierten Patienten erhielten zwischen einer bis fünf Konserven. Das Maximum an GFP Transfusionen war mit 31 Konserven bei einem Patient detektiert wurden.

44 Patienten erhielten keine postoperative Transfusion von TK-Konzentraten. 28 Patienten erhielten zwischen einer bis drei Konserven. Das Maximum an TK Transfusionen postoperativ lag bei drei Patienten bei 8 Konserven.

Postoperativ erhielten 40 Patienten kein Fibrinogen. Insgesamt 28 Patienten erhielten zwischen 2-4 g Fibrinogen. Das Maximum lag bei der Applikation von 12 g Fibrinogen.

Postoperativ erhielten 57 Prozent der Patienten keine PPSB Konzentrate. Den meisten Patienten wurde 1800IE PPSB verabreicht, maximal wurde 5400 IE appliziert.

78 Patienten erhielten kein Fibrogammin. Die restlichen vier Patienten erhielten jeweils 1250 IE Fibrogammin.

Postoperativ erhielten insgesamt nur 3 Patienten Haemate[®], jeweils 1000 IE.

3.3 Änderung der Multiplate[®]-Werte zu den einzelnen Messzeitpunkten

3.3.1 ADP AUC-, ADPagg.- und ADPvel.- Messwertveränderungen

Zu den drei Messzeitpunkten erfolgte die Analyse von ADP AUC, ADPagg. und ADPvel. anhand der Multiplate[®] Diagnostik. Folgende Werte wurden ermittelt:

	ADP AUC [AU*min] Mittelwert± SD	ADPag [AU] Mittelwert± SD	ADPvelocity [AU/min] Mittelwert± SD
MZP1	651,9±261,9	145,9±188,3	21,9±26,6
MZP2	420,1±228,3	82,2±96,14	15±22,0
MZP3	249,5±157	54,1±76	10,1±13,5

Tabelle 10 ADP AUC-, ADPagg.- und ADPvel.- Messwertveränderungen

Alle drei Messvariablen zeigten über die Zeit eine abnehmende Tendenz. Der höchste Wert konnte bei allen drei Variablen jeweils zum Messzeitpunkt eins (MZP1) im Rahmen der anästhetischen Vorbereitung zur Narkoseeinleitung gemessen werden. Der jeweils kleinste Wert der drei Variablen wurde immer zum Messzeitpunkt drei (MZP3) gemessen, für den nach der intraoperativen Protamingabe die Probengewinnung stattfand.

Zum Messzeitpunkt zwei (MZP2), der definiert wurde mit dem Zeitpunkt der Aortenwiedereröffnung unter EKZ, konnte bei der ADP AUC eine Abnahme im Vergleich zum MZP1 um 35,6% gemessen werden. Zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei zeigte sich eine erneute Abnahme um 40,6%.

Der Normwert für die ADP AUC liegt zwischen 607-963 AU*min. Nur der Mittelwert zu MZP1 befand sich innerhalb dieses Messbereiches.

Bei den Werten für die ADPag kam es zu einem Abfall um 43,7% zwischen MZP1 und MZP2. Im Verlauf zwischen MZP2 und MZP3 war eine Abnahme um 34,2% sichtbar.

Zwischen den MZP1 und MZP2 präsentierte sich bei der Variable ADPvel eine Abnahme um 31,5%. Die Werte zeigten zwischen den MZP2 und MZP3 eine Abnahme um 32,7%.

3.3.2 ASPI AUC-, ASPIagg.- und ASPIvel.- Messwertveränderungen

Zu den drei Messzeitpunkten erfolgte die Analyse von ASPI AUC, ASPIagg. und ASPIvel. anhand der Multiplate[®] Diagnostik. Folgende Werte wurden ermittelt:

	ASPI AUC [AU*min] Mittelwert± SD	ASPlagg. [AU] Mittelwert± SD	ASPIvel. [AU/min] Mittelwert± SD
MZP1	603,7±302,2	102,1±52,2	23±30,5
MZP2	396,3±280,6	65,9±46,8	14,7±17,7
MZP3	326,5±256,8	53±40,4	12,84±14,1

Tabelle 11 ASPI AUC-, ASPlagg.- und ASPIvel.- Messwertveränderungen

Alle drei Messvariablen zeigten eine abnehmende Tendenz über die drei Messzeitpunkte. Der Höchstwert aller drei Variablen wurde zu Messzeitpunkt 1 erzielt. Zu Messzeitpunkt drei zeigten sich die niedrigsten Werte.

Die Variable ASPI AUC präsentierte zwischen den MZP1 und MZP2 eine Abnahme um 34,3%. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Abnahme um 17,6% zwischen den MZP2 und MZP3. Der Normbereich der ASPI AUC liegt zwischen 505-1086 AU*min. Nur die Messwerte zum MZP1 lagen im Mittel in diesem Bereich. Der Mittelwert zum MZP2 zeigte eine Abnahme um 21,5% und die Werte zu MZP3 um 35,3% zur unteren Normbereichsgrenze.

Die Werte von ASPlagg. wiesen eine Abnahme zwischen den MZP1 und MZP2 um 35,5% auf. Zwischen den MZP2 und MZP3 konnte eine Abnahme um 19,6% gemessen werden.

Zu MZP2 zeigte der ASPIvel.-Wert eine Abnahme um 36,1% im Vergleich zu MZP1. Bei den Werten für den MZP3 präsentierte sich ebenfalls eine Abnahme um 12,7% im Vergleich zu MZP2.

3.3.3 COL AUC-, COLagg.- und COLvel.- Messwertveränderungen

Zu den drei Messzeitpunkten erfolgte die Analyse von COL AUC, COLagg. und COLvel. anhand der Multiplate® Diagnostik. Folgende Werte wurden ermittelt:

	COL AUC [AU*min] Mittelwert± SD	COLagg. [AU] Mittelwert± SD	COLvel. [AU/min] Mittelwert± SD
MZP1	711,2±254,4	155,9±211,7	21,6±20,6
MZP2	471,9±255,9	95,1±51,8	16,1±18,5
MZP3	339±214,9	72,1±56,7	10,5±7,2

Tabelle 12 COL AUC-, COLagg.- und COLvel.- Messwertveränderungen

Über die drei gemessenen Zeitpunkte stellte sich für alle Werte der drei Variablen eine abnehmende Tendenz dar. Der höchste Wert aller drei Variablen wurde immer zum Messzeitpunkt eins gemessen. Zum Messzeitpunkt drei stellte sich immer der niedrigste Wert dar.

Die Abnahme von COL AUC zwischen den MZP1 und MZP2 betrug 33,65%. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine Abnahme zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei um 28,16%.

Der Normbereich der COL AUC ist definiert zwischen 554-1031 AU*min. Nur die Messwerte zu MZP1 befanden sich innerhalb dieser Norm.

Bei den Werten zwischen MZP1 und MZP2 für die Variable COLagg. zeigte sich eine Abnahme um 35,8%. Weiterhin wurde eine Abnahme um 24,2% zwischen den MZP2 und MZP3 sichtbar.

Die Werte für COLvel. zeigten eine Abnahme um 25,5% zwischen MZP1 und MZP2. Anschließend markierte sich eine erneute Abnahme zwischen den MZP2 und MZP3 um 34,8%.

3.3.4 TRAP AUC-, TRAPagg.- und TRAPvel.- Messwertveränderungen

Zu den drei Messzeitpunkten erfolgte die Analyse von TRAP AUC, TRAPagg. und TRAPvel. anhand der Multiplate® Diagnostik. Folgende Werte wurden ermittelt:

	TRAP AUC [AU*min] Mittelwert± SD	TRAPagg. [AU] Mittelwert± SD	TRAPvel. [AU/min] Mittelwert± SD
MZP1	974,2±241,8	175±185	30,8±21,2
MZP2	742,9±310	115,4±53	31,6±66,4
MZP3	483±245	76±40,5	17,3±21

Tabelle 13 TRAP AUC-, TRAPagg.- und TRAPvel.- Messwertveränderungen

Die Werte von TRAP AUC und TRAPagg zeigten eine abnehmende Tendenz über den gemessenen Zeitraum auf. Das Maximum wurde jeweils zu MZP1 gemessen. Das Minimum zeigte sich zu MZP3 bei allen gemessenen Variablen. Die Variable TRAPvel erreicht ihr Maximum zu Messzeitpunkt zwei und fiel danach auf den niedrigsten Wert zu Messzeitpunkt drei.

Bei der Variable TRAP AUC konnte eine Abnahme der Werte zwischen dem MZP1 und MZP2 um 23,7% gezeigt werden. Eine sichtbare weitere Abnahme der Werte erfolgte zwischen den MZP2 und MZP3 um 35%.

Die Normwerte der Variable TRAP AUC sind definiert zwischen 868-1473AU*min. Nur die Mittelwerte zu MZP1 erreichten diesen Wertebereich.

Für die Variable TRAPagg. zeigte sich eine Abnahme zwischen den Zeitpunkten MZP1 und MZP2 um 34,1% und zwischen den Zeitpunkten MZP2 und MZP3 um 34,1%.

Die Werte für TRAPvel. zeigten eine Zunahme um 2,6 % zwischen den MZP1 und MZP2. Anschließend zeigte sich eine Abnahme zwischen den MZP2 und MZP3 um 45,3%.

3.4 Änderungen der Gerinnungsparameter zu den einzelnen Messzeitpunkten

3.4.1 Änderung der Activated Clotting Time zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Activated Clotting Time (ACT) wurde zu allen drei Messzeitpunkten erfasst. Die folgende Tabelle zeigt den Verlauf der einzelnen Werte:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MZP1ACT in sec.	63	90	196	139,37	18,753
MZP2ACT in sec.	77	311	679	419,60	80,544
MZP3ACT in sec.	77	100	192	126,36	17,144

Tabelle 14 Änderung der Activated Clotting Time zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die ACT zeigte ihre höchsten Werte zum Messzeitpunkt zwei. Die Messzeitpunkte eins und drei präsentierten deutlich niedrigere Werte. Die ACT wies zum Zeitpunkt eins einen um 9,5 % höheren Wert im Mittel auf als zu Messzeitpunkt drei.

Der Normbereich der ACT befindet sich zwischen 120-140 s. Dieser wurde zu den MZP1 und MZP3 erreicht. Zu Messzeitpunkt zwei waren alle Patienten an die EKZ angeschlossen. Unter diesen Bedingungen sind die Normwerte der ACT verändert. Ein Wert zwischen 400-500 sec. gilt als Maßstab für eine effektive Heparinisierung (Larsen 2012). Die ACT zu MZP2 erfüllte dieses Kriterium.

3.4.2 Änderung des Quick-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten

In dieser Studie wurden die Quick Werte präoperativ, bei der stationären Aufnahme, zum Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei des Studiendesigns und zusätzlich postoperativ auf der Intensivstation ermittelt. Die Daten stellen sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
präOp Quick in %	82	28	124	95,0	20,7
MZP1Quick in %	82	53,0	119,0	94,1	16,7
MZP3Quick in %	82	31	106	54,4	14,9
postOp Quick in %	82	41	108	77,7	16,4

Tabelle 15 Änderung des Quick-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten

Zwischen den Quick Werten präoperativ und zu Messzeitpunkt eins zeigte sich eine geringfügige Abnahme um 1 %. Der niedrigste Wert wurde intraoperativ zu Messzeitpunkt drei gemessen, dieser entspricht einer Abnahme um 42,8 % im Vergleich zu MZP1. Anschließend steigt der Wert wieder um 30 %, erreicht aber nicht das Maximum des präoperativen Wertes.

Der Normbereich des Quick-Wertes liegt zwischen 70-130 %. Außer den Mittelwerten zu MZP3, der den Normbereich unterschreitet, liegen alle Werte innerhalb des Normbereiches.

3.4.3 Änderung des INR-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der INR (*International Normalized Ratio*) wurde zu den Messzeitpunkten eins und drei erhoben. Die Werte zeigen folgende Verteilung:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
MZP1 INR	82	0,9	1,5	1,045	0,1416
MZP3 INR	82	1,0	2,3	1,495	0,2320

Tabelle 16 Änderung des INR-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Mittelwerte des INR zwischen den Messzeitpunkten eins und drei weisen eine Zunahme um 36 % auf. Der INR weist einen Normbereich von 1.0 -1.5 auf. Beide Mittelwerte zu den Messzeitpunkten lagen im Normbereich.

3.4.4 Änderung der partiellen Thromboplastinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten

In dieser Studie wurde die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) präoperativ, bei der stationären Aufnahme, zu Messzeitpunkt eins und Messzeitpunkt drei des Studiendesigns und zusätzlich postoperativ auf der Intensivstation ermittelt. Die Daten stellen sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
präOP PTT in sec.	82	23	108	39,55	14,707
MZP1 PTT in sec.	82	23	68	36,01	8,021
MZP3 PTT in sec.	82	32	97	47,78	11,167
postOP PTT in sec.	82	29	156	43,06	14,567

Tabelle 17 Änderung der partiellen Thromboplastinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Werte weisen eine Ab- und Zunahme über die Zeit auf. Zwischen den ersten beiden Zeitpunkten zeigt sich eine Abnahme um 9 %. Anschließend steigt der Wert zwischen den Messzeitpunkten eins

und drei im Durchschnitt um 24,6 % und erreicht damit sein Maximum. Anknüpfend zeigte sich eine Abnahme um 9,9% zwischen dem Messzeitpunkt drei und den postoperativen Werten.

Der Normbereich der PTT ist festgelegt mit 26-36 sec. Nur die Mittelwerte zu Messzeitpunkt eins befanden sich im Referenzbereich. Die Werte zu den anderen Messzeitpunkten wiesen alle eine Erhöhung im Vergleich zum Normbereich auf.

3.4.5 Änderung der Thrombinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Erhebung der Thrombinzeit erfolgte an den folgenden vier Zeitpunkten: präoperativ, zu den Messzeitpunkten eins und drei und postoperativ. Die anschließende Tabelle zeigt den Verlauf der Werte:

	N	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	Standard- abweichung
präOP TZ in sec.	79	9	151	22,46	21,206
MZP1 TZ in sec.	82	14	151	22,63	21,949
MZP3 TZ in sec.	82	14	42	19,22	3,319
PostOp TZ in sec.	82	13	48	18,57	4,436

Tabelle 18 Änderung der Thrombinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten

Präoperativ und zum Messzeitpunkt eins ist die Thrombinzeit fast identisch, hier gibt es eine minimale Zunahme um 0,8 %. Bei diesen Werten ist die große Standardabweichung im Vergleich zu den restlichen Daten zu beachten. Im Verlauf zeigt sich eine Abnahme der Mittelwerte um 15,1 % zwischen den Messzeitpunkten eins und drei. Die postoperativen Werte zeigen eine erneute Abnahme um 3,4 %.

In der Analyse der Werte konnten drei Ausreißer, jeweils für den präoperativen Bereich und den Messzeitpunkt eins ermittelt werden. Die Auswertung ohne diese Patienten ergab folgende Verteilung der Werte:

	N	Mini- mum	Maxi- mum	Mittel- wert	Standard- abweichung
präOP TZ	76	9	66	19,28	7,255
MZP1TZ (sec.)	79	14	73	19,49	9,094

Tabelle 19 Analyse der Thrombinzeit präoperativ und zum Messzeitpunkt 1 ohne Ausreißer

Der höchste Wert für die Thrombinzeit befindet sich dadurch zu Messzeitpunkt eins. Dieser Wert ist nur um 1,1 % im Vergleich zum präoperativen Wert gestiegen. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine erneute geringe Abnahme von den Messzeitpunkten eins zu drei um 1,4 %.

Die Normwerte der Thrombinzeit befinden sich zwischen 17-24s. Zu beiden Messzeitpunkten konnten diese erreicht werden.

3.4.6 Änderung des Fibrinogens zu den einzelnen Messzeitpunkten

Die Daten wurden präoperativ, zu den Messzeitpunkten eins und drei und postoperativ auf der Intensivstation erhoben. Die Fibrinogenwerte stellten sich wie folgt dar:

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
präOp Fibrinogen (mg/dl)	81	220	935	424,04	140,209
MZP1 Fibrinogen (mg/dl)	82	98	814	370,48	121,830
MZP3 Fibrinogen (mg/dl)	82	64	503,0	224,280	72,8669
postOp Fibrinogen (mg/dl)	82	201	816	372,84	124,969

Tabelle 20 Änderung des Fibrinogens zu den einzelnen Messzeitpunkten

Der höchste Fibrinogenwert findet sich zum präoperativen Zeitpunkt. Anschließend sinkt der Wert um 12,6 % zu Messzeitpunkt eins. Zwischen den Messzeitpunkten eins und drei kommt es zu einer erneuten Abnahme um 39,5 %. Der Fibrinogenwert zeigt danach einen Anstieg um 39,9 % zum postoperativen Zeitpunkt.

Der Normwertbereich für Fibrinogen ist definiert mit 150–350 mg/dl. Dieser Wertebereich wurde nur zu Messzeitpunkt drei erreicht. Die Mittelwerte zu den anderen Messzeitpunkten ergaben höhere Fibrinogenwerte.

3.5 Änderungen des Säure-Basen-Haushaltes

Der Säure-Base-Haushalt wurde intraoperativ durch Blutgasanalysen überprüft. In dieser Studie wurden die folgenden Werte zu den Messzeitpunkten eins, zwei und drei bestimmt:

	N	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 1	MZP 2	MZP 3
		Mini- mum	Mini- mum	Mini- mum	Maxi- mum	Maxi- mum	Maxi- mum	Mittelwert ± SD	Mittelwert ±SD	Mittelwert ±SD
Ca ²⁺ (mmol/l)	83	,95	,810	,58	1,34	1,35	1,59	1,2±0,59	1,14±0,07	1,17±0,2
Lactat (mmol/l)	83	0,4	0,9	0,3	2,0	4,5	13,5	0,8±0,3	1,97±0,83	2,3±1,78
pH	83	7,20 4	7,27	7,22 5	7,530	7,548	7,493	7,423±0,0 4	7,38±0,051	7,346±0,05
BE (mmol/l)	83	-6,4	-10,5	-7,9	6,9	19,3	2,5	0,65±2,4	-3,3±3,4	-3,2±1,8
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	83	19,3	-6,6	18,0	30,6	28,3	26,2	25,12±2	21,3±3,6	21,7±1,5

Tabelle 21 Änderung des Säure-Basen-Haushaltes

Die Mittelwerte für das ionisierte Kalzium aller Messzeitpunkte befinden sich im Normbereich zwischen 1.15-1.35 mmol/l.

Der Normwert für das Laktat liegt zwischen 0,55–2,2 mmol/l. Die Laktatwerte zu den Messzeitpunkten eins und zwei liegen innerhalb des Normbereiches. Zu Messzeitpunkt drei liegt der Mittelwert des Laktats um 4 % über der oberen Normwertgrenze.

Die Mittelwerte des pH-Wertes zu allen drei Messzeitpunkten befinden sich innerhalb des Normbereiches von 7,35–7,45.

Der Base Excess (BE) weist einen Normbereich von -2 bis +3 mmol/l auf. Die Werte zu Messzeitpunkt eins befanden sich innerhalb dieses Messbereiches. Zu den anderen beiden Zeitpunkten lagen die Mittelwerte unterhalb der Normwertgrenze.

Die Mittelwerte für das Bicarbonat (HCO₃⁻) lagen zu allen drei Messzeitpunkten innerhalb des Normbereichs von 21–26 mmol/l.

3.6. Auswertung des Hämoglobinwertes, des Hämatokritwertes und der Thrombozytenzahl

3.6.1 Auswertung des Hämoglobinwertes

Die Erhebung des Hämoglobinwertes (Hb) erfolgte präoperativ, zu den Messzeitpunkten eins und drei sowie zum postoperativen Zeitpunkt.

Geschlecht		PräOP Hämoglobin (g/dl)	MZP1 Hämoglobin (g/dl)	MZP3 Hämoglobin (g/dl)	postOp Hämoglobin (g/dl)
weiblich	Mittelwert	12,504	11,738	8,958	11,258
	N	24	24	24	24
	Standardabweichung	1,5075	1,2050	1,2504	1,4080
Männlich	Mittelwert	13,429	12,612	9,334	10,721
	N	58	58	58	58
	Standardabweichung	2,3272	1,9557	,7734	1,0583
Insgesamt	Mittelwert	13,159	12,356	9,224	10,880
	N	82	82	82	82
	Standardabweichung	2,1531	1,8067	,9458	1,1895

Tabelle 22 Auswertung des Hämoglobinwertes

Der Normbereich des Hämoglobinwertes befindet sich für Frauen zwischen 12,0-16,0 g/dl und für Männer bei 14,0-17,5 g/dl. Zum präoperativen Zeitpunkt wurde für beide Geschlechter der höchste Hämoglobingehalt gemessen. Dieser befindet sich für beide Gruppen innerhalb der unteren Normbereichsgrenze. Der niedrigste Wert wurde in beiden Gruppen zum Messzeitpunkt drei gemessen. Bei den Frauen befand sich dieser um 25,35 % unterhalb der unteren Normwertgrenze. Bei Männern befand sich der Mittelwert zum MZP3 um 33,33% unterhalb der unteren Normwertgrenze.

3.6.2 Auswertung des Hämatokritwertes

Die Hämatokritwerte wurden zu den folgenden vier Zeitpunkten erhoben: präoperativ, zu Messzeitpunkten eins und drei sowie postoperativ:

Geschlecht		präOP Hämatokrit (%)	MZP1 Hämatokrit (%)	MZP3 Hämatokrit (%)	postOP Hämatokrit (%)
weiblich	Mittelwert	38,517	36,1670	27,578	34,442
	N	24	23	23	24
	Standardabweichung	3,9445	3,70545	3,7272	4,7386
männlich	Mittelwert	41,388	38,7179	28,964	31,827
	N	57	56	56	51
	Standardabweichung	6,6903	5,96685	2,3436	5,7130
Insgesamt	Mittelwert	40,537	37,9752	28,561	32,664
	N	81	79	79	75
	Standardabweichung	6,1274	5,50797	2,8623	5,5262

Tabelle 23 Auswertung des Hämatokritwertes

Der Normbereich des Hämatokritwertes liegt für Männer zwischen 42% bis 50% und für Frauen zwischen 37% bis 45%. Der höchste Mittelwert für den Hämatokritwert wurde bei den Frauen zum präoperativen Messzeitpunkt gemessen, dieser liegt innerhalb des unteren Normwertebereichs. Bei den Männern konnte der höchste Hämatokritwert im Mittel ebenfalls zum präoperativen Messzeitpunkt gemessen werden, dieser liegt jedoch um 1,46 % unterhalb der unteren Normwertgrenze für Männer. Der niedrigste Hämatokritwert konnte für beide Geschlechter zum Messzeitpunkt drei detektiert werden. Bei Frauen zeigt dieser eine Abnahme von 25,49 % und bei Männern von 31,05 % auf den unteren Normwertebereich der jeweiligen Geschlechter.

3.6.3 Auswertung der Thrombozytenzahl

Die Thrombozytenzahlen wurden präoperativ, zu Messzeitpunkten eins und drei, sowie zum postoperativen Zeitpunkt erhoben.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
präOp Thrombozyten/nl	82	96	429	215,27	57,252
MZP1Thrombozahl/nl	82	60	332	157,59	47,744
MZP3Thrombozahl/nl	75	28	161	82,81	27,507
postOpThrombozyten/nl	81	13	235	129,31	40,484

Tabelle 24 Auswertung der Thrombozytenzahl

Der Normwertbereich der Thrombozyten wird zwischen 150-400 /nl angegeben. Präoperativ und zu Messzeitpunkt eins konnten die Mittelwerte diesem Bereich zugeordnet werden. Eine Abnahme um 44,8 % zur unteren Normwertgrenze zeigte sich bei dem Mittelwert zu Messzeitpunkt drei. Dieser markierte den niedrigsten Wert der Thrombozytenzahl. Zum postoperativen Zeitpunkt befand sich der Mittelwert um 13,8 % unterhalb der unteren Normwertgrenze.

3.7 Korrelation der einzelnen Multiplate®-Werte miteinander

Zur Berechnung der Korrelationen wurde der Paerson Korrelationskoeffizient bestimmt. Die Beurteilung der Stärke der Korrelation erfolgte anhand folgender Einteilung:

- 0 - 0,2 sehr schwache Korrelation,
- 0,2 - 0,4 schwache Korrelation,
- 0,4 - 0,6 mittelstarke Korrelation,
- 0,6 - 0,8 starke Korrelation,
- >0,8 sehr starke Korrelation und

- Werte von 1 entsprechen einer perfekten Korrelation.

Die Signifikanz wurde anhand des Sternsymbols (*) zum Ausdruck gebracht. Korrelationskoeffizienten mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ erhielten einen einfachen Stern*, eine Signifikanz $p < 0,01$ wurde mit einem doppelten Stern** gekennzeichnet.

3.7.1. Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und zwei

Die Pearson-Korrelationskoeffizienten stellten sich zwischen den gleichen Variablen zu den Messzeitpunkten eins und zwei wie folgt dar:

ADP AUC	0,392**	ASPI AUC	0,430**	COL AUC	0,336**	TRAP AUC	0,44**
ADPagg.	0,685**	ASPlagg.	0,460**	COLagg.	0,051	TRAPagg.	0,285**
ADPvel.	0,632**	ASPIvel.	0,793**	COLvel.	0,842**	TRAPvel.	0,113

Tabelle 25 . Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und zwei

Eine starke Korrelation mit hoher Signifikanz zeigte sich jeweils in den Messwerten der ADP-, ASPI- und COL- Velocity. Bei den Werten der ADP-, ASPI-, COL- und TRAP- AUC präsentierte sich eine schwache Korrelation mit hoher Signifikanz. Lediglich ADPagg. korrelierte hoch signifikant stark miteinander zu den Messzeitpunkten eins und zwei, ASPlagg. zeigte eine mittelstarke und TRAPagg. eine schwache Korrelation.

3.7.2. Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und drei

Nachfolgende Tabelle zeigt die Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen den Messwerten zu den Messzeitpunkten eins und drei:

ADP AUC	0,395**	ASPI AUC	0,364**	COL AUC	0,296**	TRAP AUC	0,367**
ADPagg.	0,003	ASPlagg.	0,375**	COLagg.	0,010	TRAPagg.	0,254*
ADPvel.	0,741**	ASPIvel.	0,628**	COLvel.	0,689**	TRAPvel.	0,266*

Tabelle 26 Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und drei

Die Messwerte ADP-, ASPI- und COL- Velocity wiesen erneut eine starke positive Korrelation mit hoher Signifikanz auf. Ebenfalls konnte erneut eine schwache Korrelation der Messwerte für ADP-, ASPI-, COL- und TRAP- AUC mit hoher Signifikanz dargestellt werden. Zusätzlich zu ASPlagg. konnte eine schwache Korrelation zwischen den TRAPagg. Werten demonstriert werden.

3.7.3 Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei

Die Pearson-Korrelationskoeffizienten für die Multiplate®-Werte zu den Messzeitpunkten zwei und drei stellten sich wie folgt dar:

ADP AUC 0,670**	ASPI AUC 0,519**	COL AUC 0,522**	TRAP AUC 0,629**
ADPagg. 0,092	ASPIagg. 0,513**	COLagg. 0,510**	TRAPagg. 0,642**
ADPvel. 0,662**	ASPIvel. 0,847**	COLvel. 0,803**	TRAPvel. 0,041

Tabelle 27 Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei

Die Werte der ASPI- und COL- Velocity zeigten eine sehr starke Korrelation mit hoher Signifikanz. Bei der ADP-Velocity konnte eine starke Korrelation mit ebenfalls hoher Signifikanz festgestellt werden. ASPI- und COL-AUC wiesen eine mittelstarke und ADP-AUC und TRAP-AUC eine starke Korrelation mit jeweils hoher Signifikanz auf. Ebenfalls konnte eine mittelstarke Korrelation zwischen ASPIagg und COLagg und zusätzlich eine starke Korrelation von TRAPagg dargestellt werden.

3.8 Signifikante Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Anhand von T-Test Analysen wurden die Mittelwerte einer Variablen in zwei Fallgruppen miteinander verglichen. Zum Vergleich der Mittelwerte einer Variablen in mehr als zwei Fallgruppen wurde die Berechnung mithilfe der einfaktoriellen ANOVA durchgeführt, der Mehrfachvergleichstest wurde mithilfe des Tamhane-T2 Verfahrens berechnet.

Nachfolgend sind die Transfusions- und Gerinnungsmedikamente mit den dazugehörigen signifikanten Multiplate®- Mittelwerten einzeln aufgelistet, sowie die Gruppeneinteilung der Patienten.

3.8.1 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von EK

Patienten, die postoperativ kein EK erhielten, wurden der Gruppe null zugeordnet. Zur Gruppe eins wurden Patienten zugeordnet, die ein bis neun EKs bekamen. Patienten mit zehn und mehr EKs wurden zur Gruppe zwei zusammengefasst.

Zu keinem der drei Messpunkte konnte für den postoperativen Transfusionbedarf von Erythrozytenkonzentraten signifikante Unterschiede der Mittelwerte der Multiplate®-Messwerte in den einzelnen Gruppen ermittelt werden.

3.8.2 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von GFP

Die Patienten wurden eingeteilt in drei Fallgruppen. Der postoperative Zeitraum wurde in dieser Studie definiert mit dem Beginn nach Protaminapplikation bis zum Ende des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Patienten, die keine GFP erhalten haben, wurden der Fallgruppe null zugeordnet, Patienten mit einer bis neun Konserven wurden der Fallgruppe eins zugeteilt und Patienten mit zehn und mehr Konserven der Fallgruppe zwei. Die Häufigkeitsverteilung der GFP-Applikation postoperativ stellte sich wie folgt dar:

postOP GFP Gruppe	Häufigkeit	Prozent
0 0 GFP	37	45,1
1 1-9 GFP	34	41,5
2 >9 GFP	11	13,4
Gesamt	82	100,0

Tabelle 28 Häufigkeitsverteilung der GFP-Applikation postoperativ

Zu Messzeitpunkt eins konnten keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte festgesellt werden. Zu Messzeitpunkt zwei stellten sich die Mittelwerte, die sich signifikant voneinander unterschieden, folgend dar:

postOPFFPGruppe		MZP2 TRAP AUC	MZP2 TRAPagg.
0	Mittelwert	859,41	136,230
	Standardabweichung	276,731	43,6439
1	Mittelwert	691,03	106,956
	Standardabweichung	304,777	54,5467
2	Mittelwert	511,55	71,445
	Standardabweichung	277,138	45,9280

Multiplate® Messwert	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP2 TRAP AUC	0→2	347,860*	95,142	0,006	95,05	600,67
MZP2 TRAPagg.	0→1	29,2738*	11,7894	0,046	0,358	58,189
MZP2 TRAPagg.	0→2	64,7843*	15,5962	0,002	23,156	106,412

Tabelle 29 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von GFP zum Messzeitpunkt zwei

Mittels der Tamhane-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten, die postoperativ keine GFP benötigten, höhere Mittelwerte der Messwerte TRAPAUC und TRAPagg. zum Messzeitpunkt zwei aufwiesen, als Patienten die postoperativ zehn oder mehr GFP erhielten. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten ohne GFP-Bedarf im Vergleich zu den Patienten mit 1-10 GFP einen signifikanten höheren Mittelwert der TRAPagg. zu Messzeitpunkt zwei aufwiesen.

Zu Messzeitpunkt drei zeigten sich mehrere signifikante Differenzen der Mittelwerte. Folgende Mittelwerte zeigten sich in den einzelnen Fallgruppen zu Messzeitpunkt drei:

postOPFFPGruppe		MZP3 ASPlagg.	MZP3 COL AUC	MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAPagg.
0	Mittelwert	65,232	408,76	602,730	96,289
	Standardabweichung	43,6051	252,970	205,9312	32,3074
1	Mittelwert	41,150	281,09	384,088	60,450
	Standardabweichung	33,5104	166,964	233,3774	39,4703
2	Mittelwert	48,491	285,45	384,400	56,164
	Standardabweichung	39,9508	152,254	237,3830	39,7911

Multiplate® Messwert	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ASPlagg.	0→1	24,0824*	9,1879	0,032	1,582	46,583
MZP3 COL AUC	0→1	127,669*	50,492	0,041	3,81	251,53
MZP3 TRAP AUC	0→1	218,6415*	52,4220	<0,005	90,221	347,062
MZP3 TRAP AUC	0→2	218,3297*	79,1766	0,044	5,311	431,348
MZP3 TRAPagg.	0→1	35,8392*	8,6041	<0,005	14,743	56,936
MZP3 TRAPagg.	0→2	40,1256*	13,1206	0,025	4,632	75,619

Tabelle 30 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von GFP zum Messzeitpunkt drei

Durch die Tamhane-T2-Analyse konnte dargestellt werden, dass Patienten, die keine GFP postoperativ benötigten, höhere Mittelwerte zu Messzeitpunkt drei bei den Messwerten ASPlagg., COL AUC, TRAP AUC und TRAPagg. aufweisen, als Patienten die eine-neun Konserven GFP postoperativ erhielten. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten ohne GFP-Bedarf auch im Vergleich zu den Patienten mit mehr als 10 Konserven GFP einen höheren Mittelwert zu Messzeitpunkt drei der TRAP AUC und TRAPagg. zeigten.

Die ermittelten Mittelwerte zu den Messzeitpunkten drei der Fallgruppe eins und zwei weisen auf, dass Patienten mit einer Massentransfusion an GFP einen geringfügig besseren Mittelwert für TRAP AUC und COL AUC erreichten als Patienten mit einer bis neun Transfusionen.

Der Normbereich der Variable TRAP AUC ist definiert zwischen 868-1473 AU*min. Dieser Wertebereich konnte nur von den Patienten der Fallgruppe null zu Messzeitpunkt zwei erreicht werden. Alle anderen Fallgruppen lagen zu Messzeitpunkt zwei unterhalb des Wertebereichs. Zu Messzeitpunkt drei wurde dieser Normbereich von keiner der drei Fallgruppen erreicht.

Der Normwertebereich der Variable COL AUC liegt zwischen 554-1031 AU*min. Dieser Wert konnte von keiner der Gruppen zu Messzeitpunkt drei erreicht werden.

3.8.3 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TK

Die Patienten, die postoperativ keine TK- Transfusion erhalten haben, wurden in der Fallgruppe null zusammengefasst. Erfolgte die Transfusion von mindestens einem TK wurden die Patienten der Fallgruppe eins zugeordnet. Da nicht mehr als maximal neun TKs appliziert wurden, entfällt die Fallgruppe zwei. Die Häufigkeitsverteilung der TK- Transfusionen in den einzelnen Fallgruppen stellte sich folgendermaßen dar:

		Häufigkeit	Prozent
0	0 TK	44	53,7
	1-9 TK	38	46,3
	Gesamt	82	100,0

Tabelle 31 Häufigkeitsverteilung der postoperativen TK-Transfusionen

Zu Messzeitpunkt eins konnten keine signifikanten Differenzen der Mittelwerte der einzelnen Messwerte festgestellt werden. Zu Messzeitpunkt zwei zeigten sich bei folgenden Messwerten signifikante Unterschiede der Mittelwerte:

PostOPTKGruppe		MZP2 TRAP AUC	MZP2 TRAPagg.		
0	Mittelwert	808,73	126,816		
	Standardabweichung	319,879	55,0469		
1	Mittelwert	666,74	102,184		
	Standardabweichung	282,928	47,9060		
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
MZP2 TRAP AUC	0,038	141,990	67,179	Untergrenze	Obergrenze
MZP2 TRAPagg.	0,033	24,6317	11,3693	2,0060	47,2574

Tabelle 32 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TK zum Messzeitpunkt zwei

Mithilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben konnte festgestellt werden, dass Patienten, die postoperativ keine Thrombozytentransfusion benötigten, im Durchschnitt höhere Mittelwerte der Messwerte TRAP AUC und TRAPagg zum Messzeitpunkt zwei hatten als Patienten, die postoperativ TK-Transfusionen erhielten.

Zu Messzeitpunkt drei zeigten sich signifikante Differenzen in den Messwerten für TRAP AUC und TRAP Agg in den beiden Fallgruppen:

PostOPTK Gruppe		MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAPagg.		
0	Mittelwert	546,045	86,275		
	Standardabweichung	243,2385	41,3907		
1	Mittelwert	409,537	64,203		
	Standardabweichung	228,5944	36,3910		
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP3 TRAP AUC	0,011	136,5086	52,1517	32,7115	240,3057
MZP3 TRAPagg.	0,012	22,0724	8,5899	4,9778	39,1669

Tabelle 33 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf von TK zum Messzeitpunkt drei

Die Mittelwerte für die Messwerte TRAP AUC und TRAP Agg zum MZP3 sind im Durchschnitt bei Patienten, die keine postoperativen Thrombozytenkonzentrate erhalten höher als Patienten, die einen postoperativen Transfusionsbedarf haben.

Die Normwerte der Variable TRAP AUC sind definiert zwischen 868-1473 AU*min. Dieser Wertebereich wurde im Durchschnitt von keiner der beiden Fallgruppen zu den Messzeitpunkten zwei oder drei erreicht.

3.8.4 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB

Patienten, die keine postoperative Applikation von PPSB bekamen, wurden der Fallgruppe null zugeordnet. Bei einer Gabe zwischen 600-5400 IE wurden die Patienten der Fallgruppe eins zugeordnet. Die Patienten mit einem Bedarf von über 5400 IE PPSB postoperativ klassifizierten die Gruppe zwei. Die Häufigkeitsverteilung der PPSB-Applikation in den einzelnen Fallgruppen stellte sich folgenderweise dar:

	Häufig- keit	Pro- zent
0 keine Gabe	57	69,5
1 600-5400 IE PPSB	24	29,3
2 > 5000 IE PPSB	1	1,2
Gesamt	82	100,0

Tabelle 34 Häufigkeitsverteilung der postoperativen PPSB Applikationen

Aufgrund der Tatsache, dass sich in der Gruppe zwei nur ein Patient befindet, und dort keine Mittelwerte gebildet werden können, erfolgt hier eine Berechnung mittels T-Test bei unabhängigen Stichproben unter Ausschluss der Gruppe zwei.

Zum Messzeitpunkt eins bestanden signifikante Unterschiede der Mittelwerte von TRAP AUC der einzelnen Gruppen:

PostOpPPSBgruppe		MZP1 TRAP AUC
0	Mittelwert	1022,47
	Standardabweichung	198,445
1	Mittelwert	857,13
	Standardabweichung	299,743

Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP1 TRAP AUC	0,018	165,349	66,592	29,677	340,898

Tabelle 35 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB zum Messzeitpunkt eins

Patienten ohne postoperativen Bedarf an PPSB-Präparaten zeigten im Durchschnitt höhere Mittelwerte von TRAP AUC als Patienten mit Bedarf an PPSB.

Zum Messzeitpunkt zwei konnten bei folgenden Mittelwerten der einzelnen Messwerte signifikante Unterschiede aufgezeigt werden:

PostOpPPSBgruppe		MZP2 ASPlagg.	MZP2 TRAP AUC	MZP2 TRAPagg.	
0	Mittelwert	72,893	804,91	125,418	
	Standardabweichung	49,8693	304,949	52,1832	
1	Mittelwert	48,633	580,13	88,763	
	Standardabweichung	34,9075	261,272	45,5220	
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konferenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP2 ASPlagg.	0,015	24,2596	9,7161	4,8311	43,6882
MZP2 TRAP AUC	0,001	224,787	66,901	90,424	359,151
MZP2 TRAPagg.	0,003	36,6550	11,5809	13,3859	57,4686

Tabelle 36 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB zum Messzeitpunkt zwei

Alle Patienten, die postoperativ keinen Bedarf an PPSB hatten, zeigten zum Messzeitpunkt zwei im Durchschnitt höhere Mittelwerte der Messwerte ASPlagg., TRAP AUC und TRAPagg. .

Zum Messzeitpunkt drei zeigten sich signifikante Differenzen in den Messwerten für ADPagg., COL AUC, TRAP AUC und TRAPagg. in den beiden Fallgruppen:

PostOpPPSBgruppe		MZP3 ADPagg.	MZP3 COL AUC	MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAPagg.	
0	Mittelwert	62,770	366,53	519,825	82,728	
	Standardabweichung	88,2316	236,038	248,1038	39,4428	
1	Mittelwert	34,350	276,71	383,642	58,346	
	Standardabweichung	26,8815	150,685	211,0383	38,1548	
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall		
				Untergrenze	Obergrenze	
MZP3 ADPagg.	0,031	28,4202	12,9106	2,6985	54,1418	
MZP3 COL AUC	0,045	89,818	43,858	2,255	177,381	
MZP3 TRAP AUC	0,015	136,1829	54,1815	27,3844	239,9503	
MZP3 TRAPagg.	0,013	24,3822	9,3783	5,4893	42,8009	

Tabelle 37 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB zum Messzeitpunkt drei

Die Mittelwerte für die Messwerte ADPagg., COL AUC, TRAP AUC und TRAPagg. zeigten zu Messzeitpunkt drei ebenfalls höhere Werte bei Patienten der Fallgruppe null (keine postoperative Gabe von PPSB).

Der Normbereich der Variable TRAP AUC ist definiert zwischen 868-1473 AU*min. Dieser Wertebereich wurde nur im Durchschnitt von der Fallgruppe null zum Messzeitpunkt eins erreicht.

Der Normwertebereich der Variable COL AUC ist definiert zwischen 554-1031 AU*min, die gemessenen Werte zum Messzeitpunkt drei konnten dieses Ziel nicht erreichen.

3.8.5 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrinogen

Patienten, die keine Fibrinogengabe postoperativ benötigten, wurden der Fallgruppe null zugeordnet. Patienten mit einem postoperativen Bedarf von Fibrinogen zwischen 2 g - 4 g wurden der Fallgruppe eins zugeteilt. Patienten mit der Fallgruppe zwei erhielten mehr als 4 g Fibrinogen im postoperativen Verlauf. Die Häufigkeitsverteilung stellte sich wie folgt dar:

Fallgruppen postOP Fibrinogen	Häufigkeit	Prozent
0	40	48,8
1	32	39,0
2	10	12,2
Gesamt	82	100,0

Tabella 38 Häufigkeitsverteilung der postoperativen Fibrinogengabe

Zum Messzeitpunkt eins konnten folgende signifikante Unterschiede in den Mittelwerten festgestellt werden:

postOPFibrinogen Gruppe		MZP1 ADP AUC	
0	Mittelwert	708,15	
	Standardabweichung	217,522	
1	Mittelwert	654,44	
	Standardabweichung	285,301	
2	Mittelwert	418,80	
	Standardabweichung	239,870	

Multiplate®Messwert	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP1ADP AUC	0→2	289,350*	83,287	0,012	61,28	517,42

Tabella 39 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrinogen zum Messzeitpunkt eins

Der Messwert ADP AUC zeigt in der Gruppe der Patienten ohne Fibrinogenbedarf signifikant höhere Mittelwerte als bei Patienten mit einem Fibrinogenbedarf von mehr als 4 g postoperativ.

Zum Messzeitpunkt zwei konnten bei folgenden Messwerten signifikante Unterschiede der Mittelwerte aufgewiesen werden:

postOPFibrinogenGruppe		MZP 2 ASPI AUC	MZP 2 ASPlagg.
0	Mittelwert	481,43	80,798
	Standardabweichung	307,687	51,1321
1	Mittelwert	319,88	51,197
	Standardabweichung	238,921	40,4296
2	Mittelwert	300,40	53,140
	Standardabweichung	196,736	28,6026

Multiplate®Messwert	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP2 ASPI AUC	0→1	161,550*	64,425	0,043	3,95	319,15
MZP2 ASPlagg.	0→1	29,6006*	10,7908	0,023	3,204	55,997

Tabelle 40 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrinogen zum Messzeitpunkt zwei

Patienten, die postoperativ kein Fibrinogen erhalten haben, zeigten höhere Mittelwerte für die Messwerte ASPI AUC und ASPlagg. zum Messzeitpunkt zwei als Patienten, die 2-4 g Fibrinogen erhalten haben.

Zum Messzeitpunkt drei konnten in dieser Studie signifikante Mittelwertunterschiede in folgenden signifikante Unterschiede der Mittelwerte aufgewiesen werden:

postOPFibrinogenGruppe		MZP 3 ADP AUC	MZP 3 COL AUC	MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAPagg.
0	Mittelwert	282,28	392,65	559,125	88,473
	Standard- abweichung	157,111	257,718	235,3188	40,3103
1	Mittelwert	245,84	312,81	443,325	67,797
	Standard- abweichung	153,333	160,110	238,2744	38,9766
2	Mittelwert	129,80	210,50	303,700	52,740
	Standard- abweichung	114,436	102,159	192,7048	30,4558

Multiplate®Messwert	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ADP AUC	0→2	152,475*	43,894	0,008	37,32	267,63
MZP3 COL AUC	0→2	182,150*	52,001	0,004	52,30	312,00
MZP3 TRAP AUC	0→2	255,4250*	71,3995	0,007	65,742	445,108
MZP3 TRAPagg.	0→2	35,7325*	11,5490	0,019	5,315	66,150

Tabelle 41 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrinogen zum Messzeitpunkt drei

Die Mittelwerte zum Messzeitpunkt drei für ADP AUC, COL AUC, TRAP AUC und TRAPagg. der Patienten, die keinen postoperativen Fibrinogenbedarf hatten, sind höher als die für die Patienten, die postoperativ mehr als 4 g Fibrinogen erhalten haben.

Der Normbereich der ADP AUC liegt zwischen 607-963 AU*min. Dieser Wertebereich wurde nur einmal von der Fallgruppe null zum Messzeitpunkt eins erreicht.

Der Normbereich der ASPI AUC liegt zwischen 505-1086 AU*min. Keine der beiden Fallgruppen konnte zum Messzeitpunkt zwei diesen Wertebereich erreichen.

Die Normwerte der Variable TRAP AUC sind definiert zwischen 868-1473 AU*min. Keine der beiden Fallgruppen konnte zum Messzeitpunkt drei diesen Wertebereich erreichen.

3.8.6 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrogammin

Patienten, die keine postoperative Gabe von Fibrogammin erhalten haben, wurden der Fallgruppe null zugeordnet. Der postoperative Bedarf von 1250 IE- 4750 IE führte zur Einteilung in die Fallgruppe eins. In dieser Studie bekam kein Patient postoperativ mehr als 4750 IE Fibrogammin. Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen stellte sich wie folgt dar:

postOP Fibrogammin Fallgruppe	Häufigkeit	Prozent
0 0 IE Fibrogammin	78	95,1
1 1250-4750 IE Fibrogammin	4	4,9
Gesamt	82	100,

Tabelle 42 Häufigkeitsverteilung der postoperativen Fibrogammingabe

Die Überprüfung der Normalverteilungsannahme (Shapiro-Wilk- Test) zeigte sich nicht signifikant, aufgrund dessen erfolgte eine Analyse der Daten mittels des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben. Hiermit kann überprüft werden, ob sich die Verteilung einer Variablen, die in zwei Gruppen gemessen wird, zwischen den Gruppen signifikant unterscheidet.

Zum Messzeitpunkt eins zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Multiplate®- Messwerte bei Patienten mit postoperativen Bedarf an Fibrogammin und ohne postoperativen Bedarf an Fibrogammin.

Zum Messzeitpunkt zwei zeigten sich signifikante Unterschiede bei folgenden Testparametern:

PostOpFibrogammingruppe		MZP2 ADPagg.	MZP2 COLagg.	MZP2 TRAPAUC	MZP2 TRAPagg.
0	Mittelwert	84,935	98,046	762,68	118,556
	Standard- abweichung	97,6774	51,3286	300,570	51,9592
1	Mittelwert	28,000	34,275	357,75	53,875
	Standard- abweichung	24,5833	20,8065	253,320	35,5086
Ränge					
	PostOpFibro- gamingruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	
MZP2 ADPagg.	0	78	42,83	3341,0	
	1	4	15,50	62,0	
	Gesamt	82			
MZP2 COLagg.	0	78	43,06	3358,50	
	1	4	11,13	44,50	
	Gesamt	82			
MZP2 TRAP AUC	0	78	42,92	3348,00	
	1	4	13,75	55,00	
	Gesamt	82			
MZP2 TRAPagg.	0	78	42,92	3347,50	
	1	4	13,88	55,50	
	Gesamt	82			
	MZP2 ADPagg.	MZP2 COLagg.	MZP2TRAPAUC	MZP2TRAPagg.	
Mann-Whitney-U	52,000	34,500	45,000	45,500	
Wilcoxon-W	62,000	44,500	55,000	55,500	
Z	-2,239	-2,616	-2,389	-2,379	
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,021	,005	,013	,013	

Tabelle 43 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrogammin zum Messzeitpunkt zwei

Patienten, die postoperativ kein Fibrogammin erhalten haben, zeigten zum Messzeitpunkt zwei deutlich höhere Mittelwerte für die Messwerte ADPagg., COLagg. sowie TRAP AUC und TRAPagg..

Zum Messzeitpunkt drei konnten signifikante Unterschiede der Mittelwerte für folgende Messparameter bestimmt werden:

PostOp Fibrogamma- min- gruppe		MZP3 ADPagg.	MZP3 ASPlagg.	MZP3 COL AUC	MZP3 COLagg.	MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAP agg.
0	Mittelwert	56,394	54,855	349,19	74,891	495,069	78,647
	Standard- abweichung	77,1431	40,5198	216,649	57,2588	242,528	39,6961
1	Mittelwert	9,525	16,850	146,00	22,000	243,250	25,325
	Standard- abweichung	1,8733	5,3132	57,434	13,2320	170,619,	12,2037

Ränge				
	PostOpFibrogamma- min- gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
MZP3ADPagg.	0	78	43,10	3362,00
	1	4	10,25	41,00
MZP3ASPlagg.	0	78	42,97	3352,00
	1	4	12,75	51,00
MZP3COL AUC	0	78	42,88	3345,00
	1	4	14,50	58,00
MZP3COLagg.	0	78	43,03	3356,00
	1	4	11,75	47,00
MZP3TRAP AUC	0	78	42,71	3331,00
	1	4	18,00	72,00
MZP3TRAPagg.	0	78	43,04	3357,00
	1	4	11,50	46,00

	MZP3 ADPagg.	MZP3 ASPlagg.	MZP3 COL AUC	MZP3 COLagg.	MZP3 TRAP AUC	MZP3 TRAPagg.
Mann-Whitney-U	31,000	41,000	48,000	37,000	62,000	36,000
Wilcoxon-W	41,000	51,000	58,000	47,000	72,000	46,000
Z	-2,691	-2,476	-2,325	-2,562	-2,024	-2,583
Exakte Signifikanz (2- seitig)	,003	,009	,016	,006	,041	,006

Tabelle 44 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrogamma zum Messzeitpunkt drei

Die Mittelwerte der Variablen ADPagg., ASPlagg., COL AUC, COLagg., TRAP AUC und TRAPagg. der Fallgruppe null sind auch zum Messzeitpunkt drei deutlich höher als die Mittelwerte der Patienten in Fallgruppe eins.

Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten in Fallgruppe eins nur vier beträgt, ist die Aussagekraft dieser statistischen Auswertung sehr stark, da trotz der kleinen Anzahl der Fallgruppe eins ein großer Unterschied der Mittelwerte im Vergleich zur Fallgruppe null bestand.

Der Normbereich des Messwertes COL AUC ist definiert zwischen 554-1031 AU*min. Beide Fallgruppen konnten im Durchschnitt diesen Wertebereich zu den Messzeitpunkten zwei und drei nicht erreichen.

Die Normwerte der Variable TRAP AUC sind definiert zwischen 868-1473 AU*min. Keine der beiden Fallgruppen konnte zum Messzeitpunkt drei diesen Wertebereich erreichen.

3.8.7 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Haemate®

Die Einteilung in die Fallgruppen orientierte sich an dem postoperativen Bedarf an Haemate®. Patienten ohne eine Gabe wurden der Fallgruppe null zugeordnet, Patienten mit einem Bedarf von 500IE - 4900IE der Fallgruppe eins. Kein Patient dieser Studie erhielt postoperativ mehr als 4900 IE Haemate®. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten in den einzelnen Gruppen stellte sich wie folgt dar:

postOP Haemate Gruppe	Häufigkeit	Prozent
0 0IE Haemate®	79	96,3
1 500-4900 IE Haemate®	3	3,7
Gesamt	82	100

Tabelle 45 Häufigkeitsverteilung des postoperativen Bedarfs an Haemate®

Die Überprüfung der Normalverteilungsannahme (Shapiro-Wilk- Test) zeigte sich nicht signifikant, aufgrund dessen erfolgte eine Analyse der Daten mittels des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben. Hiermit kann überprüft werden, ob sich die Verteilung einer Variablen, die in zwei Gruppen gemessen wird, zwischen den Gruppen (signifikant) unterscheidet.

Zum Messzeitpunkt eins zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte einzelner Messwerte.

Die Messwerte COLagg. und TRAPagg. zeigten signifikante Unterschiede in den Mittelwerten zwischen den zwei Fallgruppen zum Messzeitpunkt zwei.

PostOPHaemategruppe		MZP2 COLagg.	MZP 2 TRAP agg.	
0	Mittelwert	97,161	117,744	
	Standardabweichung	51,6021	52,2372	
1	Mittelwert	36,333	53,70	
	Standardabweichung	24,9789	43,4869	
Ränge				
	PostOPHaemategruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
MZP2COLagg.	0	79	42,61	3366,50
	1	3	12,17	36,50
MZP2TRAPagg.	0	79	42,51	3358,50
	1	3	14,83	44,50
	MZP2COLagg		MZP2TRAPagg	
Mann-Whitney-U	30,500		38,500	
Wilcoxon-W	36,500		44,500	
Z	-2,174		-1,976	
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,024		,045	

Tabelle 46 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Haemate® zum Messzeitpunkt zwei

Zum Messzeitpunkt zwei zeigten die Patienten, die keinen Bedarf an Haemate postoperativ hatten, deutlich höhere Mittelwerte der Messwerte COLagg. und TRAPagg. als Patienten der Fallgruppe eins.

Die Mittelwerte zum Messzeitpunkt drei folgender Messwerte zeigten signifikante Unterschiede zwischen beiden Fallgruppen:

PostOPHaemategruppe		MZP3 ADP agg.	MZP3 ASPI agg.	MZP3COL agg.	MZP3 TRAP agg.
0	Mittelwert	55,794	54,323	74,157	77,885
	Standard- abweichung	76,8323	40,5363	57,2635	40,0191
1	Mittelwert	9,700	18,200	23,700	27,633
	Standard- abweichung	2,2539	5,6045	15,6617	13,8356
		PostOPHaemat egruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
MZP3ADPagg.		0	79	42,66	3370,50
		1	3	10,83	32,50
MZP3ASPIagg.		0	79	42,53	3360,00
		1	3	14,33	43,00
MZP3COLagg.		0	79	42,58	3364,00
		1	3	13,00	39,00
MZP3TRAPagg		0	79	42,59	3365,00
		1	3	12,67	38,00
		MZP3 ADPagg.	MZP3 ASPIagg.	MZP3 COLagg.	MZP3 TRAPagg.
Mann-Whitney-U		26,500	37,000	33,000	32,000
Wilcoxon-W		32,500	43,000	39,000	38,000
Z		-2,272	-2,013	-2,112	-2,137
Exakte Signifikanz (2-seitig)		,016	,041	,030	,028

Tabelle 47 Unterschiede der Multiplate®- Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Haemate®zum Messzeitpunkt drei

Patienten der Fallgruppe null wiesen zum Messzeitpunkt drei deutlich höhere Mittelwerte in den Messwerten ADPagg., ASPIagg, COLagg. und TRAPagg. auf als Patienten der Fallgruppe eins.

Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten in Fallgruppe eins nur drei beträgt, ist die Aussagekraft dieser statistischen Auswertung sehr stark, da trotz der kleinen Anzahl der Fallgruppe eins ein großer Unterschied der Mittelwerte zur Fallgruppe null bestand.

3.9 Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte in Bezug auf den postoperativen Transfusionbedarf

Es erfolgte die Berechnung für den postoperativen Bedarf an EK, GFP, TK, PPSB, Fibrogammin und Haemate®. Die Gruppeneinteilung der Patienten in den postoperativen Transfusionsbedarf wurde in den Kapiteln 3.7.1 – 6 detailliert beschrieben und bei diesen Berechnungen übernommen.

Die Überprüfung der Mittelwerte der einzelnen Laborparameter geschah durch T-Test Analysen zum Vergleich der Mittelwerte in zwei Fallgruppen. Erfolgte die Einteilung in mehr als zwei Fallgruppen wurde das statistische Verfahren der einfaktoriellen ANOVA durchgeführt, der Mehrfachvergleichstest wurde mithilfe des Tamhane-T2 Verfahrens berechnet.

3.9.1 Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt eins

Zu Messzeitpunkt eins wurden folgende Mittelwerte des Gerinnungs- und Basislabors in den einzelnen Fallgruppen miteinander verglichen: Quick, INR, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen, Activated Clotting Time, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, ionisiertes Kalzium, Laktat, pH-Wert, Base Excess, Bikarbonat.

Es konnten nur signifikante Unterschiede der Mittelwerte der PTT in den beiden Fallgruppen des postoperativen Bedarfs an Haemate® ermittelt werden:

PostOP-Haemategruppe	Mittelwert PTT	Standardabweichung
0	34,42	6,112
1	39,04	10,281

Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP1 PTT	0,049	-4,621	2,249	-9,214	-0,027

Tabelle 48 Unterschiede der PTT bei postoperativen Bedarf an Haemate® zum Messzeitpunkt eins

Patienten, die postoperativ keinen Bedarf an Haemate zeigten, hatten zum Messzeitpunkt eins niedrigere Mittelwerte in der PTT als Patienten, die postoperativ Haemate erhielten.

Der Normbereich der PTT ist festgelegt mit 26-36 sec. .

3.9.2 Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei

Zum Messzeitpunkt zwei wurden folgende Mittelwerte des Gerinnungs- und Basislabors in den einzelnen Fallgruppen miteinander verglichen: Activated Clotting Time, Hämoglobin, Hämatokrit, ionisiertes Kalzium, Laktat, pH-Wert, Base Excess, Bikarbonat.

Es konnten signifikante Unterschiede der Mittelwerte für den Base Excess in den beiden Fallgruppen des postoperativen Bedarfs an Haemate® ermittelt werden:

PostOPHaemategruppe	Mittelwert BE	Standardabweichung			
0	-3,186	3,4163			
1	-4,700	0,5292			
Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP2 Base Excess	0,009	1,5139	0,4910	0,4492	2,5786

Tabelle 49 Unterschiede der Mittelwerte des Base Excess zum Messzeitpunkt zwei bei postoperativen Bedarf an Haemate®

Patienten mit postoperativem Bedarf an Haemate hatten zum Messzeitpunkt zwei niedrigere Messwerte für den Base Excess als Patienten ohne postoperativen Verbrauch.

Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten bei dem Bedarf an PPSB und der gemessenen PTT zu Messzeitpunkt zwei.

PostOpPPSBgruppe	Mittelwert PTT MZP2	Standardabweichung			
0	34,42	6,112			
1	39,04	10,281			
Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP2 PTT	0,049	-4,621	2,249	-9,214	-0,027

Tabelle 50 Unterschiede der Mittelwerte der PTT bei postoperativen Bedarf an PPSB zum Messzeitpunkt zwei

Patienten ohne PPSB-Verbrauch zeigten zum Messzeitpunkt zwei niedrigere Werte als Patienten mit PPSB Bedarf.

3.9.3 Signifikante Unterschiede der Gerinnungs- und Basislabormittelwerte für den postoperativen Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt drei

Zum Messzeitpunkt drei wurden folgende Mittelwerte des Gerinnungs- und Basislabors in den einzelnen Fallgruppen miteinander verglichen: Quick, INR, partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen, Activated Clotting Time, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, ionisiertes Kalzium, Laktat, pH-Wert, Base Excess, Bikarbonat.

Signifikante Unterschiede einzelner Mittelwerte wurden bei dem postoperativen Bedarf von EK, GFP, Fibrinogen, PPSB, Fibrogamin und Haemate gefunden.

Patienten mit postoperativen EK-Transfusionen zeigten signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der ACT zu Messzeitpunkt drei:

postOPEKGruppe		MZP 3 ACT
0	Mittelwert	117,95
	Standardabweichung	13,660
1	Mittelwert	128,48
	Standardabweichung	17,912
2	Mittelwert	133,13
	Standardabweichung	13,747

	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ACT	0→1	-10,533*	4,030	0,037	-20,55	-0,52

Tabelle 51 Unterschiede in den Mittelwerten der ACT bei postoperativen Bedarf an EKs zum Messzeitpunkt drei

Patienten mit einem postoperativen Bedarf an Erythrozytenkonzentraten von ein bis neun Konserven zeigten höhere Mittelwerte der ACT zum Messzeitpunkt drei als Patienten, die keine EKs erhalten haben.

Der Mittelwert der ACT liegt zwischen 120-140 sec.. Dieser Wert wurde von den Patienten der Fallgruppen eins und zwei erreicht.

Die Mittelwerte des Kalziums und der Thrombozytenzahl zum Messzeitpunkt drei zeigen signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen des postoperativen Bedarfs an GFP.

postOP-GFPGruppe		MZP 3 CA ²⁺	MZP 3 Thrombozytenzahl
0	Mittelwert	1,2430	91,94
	Standardabweichung	0,17187	28,407
1	Mittelwert	1,1391	72,61
	Standardabweichung	0,21507	24,734
2	Mittelwert	1,0536	82,44
	Standardabweichung	0,20446	22,523

	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP3 CA ²⁺	0→2	0,18934*	0,06781	0,042	0,0064	0,3723
MZP3 Thrombozytenzahl	0→1	19,330*	6,541	0,013	3,29	35,37

Tabelle 52 Unterschiede in den Mittelwerten des Calciums und Thrombozytenzahl mit postoperativen Bedarf von GFP zum Messzeitpunkt drei

Patienten mit einem Bedarf von mindestens zehn Konserven Frischplasma zeigten im Durchschnitt niedrigere Kalziumkonzentrationen zum Messzeitpunkt drei als Patienten, die keine GFP postoperativ benötigten.

Für das ionisierte Kalzium befindet sich der Normbereich zwischen 1,15 – 1,35 mmol/l. Dieses konnte nur von der Fallgruppe null und eins erreicht werden. Alle anderen Fallgruppen lagen unterhalb dieser Werte.

Die Thrombozytenzahl zum Messzeitpunkt drei weist bei Patienten ohne GFP-Bedarf höhere Werte auf als bei Patienten, die eine bis neun Konserven Frischplasma erhielten. Der Normwertebereich der Thrombozyten im Blut liegt bei 150-400 /nl, dies wird von keiner der drei Fallgruppen erreicht.

Die Mittelwerte des ionisierten Kalziums und des Base Excess zeigten signifikante Unterschiede in den einzelnen Fallgruppen des postoperativen Bedarfs an Fibrinogen:

postOPFibrinogenGruppe		MZP 3 CA ²⁺	MZP 3 BE
0	Mittelwert	1,2340	-2,892
	Standardabweichung	0,16678	1,7330
1	Mittelwert	1,1259	-3,953
	Standardabweichung	0,19134	1,5797
2	Mittelwert	1,0920	-2,190
	Standardabweichung	0,31265	1,8717

	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
MZP3 CA ²⁺	0→1	0,10806*	0,04289	0,042	0,0028	0,2133
MZP3 BaseExcess	0→1	1,0606*	0,3912	0,025	0,103	2,018

Tabelle 53 Unterschiede in den Mittelwerten des Calcium und des Base Excess des postoperativen Bedarfs an Fibrinogen zum Messzeitpunkt drei

Patienten, die postoperativ 2-4 g Fibrinogen erhielten, zeigten zum Messzeitpunkt drei niedrigere Mittelwerte für ionisiertes Kalzium und den Base Excess im Vergleich zu Patienten ohne postoperativen Fibrinogenbedarf.

Dieser Normwertebereich für ionisiertes Kalzium wird von den Patienten der Fallgruppe null zu Messzeitpunkt drei erreicht, die Messwerte der Patienten von Fallgruppe eins und zwei liegen unterhalb der Normwerte.

Der Normbereich für den Base Excess liegt zwischen -2 bis +3 mmol/l. Diesen erreichte zum Messzeitpunkt drei keine der Fallgruppen.

Des Weiteren wurden im Vergleich von Patienten mit postoperativem Bedarf an PPSB signifikante Unterschiede der Mittelwerte für die Activated Clotting Time und die Thrombozytenzahl ermittelt:

PostOpPPSBgruppe		MZP3 ACT
0	Mittelwert	123,02
	Standardabweichung	15,213
1	Mittelwert	133,54
	Standardabweichung	19,465

Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ACT	0,025	-10,522	4,499	-19,642	-1,403

Tabelle 54 Unterschied in den Mittelwerten der ACT und der Thrombozytenzahl des postoperativen Bedarfs an PPSB zum Messzeitpunkt drei

Patienten, die postoperativ kein PPSB erhalten haben, zeigten im Durchschnitt eine längere Activated Clotting Time und eine höhere Thrombozytenzahl als Patienten mit postoperativem Bedarf an PPSB.

Der Normbereich der ACT befindet sich zwischen 120-140s. Beide Fallgruppen befinden sich zu Messzeitpunkt drei innerhalb der Normwerte.

Zwischen den beiden Fallgruppen für den postoperativen Bedarf an Fibrogammin konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte bei den Messwerten Activated Clotting Time und Thrombozytenzahl ermittelt werden.

PostOpFibrogamingruppe		MZP3 ACT	MZP3 Thrombo- zytenzahl
0	Mittelwert	126,01	84,18
	Standardabweichung	17,526	26,578
1	Mittelwert	132,75	33,00
	Standardabweichung	4,113	5,657

Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ACT	0,040	-6,736	2,905	-13,098	-0,375
MZP3 Thrombozahl	0,004	51,178	5,067	33,376	68,980

Tabelle 55 Unterschiede in den Mittelwerten der ACT und der Thrombozytenzahl bei postoperativen Bedarf an Fibrogammin zum Messzeitpunkt drei

Patienten mit einer postoperativen PPSB Behandlung hatten zu Messzeitpunkt drei im Durchschnitt eine höhere Thrombozytenzahl im Blut und eine niedrigere ACT als Patienten, die kein PPSB benötigten.

Die Normwertbereiche der ACT und Thrombozyten (siehe oben) wurden zu Zeitpunkt drei von keiner der beiden Fallgruppen erreicht.

3.10 Prädiktiver Aspekt der Multiplate®-Analyse und des Basis- und Gerinnungslabors

Die Diskriminanzanalyse erfolgte mit allen Multiplatewerten zu den jeweiligen Messzeitpunkten als unabhängige Variable. Es wurde untersucht, ob anhand dieser Werte eine Gruppenzugehörigkeit des Patienten im Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf besteht. Es wurden nur Ergebnisse mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ gewertet. In der statistischen Auswertung wurde die Güte der Klassifizierung durch Wilk's Lambda bewertet.

Analog erfolgte eine Diskriminanzanalyse mit den Laborwerten Quick, INR, PTT, TZ, Hb und Thrombozyten.

3.10.1 Prädiktiver Aspekt der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt eins in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Die zum Messzeitpunkt eins ermittelten Multiplate®-Messwerte konnten die Mindestgrenze der Klassifizierungswahrscheinlichkeit mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ nicht erreichen.

3.10.2 Prädiktiver Aspekt der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt zwei in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Zu dem Messzeitpunkt zwei gemessenen Multiplate®-Werten konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an GFP, Fibrogammin und Haemate® berechnet werden.

Die folgende Klassifizierungstabelle erfolgte anhand der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt zwei in die einzelnen Gruppen des postoperativen GFP-Bedarfs.

	postOP-GFPGruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
			0	1	2	
Anzahl	0	keine GFP	27	6	4	37
	1	1-9 GFP	10	19	5	34
	2	>9 GFP	1	3	7	11
%	0		73,0	16,2	10,8	100,0
	1		29,4	55,9	14,7	100,0
	2		9,1	27,3	63,6	100,0
Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda		Signifikanz			
1 bis 2	0,590		0,029			

Tabelle 56 Klassifizierungstabelle der Multiplate®-Werte in die einzelnen Gruppen des postoperativen GFP-Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 64,4 %.

Die folgende Klassifizierungstabelle erfolgte anhand der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt zwei in die einzelnen Gruppen des postoperativen Fibrogamminbedarfs.

	PostOp-Fibrogammingruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Anzahl	0 kein Fibrogammin	77	1	78	
	1 1250-4750 IE	2	2	4	
%	0	98,7	1,3	100,0	
	1	50,0	50,0	100,0	
Test Funktion(en)	der	Wilks-Lambda	Signifikanz		
1		0,733	0,028		

Tabelle 57 Klassifizierungstabelle der Multiplate®-Werte in die einzelnen Gruppen des postoperativen Fibrogammin-Bedarfs zum Messzeitpunkt zwei

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 96,3 %. Die Prävalenz beträgt 0,05. Die Sensitivität beträgt 0,5, die Spezifität 0,99. Der positiv prädiktive Wert beträgt 0,67 und der negativ prädiktive Wert 0,98.

Die folgende Klassifizierungstabelle erfolgte anhand der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt zwei in die einzelnen Gruppen des postoperativen Haemate® Bedarfs.

	PostOPHaemategruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			0	1	
Anzahl	0 0 IE	78	1	79	
	1 500-4900 IE	1	2	3	
%	0	98,7	1,3	100,0	
	1	33,3	66,7	100,0	
Test Funktion(en)	der	Wilks-Lambda	Signifikanz		
1		0,684	0,005		

Tabelle 58 Klassifizierungstabelle der Multiplate®-Werte in die einzelnen Gruppen des postoperativen Haemate®-Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 97,6 %. Die Prävalenz beträgt 0,024. Die Sensitivität beträgt 0,67 und die Spezifität beträgt 0,99. Der positiv prädiktive Wert beträgt 0,67 und der negativ prädiktive Wert beträgt 0,98.

3.10.3 Prädiktiver Aspekt der Multiplate®-Werte zum Messzeitpunkt drei in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Zu dem zum Messzeitpunkt drei gemessenen Multiplate®-Werten konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an GFP berechnet werden.

	postOP-FFPGruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
	0	keine GFP	0	1	2	
Anzahl	0	keine GFP	22	11	4	37
	1	1-9 GFP	6	25	3	34
	2	>9 GFP	3	3	5	11
%	0		59,5	29,7	10,8	100,0
	1		17,6	73,5	8,8	100,0
	2		27,3	27,3	45,5	100,0

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz
1 bis 2	0,520	0,002

Tabelle 59 Klassifizierungstabelle der Multiplate®-Werte in die einzelnen Gruppen des postoperativen GFP-Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt drei

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 63,4 %.

3.10.4 Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum Messzeitpunkt eins in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

In diese Berechnung wurden folgende Messwerte von Messzeitpunkt eins eingeschlossen: Quick, INR, PTT, TZ, Fibrinogen, Hb, Thrombozyten. Es konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an GFP berechnet werden.

	postOP-FFPGruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
	0	keine GFP	0	1	2	
Anzahl	0	keine GFP	21	5	2	28
	1	1-9 GFP	8	13	4	25
	2	>9 GFP	1	2	7	10
%	0		75,0	17,9	7,1	100,0
	1		32,0	52,0	16,0	100,0
	2		10,0	20,0	70,0	100,0

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz
1 bis 2	0,610	0,018

Tabelle 60 Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum Messzeitpunkt eins in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 65,1 %.

3.10.5 Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zu Messzeitpunkt zwei in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Die zum Messzeitpunkt zwei ermittelten Gerinnungs- und Basislaborparameter konnten die Mindestgrenze der Klassifizierungswahrscheinlichkeit mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ nicht erreichen.

3.10.6 Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum Messzeitpunkt drei in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

In diese Berechnung wurden folgende Messwerte zum Messzeitpunkt drei eingeschlossen: Quick, INR, PTT, TZ, Hb, Thrombozyten. Es konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an GFP berechnet werden.

	postOP-FFPGruppe		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
	0	1	2	3	4	
Original	0 keine GFP	20	9	5	34	
	1 1-9 GFP	7	19	4	30	
	2 >9 GFP	2	3	4	9	
	0	58,8	26,5	14,7	100,0	
	1	23,3	63,3	13,3	100,0	
	2	22,2	33,3	44,4	100,0	
Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz				
1 bis 2	0,633	0,016				
2	0,847	0,138				

Tabelle 61 Prädiktiver Aspekt der Gerinnungswerte und des Basislabors zum Messzeitpunkt drei in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit liegt bei 58,6 %.

3.10.7 Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen Transfusionsbedarf

In die Berechnung zum Messzeitpunkt eins wurden folgende Messwerte eingeschlossen: alle Multiplate®-Variable, Quick, INR, PTT, Fibrinogen, TZ, Hb, Thrombozyten. Es konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an PPSB berechnet werden.

	PostOp-PPSBgruppe	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		keine Gabe	600-5400IE	
Anzahl	keine Gabe	46	11	57
	600-5400IE	6	18	24
%	keine Gabe	80,7	19,3	100,0
	600-5400IE	25,0	75,0	100,0

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz
1	0,644	0,045

Tabelle 62 Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen PPSB-Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt eins

Durch die Kombination der Variablen vom Messzeitpunkt eins konnte eine korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit in den postoperativen Bedarf an PPSB von 79 % erreicht werden. Die Prävalenz beträgt 0,3. Die Sensitivität beträgt 0,75, die Spezitivität 0,81. Der positiv prädiktive Wert beträgt 0,62. Der negativ prädiktive Wert beträgt 0,88.

In die Berechnung zum Messzeitpunkt zwei wurden folgende Messwerte eingeschlossen: alle Multiplate®-Variable, Hb-Wert und die ACT. Es konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Fibrogammin berechnet werden.

	PostOp-Fibrogamingruppe	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		0	1	
Anzahl	0	70	3	73
	1	2	2	4
%	0	95,9	4,1	100,0
	1	50,0	50,0	100,0

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz
1	0,695	0,038

Tabelle 63 Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen Fibrogamminbedarfs zum Messzeitpunkt zwei

Die korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit beträgt 93,5%, die Prävalenz 0,05. Die Sensitivität beträgt 0,5, die Spezitivität 0,96. Der positiv prädiktive Wert entspricht 0,4. Der negativ prädiktive Wert entspricht 0,97.

Die nächste graphische Darstellung zeigt die Klassifizierung der Messwerte zum Messzeitpunkt zwei in Bezug auf den postoperativen Haematebedarf.

	PostOP-Haemate®gruppe	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		0	1	
Anzahl	0	73	1	74
	1	1	2	3
%	0	98,6	1,4	100,0
	1	33,3	66,7	100,0
Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz		
1	0,653	0,011		

Tabelle 64 Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen Haemate®-Bedarf zum Messzeitpunkt zwei

Die korrekte Klassifizierungswahrscheinlichkeit beträgt 97%, die Prävalenz 0,04. Die Sensitivität beträgt 0,67. Die Spezitivität beträgt 0,99. Der positiv prädiktive Wert beträgt 0,67. Der negativ prädiktive Wert beträgt 0,99.

In die Berechnungen zum Messzeitpunkt drei wurden folgende Messwerte eingeschlossen: alle Multiplate®Variable, Quick, INR, PTT, Fibrinogen, TZ, Hb, Thrombozyten. Es konnten signifikante Klassifizierungen in Bezug auf den postoperativen Bedarf an GFP berechnet werden.

	postOPFFPGruppe	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamt
		0	1	2	
Anzahl	0	27	5	3	35
	1	4	26	1	31
	2	2	1	6	9
%	0	77,1	14,3	8,6	100,0
	1	12,9	83,9	3,2	100,0
	2	22,2	11,1	66,7	100,0
Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Signifikanz			
1 bis 2	0,354	0,004			

Tabelle 65 Prädiktiver Aspekt der Kombination aus Multiplate®-Messwerten mit Gerinnungs- und Basislaborwerten auf den postoperativen GFP-Bedarf zum Messzeitpunkt drei

Die Klassifizierungswahrscheinlichkeit beträgt 78,8 %.

3.11 Auswertung prä-, intra- und postoperativer Einflussfaktoren

Die Auswertung der präoperativ erhobenen Daten in Bezug auf die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten der primären Gerinnung (ASS, Clopidogrel, Tirofiban), kardiale- und stoffwechselbedingte Erkrankungen (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, KHK) sowie deren medikamentöse Therapie (Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Calciumkanalantagonisten, Diuretika, Statine) in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf erfolgte mittels T-Test Analysen. Hierbei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Mittelwerten in den Fallgruppen detektiert werden. An dieser Studie haben keine Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörung teilgenommen.

Mögliche intraoperative Einflussfaktoren auf den postoperativen Transfusionsbedarf wurden ermittelt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der erhobenen präoperativen und intraoperativen Einflussfaktoren in T-Test Analysen und der einfaktoriellen ANOVA in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf.

Postoperativ erfolgte die Bestimmung der Krankenhausliegedauer (in Tagen), der Intensivliegedauer (in Minuten) und des postoperativen Drainagevolumen (in Millilitern). Ein möglicher Zusammenhang mit dem postoperativen Transfusionsbedarfs erfolgte ebenfalls durch T-Test Analysen und der einfaktoriellen ANOVA. Eine Signifikanz von $p < 0,05$ wurde nur in Bezug auf den postoperativen EK-, GFP- und PPSB-Transfusionsbedarfs und dem postoperativen Drainagevolumen festgestellt.

postOP EK Gruppe		Postoperatives Drainagevolumen	
0	Mittelwert	648,50	
	Standardabweichung	426,803	
1	Mittelwert	1561,67	
	Standardabweichung	1372,718	
2	Mittelwert	3983,1	
	Standardabweichung	2030,128	

	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Postoperatives Drainagevolumen	0→1	-913,167	209,770	,000	-1426,16	-400,17
Postoperatives Drainagevolumen	0→2	-3334,63	724,076	,007	-5567,90	-1101,35
Postoperatives Drainagevolumen	1→2	-2421,46	741,669	,034	-4651,59	-191,33

Tabelle 66 Einfluss des postoperativen Drainagevolumens auf den postoperativen EK- Bedarf

Durch die Tanham-T2-Analyse konnte dargestellt werden, dass Patienten, die postoperativ keine EK Transfusionen erhielten, niedrigere Mittelwerte im Drainagevolumen aufwiesen als Patienten mit EK-Transfusionen. Patienten mit einem postoperativen Bedarf von 1-9 EKs hatten einen niedrigeren Mittelwert des Drainagevolumens als Patienten mit zehn und mehr EKs.

postOP GFP Gruppe		Drainagevolumen in ml
0	Mittelwert	1209,05
	Standardabweichung	1283,611
1	Mittelwert	1095,74
	Standardabweichung	747,002
2	Mittelwert	4288,64
	Standardabweichung	1557,411

	Fallgruppe	Mittlere Differenz	Standardfehler	Signifikanz	95%Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Postoperatives Drainagevolumen	0→2	-3079,58	514,815	,000	-4470,56	-1688,60
Postoperatives Drainagevolumen	1→2	-3192,90	486,739	,000	-4550,14	-1835,66

Tabelle 67 Einfluss des postoperativen Drainagevolumens auf den postoperativen GFP- Bedarf

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Patienten ohne postoperativen Bedarf an GFP einen niedrigeren Mittelwert des postoperativen Drainagevolumens aufwiesen als Patienten mit mehr als neun GFP-Transfusionen. Patienten mit einer bis neun GFP Transfusionen hatten ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte des postoperativen Drainagevolumens gegenüber Patienten mit über neun GFP-Transfusionen.

PostOP PPSB Gruppe		Postoperatives Drainagevolumen
Keine Gabe	Mittelwert	1268,16
	Standardabweichung	1319,416
600-5400 IE	Mittelwert	2230,42
	Standardabweichung	1858,434

	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95%Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Postoperatives Drainagevolumen	,028	-962,259	417,671	-1811,836	-112,681

Tabelle 68 Einfluss des postoperativen Drainagevolumens auf den postoperativen PPSB- Bedarf

Mithilfe der T-Tests für unabhängige Stichproben konnte festgestellt werden, dass Patienten, die postoperativ keine PPSB-Applikation erhielten, im Durchschnitt niedrigere Mittelwerte des postoperativen Drainagevolumens hatten, als Patienten mit postoperativem Bedarf an PPSB.

3.12 Einfluss intraoperativ applizierter gerinnungsaktiver Substanzen auf den postoperativen Transfusionsbedarf

Um den Einfluss intraoperativ applizierter Blut- und Gerinnungsfaktoren auf die primäre Gerinnung und den damit verbundenen postoperativen Transfusionsbedarf auszuschließen erfolgte eine neue Einteilung der Patienten in Gruppen. Gruppe A hatte keinen Transfusionsbedarf während der gesamten Studienzeit, Gruppe B sind Patienten die nur bis zum MZP3 eine entsprechende Bluttransfusion erhalten haben, in Gruppe C sind Patienten, die nur postoperativ entweder EKs, GFP oder TKs erhalten haben und in der Gruppe D sind Patienten die über den gesamten Verlauf entsprechende Bluttransfusion erhalten haben. Die Normalverteilung der neuen Gruppen wurde mithilfe des Shapiro-Wilk Tests überprüft. Es erfolgten anschließend t-Test Analysen um einen möglichen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der Patienten ohne erhaltene Bluttransfusionen und Patienten mit ausschließlich nur postoperativen Transfusionen zu detektieren. Die Ergebnisse wurden anschließend verglichen mit den Ergebnissen aus dem Kapitel 3.8.

3.12.1 Intraoperativer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten und der Einfluss auf die primäre Gerinnung

Bis zu dem Messzeitpunkt drei wurden insgesamt 278 EKs von insgesamt 561 transfundiert. Um einen möglichen Einfluss dieser EK-Transfusionen auf die primäre Gerinnung und damit auch den Messergebnissen der Multiplate®-Impedanzaggregometrie zu beurteilen, erfolgte eine Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen. Gruppe A hatte keinen Transfusionsbedarf an EKs während der gesamten Studienzeit, Gruppe B sind Patienten die EKs nur bis zum MZP3 erhalten haben, in Gruppe C sind Patienten, die nur postoperativ EKs erhalten haben und in der Gruppe D sind Patienten die bis zum MZP3 und postoperativ EKs erhalten haben.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine EKs	6	7,3	7,3	7,3
nur bis MZP3 EKs	14	17,1	17,1	24,4
nur postOP EK	11	13,4	13,4	37,8
bis zum MZP3 und postOP	51	62,2	62,2	100,0

Tabelle 69 Bedarf an Erythrozytenkonzentraten zu gegebenen Zeitpunkten

Nur sechs Patienten von 82 erhielten keine EK-Transfusionen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes. 14 Patienten erhielten nur intraoperativ EK-Transfusionen und elf Patienten erhielten ausschließlich postoperativ TK-Transfusionen. Die meisten Patienten (62,2 %) erhielten intraoperativ und postoperativ TK Transfusionen.

Um einen möglichen Einfluss der intraoperativen EK-Transfusionen auf die primäre Gerinnung zu beurteilen erfolgten t-Tests der Mittelwerte der einzelnen Multiplate®-Parameter zu den einzelnen Messzeitpunkten von Patienten ohne EK-Transfusionen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und von Patienten mit ausschließlich postoperativen EK-Bedarf.

Zu keinem der drei Messzeitpunkte konnten signifikante Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Multiplate®-Mittelwerte in Bezug auf den postoperativen EK-Bedarf detektiert werden. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen aus 3.8.1. .

3.12.2 Intraoperativer Bedarf an GFP und der Einfluss auf die primäre Blutgerinnung

Bis zu dem Messzeitpunkt 3 wurden insgesamt 109 GFPs transfundiert von insgesamt 399, um einen möglichen Einfluss dieser GFP-Transfusionen auf die primäre Gerinnung und damit auch den Messergebnissen der Multiplate®-Impedanzaggregometrie zu beurteilen, erfolgte eine Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen. Gruppe A hatte keinen Transfusionsbedarf an GFPs während der gesamten Studienzeit, Gruppe B sind Patienten die GFPs nur bis zum MZP3 erhalten haben, in Gruppe C sind Patienten die nur postoperativ GFPs erhalten haben und in der Gruppe D sind Patienten die bis zum MZP3 und postoperativ GFPs erhalten haben.

Die Häufigkeitenverteilung der Patienten stellte sich folgend dar:

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine GFP	21	25,6	25,6	25,6
GFP erhalten bis MZP 3	16	19,5	19,5	45,1
GFP nur postOP	20	24,4	24,4	69,5
GFP postOP und MZP3	25	30,5	30,5	100,0

Tabelle 70 Bedarf an gefrorenem Frischplasma zu den gegebenen Zeitpunkten

Insgesamt erhielten 21 Patienten keine GFP Präparate während des gesamten intra- und postoperativen Zeitverlaufs. 16 Patienten erhielten GFP nur bis zum MZP3, 20 Patienten erhielten nur postoperativ. 25 Patienten erhielten postoperativ und intraoperativ GFP Präparate.

Zum Messzeitpunkt eins zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Mittelwerten der TRAP AUC Multiplate®- Messwerte.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
MZP1	keine GFP	21	1084,71	130,338	28,442
TRAP AUC	GFP nur postOP	20	908,40	297,171	66,449
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP1 TRAP AUC	,022	176,314	72,281	27,677	324,951

Tabelle 71 Unterschiede der TRAP AUC zum MZP1 bei Patienten ohne GFP Transfusionen und Patienten mit ausschließlich postoperativen GFP Transfusionen

Patienten ohne Bedarf an Erythrozytenkonzentraten zeigten einen signifikant höheren Mittelwert der TRAP AUC zum Messzeitpunkt eins als Patienten, die nur postoperativ EKs erhalten haben. Beide Mittelwerte sind im Referenzbereich der TRAP AUC.

Zum Messzeitpunkt zwei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte.

Zum Messzeitpunkt drei zeigten folgende Messwerte signifikante Unterschiede der Mittelwerte:

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
MZP3 ASPlagg.	keine GFP	21	71,814	48,5415	10,5926
	GFP nur postOP	20	43,695	37,8895	8,4724
MZP3 COL AUC	keine GFP	21	490,48	283,908	61,954
	GFP nur postOP	20	284,40	163,575	36,576
MZP3 COLagg.	keine GFP	21	101,333	58,4339	12,7513
	GFP nur postOP	20	57,530	35,3337	7,9009
MZP3 TRAP AUC	keine GFP	21	601,571	220,1723	48,0455
	GFP nur postOP	20	415,770	280,1241	62,6377
MZP3 TRAPagg.	keine GFP	21	95,871	33,6260	7,3378
	GFP nur postOP	20	64,900	47,4351	10,6068
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP3 ASPlagg.	,046	28,1193	13,6467	,5162	55,7224
MZP3 COL AUC	,007	206,076	72,853	58,717	353,436
MZP3 COLagg.	,006	43,8033	15,1760	13,1071	74,4996
MZP3 TRAP AUC	,023	185,8014	78,4768	27,0672	344,5357
MZP3 TRAPagg.	,020	30,9714	12,7912	5,0988	56,8440

Tabelle 72 Unterschiede der Messwerte zum MZP 3 bei Patienten ohne GFP Transfusionen und ausschließlich nur postoperativen Transfusionen

Zum Messzeitpunkt drei zeigten Patienten ohne postoperativen GFP Bedarf in der ASPlagg., COL AUC, COLagg., TRAP AUC, TRAPagg signifikant höhere Mittelwerte, als Patienten mit postoperativem GFP Bedarf.

Im Vergleich zu dem in Kapitel 3.8.2 aufgeführten Mittelwerten zeigten sich neuauftretene signifikante Unterschiede zum MZP1 in der TRAP AUC und zum MZP 3 in der COLagg.. Zum MZP 2 konnte bei Patienten mit ausgeschlossenen intraoperativen GFP Bedarf keine signifikanten Unterschiede in der TRAP AUC und TRAP agg. detektiert werden, welche im Kapitel 3.8.2 bestehen. Die signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zum MZP3 konnten ebenfalls im Kapitel 3.8.2 aufgezeigt werden.

3.12.3 Intraoperativer Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und der Einfluss auf die primäre Gerinnung

Bis zu dem Messzeitpunkt drei wurden insgesamt 32 TKs transfundiert von insgesamt 145. Um einen möglichen Einfluss dieser TK-Transfusionen auf die primäre Gerinnung und damit auch den Messergebnissen der Multiplate®-Impedanzaggregometrie zu beurteilen, erfolgte eine Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen. Gruppe A hatte keinen Transfusionsbedarf an TKs während der gesamten Studienzeit, Gruppe B sind Patienten die TKs nur bis zum MZP3 erhalten haben, in Gruppe C sind Patienten die nur postoperativ TKs erhalten haben und in der Gruppe D sind Patienten die bis zum MZP3 und postoperativ TKs erhalten haben.

Die Häufigkeitenverteilung der Patienten stellte sich folgend dar:

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
keine TKs	38	46,3	46,3	46,3
TKs nur bis MZP3	6	7,3	7,3	53,7
TKs nur postOP	30	36,6	36,6	90,2
TKs zum MZP3 und postOP	8	9,8	9,8	100,0

Tabelle 73 Bedarf an Tks zu den gegebenen Zeitpunkten

38 Patienten erhielten keine TK- Transfusionen. Nur sechs Patienten erhielten ausschließlich bis zum MZP3 TKs. 30 Patienten erhielten nur postoperativ TKs. Acht Patienten erhielten postoperativ und intraoperativ TKs.

Zum Messzeitpunkt eins zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Multiplate®-Messwerte.

Zum Messzeitpunkt zwei zeigten sich folgende signifikanten Unterschiede der Mittelwerte:

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
MZP2 ASPlagg.	keine TKs	38	80,805	53,2193	8,6333
	TKs nur postOP	30	55,320	39,6988	7,2480
MZP2 TRAP AUC	keine TKs insgesamt	38	835,89	324,694	52,672
	TKs nur postOP	30	678,73	285,651	52,152
MZP2 TRAPagg.	keine TKs insgesamt	38	131,768	55,0497	8,9302
	TKs nur postOP	30	103,217	49,3330	9,0069
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP2 ASPI agg.	,027	25,4853	11,2724	2,9780	47,9925
MZP2 TRAP AUC	,041	157,161	75,260	6,901	307,422
MZP2 TRAPagg.	,030	28,5518	12,8501	2,8957	54,2078

Tab. 74 Unterschiede der Messwerte zum MZP2 bei Patienten ohne TK Transfusionen und Patienten mit ausschließlich postoperativer Applikation von Tks

Patienten ohne Bedarf an TK-Transfusionen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes zeigten signifikant höhere Messwerte in der ASPlagg., TRAP AUC und TRAPagg. zum Messzeitpunkt zwei als Patienten mit postoperativem Bedarf an TK-Transfusionen.

Zum Messzeitpunkt drei zeigen sich folgende signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der einzelnen Gruppen.

		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
MZP3 TRAP AUC	keine TKs	38	553,789	245,7906	39,8725
	TKs nur postOP	30	417,667	218,9701	39,9783
MZP3 TRAPagg.	keine TKs	38	87,755	40,3914	6,5523
	TKs nur postOP	30	65,553	35,3264	6,4497
Multiplate® Messwert	Signifikanz (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
MZP3 TRAP AUC	,020	136,1228	57,2440	21,8314	250,4142
MZP3 TRAPagg.	,020	22,2019	9,3415	3,5510	40,8529

Tab. 75 Unterschiede der Messwerte zum MZP3 bei Patienten ohne TK Transfusionen und Patienten mit ausschließlich postoperativer Transfusion von Tks

Zum Messzeitpunkt drei zeigten Patienten mit Bedarf an postoperativen Thrombozytenkonzentraten signifikant niedrigere Mittelwerte der Messwerte TRAP AUC und TRAPagg.

Im Vergleich zum Kapitel 3.8.3 konnten dieselben signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Messwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten detektiert werden. Einzig die signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der ASPlagg. zum Messzeitpunkt zwei sind neuaufgetretene signifikante Unterschiede, welche im Kapitel 3.8.3 nicht detektiert werden konnten.

3.12.4 Intraoperativer Einfluss von Gerinnungsfaktoren

Zum Intraoperativen Zeitpunkt erfolgte keine Applikation von Fibrinogen, Fibrogammin oder Haemate®.

PPSB wurde einmalig zum MZP1 bei einem Patienten appliziert. Ansonsten erfolgte eine Applikation nur zum postoperativen Zeitpunkt.

4 Besprechung der Ergebnisse im Zusammenhang mit den Angaben in der Literatur

Die Multiplate® Impedanzaggregometrie ermöglicht als standardisiertes Verfahren eine Bestimmung der Thrombozytenfunktion im operativen Umfeld und ist durch ihre einfache Bedienung und Flexibilität als Point of Care- Methode einsetzbar. In dieser Studie wurde untersucht, wie sich die Multiplate®-Messwerte während herzchirurgischer Operationen mit intraoperativem Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine verändern und ob diese Veränderungen im Zusammenhang mit dem postoperativen Transfusionsbedarf und der postoperativen Faktorensubstitution stehen.

Die gemessenen Werte der Multiplate®-Diagnostik geben einen Überblick über die Thrombozytenfunktion. Die stärkste Aussagekraft und klinische Relevanz stellt hierbei die gemessene Aggregation dar. Diese Aggregation spiegeln die Werte ADP AUC, ASPI AUC, COL AUC und TRAP AUC wider. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die gemessenen Aggregationen aller vier Testparameter eine abnehmende Tendenz über die drei Messzeitpunkte aufwiesen. Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Solomon et al. 2010 und Reece et al. 2011. Die Aggregation der Thrombozyten durch die Multiplate®-Analyse zeigt eine hohe Korrelation mit der Lichttransmissionsaggregometrie (Sibbing et al. 2008), die als Goldstandard für die Beurteilung der Plättchenfunktion gilt (Mani et al. 2010).

Zum Messzeitpunkt eins, der klinisch dem Anfang der anästhesiologischen Einleitung entspricht, befanden sich die Messwerte aller vier Testparameter im Durchschnitt innerhalb der von der Firma Verum Diagnostica GmbH vorgegebenen Normwerte. Der intraoperative Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine führt zu einer multifaktoriellen Gerinnungsmodulation. Aufgrund von Fremdkörperoberflächenkontakt, Hypothermie, Hämodilution und Immunmodulation kommt es zu einer Thrombozytendysfunktion und Alteration der Thrombozytenzahl (Gemmell et al. 1995; Boldt et al. 1996; Lumadue et al. 1996; Muriithi et al. 2000). Entsprechend sind die Messwerte zum Messzeitpunkt zwei, während der Öffnung der Aortenklammer unter HLM-Anschluss, und zum Messzeitpunkt drei, nach Protamingabe kurz nach dem Abgang von der HLM, vermindert und erreichen nicht mehr die angegebenen Normwertbereiche.

Im Allgemeinen erfolgt im präoperativen Krankenhaussetting die Kontrolle der Thrombozytenzahl, die Bestimmung der aPTT, des Quick-Wertes und des Fibrinogens. Anhand dieser Laborparameter kann eine Aussage über eventuell bestehende Thrombozytopenien oder -zytosen sowie Störungen der plasmatischen Gerinnung detektiert werden. Die Bestimmung dieser Blutwerte erfolgte auch gemäß dem klinischen Standard bei den in dieser Beobachtungsstudie erfassten Patienten im

intraoperativen und postoperativen Verlauf und diente als Richtlinie für eine eventuelle Faktoren- oder Blutplättchensubstitution.

Die Thrombozytenzahl präoperativ und zu Messzeitpunkt eins zeigte sich normwertig. Zu Messzeitpunkt drei wurde der niedrigste Wert gemessen. Die Werte auf der Intensivstation waren immer noch unterhalb der Normwertgrenze, zeigten aber eine aufsteigende Tendenz im Vergleich zum Messzeitpunkt drei. Diese Beobachtungen konnten ebenfalls bei Reece et al. 2011 und Solomon et al. 2010 festgestellt werden. Ursächlich für diese Abnahme der Thrombozytenzahl sind unter anderem die durch den Anschluss an die EKZ entstehenden physiologischen Veränderungen. Boldt et al. 1996 konnten darstellen, dass die während des HLM-Anschluss herrschende Hypothermie zu einer Thrombozytopenie führt. Zusätzlich kommt es durch die effektive Heparinisierung während des Anschlusses an die HLM zu einer Thrombozytopenie aufgrund einer verstärkten Thrombozytenaktivierung und -aggregation (Schwartz et al. 1985). Die anschließende Applikation von Protamin zur Neutralisation des Heparins führt nachweislich ebenfalls zu einer Thrombozytopenie (Kirklin et al. 1986). Die Hämodilution zur Erhaltung der rheologischen Funktion des Blutes führt ferner zu einer Abnahme der Thrombozytenzahl (Muriithi et al. 2000).

Die PTT als Zeichen der endogenen plasmatischen Gerinnung zeigt sich im Mittel in dieser Studie nur zum Messzeitpunkt eins als normwertig. Präoperativ- zum Messzeitpunkt drei und postoperativ- sind die gemessenen Werte der PTT verlängert. Als Ursache einer verlängerten PTT in Assoziation mit Blutungen kann ein Mangel der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, Faktor V, Faktor X, Faktor VIII, Faktor IX oder Faktor XI zugrunde liegen. Eine Einnahme von Vitamin K- Antagonisten, oralen Antikoagulanzen oder β -Lactam-Antibiotika sowie die spezifische Inhibition durch unfraktionierte Heparine kann ebenso eine Verlängerung bewirken (Bruhn et al. 2011). Die nachhaltige Wirkung des Heparins auf die endogene Gerinnung ist eine mögliche Ursache für die verlängerte PTT zum Messzeitpunkt drei und der gemessenen postoperativen Werte auf Intensivstation. Der Normwertebereich der PTT wurde in den Medizinischen Laboratorien Düsseldorf mit 26-36s angegeben. Die zum präoperativen Zeitpunkt gemessenen Werte liegen im Durchschnitt mit nur 9 % über dieser Grenze. Als Ursache hierfür ist eine präoperative Heparintherapie bei einzelnen Patienten zu diskutieren. Die Blutabnahme präoperativ wurde nicht standardisiert in diesem Studienmodell durchgeführt. Bei Patienten mit einer längeren präoperativen Liegedauer wurde eventuell unter Heparintherapie die Blutabnahme getätigt. Ein Einzelfaktorennachweis bei Patienten mit präoperativer PTT-Verlängerung wurde aufgrund einer blanden Blutungsanamnese nicht durchgeführt.

Der Quick-Wert (Thromboplastinzeit) als Marker der exogenen Gerinnung dient zur Bestimmung der Vitamin K- abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktoren II, IX, VII, X) mit Abklärung einer eventuellen

Vitamin K- Synthese-Störung in der Leber. Die Überwachung einer effektiven Vitamin K- Antagonisierung erfolgt aktuell nicht mehr über den Quick-Wert, hierfür dient der INR-Wert als einheitliches Bewertungskriterium (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2012). Eine Einschätzung des Blutungsereignisses ist durch die alleinige Bestimmung des Quick- Wertes nicht möglich, zur genaueren Differenzierung wird die PTT herangezogen.

Der Quick-Wert kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Eine Abnahme der Blutprobe mit zu langer Stauungszeit oder fehlerhafter Venenpunktion können zu einer vorzeitigen Aktivierung der Gerinnung führen. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Proben nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur (17-19°C) gelagert werden sollten. Mögliche weitere Einflusskriterien sind die Einnahme von Antibiotika (Penicilline), die zu einer Verlängerung der Gerinnungszeit führen können. Heparin kann ebenfalls zu einer Verlängerung der Thromboplastinzeit führen (Bruhn et al. 2011).

Der Normbereich des Quickwertes wurde von den Medizinischen Laboratorien der Universitätsklinik Düsseldorf angegeben mit 70-130%. Dieser Normbereich wurde zu allen Messzeitpunkten erreicht, außer zum Messzeitpunkt drei. Hier zeigte sich ein erniedrigter Quick-Wert, im Mittel um 54%. Ursächlich hierfür ist die intraoperative Hämodilution anzusehen.

Zur Ergänzung der Basisgerinnungsdiagnostik gehört der Fibrinogengehalt des Blutes. Im präoperativen Setting wird eine Hypofibrinogenämie, Afibrinogenämie und Dysfibrinogenämie detektiert. Zum präoperativen Messzeitpunkt konnte ein eventueller Fibrinogenmangel zum Beispiel im Rahmen einer angeborenen oder erworbenen Synthesestörung ausgeschlossen werden. Der Normwertebereich des Fibrinogens wurde von den Medizinischen Laboratorien der Universitätsklinik Düsseldorf angegeben mit 150-350 mg/dl. Außer zum Messzeitpunkt drei befanden sich die gemessenen Fibrinogenkonzentrationen im Durchschnitt über der Normwertgrenze. Mögliche Ursachen hierfür sind, dass Fibrinogen ein Akut-Phase-Protein ist und bei inflammatorischen Prozessen und Interleukin-Behandlung oder Glukokortikoidbehandlung erhöht sein kann (Pötzsch und Madlener 2010). Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung höhere Fibrinogenkonzentrationen aufweisen als Patienten ohne Herzerkrankung. Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen den klassischen Risikofaktoren einer koronaren Herzerkrankung und Fibrinogen (Stec et al. 2000). Im Rahmen eines akuten Blutungsnotfalls entsteht durch die kompensatorische Volumensubstitution eine Dilutionskoagulopathie. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentration an Fibrinogen (Faktor I) im Blut als erstes sinkt (<1g/l) (Hiippala et al. 1995). Zum Messzeitpunkt drei konnten die niedrigsten Werte für Fibrinogen gemessen werden als Ausdruck des kritischen Zeitpunkts während der Operation mit Abgang von der EKZ und einem erhöhten Blutungsrisiko. Der durchschnittliche Fibrinogengehalt zum Messzeitpunkt drei zeigte sich normwertig.

Zur Steuerung der Heparindosierung im Rahmen der effektiven Antikoagulation während der EKZ und zur Einschätzung der Protamindosierung erfolgt die Erfassung der ACT (Activated Clotting Time). Diese gibt Auskunft über die aktuelle Gerinnungsaktivität und wird direkt am Patientenbett beziehungsweise im Operationssaal durchgeführt. Der Normwertebereich unter physiologischen Bedingungen liegt zwischen 120-140s. Die Messwerte zu den Messzeitpunkten eins und drei erfüllen diese Kriterien. Zum Messzeitpunkt zwei ist der Patient effektiv heparinisiert, der gewünschte Wert unter diesen Bedingungen liegt bei 400-600s. Dieser konnte im Durchschnitt erreicht werden. Eine Limitation der ACT besteht darin, dass nur eine Aussage über den aktuellen Gerinnungsstatus im Vollblut des Patienten gemacht werden kann. Eine Aussage über die aktuelle Heparinkonzentration kann nicht erfolgen. Heparin wird interindividuell verstoffwechselt, so dass einige Patienten schon nach der initialen Bolusinjektion eine ACT von über 400 Sekunden erreichen und andere Patienten eine Nachinjektion und repetitive ACT-Messungen benötigen, bis die Ziel-ACT erreicht ist. Faktoren, die zusätzlich zu einer Verlängerung der ACT führen, sind Hämodilution, Hypothermie, Thrombozytopenie ($<30/nl$) und die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Ammar et al. 1997; Ammar et al. 1996; Despotis et al. 1994). Eine Gefahr besteht darin, dass die ACT sich im gewünschten Zielbereich befindet, obwohl die Heparinkonzentration sinkt und mögliche Gerinnungsprozesse aktiviert werden mit konsekutivem Verlust von Gerinnungsfaktoren. Im Gegensatz dazu konnte festgestellt werden, dass der chirurgische Stress eine Verkürzung der ACT verursachen kann (Gravlee et al. 1990).

Die Thrombinzeit und die INR wurden ebenfalls zu den einzelnen Messzeitpunkten erfasst, beide Werte zeigten sich zu allen Messzeitpunkten normwertig und konnten keine prädiktive Aussage zum postoperativen Transfusionsbedarf treffen.

Im Rahmen des Monitorings erfolgte die kontinuierliche Überwachung des Serumkalziumspiegels, des pH-Wertes, sowie des Base Excess. Die Bestimmung der jeweiligen Parameter erfolgte über eine arterielle Blutgasanalyse. Der Kalziumspiegel und der pH-Wert zeigten sich zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Der Base Excess zeigte zu den Messzeitpunkten zwei und drei im Mittel eine leichtgradige Basenabweichung auf $-3mmol/l$. Diese geringe Abweichung bedarf intraoperativ keiner Korrektur (Larsen 2012).

Der Hämoglobingehalt der Patienten zeigte zum präoperativen Zeitpunkt im Mittel seinen höchsten Wert. Die Normwerte der Laboratorien der Universitätsklinik Düsseldorf liegen bei Männern zwischen $14,0-17,5 g/dl$ und bei Frauen zwischen $12,0-16,0 g/dl$. Dieser Normwertebereich konnte nur von dem weiblichen Kollektiv zum präoperativen Zeitpunkt erreicht werden. Die Männer unterschritten die untere Normwertgrenze um $1,46 \%$ zu diesem Zeitpunkt. Eine Anämiediagnostik erfolgte im präoperativen Setting nicht. Der Hämoglobingehalt des Blutes zeigte bei beiden

Geschlechtern die niedrigste Konzentration zum Messzeitpunkt drei. Hierbei unterschritten die Frauen die untere Normwertgrenze um 25,25% und die Männer ihre untere Normwertgrenze um 33,33%. Ursächlich hierfür ist die Verminderung des Plasmavolumens durch Hämodilution unter EKZ sowie die Schädigung der Erythrozyten unter der EKZ (Kameneva et al. 1999). Der erhöhte Blutverlust während einer Operation unter Anschluss einer EKZ ist ebenfalls mit zu berücksichtigen (Herbertson 2004). In dieser Studie erfolgte kein Nachweis von freiem Hämoglobin zum Nachweis einer Hämolyse.

In den Leitlinien der Bundesärztekammer von 2008 wird der Hämatokritwert als Maß für die Erythrozytensubstitution herangezogen. Bei massiver akuter Blutung sollte eine Substitution bei einem Hämatokritwert unter 30% durchgeführt werden (Bundesärztekammer 2008). Der Normbereich des Hämatokritwertes liegt für Männer zwischen 42% und 50%, und bei Frauen zwischen 37% und 45 %. Dieser Normwertebereich konnte nur von den Frauen zum präoperativen Zeitpunkt erreicht werden. Die Männer unterschritten ihre untere Normwertebereichsgrenze zum präoperativen Zeitpunkt nur knapp. Die niedrigste Konzentration ist in bei beiden Geschlechtern zum Messzeitpunkt drei gemessen worden, äquivalent zur niedrigsten Hämoglobinkonzentration der Patienten. Bei Patienten mit akuter Blutung und Hypovolämie ist zu berücksichtigen, dass der Hämatokritwert erhöht sein kann, obwohl das Erythrozytenvolumen erniedrigt ist (Valeri et al. 2006). Aufgrund dessen sind zusätzliche Parameter zur Ermittlung der Transfusionspflichtigkeit heranzuziehen: „Bei aktiver Blutung und Zeichen einer Hypoxie sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion von Erythrozyten lebenserhaltend. In diesen Situationen erfolgt die Entscheidung zur Erythrozytentransfusion auf der Basis von hämodynamischen Parametern und Symptomen der Anämie sowie unter Berücksichtigung des stattgehabten und noch zu erwartenden Blutverlustes“ (Bundesärztekammer 2008).

In dieser Studie wurden am häufigsten Erythrozytenkonzentrate (insgesamt 561) transfundiert. Davon wurden mit 50,4 % am meisten zum postoperativen Messzeitpunkt appliziert, gefolgt von Messzeitpunkt zwei mit 32,8 %. Nur sechs der insgesamt 82 Patienten erhielten keine EK-Transfusionen. An zweiter Stelle wurden, mit insgesamt 399 Konserven, GFPs transfundiert. 72,7 % dieser Transfusionen erfolgten zum postoperativen Zeitpunkt und 23,6 % zum Messzeitpunkt drei. 21 der 82 Probanden erhielten keine GFP Transfusion. Insgesamt erfolgten 145 TK Transfusionen, von denen 77,9 % zum postoperativen Messzeitpunkt appliziert wurden und 22,1 % zum Messzeitpunkt drei. 38 Patienten erhielten keine TK Transfusionen. Insgesamt wurden 206 g Fibrinogen, 5000 IE Fibrogammin und 3000 IE Haemate[®] verabreicht, die Applikation erfolgte ausschließlich zum postoperativen Zeitpunkt. PPSB wurde bei einem Patienten zum MZP1 appliziert, da dieser noch

effektiv marcumarisiert war, sonst ausschließlich zum postoperativen Zeitpunkt mit insgesamt 59100 IE.

Die häufigsten Transfusionen von Blut- und Gerinnungsfaktoren erfolgte dementsprechend postoperativ. Aufgrund dessen ist das Augenmerk in dieser Studie auf den postoperativen Blut- und Transfusionsbedarf in Bezug auf die Messwerte der Multiplate®-Impedanzaggregometrie gelegt wurden.

Mit Hilfe der Multiplate® Diagnostik ist eine schnelle Aussage über die aktuelle Thrombozytenfunktion im perioperativen Setting möglich und damit kann es die Evaluierung einer eventuellen Transfusionspflichtigkeit unterstützen. Klinische Relevanz der erhobenen Messdaten liegt vor allem in der gemessenen Area Under The Curve (AUC) des jeweiligen Testverfahrens zur Einschätzung der Thrombozytenaggregation. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die gemessenen Aggregationen aller vier Testparameter eine abnehmende Tendenz über die drei Messzeitpunkte aufweisen. Ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen den einzelnen Messzeitpunkten der einzelnen Testparameter gab, wurde mit Hilfe des statistischen Verfahrens der Korrelation berechnet. Aufgrund der intervallskalierten Achse der Messparameter erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Es zeigte sich eine schwache positive Korrelation mit hoher Signifikanz ($p < 0,01$) zu allen Messzeitpunkten und Testparametern. Eine Ausnahme hier stellten die Messparameter ADP AUC und TRAP AUC zwischen den Messzeitpunkten eins und drei dar, mit einer starken positiven Korrelation und hohen Signifikanz. Eine positive Korrelation besagt, dass hohe Werte der ersten Variable (z.B. ADP AUC zum Messzeitpunkt eins) mit hohen Werten der zweiten Variable (z.B. ADP AUC zum Messzeitpunkt zwei) einhergehen und umgekehrt. Damit ist davon auszugehen, dass Patienten mit niedrigen präoperativen Thrombozytenaggregationswerten auch postoperativ erniedrigte Werte aufweisen werden und bei einer eventuellen akuten Blutungssituation eine Thrombozytentransfusion zu erwägen ist.

In der Varianzanalyse (T-Test bei unabhängigen Stichproben) zum Vergleich der Mittelwerte zeigte sich für die postoperative Thrombozytentransfusion, dass die Patienten nur zum Messzeitpunkt zwei und drei signifikante Unterschiede in den Mittelwerten für TRAP AUC zeigten. Patienten ohne Transfusionsbedarf zeigten zu den Messzeitpunkten zwei und drei für die TRAP AUC höhere Aggregationswerte als Patienten mit Thrombozytentransfusionsbedarf. Die Normwertbereiche wurden von keiner der beiden Gruppen zu den Messzeitpunkten zwei oder drei erreicht. In der Literatur zeigen sich Hinweise, dass Patienten mit niedriger präoperativer ADP AUC und COL AUC mehr Thrombozytenkonzentrate erhalten haben (Solomon et al. 2010). Unterstützend zu meinen Untersuchungen konnte in anderen Studien festgestellt werden, dass der TRAP AUC Wert bei

Patienten mit erhöhtem Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei erniedrigt ist (Reece et al. 2011).

Die Patienten wurden in Bezug auf den postoperativen GFP- und EK-Transfusionsbedarf in drei Fallgruppen eingeteilt. Zum Vergleich der Mittelwerte einer Variablen in mehr als zwei Fallgruppen wurde die Berechnung mit Hilfe der einfaktoriellen ANOVA durchgeführt, der Mehrfachvergleichstest wurde mithilfe des Tamhane-T2 Verfahrens berechnet. Für den EK-Transfusionsbedarf konnten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Fallgruppen berechnet werden. Dieses ist übereinstimmend mit anderen Studien, bei denen ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombozytenaggregation und dem Erythrozytenbedarf dargestellt werden konnte (Solomon et al. 2010; Reece et al. 2011). Bei Patienten mit Bedarf an postoperativen GFP-Transfusionen zeigten sich signifikante Unterschiede der TRAP AUC zu den Messzeitpunkten zwei und drei, sowie zum Messzeitpunkt zwei bei der COL AUC. Patienten ohne GFP-Bedarf zeigten eine höhere Aggregation in der TRAP AUC zum Messzeitpunkt zwei gegenüber Patienten mit über neun Transfusionen von GFP, der Abfall der gemessenen Aggregation beträgt 41%. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppe null und eins (eine-neun GFP Transfusionen) bestand nicht. Somit liegt die Aussagekapazität der TRAP AUC zum Messzeitpunkt zwei darin, zu unterscheiden, ob Patienten überhaupt GFPs benötigen oder, ob es zu einer Massentransfusion von GFP kommen kann.

Zum Messzeitpunkt drei stellte sich ein signifikanter Unterschied der TRAP AUC und COL AUC in den einzelnen Fallgruppen dar. Die TRAP AUC zeigte hier niedrigere Aggregationswerte für Patienten mit GFP-Transfusionsbedarf als für Patienten ohne GFP-Transfusionsbedarf. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Fallgruppe null und der Fallgruppe eins (eine bis neun GFP- Transfusionen) und der Fallgruppe null und zwei (mehr als neun Transfusionen) des GFP Bedarfs. Die Mittelwerte für die TRAP AUC sind bei Patienten der Fallgruppe eins und zwei zum Messzeitpunkt drei fast identisch, sodass geschlussfolgert werden kann, dass Patienten mit niedriger TRAP AUC zu Messzeitpunkt drei einen höheren Gesamttransfusionsbedarf an GFP haben. Eine klinische Differenzierung der Menge an benötigtem GFP ist aber nicht möglich.

Die COL AUC zum Messzeitpunkt drei zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen den Patienten ohne GFP-Bedarf und Patienten mit einer bis neun GFP-Transfusionen. Die errechneten Mittelwerte zum dem Messzeitpunkt drei der Fallgruppe eins und zwei weisen auf, dass Patienten mit einer Massentransfusion an GFP einen geringfügig besseren Mittelwert für TRAP AUC und COL AUC erreichen als Patienten mit einer bis neun Transfusionen. Ursächlich hierfür könnte sein, dass die Patienten zu diesem Messzeitpunkt im Rahmen einer akuten Blutungssituation schon Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate erhalten haben und damit die Aggregationseigenschaften angehoben wurden. In der Literatur findet sich in der Studie von Reece et

al 2011 und Solomon et al 2010 kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenaggregation und dem GFP- Bedarf.

In Bezug auf den Bedarf an PPSB zeigten sich signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der TRAP AUC zu allen drei Messzeitpunkten zwischen der Patientengruppe null (kein PPSB) und der Fallgruppe 1 (600IE-5400 IE PPSB). Zusätzlich konnte zum Messzeitpunkt drei ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf die COL AUC gezeigt werden. Patienten ohne postoperativen Bedarf an PPSB zeigten im Durchschnitt höhere Mittelwerte als Patienten mit PPSB-Transfusionen. PPSB ist ein Medikament, welches als wichtigste Bestandteile die Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X beinhaltet. Diese Gerinnungsfaktoren stellen den Kern der sekundären Blutgerinnung dar. Leider ist die klinische Wirksamkeit in Akutsituationen in der Literatur nicht belegt. Die Dosierungsempfehlung beruht auf langjähriger klinischer Erfahrung. Als Faustregel besteht die Formel:

$$\text{Initialdosis (E)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktorenanstieg (\%)}$$

Hohe Initialdosen von 40 E/kg KG sind bei akuten schweren Blutungen indiziert. Die Erhaltungsdosis beträgt gegebenenfalls die Hälfte der Initialdosis (Bundesärztekammer 2008). In der aktuellen Studienlage findet sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang der Multiplate® Diagnostik und dem perioperativen PPSB-Bedarf.

In Bezug auf die Fibrinogengabe postoperativ konnte gezeigt werden, dass Patienten zum Messzeitpunkt eins signifikante Unterschiede der ADP AUC aufwiesen zwischen der Fallgruppe null (kein Fibrinogenbedarf) und der Fallgruppe zwei (>4 g Fibrinogen), sowie zum Messzeitpunkt zwei zwischen den Fallgruppen null und eins (2-4 g Fibrinogen) in der ASPI AUC und zum Messzeitpunkt drei zwischen den Fallgruppen null und zwei der ADP AUC, COL AUC und TRAP AUC. Die Fibrinogenapplikation führt zu einer Verfestigung des Fibrin- und Thrombozytenpfropfes und damit zu einer Stabilisierung der Hämostase. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit Fibrinogenapplikation im Rahmen einer Bypass Operation mit Blutungsereignis weniger Bluttransfusionen benötigten als Patienten ohne Fibrinogengabe (Solomon et al. 2012). Unterstützend zu den Ergebnissen dieser Studie mit dem deutlichen Zusammenhang einer verminderten Thrombozytenfunktion und dem Fibrinogenbedarf bei Patienten in einer akuten Blutungssituation (Bedarf von > 4g Fibrinogen) sollte die Thrombelastografie heran gezogen werden zur genauen Evaluation der Fibrinogencloteigenschaften (Solomon et al. 2012).

Im Rahmen von kardiovaskulären Operationen ist es möglich, dass es zu einem Verlust des Faktors XIII (Fibrogammin) kommen kann (Gödje et al. 2006). Faktor XIII induziert eine Quervernetzung der

Fibrinmonomere und schafft dadurch die Stabilität des Fibringerinnsels. Der Grenzwert für den Faktor XIII im Plasma ist schwierig zu definieren. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine Substitution von Faktor XIII bei erworbenem Mangel zu einer Verminderung des postoperativen Blutproduktebedarfs und des postoperativen Drainagevolumens führt (Gödje et al. 2006). Die Dosierungsempfehlung der Bundesärztekammer von 2008 bei erworbenem Mangel an Faktor lautet: „bei Blutungen täglich mindestens 15–20 E/kg KG bis zur Normalisierung der FXIII-Spiegel beziehungsweise bis zum Blutungsstillstand“ (Bundesärztekammer 2008, S. 98). Im Rahmen dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede in den Mittelwerten der TRAP AUC zum Messzeitpunkt zwei und der TRAP AUC und der COL AUC zum Messzeitpunkt 3 zwischen den Patienten mit Bedarf an Fibrogammin und den Patienten ohne Bedarf. Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten in Fallgruppe eins (>1250IE Faktor XIII) nur vier beträgt, ist die Aussagekraft dieser statistischen Auswertung sehr stark, da trotz der kleinen Anzahl der Fallgruppe eins ein großer Unterschied der Mittelwerte zur Fallgruppe null bestand. Die Signifikanz der Unterschiede ist sehr hoch ($p < 0,005$). Die erniedrigten Werte könnten die Instabilität der Thrombozytenfibrinogenbrücken darstellen und dadurch zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen.

Im Rahmen dieser Studie haben drei Patienten eine kombinierte Gabe von Faktor VIII und von-Willebrandt-Faktor (Haemate®) erhalten. Als Indikation zur Substitution ist ein erworbener Mangel dieser Faktoren in akuten Blutungssituationen und bei großen Wundflächen in Erwägung gezogen worden. Der aktivierte Faktor VIII führt in Kombination mit dem Faktor IXa zu einer Aktivierung des Faktors X. Dieser führt dann zu einer Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Der von-Willebrandt-Faktor führt zu einer Adhäsion der Thrombozyten mit der subendothelialen Matrix. Er ist an der Plättchenaggregation beteiligt und führt im Komplex gebunden mit dem Faktor VIII zu einer Verlängerung der Halbwertszeit. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede in den Mittelwerten der ADP AUC, ASPI AUC, COL AUC und TRAP AUC dargestellt werden in Bezug auf den postoperativen Bedarf an Haemate®.

Um mögliche Einflüsse intraoperativer Bluttransfusionen auszuschließen erfolgte eine T-Test Analyse um einen möglichen signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der Patienten ohne erhaltene Bluttransfusionen und Patienten mit ausschließlich nur postoperativen Transfusionen zu detektieren. Diese Ergebnisse zeigen im Vergleich zu den Untersuchungen, in denen mögliche intraoperative Transfusionen nicht einzeln berücksichtigt wurden, keine signifikanten Unterschiede in den Bedarf an postoperativen EK-Konzentraten. In Bezug auf den GFP- Bedarf zeigten sich die zuvor ebenfalls detektierten signifikanten Unterschiede der COL AUC und TRAP AUC zum Messzeitpunkt drei. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied der TRAP AUC zum MZP2 detektiert werden. Jedoch zeigten

sich neue signifikante Unterschiede bei der TRAP AUC zum MZP1. Die klinische Relevanz ist jedoch fraglich, da sich in beiden Gruppen (ohne GFP-Bedarf und nur postoperativer GFP-Bedarf), zum MZP1 die TRAP AUC im Referenzbereich befindet. In Bezug auf den postoperativen TK Bedarf zeigten sich in den Berechnungen ohne Patienten mit intraoperativen TK-Transfusionen ebenfalls zum MZP1 keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Messparameter, idem zu den Berechnungen mit intraoperativer TK-Transfusion. Die TRAP AUC zum MZP2 und MZP3 zeigte sich mit fast gleicher Signifikanz in den Unterschieden der Mittelwerten bei Patienten Gruppe D und Patienten der Gruppe C.

Zur weiteren Analyse der Aussagekraft der Multiplate®-Ergebnisse in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf erfolgte eine Auswertung der Standardlaborwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten. Zum Messzeitpunkt eins zeigte sich, dass Patienten mit einer erhöhten PTT (im Durchschnitt 39s) einen größeren Bedarf an Haemate® zeigten als Patienten mit normwertigen PTT-Messwerten. Allerdings ist die Signifikanz der Unterschiede der Mittelwerte bei $p=0,049$ nicht sehr hoch. Die Applikation von Haemate® postoperativ erfolgte nach klinischen Kriterien (akute Blutung, normwertiger Quick, erhöhte PTT, erniedrigte Thrombozytenzahl). Ein präoperativer Ausschluss eines von-Willebrandt-Syndroms erfolgte nicht. Insgesamt erhielten nur drei Patienten eine Substitution mit Haemate® postoperativ. Zum Messzeitpunkt zwei zeigte sich ebenfalls ein Unterschied in dem Mittelwert für den Base Excess bei Patienten mit Haemate® -Substitution. Patienten ohne Substitution zeigten einen um 1,5 IE höheren Wert des Base Excess (im Mittel -3,1 IE). Diese geringe Abweichung Bedarf intraoperativ keiner Korrektur (Larsen 2012). Zusätzlich ist ein Unterschied zum Messzeitpunkt zwei bezüglich der PTT und dem PPSB-Transfusionsbedarf dargestellt wurden. Patienten ohne postoperativen PPSB-Verbrauch zeigten zum Messzeitpunkt zwei normwertige Werte der PTT im Vergleich zu Patienten mit PPSB Bedarf (PTT verlängert auf 39s).

Zum Messzeitpunkt drei zeigten die Patienten mit postoperativem Bedarf an Erythrozytenkonzentraten, PPSB und Fibrogammin signifikante Unterschiede in der gemessenen ACT. In allen Fallgruppen zeigte sich bei Patienten mit Bedarf an den oben genannten Substanzen eine höhere ACT im Vergleich zur Fallgruppe null ohne Bedarf. Jedoch ist hier zu beachten, dass die gemessenen ACT-Werte von allen Fallgruppen im Normbereich lagen und damit keine klinischen Auffälligkeiten bestanden.

Patienten mit postoperativem Bedarf an GFP und Fibrinogen zeigten erniedrigte Kalziumwerte zum Messzeitpunkt drei im Vergleich zu Patienten ohne GFP oder Fibrinogenbedarf. Kalzium stellt eines der zentralen Elektrolyte in der Gerinnungsaktivierung und –stabilisierung dar. Eine Hypokalzämie

kann zu einer Störung der Gerinnungsfunktion führen und sollte sofort substituiert werden. Als Ursache der Hypokalzämie kann der akute Blutverlust, eine bestehende Hypothermie, eine verminderte Leberperfusion oder eine eventuell bestehende Hyperventilation gesehen werden (Heindl und Spannagl 2008).

Patienten mit erhöhtem Bedarf an Fibrogammin und GFP zeigten zum Messzeitpunkt drei eine signifikante Erniedrigung der Thrombozytenanzahl. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl und der benötigten TK-Transfusionen bestand zu keinem Zeitpunkt. Dieses bestätigten auch andere Studien. (Reece et al. 2011; Solomon et al. 2010)

Im Rahmen dieser Studie sollte nicht nur der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Bedarf an Bluttransfusionen und Gerinnungspräparaten dargestellt werden, sondern auch eine Aussage über den prädiktiven Charakter der Messparameter erstellt werden. Die Diskriminanzanalyse erfolgte mit allen Multiplate®-Werten zu den jeweiligen Messzeitpunkten als unabhängige Variable. Es wurde untersucht, ob anhand dieser Werte eine Gruppenzugehörigkeit des Patienten in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf korrekt vorhergesagt werden kann. Es wurden nur Ergebnisse mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ gewertet. In der statistischen Auswertung wurde die Güte der Klassifizierung durch Wilk's Lambda bewertet. Mit den Messwerten zum Messzeitpunkt eins konnten keine signifikanten Gruppenzugehörigkeiten bestimmt werden. Zum Messzeitpunkt zwei konnte eine Aussage zur Gruppenzugehörigkeit des postoperativen GFP-Bedarfs geäußert werden. Mit 64,4% kann man eine Klassifizierung der Patienten in hohen GFP und keinen GFP- Bedarf postoperativ errechnen und somit die postoperative Versorgung des Patienten bahnen. Ein ähnlicher Zusammenhang kann in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden. Zusätzlich kann anhand der Messwerte vom Messzeitpunkt zwei eine prädiktive Aussage bezüglich des postoperativen Fibrogamminbedarfs der Patienten erfolgen. Die Gruppenzugehörigkeit kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 96,3% berechnet werden und ist damit sehr genau. Eine Fibrogamminapplikation führt zu einer Stabilisierung des Fibrinclots. Zur genaueren Differenzierung der Cloteigenschaft kann die Thrombelastografie herangezogen werden. Ebenfalls können die Multiplate®-Messwerte vom Messzeitpunkt zwei eine signifikante Aussage über den postoperativen Transfusionsbedarf an Heamate© vorhersagen. Anhand der Diskriminanzanalyse kann eine Gruppenzugehörigkeit mit 97,6%-iger Wahrscheinlichkeit berechnet werden, ob eine Transfusion nötig sein wird oder nicht.

Mit den Messwerten zum Messzeitpunkt drei kann äquivalent der Messwerte zum Messzeitpunkt zwei eine Gruppenzugehörigkeit bezüglich des postoperativen GFP-Bedarfs berechnet werden. Mit

einer Wahrscheinlichkeit von 63,4% kann die Gruppenzugehörigkeit (keine Transfusion, 1-9, >9) berechnet werden.

Die Diskriminanzanalysen wurden ebenfalls mit den Standardlaborwerten zum diesem Zeitpunkt durchgeführt (Quick, INR, PTT, TZ, Fibrinogen, Hb, Thrombozyten). Eine Gruppenzugehörigkeit in den postoperativen GFP-Bedarf konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 65,1% zu Messzeitpunkt eins und zum Messzeitpunkt drei mit 58,1% berechnet werden. Die Daten unterstützen den Nutzen der Multiplate®-Analyse zur Optimierung der Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Eingriffen. Somit kann prä- und intraoperativ die postoperative intensivmedizinische Behandlung verbessert werden. Zum Untersuchungszeitpunkt wurden in der Literatur noch keine vergleichbaren Aussagen zu dem prädiktiven Aspekt der Multiplate®-Analysen aufgestellt.

Dieser prädiktive Aspekt der Messwerte wurde auch für die erhobenen Parameter gemeinsam (Multiplate und Laborparameter) bestimmt. Hierbei konnte eine Gruppenzugehörigkeit bezüglich der Werte zum Messzeitpunkt eins mit dem postoperativen PPSB Bedarf mit 79%, zum Messzeitpunkt zwei mit dem postoperativen Fibrogamminbedarf mit 93,5% und dem postoperativen Haematebedarf mit 97,4% berechnet werden. Mit den Messwerten zu Messzeitpunkt drei kann eine Aussage über die Gruppenzugehörigkeit zum postoperativen GFP-Bedarf getroffen werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 79%. Im klinischen Alltag ist diese Berechnung aufgrund der Komplexität der Messwerte kritisch im perioperativen Setting zu werten.

Es zeigte sich kein Zusammenhang in Bezug auf den postoperativen Transfusionsbedarf und die gerinnungshemmenden Medikamente der Patienten. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass in dieser Studie nur elektive Operationen aufgenommen wurden und die Pausierung der Medikamente vor dem chirurgischen Eingriff erfolgte. Für die stoffwechselbedingten Erkrankungen und deren medikamentöse Therapien zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem postoperativen Transfusionsbedarf. In dieser Studie erfolgte nur eine allgemeine statistische Erhebung der Vorerkrankungen. Eine genauere Differenzierung der Erkrankung in Untergruppen und Schweregrade erfolgte nicht; die medikamentöse Therapie wurde nur in zwei Fallgruppen (Einnahme ja/nein) dokumentiert. Eine Aussage über die genaue Dosierung, Kombinationstherapie oder Dauer der Medikation erfolgte nicht. Damit ist die Aussagekraft sehr gering, da interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik der Medikamente nicht berücksichtigt werden können.

Die zusätzlich in dieser Studie erhobenen Werte (Aortenklemmzeit, Kardioplegie, tiefste rektale Temperatur) wiesen in der statistischen Auswertung keine signifikanten Zusammenhänge mit dem postoperativen Transfusionsbedarf auf. Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die Studie von Rahe-Meyer et al. 2009. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Parr et al. 2003 ein

Zusammenhang zwischen einem erhöhten Transfusionsbedarf und der tiefsten rektalen Temperatur und der HLM-Anschlusszeit detektiert werden.

Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem postoperativen Drainagevolumen und dem postoperativen Bedarf an EK- und GFP-Transfusionen und PPSB Applikationen. In der Studie von Isil et al. 2015 konnte das postoperative Drainagevolumen ebenfalls als erhöhtes EK-Transfusionsrisiko detektiert werden. Dies erschließt sich logisch, da ein erhöhtes Drainagevolumen auch mit erhöhtem Blutverlust verbunden ist. Die Ursache für dieses erhöhte Drainagevolumen kann dabei chirurgisch oder koagulopathisch bedingt sein. Eine große Metaanalyse von Solomon et Wendt 2014 eruierte, dass eine Gabe von PPSB mit weniger Drainagevolumen assoziiert ist. In dieser Studie verhält es sich umgekehrt: eine Gabe von PPSB ist mit einer erhöhten Drainagemenge assoziiert. Da retrospektiv nicht eruiert werden kann, ob PPSB gegeben wurde weil das Drainagevolumen hoch war oder ob prophylaktisch PPSB verabreicht wurde (vor allem auf Intensivstation), können hierzu keine weiteren Aussagen gemacht werden.

In Bezug auf die Fragestellung dieser Studie ist zusammenfassend festzustellen, dass die TRAP AUC die höchste Aussagekraft enthält. Vor allem die Messwerte zu den Messzeitpunkten zwei und drei korrelierten mit dem postoperativen Transfusionsbedarf an GFP, TK, Haemate und Fibrogammin. Somit kann bei Patienten mit intraoperativ niedrigen AUC – Messwerten eine erhöhte Transfusionswahrscheinlichkeit postoperativ bestehen. Mit Hilfe dieser Point of Care Methode kann man sich auf diese besondere Komplikation im postoperativen Verlauf vorbereiten und gegebenenfalls Arbeitsabläufe optimieren. Jedoch ist zu erwähnen, dass die Werte, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, nicht in Bezug mit dem postoperativen EK-Bedarf stehen. Die Multiplate®- Impedanzaggregometrie konnte in dieser Anwendungsbeobachtung vor allem durch seine Praktikabilität glänzen. Es wurde nur eine geringe Menge Vollblut zur Analyse verwendet und die Werte konnten aufgrund des einfachen und schnellen standardisierten Verfahrens miteinander verglichen werden. Als Ergebnis dieser Studie konnten wir außerdem eine diagnostische und therapeutische Konsequenz ziehen, sodass der Nutzen als Point of Care - Methode noch einmal unterstrichen wurde.

Die Limitation der Ergebnisse dieser Pilotstudie liegt darin, dass Studiendesign bedingt (Beobachtungsstudie) unterschiedliche kardiovaskuläre Eingriffen mit unterschiedlichen HLM-Anschlussdauern und Aortenklemmzeiten miteinander verglichen worden. Da die Einverständniserklärung im Rahmen des Prämediationsgesprächs durch den Anästhesisten erfolgte und keine Statistik über eine eventuelle Ablehnung der Studienteilnahme geführt wurde, kann keine

Aussage darüber erfolgen, wie viele Patienten die Teilnahme an der Studie verweigerten und wie viele Patienten aufgrund der Ausschlusskriterien (Patienten unter 18 Jahren, kardiochirurgischer Eingriff ohne extrakorporale Zirkulation, fehlende Einverständniserklärung der Patienten) nicht teilnehmen konnten. Eine genaue Angabe über die komplette Anzahl an Herz-Thorax Eingriffen mit intraoperativem Anschluss an die EKZ in dem Studienzeitraum wurde zur damaligen Zeit nicht erhoben. Die statistische Auswertung des potentiellen Gesamtpatientenkollektives für den angegebenen Zeitraum ist somit erschwert. Zusätzlich könnte eine erneute Messung der Multiplate®-Messwerte auf Intensivstation als möglicher Messzeitpunkt vier, gegebenfalls eine noch differenzierte Aussage über den Transfusionsbedarf auf Intensivstation ermöglichen. Desweiteren ist zu beachten, dass der Transfusionsbedarf retrospektiv aus den Narkoseprotokollen und Intensivakten ausgearbeitet wurde. Die detaillierte minutiöse ärztliche Dokumentation kann somit interindividuellen Unterschieden unterlegen sein.

5 Zusammenfassung

Die Multiplate® -Impedanzaggregometrie ermöglicht als standardisiertes Verfahren eine Bestimmung der Thrombozytenfunktion im operativen Umfeld und ist durch ihre einfache Bedienung und Flexibilität als Point of Care - Methode einsetzbar. In dieser Anwendungsbeobachtungsstudie wurde untersucht, wie sich die Multiplate®-Messwerte während herzchirurgischer Operationen mit intraoperativem Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine verändern und ob diese Veränderungen im Zusammenhang mit dem postoperativen Transfusionsbedarf und der postoperativen Faktorensubstitution stehen.

Das Studiendesign legte die Blutabnahme zur Durchführung der Multiplate®-Impedanzaggregometrie zu folgenden Zeitpunkten fest: unmittelbar bei Narkoseeinleitung vor Flüssigkeitsgabe aus einem arteriellem Zugang als Nativwert (Messzeitpunkt eins); zum Zeitpunkt des Öffnens der Aortenklamme unter EKZ (Messzeitpunkt zwei), unmittelbar nach Protamingabe vor Gabe weiterer Gerinnungsfaktoren (Messzeitpunkt drei)

Zusätzlich erfolgte die Erhebung möglicher perioperativer Einflussfaktoren (bekannte Blutungsanomalie, Stoffwechselerkrankungen, Medikation, Aortenklammzeit, Bypasszeit, tiefste rektale Temperatur intraoperativ, Art der Kardioplegie, Flüssigkeitssubstitution sowie das Drainagevolumen postoperativ, Transfusionsbedarf, Faktorensubstitution) anhand der Krankenakte. Insgesamt nahmen 82 Patienten an der Studie teil.

Die gemessenen Werte der Multiplate®-Diagnostik geben einen Überblick über die Thrombozytenfunktion. Die stärkste Aussagekraft und klinische Relevanz stellt die gemessene Aggregation dar. Diese Aggregation spiegeln die Werte ADP AUC, ASPI AUC, COL AUC und TRAP AUC wider. Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die gemessenen Aggregationen aller vier Testparameter eine abnehmende Tendenz über die drei Messzeitpunkte aufwiesen.

Als Ergebnis der Studie konnte man feststellen, dass die TRAP AUC die höchste Aussagekraft besitzt. Anhand der TRAP AUC kann intraoperativ zu den einzelnen Messzeitpunkten eine Einschätzung über den postoperativen TK-, GFP-, PPSB- und Fibrogamminbedarf erfolgen. Patienten mit postoperativem Transfusionsbedarf weisen meist niedrigere Mittelwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten auf als Patienten ohne postoperativen Transfusionsbedarf. Hier sind vor allem die Messzeitpunkte zwei und drei als kritische Punkte anzusehen. Dieses unterstreicht die Funktion der Multiplate®-Impedanzaggregometrie als Point of Care- Methode.

In der durchgeführten Diskriminanzanalyse konnte der höchste prognostische Nutzen festgestellt werden, wenn die Multiplate®-Werte zusammen mit dem Standardgerinnungslabor (Quick, INR, PTT, TZ, Hb, Thrombozyten) betrachtet wurden.

Unterstützend zu meinen Untersuchungen konnte in anderen Studien festgestellt werden, dass der TRAP AUC- Wert bei Patienten mit erhöhtem Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei erniedrigt ist (Reece et al. 2011). Aufgrund von Fremdkörperoberflächenkontakt, Hypothermie, Hämodilution und Immunmodulation kommt es zu einer Thrombozytendysfunktion und Alteration der Thrombozytenzahl (Gemmell et al. 1995; Boldt et al. 1996; Lumadue et al. 1996; Muriithi et al. 2000).

Ein Zusammenhang zwischen der Thrombozytenaggregation und dem EK-Bedarf konnte nicht dargestellt werden. Dieses ist übereinstimmend mit anderen Studien, bei denen ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der gemessenen Thrombozytenaggregation und dem Erythrozytenbedarf dargestellt werden konnte (Solomon et al. 2010).

In der Literatur findet sich in der Studie von Reece et al. 2011 und Solomon et al. 2010 kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenaggregation und dem GFP- Bedarf. Im Kontrast dazu konnte in diesem Studiendesign festgestellt werden, dass Patienten ohne postoperativen GFP-Bedarf höhere Mittelwerte der TRAP AUC zum Messzeitpunkt zwei aufweisen als Patienten mit über neun postoperativen GFP-Transfusionen. Zum Messzeitpunkt drei sind die Mittelwerte der TRAP AUC bei Patienten ohne GFP-Bedarf und Patienten mit bis zu neun GFP-Transfusionen fast identisch.

Patienten mit postoperativer Faktorensubstitution (ausgenommen der kombinierte Faktor VIII und von-Willebrandt-Faktor) zeigten deutlich niedrigere Messwerte zum Messzeitpunkt drei. Aufgrund der Tatsache, dass die Anzahl der Patienten in Fallgruppe zwei mit Faktorensubstitution jeweils sehr klein war, ist die Aussagekraft dieser statistischen Auswertung sehr stark, da trotz der kleinen Anzahl der Fallgruppe zwei ein großer Unterschied der Mittelwerte zu Patienten ohne postoperativem Faktorenbedarf bestand. Die Signifikanz der Unterschiede ist sehr hoch. In der aktuellen Studienlage ist dieser Zusammenhang noch nicht beschrieben worden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Multiplate®-Diagnostik als Point of Care - Methode im perioperativen Setting zur Einschätzung des postoperativen GFP- und TK-Transfusionsbedarfes und Gerinnungsfaktorsubstitution geeignet. Als Leitwert sollte die TRAP AUC als Spiegel der Thrombozytenfunktion angesehen werden und zusammen mit weiteren klinischen und laborchemischen Beobachtungen und Werten im Einklang mit der nachfolgenden Therapie bewertet werden.

6. Anhang

Anhang 1:

Referenzbereiche für die Multiplate Analyse im Thrombininhibitor-Blut (TI Blut) (Verdünnung mit NaCl 0.9%):

Test	COLtest	TRAPtest	ADPtest	ADP + PG*	ASPItest
Aktivator	Kollagen	TRAP-6	ADP	ADP	Arachidonsäure
Volumen	20 µl	20 µl	20 µl	20 µl	20 µl
Endkonzentration	3.2 µg/ml	32 µM	6.4 µM	6.4 µM	0.5 mM

Parameter	AUC	AUC	AUC	AUC	AUC
N	74	74	206	139	57
5° Perzentil	459	941	534	311	745
95° Perzentil	1166	1563	1220	1071	1361
Referenzbereich	459 - 1166	941 - 1563	534 - 1220	311 - 1071	745 - 1361

Parameter	Units	Units	Units	Units	Units
N	74	74	206	139	57
5° Perzentil	46	94	53	31	74
95° Perzentil	116	156	122	107	136
Referenzbereich	46 - 116	94 - 156	53 - 122	31 - 107	74 - 136

*PG = Prostaglandin E1

Quelle:

Hersteller: Dynabyte medical – Cornelius Str. 28 – 80469 München – www.multiplate.net Vertrieb: IL GmbH – Klausnerring 4 – 85551 Kirchheim; Stand 05-2007

7. Literaturverzeichnis

- Aarts PA, van den Broek SA, Prins GW, Kuiken GD, Sixma JJ, Heethaar RM (1988): Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. *Arteriosclerosis* **8** (6), 819–824
- Ammar T, Fisher CF, Sarier K, Collier BS (1996): The effects of thrombocytopenia on the activated coagulation time. *Anesth Analg* **83** (6), 1185–1188
- Ammar T, Scudder LE, Collier BS (1997): In vitro effects of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist c7E3 Fab on the activated clotting time. *Circulation* **95** (3), 614–617
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012): Leitfaden der AkdÄ: Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern; Empfehlung zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®), S.12
- Barletta JF, Ahrens CL, Tyburski JG, Wilson RF (2005): A review of recombinant factor VII for refractory bleeding in nonhemophilic trauma patients. *J Trauma* **58** (3), 646–651
- Boldt J, Zickmann B, Benson M, Dapper F, Hempelmann G, Schindler E (1993): Does platelet size correlate with function in patients undergoing cardiac surgery? *Intensive Care Med* **19** (1), 44–47
- 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), S. 130–135
- Bruckenberg: Herzbericht 2009. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten aus Österreich und der Schweiz. E. Bruckenberg (Verlag), Hannover 2010
- Bruhn HD, Hach-Wunderle V, Schambeck CM, Scharf RE (2011): Hämostasiologie für die Praxis. Sicher durch den klinischen Alltag. 2. Auflage; Schattauer, Stuttgart u.a. 2010, S.42-48
- Bundesärztekammer (2008): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage; Deutscher Ärzteverlag, Köln 2009
- Calatzis A, Spannagl PM, Loreth RM (2007): Thrombozytenfunktionsanalyse mit dem Multiplate®-System: Anwendung und Interpretation. Dynabyte GmbH, München 2007
- Despotis G J, 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
- Dwyre DM, Holland PV (2008): Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Vox Sang* **95** (2), 85–93
- Dynabyte. Benutzerhandbuch I, Allgemeine Informationen und Installationsanleitung zum Multiplate®-System. München 2009
- Gemmell CH, Ramirez SM, Yeo EL, Sefton MV (1995): Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material-induced activation events. *J Lab Clin Med* **125** (2), 276–287
- Gödjé O, Gallmeier U, Schelian M, Grünewald M, Mair H (2006): Coagulation factor XIII reduces postoperative bleeding after coronary surgery with extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* **54** (1), 26–33

- Gravlee GP, Whitaker CL, Mark LJ, Rogers AT, Royster RL, Harrison GA (1990): Baseline activated coagulation time should be measured after surgical incision. *Anesth. Analg* 71 (5), 549–553
- Greilich PE, Carr ME, Carr SL, Chang AS (1995): Reductions in platelet force development by cardiopulmonary bypass are associated with hemorrhage. *Anesth. Analg* 80 (3), 459–465.
- Greilich PE, Brouse CF, Beckham J, Jessen ME, Martin EJ, Carr, ME (2002): Reductions in platelet contractile force correlate with duration of cardiopulmonary bypass and blood loss in patients undergoing cardiac surgery. *Thromb Res* 105 (6), 523–529
- Hall TS, Sines JC, Spotnitz A J (2002): Hemorrhage related reexploration following open heart surgery: the impact of pre-operative and post-operative coagulation testing. *Cardiovasc Surg* 10 (2), 146–153
- Heindl B, Spannagl M: Gerinnungsmanagement bei perioperativen Blutungsnotfall. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen u.a. 2008
- Herbertson M (2004): Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15 (Suppl 1), 31-32
- Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM (1995): Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 81 (2), 360–365
- Isil CT, Yazici P, Bakir I (2015): Risk factors and outcome of increased red blood cell transfusion in cardiac surgical patients aged 65 years. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 63(1), 39–44
- Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR (1999): Protease-activated receptors 1 and 4 mediate activation of human platelets by thrombin. *J Clin Invest* 103 (6), 879–887
- Kameneva MV, Undar A, Antaki JF, Watach MJ, Calhoon JH, Borovetz HS (1999): Decrease in red blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 45 (4), 307–310
- Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J (2004): The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion* 44 (10), 1453–1462
- Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW, Bitran DD, Curd JG, Revers JG, Samuelson PN (1986): Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann. Thorac. Surg* 41(2), 193–199
- Kondo C, Tanaka K, Takagi K, Shimono T, Shinpo H, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M, Akamatsu N, Tanoue K (1993): Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO J* 39 (3), M550-3
- Larsen, R.: Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 8. aktualisierte und überarbeitete Auflage; Springer Medizin, Berlin u.a. 2012
- Lumadue JA, Lanzkron, SM, Kennedy SD, Kuhl DT, Kickler TS (1996): Cytokine induction of platelet activation. *Am J Clin Pathol* 106 (6), 795–798
- Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Sá Malbouisson LM, Carmona MJC (2011): Evaluación de los niveles de citocinas y de la función pulmonar de pacientes sometidos a la cirugía cardíaca concirculación extracorpórea. *Rev Bras Anestesiología* 61 (3), 275–285
- Maddux FW, Dickinson TA, Rilla D, Kamienski RW, Saha SP, Eales F, Rego A, Donias HW, Crutchfield SL, Hardin RA (2009): Institutional variability of intraoperative red blood cell utilization in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med Qual* 24 (5), 403–411
- Mani H, Wolf Z, Lindhoff-Last E (2010): Fortschritte in der Thrombozytenfunktionsdiagnostik. *Hämostaseologie* 4 (30), 217–229
- Multiplate® Kurzbeschreibung. Dynabyte GmbH, München, Stand: 2006.

- 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
- Ott E, Mazer CD, Tudor IC, Shore-Lesserson L, Snyder-Ramos SA, Finegan BA, Möhnle, P, Hantler CB, Böttiger BW, Latimer RD et al. (2007): Coronary artery bypass graft surgery--care globalization: the impact of national care on fatal and nonfatal outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 133 (5), 1242–1251
- Parr KG, Patel MA, Dekker RL, Raia G, Robert A, Jerry M, David S (2003): Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 (2), 176-181
- Pötzsch B, Madlener K: Hämostaseologie. 2. vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer-Verlag ,Berlin u.a. 2010
- Primack C, Walenga JM, Koza MJ, Shankey TV, Pifarre R (1996): Aprotinin modulation of platelet activation in patients undergoing cardiopulmonary bypass operations. *Ann. Thorac. Surg* 61 (4), 1188–1193.
- Rahe-Meyer N, Winterhalter, M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, Solomon C (2009): Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 53 (2), 168–175
- 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
- Rogers MAM, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamotheu BK (2009): Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med* 7, 37
- Sandler SG, Vassallo RR (2011): Anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion* 51 (11), 2265–2266.
- Schmidt RF, Lang F, Thews G: Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. 29. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2005
- Schwartz KA, Royer G, Kaufman DB, Penner, JA (1985): Complications of heparin administration in normal individuals. *Am J Hematol* 19 (4), 355–363
- Sibbing D, Braun S, Jawansky, S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, Beckerath, Nv (2008): Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost* 99 (1), 121–126
- Silliman CC, Fung YL, Ball JB, Khan SY (2009): Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current concepts and misconceptions. *Blood Rev* 23 (6), 245–255
- Slaughter TF, LeBleu TH, Douglas JM, Leslie JB, Parker JK, Greenberg CS (1994): Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. *Anesthesiology* 80 (3), 520–526.
- Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöch H, Raymondos K, Koppert W, Rahe-Meyer N (2010): 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, Schöch H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, Rahe-Meyer N (2012): Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest* 72 (2), 121–128
- Solomon C, Wendt M (2014): The factor in the license: in reference to "use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen. *Transfusion medicine reviews* 28 (1),31

- Soslau G, Class R, Morgan DA, Foster C, Lord ST, Marchese P, Ruggeri ZM (2001): Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib. *J Biol Chem* 276 (24), 21173–21183
- Stanworth SJ, Brunskill S J, Hyde CJ, McClelland DBL, Murphy MF (2004): Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 126 (1), 139–152
- Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, Massaro JM, Wilson PF, Muller JE, D'Agostino RB (2000): Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 102 (14), 1634–1638
- Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM (1993): Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol* 264 (4 Pt 2), H1239-44
- Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, Smith EE, Murday AJ, Parker DJ, Treasure T (1995): Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann. Thorac. Surg* 59 (3), 664–667
- Valeri C, Robert D, Richard C., Ragno, G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF (2006): Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion* 46 (3), S. 365–371
- 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), S. 154–162.
- Vamvakas EC, Blajchman, MA (2007): Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 21 (6), 327–348
- Wahba A, Black G, Koksich M, Rothe G, Preuner J, Schmitz G, Birnbaum DE (1996): Cardiopulmonary bypass leads to a preferential loss of activated platelets. A flow cytometric assay of platelet surface antigens. *Eur J Cardiothorac Surg* 10 (9), 768–773
- Weerasinghe A, Taylor KM (1998): The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 66 (6), 2145–2152
- Wu GX (1993): The changes in alpha-granule membrane protein (GMP-140) on plasma membrane of platelets during cardiopulmonary bypass. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 21 (1), 23-5, 63

8. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1 Allgemeine statistische Auswertung	19
Tabelle 2 Art der Herzklappenoperation	20
Tabelle 3 Anzahl der Kardioversionen	20
Tabelle 4 Perioperative Parameter (OP-Zeit, Beatmungsdauer etc.)	21
Tabelle 5 Transfusionsbedarf insgesamt	21
Tabelle 7 Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt eins	23
Tabelle 8 Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt zwei	24
Tabelle 9 Transfusionsbedarf zum Messzeitpunkt drei	25
Tabelle 10 Transfusionsbedarf zum postoperativen Zeitpunkt	28
Tabelle 11 ADP AUC-, ADPagg.- und ADPvel.- Messwertveränderungen	29
Tabelle 12 ASPI AUC-, ASPIagg.- und ASPIvel.- Messwertveränderungen	30
Tabelle 13 COL AUC-, COLagg.- und COLvel.- Messwertveränderungen	30
Tabelle 14 TRAP AUC-, TRAPagg.- und TRAPvel.- Messwertveränderungen	31
Tabelle 15 Änderung der Activated Clotting Time zu den einzelnen Messzeitpunkten	32
Tabelle 16 Änderung des Quick-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten	32
Tabelle 17 Änderung des INR-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten	33
Tabelle 18 Änderung der partiellen Thromboplastinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten	33
Tabelle 19 Änderung der Thrombinzeit zu den einzelnen Messzeitpunkten	34
Tabelle 20 Analyse der Thrombinzeit präoperativ und zum Messzeitpunkt 1 ohne Ausreißer	34
Tabelle 21 Änderung des Fibrinogens zu den einzelnen Messzeitpunkten	35
Tabelle 22 Änderung des Säure-Basen-Haushaltes	36
Tabelle 23 Auswertung des Hämoglobinwertes	37
Tabelle 24 Auswertung des Hämatokritwertes	37
Tabelle 25 Auswertung der Thrombozytenzahl	38
Tabelle 26 . Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und zwei	39
Tabelle 27 Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten eins und drei	39
Tabelle 28 Korrelation der Multiplate®-Werte zwischen den Messzeitpunkten zwei und drei	40
Tabelle 29 Häufigkeitsverteilung der GFP-Applikation postoperativ	41
Tabelle 30 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von GFP zum MZP 2	41
Tabelle 31 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von GFP zum MZP 3	42
Tabelle 32 Häufigkeitsverteilung der postOP TK-Transfusionen	43
Tabelle 33 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf an TK zum MZP 2	43
Tabelle 34 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf an TK zum MZP 3	44
Tabelle 35 Häufigkeitsverteilung der postOP PPSB Applikationen	45
Tabelle 36 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von PPSB zum MZP 1	45
Tabelle 37 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von PPSB zum MZP 2	46
Tabelle 38 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von PPSB zum MZP 3	46
Tabelle 39 Häufigkeitsverteilung der postOP Fibrinogengabe	47
Tabelle 40 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Fibrinogen zum MZP1	47

Tabelle 41 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Fibrinogen zum MZP 2	48
Tabelle 42 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Fibrinogen zum MZP 3	48
Tabelle 43 Häufigkeitsverteilung der postoperativen Fibrogammingabe	49
Tabelle 44 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Fibrogammin zum MZP 2	50
Tabelle 45 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Fibrogammin zum MZP 3	51
Tabelle 46 Häufigkeitsverteilung des postoperativen Bedarfs an Haemate®	52
Tabelle 47 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Haemate® zum MZP 2	53
Tabelle 48 Multiplate®-Mittelwerte bei postOP Bedarf von Haemate® zum MZP 3	54
Tabelle 49 Mittelwerte der PTT bei postOP Bedarf an Haemate® zum MZP 1	55
Tabelle 50 Mittelwerte des BE bei postOP Bedarf an Haemate® zum MZP 2	56
Tabelle 51 Mittelwerte der PTT bei postOP Bedarf an PPSB zum MZP2	56
Tabelle 52 Mittelwerte der ACT bei postOP Bedarf an EKs zum MZP3	57
Tabelle 53 Mittelwerte des Ca ²⁺ - und TZ mit postOP Bedarf von GFP zum MZP3	58
Tabelle 54 Mittelwerte des Calcium und des BE bei postOP Bedarf an Fibrinogen zum MZP3	59
Tabelle 55 Mittelwerte der ACT und TZ bei postOP Bedarf an PPSB zum MZP3	59
Tabelle 56 Mittelwerte der ACT und TZ bei postOP Bedarf an Fibrogammin zum MZP3	60
Tabelle 57 Klassifizierung Multiplate®-Werte in die Gruppen des postoperativen GFP-Bedarf MZP2	61
Tabelle 58 Klassifizierung Multiplate®-Werte in Gruppen des postOP Fibrogammin-Bedarfs MZP2	62
Tabelle 59 Klassifizierung Multiplate®-Werte in die Gruppen des postOP Haemate®-Bedarfs MZP2	62
Tabelle 60 Klassifizierung der Multiplate®-Werte in die Gruppen des postOP GFP-Bedarf MZP3	63
Tabelle 61 Prädiktiver Aspekt Gerinnungswerte+Basislabor MZP1 bei postOP Transfusionsbedarf	63
Tabelle 62 Prädiktiver Aspekt Gerinnungswerte+Basislabors MZP3 bei postOP Transfusionsbedarf	64
Tabelle 63 Prädiktiver Aspekt Multiplate®+Gerinnungs +Basislabor bei postOP PPSB-Bedraf MZP1	65
Tabelle 64 Prädiktiver Aspekt Multiplate®+Gerinnungs+Basislabor postOP Fibrogammingabe MZP2	65
Tabelle 65 Prädiktiver Aspekt Multiplate®+Gerinnungs+Basislabor postOP Haemate®-gabe MZP2	66
Tabelle 66 Prädiktiver Aspekt Multiplate®+Gerinnungs+Basislabor postOP GFP-Bedarf zum MZP 3	66
Tabelle 67 Einfluss des postOP Drainagevolumens auf den postOP EK- Bedarf	67
Tabelle 68 Einfluss des postOP Drainagevolumens auf den postOP GFP- Bedarf	68
Tabelle 69 Einfluss des postOP Drainagevolumens auf den postOP PPSB- Bedarf	68
Tabelle 70 Bedarf an EKs zu den einzelnen MZP in den einzelnen Transfusionsgruppen	69
Tabelle 71 Bedarf an GFP zu den einzelnen MZP in den einzelnen Transfusionsgruppen	70
Tabelle 72 Mittelwerte TRAP AUC MZP1 bei Patienten ohne GFP und Patienten mit Bedarf postOP	71
Tabelle 73 Multiplate® MZP3 bei Pat. ohne GFP Bedarf und ausschließlich nur postOP GFP	71
Tabelle 74 Bedarf an Tks zu den gegebenen Zeitpunkten	72
Tabelle 75 Multiplate® MZP2 bei Pat. ohne TK Bedarf und Patienten mit ausschließlich postOP TKs	73
Tabelle 76 Multiplate® MZP3 bei Pat. ohne TK Bedarf und Patienten mit ausschließlich postOP TKs	73

9. Abkürzungsverzeichnis

ACT	<i>activated clotting time</i>	IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ADP	lyophilisiertes Reagenz, enthält Adenosindiphosphat	INR	<i>International Normalized Ratio</i>
agg	<i>aggregation</i>	MZP1	Messzeitpunkt eins
ASPI	lyophilisiertes Reagenz, enthält Arachidonsäure	MZP2	Messzeitpunkt zwei
AUC	<i>area under the curve</i>	MZP3	Messzeitpunkt drei
BE	<i>base excess</i>	PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
COL	lyophilisiertes Reagenz, enthält Kollagen	postOp	postoperativ
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung	PPSB	Prothrombinkonzentrat
EK	Erythrozytenkonzentrat	präOp	präoperativ
EKZ	extrakorporale Zirkulation	PTT	partielle Thromboplastinzeit
FFP	<i>FreshFrozenPlasma</i>	TK	Thrombozytenkonzentrat
GFP	gefrorenes frisches Plasma	TRALI	<i>Transfusion-related acute lunge injury</i>
GPIb	Glykoprotein Ib	TRAP	lyophilisiertes Reagenz, enthält <i>thrombin receptor activating peptide</i>
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa	TZ	Thrombinzeit
Hb	Hämoglobinwert	UFH	unfraktioniertes Heparin
HES	Hydroxyethylstärke	vel.	<i>velocity</i>
Hkt	Hämatokritwert	vWF	von-Willebrandt-Faktor
HLM	Herz-Lungen-Maschine		

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Michael Winterhalter, Leiter der Klinik für Anästhesiologie und spezielle Schmerztherapie des Klinikums Bremen Mitte, der mir mit seinem Fachwissen stets zur Seite stand und immer ein Ansprechpartner für mich während der Fertigstellung dieser Dissertation war.

Zudem gilt mein Dank allen Mitarbeitern, insbesondere Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen und Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg, der Klinik für Anästhesiologie und Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, die mich immer in der Durchführung und Probengewinnung unterstützt und durch ihre Ideen, ihre Anregungen und ihre konstruktive Kritik bereicherten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Erhard Godehardt, an den ich mich stets bezüglich statistischer Fragestellungen wenden konnte.