

Aus dem Institut für Anästhesiologie
des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen
Direktor: Prof. Dr. med. Kazuo Inoue

Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den Gerinnungsstatus, bestimmt mit
Thrombelastographie, Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und Analyse der „Shear“-
abhängigen Thrombozytenfunktion (PFA-100)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Leszek Jan Stolarski

2004

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Kazuo Inoue

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Günther Giers

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Methode	3
2.1	Patientenselektion	3
2.2	Narkoseführung	3
2.3	Operation und Extrakorporale Zirkulation	4
2.4	Blutentnahme und Laboruntersuchungen	5
2.5	Statistische Analyse	7
3	Ergebnisse	8
3.1	Demographische und operative Daten	8
3.2	Änderungen der hämostaseologischen Labordaten während und nach EKZ	9
3.3	PFA-100 und Vollblut-Impedanz-Aggregometrie	9
3.4	Änderungen des Thrombelastogramms während und nach EKZ	10
3.4.1	Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm (InTEG)	10
3.4.2	Extrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm (ExTEG)	11
3.4.3	ExTEG mit Zugabe von Abciximab (FibTEG)	11
3.4.4	Fibrinolyse	11
3.5	Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust	12
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	13
4	Diskussion	14
4.1	Wertigkeit der Thrombelastographie bei herzchirurgischen Eingriffen	15
4.2	Änderungen in den Thrombelastogramm-Parametern	17
4.3	Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-100	19
4.4	Unterschiedliche PFA-Zeiten zwischen Patienten zur Klappenoperation und zur Myokardrevaskularisation	20
4.5	Einflüsse von Aprotinin auf Thrombelastogramm und PTT	21
4.6	Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und dem Blutverlust	22
4.7	Schlussfolgerungen	23
5	Zusammenfassung	23
6	Literatur	26
7	Abbildungen	31
8	Tabellen	35
9	Lebenslauf	43

1 Einleitung

Extrakorporale Zirkulation (EKZ) verursacht vielseitige hämatologische und hämostaseologische Veränderungen infolge von Hämodilution, Hypothermie, Kontaktaktivierung der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren durch Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine sowie durch Einflüsse der Medikamente, die den Gerinnungsstatus verändern (1,2,3,4,5). Da die Beeinträchtigung der Hämostase, die als Folge der EKZ auftritt, zu hohem perioperativen Blutverlust führen kann, sind Kenntnisse über die durch EKZ auftretenden hämostaseologischen Veränderungen aus klinischer Sicht von großem Nutzen. Gelb et al. (6) führten routinemäßige Untersuchungen von Gerinnungsstatus und Blutbild, Bestimmungen des Plasmaspiegels von Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor V, VII, VIII und IX) und einen allgemein gebräuchlichen Test für Fibrinolyse-Diagnose (Bestimmungen der Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte) bei Myokardrevaskularisation während und nach EKZ durch. Sie fanden, dass der Gerinnungsstatus, die Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen/Fibrinspaltprodukten sowie Thrombozytenzahl innerhalb 15min nach Beginn der EKZ abnorm wurden. In den Normbereich kamen diese Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach EKZ zurück. Sie konnten aber keinen Zusammenhang zwischen gemessenen Parametern und Blutungsmengen feststellen. Als Gründe der Diskrepanz zwischen Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren und Blutverlusten argumentierten sie, dass die für die Gerinnung nötigen minimalen Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren weit unter den Normbereichen liegen und dass erst Abweichungen von mehreren Faktoren zusammen zum erhöhten Blutverlust führen können (7,8,9). Natürlich ist es ideal, wenn Plasmaspiegel der einzelnen Faktoren bestimmt werden, aber die Bestimmung einzelner Faktoren ist sehr aufwendig, so dass in klinischer Situation ein einfacher Test für den gesamten Gerinnungsprozess eher von Nutzen ist.

Die Thrombelastographie (TEG) ergibt ein viscoelastisches Maß der Bildung und Auflösung des Gerinnsels, das gleichzeitig Gerinnungsstatus, Thrombozyten-Fibrinogen-Wechselwirkung, Thrombozytenfunktion und Fibrinolyse ermittelt. Wegen der globalen unspezifischen Natur der TEG ist es zwar nicht möglich, Defizite der einzelnen Gerinnungsfaktoren mit dieser Methode zu diagnostizieren, aber die TEG hat einige Vorteile

gegenüber konventionellen Gerinnungsstatus-Tests: Erstens misst die TEG den funktionellen Status des gesamten Gerinnungsprozesses, so dass mit einem Test beurteilt werden kann, wie schnell ein Gerinnsel gebildet wird, wie stark das Gerinnsel ist und ob Fibrinolyse auftritt. Zweitens ist die TEG einfach als „Bedside Test“ durchführbar und Ergebnisse sind schneller als konventionelle Laboruntersuchungen innerhalb 30min verfügbar. Insbesondere können der Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Defekte der Thrombozytenfunktion in 10-15min beurteilt werden. Ursprünglich wurde über die Anwendung der TEG als Vollblut-Gerinnungstest von Hartert in Heidelberg 1948 berichtet (10). Durch methodische Verbesserung fand die TEG inzwischen breite Verwendung z.B. bei Lebertransplantation (11,12), Herzchirurgie (13,14,15,16), Geburtshilfe (17,18) und Unfallchirurgie (19). Die Entwicklung der Computer-Technik ermöglichte in der letzten Zeit eine weitere Vereinfachung der Methode und die Verbreitung der TEG-Anwendung in der Herzchirurgie.

Es wurde berichtet, dass eine der häufigen Ursache des erhöhten postoperativen Blutverlusts in der Herzchirurgie eine Thrombozyten-Dysfunktion sei (20,21,22,23). Eine schnell und einfach durchführbare Analyse der Thrombozytenfunktion ist deshalb von großem Nutzen. Die maximale Amplitude des Thrombelastogramms („maximum clot firmness“ – MCF – in dieser Studie, „maximum amplitude“ – MA – in klassischer Bezeichnung) ist ein Maß für die Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrinogen, so dass diese die Thrombozytenfunktion widerspiegelt, wenn der Fibrinogen-Spiegel konstant bleibt. Die Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und Monitoring der „shear“-abhängigen Thrombozytenfunktion mit „Platelet-Function-Analyzer“ (PFA-100) sind ebenfalls schnell und einfach durchführbare Verfahren, die für die perioperative Analyse der Thrombozytenfunktion eingesetzt werden können.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, inwieweit die EKZ bei den Patienten, die sich einer elektiven Myokardrevaskularisation oder Klappenoperation unterziehen, die TEG-Parameter und die mit Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-100 ermittelte Thrombozytenfunktion beeinflusst. Für die Studie wurden nur solche Patienten ausgewählt, deren Gerinnungswerte präoperativ normal waren und deren Operationsverlauf unkompliziert war, so dass die Ergebnisse dieser Studie als Referenzbereich der

Kontrollgruppe gegenüber Patienten für andere Eingriffe bzw. mit komplizierten Verläufen dienen können.

2 Methode

2.1 Patientenselektion

Nach Zustimmung der Ethikkommission und Einwilligung der Patienten wurden 20 Patienten, die sich einer Myokardrevaskularisation (N=10) oder einem Aortenklappenersatz (N=10) unterzogen, untersucht. Einschlusskriterien waren: 1) elektiver Eingriff zur Myokardrevaskularisation oder Aortenklappenoperation, 2) keine antithrombozytäre Medikation während der letzten 10 Tage vor dem Eingriff, 3) keine präoperative intravenöse Gabe von Heparin, 4) keine präoperative Einnahme von Phenprocoumon (Marcumar^R), 5) präoperativ hämodynamisch stabiler Zustand ohne pharmakologische bzw. mechanische Kreislaufunterstützung, 6) komplikationsloser intraoperativer bzw. postoperativer Ablauf wie z.B. keine erneute EKZ wegen schwierigen Abgangs von der EKZ, keine postoperative mechanische Kreislaufunterstützung, keine Reanimation, keine Rethorakotomie, 7) kein Zeichen hepato-renalener Dysfunktion, 8) anamnestisch keine hämorrhagischen Diathesen, 9) normaler präoperativer Gerinnungsstatus.

2.2 Narkoseführung

Als Prämedikation erhielten die Patienten Lormetazepam (1-3mg) per os, Morphinsulfat (5-15mg) und Dehydrobenzperidol (2,5mg) subkutan etwa eine Stunde vor Narkoseeinleitung. Die Narkose wurde intravenös mit Fentanyl (0,2-0,5mg) und Etomidat (0,1-0,2mg/kg) und evtl. zusätzlich mit Midazolam (2-5mg) über eine peripher gelegte Venenkanüle unter der direkten Messung des arteriellen Blutdrucks eingeleitet. Die Intubation erfolgte nach Gabe des Muskelrelaxans Rocuronium. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde das Inhalationsanästhetikum Sevofluran mit einem Gemisch von Sauerstoff und Luft verabreicht. Vor Hautschnitt und intermittierend bis zum Beginn der EKZ, besonders beim Auftreten von Tachykardie und Hypertension bzw. bei

Zeichen einer flachen Narkose, wurde zusätzlich Fentanyl (Gesamtdosis bis 1,5mg) injiziert. Zur Antikoagulation wurde Heparin mit der Initialdosis von 400IE/kg 5-10min vor der Kanülierung verabreicht. Die ACT (Activated Clotting Time) wurde während der EKZ alle 20min kontrolliert und durch eventuelle Nachgabe von Heparin über 400sec erhalten. Während der EKZ wurde die Narkose mit dem Inhalationsanästhetikum über die Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten. Nach der EKZ wurde die Narkose mit dem Inhalationsanästhetikum mit 100% Sauerstoff weitergeführt. Der Heparineffekt wurde vor der Dekanülierung durch Protamin-HCl im Verhältnis zur Heparindosis 1 zu 1 antagonisiert. Falls die ACT dennoch verlängert war, wurde Protamin-HCl fraktioniert in einer Dosis von 5000-10,000IE als Bolusgabe zusätzlich verabreicht. Nach Operation wurden alle Patienten intubiert auf die Intensivstation verlegt. Die Patienten wurden in der Regel 4 bis 6 Stunden nach Operation extubiert.

2.3 Operation und Extrakorporale Zirkulation

Die Klappenoperation wurde unter mäßiger Hypothermie (Bluttemperatur 27-34°C) und Hämodilution (Hb 7-10g/dl) mit gekühlter Bretschneider^R-Kardioplegie-Lösung durchgeführt. Die Myokardrevaskularisation erfolgte ebenfalls in mäßiger Hypothermie und Hämodilution, aber statt Kardioplegie mit intermittierender Abklemmung der Aorta. Die EKZ erfolgte mit Membranoxygenator bei nicht-pulsatiler Perfusion. Gemäß dem pH-Stat-Verfahren wurde Normocapnie nach Korrektur der pCO₂-Werte auf Körpertemperatur beibehalten. Die Flussrate der EKZ betrug 2,2-2,6L/min/m². Der Perfusionsdruck wurde durch Änderung der Konzentration des Inhalationsanästhetikums bzw. durch Gabe von vasoaktiven Medikamenten zwischen 40 und 90mmHg gehalten. Am Beginn der EKZ erhielten 10 Patienten (Myokardrevaskularisation) 2 Millionen Einheiten von Aprotinin. Nach Beendigung der EKZ wurde das in der Herz-Lungen-Maschine verbliebene Patientenblut (sog. Maschinenblut) in Transfusionsbeutel gesammelt und ohne weitere Verarbeitung möglichst zum Patienten rücktransfundiert. Die danach noch in der Herz-Lungen-Maschine zurückgebliebene Blutmenge betrug ca. 300-400ml. Das Heparin, das mit Maschinenblut zu den Patienten zurückkommt, wurde evtl. mit Protamin-HCl in einer Dosis von 5000IE pro ca. 500ml Maschinenblut antago-

nisiert. Die Indikation zur Transfusion von Blutprodukten wurde nicht standardisiert, sondern unterstand der Entscheidung des jeweiligen Anästhesisten.

2.4 Blutentnahme und Laboruntersuchungen

Die Blutproben wurden wie folgt an 5 bestimmten Zeitpunkten über den Zentralvenenkatheter entnommen: 1) direkt vor Narkoseeinleitung, 2) 5 Minuten nach Heparin-Gabe, 3) kurz vor EKZ-Ende, 4) kurz vor Operationsende (nach Thoraxverschuß, etwa 15 – 20 min nach Protamin-Gabe) und 5) 2 Stunden nach EKZ-Ende. Das Blut wurde zur Bestimmung der Hb-Werte und der Thrombozytenzahl in EDTA-Monovetten, zur TEG, Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und zur Untersuchung des Gerinnungsstatus in Citrat-Monovetten und zur PFA100-Analyse in Citrat/Puffer-Monovetten abgenommen.

Der Gerinnungsstatus beinhaltet partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick-Wert, Fibrinogen-Konzentration und Antithrombin III-Konzentration. In unserem Labor betragen die Normwerte unter 40sec für PTT, 70-100% für Quick-Wert, 180-350mg/dl für Fibrinogen-Konzentration und 80-120% für Antithrombin III-Konzentration.

Die „Shear“-abhängige Thrombozytenfunktion wurde mittels PFA-100 (Dade Behring, Schwalbach, Deutschland) beurteilt. Das PFA-System initiiert die thrombozytenabhängige Hämostase in vitro. Dazu wird das Citratblut durch eine kleine Öffnung (150 µm im Durchmesser) einer Testkartusche bei einer konstanten Flussrate abgesaugt. Die Hämostase wird durch Beschichtung mit Kollagen-Epinephrin oder Kollagen-ADP im System aktiviert. Das Gerät misst die Verschlusszeit der kleinen Öffnung, welche ein Maß der Thrombozytenfunktion ist. Normale Werte für Epinephrin-PFA betragen 60–175 sec und für ADP-PFA 50–110 sec. Der maximale Wert von PFA-Test ist 300 sec für beide Agonisten. Eine Verschlusszeit länger als 300 sec wird als 300 sec angegeben.

Zur Vollblut-Impedanz-Aggregometrie (2-Kanal-Aggregometer Modell 592, Chrono-Log, Haevertown, PA, U.S.A.) wurde die Blutprobe (500 µl Citratblut) mit dem gleichen Volumen von 0,9% NaCl in einer Küvette verdünnt und 5 minutenlang in der Inkubationskammer bei 37°C gehalten. Eine aus zwei parallel positionierten Drähten bestehende Elektrode wurde dann in die Blutprobe eingetaucht, was die Anlagerung

einer Schicht von Thrombozyten an der Elektrode hervorrufen sollte. Dabei wurde eine Nullpunkt-Messung bei einem kontinuierlichen Stromfluss vorgenommen. Nach einer Nullpunkt-Einstellung zwischen zwei parallel positionierten Drähten wurde die Blutprobe mit dem Reagenz, Kollagen (5 μ l), stimuliert. Durch Stimulation mit dem Reagenz sollten sich weitere Thrombozyten an die Elektrode anlagern und es kommt dadurch zu einer Widerstandsänderung. Nach Abschluss der Messung (Dauer 6 min) wird das Ergebnis in Ohm angezeigt (Normbereich 13-23 Ohm).

Das RoTEG-System (Rotations-Thrombelastographie, Pentapharm, München) wurde in dieser Studie zur TEG verwendet. Dieses System ist eine Weiterentwicklung des klassischen TEG-Systems mit moderner Computertechnik. Anders als beim klassischen TEG-System wird im RoTEG-System anstatt der Küvette der Stempel in Bewegung gesetzt und die Küvette bleibt in fixierter Position (Abb. 1). Beim klassischen TEG-System wird die Drehung der Küvette mit der Bildung des Gerinnsels allmählich zum Stempel übertragen und die Drehung des Stempels zeichnet das Thrombelastogramm. Beim RoTEG-System wird die Drehung des Stempels durch Bildung des Gerinnsels zwischen der Küvette und dem Stempel allmählich eingeschränkt. Diese Änderung in der Drehung des Stempels wird in die TEG-Amplitude, die in der klassischen Methode durch die Drehung der Küvette aufgezeichnet wird, umgerechnet, d.h., eine durch das Gerinnsel ungehinderte Drehung des Stempels entspricht 0 mm Amplitude und ein vollständiges Festhalten des Stempels durch das Gerinnsel 100 mm Amplitude. In dieser Studie wurde der Gerinnungsprozess durch Zumischung des intrinsischen (InTEG) und extrinsischen (ExTEG) Aktivators beschleunigt. Zusätzlich wurde bei ExTEG die maximale Amplitude unter Zugabe vom Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (ReoPro^R) ermittelt, um den Fibrinanteil des Gerinnsels vom Thrombozytenanteil durch Blockade der Thrombozytenaggregation zu differenzieren (FibTEG). Vier Parameter vom Thrombelastogramm werden dargestellt: (Abb. 2) (Der Normbereich wird in Klammern angegeben. Der Normbereich stammt aus den Angaben von Calatzis et al. (24) sowie eigenen Daten.

1. Coagulation Time (CT) – Reaktionszeit „r“ in klassischer Bezeichnung - (InTEG <190 sec, ExTEG <50 sec): Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses.
2. Clot Formation Time (CFT) – Koagulationszeit „k“ in klassischer Bezeichnung - (InTEG und ExTEG <110 sec): Gerinnselbildungszeit: Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen.
3. Maximum Clot Firmness (MCF) – Maximalamplitude „MA“ in klassischer Bezeichnung - (InTEG und ExTEG 53-74 mm, FibTEG 8-20 mm): Maximale Amplitude des Thrombelastogramms.
4. Alpha-Winkel (InTEG und ExTEG 70-85°): Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung.

Die Blutprobe (300µl) wurde zuerst in die Küvette mit einer elektrisch gesteuerten automatischen Pipette gegeben. Die Wirkung vom Citrat in der Blutprobe wurde dann mit CaCl₂ (0,2 mol/l) (StartTEG, 20 µl) aufgehoben. Anschließend wurde der intrinsische Aktivator Thromboplastin-Phospholipid (InTEG, 20 µl) oder der extrinsische Aktivator Gewebs-Thromboplastin (ExTEG, 20 µl) in die Blutprobe zugegeben. Im vollheparinisierten Blut (Zeitpunkt 2 – nach Heparin-Gabe; Zeitpunkt 3 – kurz vor Ende der EKZ) wurde das Heparin mit Heparinase (2 U/ml, 20 µl) antagonisiert. Für FibTEG wurde Abciximab (2 mg/ml, 20 µl) zusätzlich in die Küvette der ExTEG gegeben. Die Aufzeichnung des Thrombelastogramms begann dann automatisch im Bildschirm des angeschlossenen Notebooks (Abb. 3). Später wurden alle Analysen mit einem Drucker ausgedruckt.

2.5 Statistische Analyse

Die kontinuierlichen Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median, Minimum und Maximum angegeben. Zur statistischen Analyse zwischen Ausgangswerten und Werten an folgenden 4 Zeitpunkten wurde der Student-t-test für gepaarte Daten verwendet.

Für die statistischen Vergleiche der Variablen zwischen den Patienten, die sich einer Myokardrevaskularisation unterzogen bzw. Aprotinin erhielten und die sich einem Klappenersatz unterzogen bzw. kein Aprotinin erhielten, wurden der Student-t-Test für ungepaarte Daten für kontinuierliche Daten und der exakte Fischer-Test für Häufigkeitsdaten verwendet. Die Variablen, die sich zwischen beiden Patientengruppen (mit und ohne Aprotinin bzw. Myokardrevaskularisation und Klappenersatz) nicht statistisch signifikant unterscheiden, werden in Mittelwerten mit ihren Standardabweichungen gemeinsam dargestellt.

Zwischen den Patienten, die postoperativ mehr als 600 ml Blut über Drainagen verloren haben und denjenigen, die weniger als 600 ml Blut verloren haben, wurden die Variablen mit dem Student-t-Test für ungepaarte Daten und dem exakten Fischer-Test verglichen.

$P < 0,05$ wurde statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und operative Daten

Die Tabelle 1 fasst präoperative und operative Eigenschaften der 20 Patienten zusammen. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre. Vier von 20 Patienten waren weiblich. Die EKZ- und Operationsdauer waren im Durchschnitt je 77 min und 147 min. Der durchschnittliche Blutverlust über Sauger bzw. Drainagen betrug intraoperativ 253 ml, 8 Stunden postoperativ 310 ml und postoperativ bis zur Entfernung der Drainagen (üblicherweise am 2. postop. Tag) 690 ml. Der maximale Blutverlust betrug 680 ml 8 Stunden nach Operation und 1510 ml bei der Entfernung der Drainagen. Drei Patienten verloren mehr als 1000 ml Blut (1020, 1280 und 1510 ml) postoperativ bis zur Entfernung der Drainagen. Erythrozytenkonzentrate bekamen 4 Patienten (20,0%) intraoperativ und 3 Patienten (15,0%) postoperativ. FFP wurde transfundiert postoperativ bei einem Patienten. Kein Patient erhielt ein Thrombozytenkonzentrat. Da die Fälle mit Komplikationen, wie z.B. schwierigem Abgang von der EKZ, Rethorakotomie bzw.

Reanimation von der Studie ausgenommen waren, lagen die EKZ-Dauer, die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust und der Verbrauch der Blutprodukte bei allen Patienten innerhalb der üblichen Bereiche.

3.2 Änderungen der hämostaseologischen Labordaten während und nach EKZ

Die Hämoglobin-Werte und Thrombozytenzahl nahmen während des Eingriffs signifikant ab und zeigten 2 Stunden nach EKZ die Tendenz zur Normalisierung (Tabelle 2). Die Änderungen der PTT waren zwischen den Patienten, die Aprotinin erhielten und denjenigen, die kein Aprotinin erhielten, nach EKZ unterschiedlich, so dass diese für beide Patientengruppen getrennt gezeigt wurden. Nach Antagonisierung der Heparin-Wirkung mit Protamin kam die PTT bei den Patienten ohne Aprotinin am Ende der Operation in den Normbereich (<40 sec) zurück, aber bei den Patienten mit Aprotinin erst 2 Stunden nach EKZ. Dennoch war die PTT noch 2 Stunden nach EKZ bei den Patienten mit Aprotinin länger als bei denjenigen ohne Aprotinin (34 ± 5 gegen 27 ± 2 sec, $P = 0,000$). Die Fibrinogen- und Antithrombin III-Werte zeigten ähnlich wie die Hämoglobin-Werte Abnahmen während des Eingriffs und 2 Stunden nach EKZ die Tendenz zur Erholung. Die Fibrinogen-Werte blieben aber während des ganzen Ablaufs im Normbereich (Referenzbereich: 180 – 350 mg/dl). Die ACT-Werte lagen am Ende der Operation und 2 Stunden nach EKZ unter dem Ausgangswert.

3.3 PFA-100 und Vollblut-Impedanz-Aggregometrie

Die PFA-Zeiten vor dem Eingriff lagen bei Patienten zum Aortenklappenersatz sowohl nach Stimulation mit Epinephrin als auch mit ADP über den Normbereichen (272 ± 49 bzw. 207 ± 79 sec). Demgegenüber lagen die beiden PFA-Zeiten bei Patienten zur Myokardrevaskularisation vor dem Eingriff in den Normbereichen (161 ± 64 bzw. 112 ± 38 sec). Es gab statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($P = 0,000$ bzw. $P = 0,005$). Am Ende der Operation und 2 Stunden nach EKZ waren sowohl die Epinephrin-PFA-Zeit als auch die ADP-PFA-Zeit bei Patienten zum Klappenersatz statistisch signifikant niedriger als am Ausgang. Sogar lagen die Werte 2 Stunden nach

EKZ bei dieser Patientengruppe in den Normbereichen (Epinephrin 123 ± 31 , ADP 79 ± 27 sec). Bei Patienten zur Myokardrevaskularisation stieg die Epinephrin-PFA-Zeit am Ende der EKZ statistisch signifikant an (262 ± 58 gegen 161 ± 64 sec, $P = 0,002$) und war 2 Stunden nach EKZ statistisch signifikant niedriger (105 ± 13 sec, $P = 0,015$). Die ADP-PFA-Zeit war ebenfalls 2 Stunden nach EKZ bei dieser Patientengruppe statistisch signifikant niedriger (70 ± 15 gegen 112 ± 46 sec, $P = 0,026$).

Die Vollblut-Impedanz-Aggregometrie mit Kollagen ($5 \mu\text{l}$)-Stimulation zeigte abfallende Werte am Ende der EKZ und am Ende der Operation ($14,5 \pm 4,1$ und $13,8 \pm 4,0$ Ohm). Zwei Stunden nach EKZ zeigte sie die Tendenz zur Erholung aber die Impedanz-Werte waren noch niedriger als vor dem Eingriff ($15,9 \pm 4,0$ gegen $18,0 \pm 2,1$, $P = 0,016$). Die Impedanz-Werte lagen dennoch während des ganzen Ablaufs innerhalb des Normbereichs.

3.4 Änderungen des Thrombelastogramms während und nach EKZ

3.4.1 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm (InTEG)

Die CT (Coagulation Time, Reaktionszeit, r) verlängerte sich nach Heparin-Gabe, am Ende der EKZ und am Ende der Operation (Tabelle 3). Sie kam aber 2 Stunden nach EKZ zum Ausgang zurück. Die CFT (Clot Formation Time, Gerinnselbildungszeit, k) verlängerte sich ebenfalls während des Eingriffs und zeigte Tendenz zur Erholung 2 Stunden nach EKZ. Der MCF (Maximum Clot Firmness, Maximalamplitude, MA)-Wert verringerte sich geringfügig aber statistisch signifikant während des Eingriffs und 2 Stunden nach EKZ. Der Alpha-Winkel verhielt sich ähnlich wie der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert, zeigte eine geringfügige aber statistisch signifikante Abnahme während des Eingriffs und 2 Stunden nach EKZ. Alle Änderungen waren so gering, dass alle Werte außer der CT (Reaktionszeit, r) nach Heparin-Gabe und am Ende der EKZ (unter dem Einfluss von Heparin) im normalen Bereich lagen.

3.4.2 Extrinsic aktiviertes Thrombelastogramm (ExTEG)

Das Verhalten der ExTEG-Parameter war ähnlich wie das der InTEG-Parameter. Die CT (Reaktionszeit, r) und die CFT (Gerinnselbildungszeit, k) verlängerten sich während des Eingriffs. Während die CT (Reaktionszeit, r) 2 Stunden nach EKZ noch statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert verlängert war, kam die CFT (Gerinnselbildungszeit, k) 2 Stunden nach EKZ in den Ausgangsbereich zurück. Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert verringerte sich geringfügig, aber statistisch signifikant am Ende der EKZ und am Ende der Operation. Er kam zurück zum Ausgangswert 2 Stunden nach EKZ. Der Alpha-Winkel zeigte Abnahmen nach Heparin-Gabe, am Ende der EKZ und am Ende der Operation. Er kam 2 Stunden nach EKZ zum Ausgang zurück. Alle Werte außer der CT (Reaktionszeit, r) nach Heparin-Gabe und am Ende der EKZ lagen in den normalen Bereichen.

3.4.3 ExTEG mit Zugabe von Abciximab (FibTEG)

Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert unter der vollständigen Blockade der Thrombozytenaggregation mit Abciximab zeigte Abnahmen am Ende der EKZ und am Ende der Operation. Die Differenz zwischen ExTEG und FibTEG, der Thrombozyten-Anteil des MCF (Maximalamplitude, MA)-Wertes, war am Ende der Operation geringfügig aber statistisch signifikant reduziert.

3.4.4 Fibrinolyse

Eine 100%ige Fibrinolyse wurde bei 4 von 10 Patienten, die kein Aprotinin erhielten, sowohl in der InTEG als auch in der ExTEG und der FibTEG am Ende der EKZ beobachtet (Abb. 4). Die Fibrinolyse war aber nach Protamin-Gabe nicht mehr vorhanden und hatte keine klinische Relevanz. Bei keinem Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, trat eine Fibrinolyse auf (4/10 gegen 0/10, $P = 0,087$).

3.5 Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust

Da es von großem Interesse ist, ob die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse klinische Relevanz haben, wurde weiter geprüft, ob Unterschiede in den TEG- und Laboraten zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust bestehen. Die Patienten wurden dabei in zwei Gruppen geteilt, bezugnehmend auf den gesamten postoperativen Blutverlust über Drainagen. Als „cut-off“-Punkt wurde die 600 ml-Grenze zugrunde gelegt. Wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist, gibt es keine Unterschiede zwischen zwei Patientengruppen in demographischen und operativen Daten, wie Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index, Körperoberfläche, weiblicher Anteil, Art des Eingriffs, präoperative Medikationen, Aprotinin-Gabe, EKZ-Dauer und Operationsdauer.

In Bezug auf TEG- und Labordaten waren beide Patientengruppen vor dem Eingriff außer dem Fibrinogen-Gehalt, dem MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert bzw. dem Alpha-Winkel vom InTEG und der CFT (Gerinnselformierungszeit, k) vom ExTEG identisch (Tabelle 5). Der Fibrinogen-Gehalt war bei den Patienten mit höherem Blutverlust zwar klinisch nicht relevant, aber zahlenmäßig niedriger (281 ± 38 gegen 358 ± 55 mg/dl, $P = 0,002$). Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert und der Alpha-Winkel vom InTEG waren bei den Patienten mit höherem Blutverlust kleiner, lagen aber noch im Normbereich (61 ± 5 gegen 67 ± 2 mm, $P = 0,002$ und 77 ± 2 gegen 80 ± 1 Grad, $P = 0,013$). Die CFT (Gerinnselformierungszeit, k) vom ExTEG war länger bei den Patienten mit höherem Blutverlust (92 ± 31 gegen 68 ± 18 sec, $P = 0,032$). Diese Unterschiede in dem Fibrinogen-Gehalt, MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert bzw. Alpha-Winkel vom InTEG und der CFT (Gerinnselformierungszeit, k) vom ExTEG waren auch am Ende der EKZ zwischen zwei Patientengruppen vorhanden (Tabelle 6). Der Alpha-Winkel vom ExTEG und die Differenz im MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert zwischen dem ExTEG und FibTEG waren zu diesem Zeitpunkt (am Ende der EKZ) ebenfalls kleiner bei den Patienten mit höherem Blutverlust im Vergleich zu den Patienten mit kleinerem Blutverlust (72 ± 5 gegen 77 ± 3 Grad, $P = 0,020$ und 35 ± 4 gegen 40 ± 2 mm, $P = 0,004$). Der CFT (Gerinnselformierungszeit, k)-Wert vom ExTEG verlängerte sich bei den Patienten mit höherem Blutverlust im Vergleich zu dem Patienten mit kleinerem Blutverlust (102 ± 32 gegen 74 ± 16 mm, $P = 0,038$). Am Ende der Operation, d.h., nach

Antagonisierung der Heparin-Wirkung mit Protamin und bei der normalen ACT, waren der Quick-Wert und der Fibrinogen-Gehalt niedriger bei den Patienten mit höherem Blutverlust als bei denen mit geringerem Blutverlust (54 ± 8 gegen 67 ± 9 % und 186 ± 25 gegen 246 ± 36 mg/dl) (Tabelle 7). Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert und der Alpha-Winkel vom InTEG bzw. der Alpha-Winkel vom ExTEG waren wie am Ende der EKZ auch am Ende der Operation bei der Patientengruppe mit höherem Blutverlust kleiner als bei der Patientengruppe mit geringerem Blutverlust (55 ± 7 gegen 62 ± 3 mm, $P = 0,011$, 72 ± 6 gegen 77 ± 2 Grad, $P = 0,027$ und 68 ± 9 gegen 75 ± 4 Grad, $P = 0,046$). Ebenso war die MCF (Maximalamplitude, MA)-Differenz zwischen dem ExTEG und FibTEG kleiner bei der Patientengruppe mit höherem Blutverlust und die CFT (Gerinnselbildungszeit, k) vom ExTEG war verlängert bei dieser Gruppe (35 ± 3 gegen 39 ± 2 mm, $P = 0,003$ und 131 ± 51 gegen 87 ± 20 sec, $P = 0,034$). Die Unterschiede im Gerinnungsstatus und den TEG-Parametern zwischen den Patienten mit höherem Blutverlust und denen mit geringerem Blutverlust waren auch 2 Stunden nach EKZ im Fibrinogen-Gehalt, MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert bzw. Alpha-Winkel vom InTEG und der CT (Reaktionszeit, r), der CFT (Gerinnselbildungszeit, k) bzw. dem Alpha-Winkel vom ExTEG sichtbar (212 ± 38 gegen 286 ± 44 mg/dl, $P = 0,001$, 58 ± 5 gegen 64 ± 3 mm, $P = 0,002$, 75 ± 4 gegen 78 ± 1 Grad, $P = 0,038$, 44 ± 8 gegen 37 ± 4 sec, $P = 0,022$, 102 ± 33 gegen 72 ± 15 sec, $P = 0,031$ und 72 ± 7 gegen 78 ± 3 Grad, $P = 0,028$) (Tabelle 8). Allerdings kam der Quick-Wert bei den Patienten mit höherem Blutverlust zu diesem Zeitpunkt in den Normbereich zurück (72 ± 11 %), so dass sämtliche Daten bei den Patienten mit höherem Blutverlust trotz der statistisch signifikanten Unterschiede zu denen mit geringerem Blutverlust im normalen Bereich lagen.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Alle TEG-Parameter und Impedanz-Werte der Vollblut-Aggregometrie wurden während des Eingriffs negativ beeinflusst. Insbesondere waren alle Werte am Ende der Operation statistisch signifikant von den Ausgangswerten abgewichen. Sie kehrten 2 Stunden nach EKZ zurück zu den Ausgangswerten bzw. zeigten

Tendenz zur Erholung. Allerdings waren alle Werte außer der CT (Reaktionszeit, r) während der Heparin-Wirkung noch im Normbereich.

2. Abgesehen von den Wirkungen des Heparins auf den Gerinnungsstatus (PTT, Quick, ACT) an den Zeitpunkten nach Heparin-Gabe und am Ende der EKZ waren alle gemessenen Parameter des Gerinnungsstatus außer PFA-Zeit während des Eingriffs beeinträchtigt, u.z. klinisch nicht relevant, aber statistisch signifikant. Sie zeigten Tendenz zur Erholung 2 Stunden nach EKZ, waren aber außer der PTT bei den Patienten ohne Aprotinin-Gabe noch statistisch signifikant von den Ausgangswerten verändert. Außer den Werten von PTT, Quick bzw. ACT unter dem Einfluss von Heparin (nach Heparin-Gabe und am Ende der EKZ) und ATIII lagen allerdings alle Werte im normalen oder akzeptablen Bereich während des ganzen Verlaufs.
3. Die PFA-Zeit verhielt sich umgekehrt zu den anderen Gerinnungsparametern. Die durchschnittlichen PFA-Zeiten nach Stimulation sowohl mit Epinephrin als auch mit ADP waren bei Patienten zum Aortenklappenersatz vor dem Eingriff in abnorme Bereiche verlängert, verkürzten sich aber nach EKZ und lagen 2 Stunden nach EKZ im Normbereich. Bei Patienten zur Myokardrevaskularisation waren die PFA-Zeiten vor dem Eingriff im Normbereich, sie nahmen auch 2 Stunden nach EKZ statistisch signifikant ab.
4. Es konnten statistisch signifikante Unterschiede in bestimmten Gerinnungs- bzw. TEG-Parametern zwischen den Patientengruppen mit höherem Blutverlust und mit geringerem Blutverlust festgestellt werden.

4 Diskussion

Das ursprüngliche Ziel dieser Studie war es, Referenzwerte der TEG-Parameter, Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-Zeiten für Eingriffe mit Herz-Lungen-Maschine zu erstellen. Deshalb wurden nur Patienten mit normalem präoperativem Gerinnungsstatus und komplikationslosen intra- und postoperativen Verläufen in die Studie einbezogen. Nach der vorliegenden Studie bleiben die TEG-Parameter, CFT

(Gerinnelbildungszeit, k), MCF (Maximalamplitude, MA) und Alpha-Winkel, sowohl nach Aktivierung mit dem intrinsischen Aktivator (InTEG) als auch mit dem extrinsischen Aktivator (ExTEG) während des komplikationslosen Verlaufs des herzchirurgischen Eingriffs innerhalb des Normbereichs. Die Impedanz-Werte der Aggregometrie unter Stimulation mit Kollagen bleiben ebenfalls innerhalb des Normbereichs während und nach EKZ. Die PFA-Zeiten waren bei Patienten mit Aortenklappenfehlern vor dem Eingriff verlängert, aber zeigten normale Werte nach EKZ. Obwohl alle gemessenen Parameter mit Ausnahmen während EKZ in den normalen Bereichen blieben, gab es statistisch signifikante Unterschiede in den Parametern Fibrinogengehalt, MCF (Maximalamplitude, MA) und Alpha-Winkel der InTEG bzw. CFT (Gerinnelbildungszeit, k) und Alpha-Winkel der ExTEG zwischen den Patienten, die postoperativ weniger als 600 ml Blut über Drainagen verloren haben und denjenigen, die mehr als 600 ml Blut verloren haben.

4.1 Wertigkeit der Thrombelastographie bei herzchirurgischen Eingriffen

Die Wertigkeit der TEG bei herzchirurgischen Eingriffen wurde in der Literatur dadurch deutlich gemacht, dass die Anzahl der Transfusionen durch Anwendung der TEG reduziert werden kann (14,15,16,25). Tuman et al. (13) verglichen die viscoelastische Analyse der Gerinnung, die TEG und die Sonoclot-Analyse, mit routinemäßiger Untersuchung des Gerinnungsstatus, PT (prothrombin time), PTT, Thrombozytenzahl und Fibrinogengehalt bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine zwischen zwei Gruppen von Patienten, die nach Mengen des postoperativen Blutverlusts unterteilt sind. Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert und der Alpha-Winkel waren nach Protamin-Gabe bei Patienten mit erhöhtem Blutverlust statistisch signifikant kleiner als bei Patienten ohne erhöhte postoperative Blutung. Die Genauigkeit in Bezug auf die richtige Vorhersage ((Zahl der Patienten mit abnormen Werten und erhöhtem Blutverlust plus Zahl der Patienten mit normalen Werten ohne erhöhten Blutungsverlust) / gesamte Zahl der Patienten) war mit TEG (88%) bzw. Sonoclot-Analyse (74%) deutlich höher als mit routinemäßiger Untersuchung des Gerinnungsstatus (33%). Essell et al. (26) bestätigten auch die Korrelation zwischen dem MCF

(Maximalamplitude, MA)-Wert, dem Alpha-Winkel bzw. der CFT (Gerinnselbildungszeit, k) und postoperativem Blutverlust. Neulich untersuchten Cammerer et al. die Vorhersagewerte („predictive values“) von InTEG- bzw. FibTEG-Parametern und PFA-100 für postoperative Blutverluste bei herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (27). Statistisch signifikante Unterschiede gab es nach EKZ zwischen den Patienten mit erhöhtem postoperativem Blutverlust und ohne erhöhten Blutverlust in dem MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert bzw. dem Alpha-Winkel der InTEG und FibTEG und der ADP- bzw. Epinephrin-PFA-Zeit. Der Alpha-Winkel nach EKZ war der beste prädiktive Faktor für postoperative Blutverluste. Der zweite beste prädiktive Faktor war die ADP-PFA-Zeit. Dabei zeigten sowohl der Alpha-Winkel als auch die ADP-PFA-Zeit einen hohen negativen Vorhersagewert (negative Ergebnisse / (negative Ergebnisse plus falsch negative Ergebnisse)) aber einen niedrigen positiven Vorhersagewert (positive Ergebnisse / (positive Ergebnisse plus falsch positive Ergebnisse)). Ein hoher negativer Vorhersagewert identifiziert die Patienten, die erhöhte Blutverluste ohne Störungen der Hämostase aufweisen, d.h., wenn ein Patient trotz normaler Befunde blutet, muss die Blutung chirurgisch bedingt sein. Ein niedriger positiver Vorhersagewert bedeutet, dass abnorme Befunde nicht unbedingt zu hohem Blutverlust führen. Im Gegensatz zu der oben erwähnten positiven Wertigkeit der TEG konnten Wang et al. (28) keinen Zusammenhang zwischen TEG-Parametern und postoperativem Blutverlust bei 101 Patienten, die mit Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, finden. Die routinemäßigen Labortests des Gerinnungsstatus (ACT, PT, PTT sowie Thrombozytenzahl) hatten auch keinen Vorhersagewert. In einer Arbeit (29) zeigten die routinemäßigen Labortests des Gerinnungsstatus höhere Sensitivität (positive Ergebnisse / (positive Ergebnisse plus falsch negative Ergebnisse)) und Spezifität (negative Ergebnisse / (negative Ergebnisse plus falsch positive Ergebnisse)) als die TEG bzw. das Sonoclot. Es gibt also auch eine Kontroverse in Bezug auf die diagnostische Wertigkeit der TEG für postoperativen Blutverlust in der Herzchirurgie, obwohl eine große Zahl der Arbeiten auf eine hohe Wertigkeit der TEG hinwies.

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten nach Blutungsmenge in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurde der postoperative Blutverlust über Drainagen von 600 ml als der Grenzwert gewählt, da 600 ml etwa dem Medianwert (580 ml) entsprachen. Der Blut-

verlust über diesen Grenzwert bedeutet deshalb nicht unbedingt eine exzessive Blutung. Wegen der kleinen gesamten Fallzahl (N=20) schien es nicht sinnvoll, die Patienten nach exzessiver Blutung und normaler Blutungsmenge in zwei Gruppen zu unterteilen und Sensitivität, Spezifität bzw. Vorhersagewert von dieser Studie zu ermitteln. Lediglich wird hier gezeigt, dass einige TEG-Parameter mit der Blutungsmenge im Zusammenhang stehen.

4.2 Änderungen in den Thrombelastogramm-Parametern

Die CTs (Reaktionszeit, r) von InTEG und ExTEG verlängerten sich nach Heparin-Gabe bzw. am Ende der EKZ und kamen nach Protamin-Gabe in akzeptable Bereiche zurück. Die CT (Reaktionszeit, r) wird von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Antikoagulantien beeinflusst. Nach Heparin-Gabe (vor dem Beginn der EKZ) und während EKZ wurde die TEG deshalb nach *in vitro* Antagonisierung des Heparins in der Blutprobe mit Heparinase durchgeführt. Wenn aber eine große Menge des Heparins im Blut vorhanden ist, normalisiert sich die CT (Reaktionszeit, r) auch unter Heparinase nicht komplett (30). Über die enorme Verlängerung der CT (Reaktionszeit, r) bei ExTEG (von 31 auf 145 bzw. 78 sec) unter systemischer Heparinisierung der Patienten könnte man spekulieren, dass die Wirkung von *in vitro* zugefügter Heparinase viel langsamer eintritt als die von ExTEG-Aktivator (Gewebsthromboplastin), so dass die TEG auch mit ExTEG-Aktivator nicht entsprechend beschleunigt wird. In dieser Studie wurde Heparinase nur an den Zeitpunkten unter systemischer Heparinisierung aber nicht nach Protamin-Gabe in die Blutproben zugemischt, da sich die ACT nach Protamin-Gabe im Normbereich fand. Eine Ursache der geringfügig verlängerten CT (Reaktionszeit, r) nach Protamin-Gabe könnte der noch vorhandene Effekt von Heparin sein, da auch bei normaler ACT nach Protamin-Gabe eine Restwirkung von Heparin vorhanden sein kann (30,31). Die CFT (Gerinnselbildungszeit, k), der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert und der Alpha-Winkel spiegeln die Interaktion von Thrombozyten und Fibrinogen wider. Der Fibrinogengehalt wurde am Zeitpunkt der Heparin-Gabe niedriger als der Ausgangswert. Am Ende der EKZ nahm er weiter ab und zeigte danach die Tendenz zur Erholung. Ebenso waren die Verläufe des Hämoglobin-Wertes

und AT III-Wertes. Die Thrombozytenzahl zeigte auch einen ähnlichen Verlauf. Diese Änderungen sind zum größten Teil als Folge der Verdünnung zu interpretieren, zumal nach Narkoseeinleitung eine gewisse Menge Flüssigkeit verabreicht wird und Hämodilution durch EKZ stattfindet. Neben dem Abfall der Thrombozytenzahl durch Hämodilution könnte eine Störung der Thrombozytenfunktion durch Kontaktaktivierung in der Herz-Lungen-Maschine verursacht werden. Nach der Arbeit von Khuri et al. (32) führt sogar Heparin selbst zur Störung der Thrombozytenfunktion. Die Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion wurde auch in der vorliegenden Studie in der Abnahme der Impedanz-Werte der Vollblut-Aggregometrie am Ende und nach der EKZ gesehen. Die Verlängerung der CFT (Gerinnselbildungszeit, k) und die Abnahme des MCF (Maximalamplitude, MA)-Wertes bzw. des Alpha-Winkels während und nach Eingriffen unter EKZ sind also als Ausdruck des Abfalls des Fibrinogengehaltes bzw. der Thrombozytenzahl und der Störung der Thrombozytenfunktion zu interpretieren. Die Ausmaße dieser Änderungen sind dennoch bei komplikationslosen Abläufen nicht so stark, so dass alle Werte durchschnittlich innerhalb bzw. geringfügig außerhalb des normalen Bereichs lagen. In der vorliegenden Studie wurde die TEG über den intrinsischen Weg mit partiellem Thromboplastin-Phospholipid aus Kaninchenhirn (Pentapharm, Deutschland) – InTEG – bzw. über den extrinsischen Weg mit Gewebsthromboplastin aus Kaninchenhirn (Pentapharm, Deutschland) – ExTEG – beschleunigt, um eine schnelle Diagnose stellen zu können. Die CT (Reaktionszeit, r) beträgt ohne Aktivatoren über 15 min. Die CT (Reaktionszeit, r) von ExTEG ist deutlich kürzer als die von InTEG, aber die MCF (Maximalamplitude, MA)-Werte sind beide vergleichbar (33). Da aber die CT (Reaktionszeit, r) der ExTEG bei voll-heparinisiertem Blut trotz Zusatz von Heparinase in die Blutprobe eine große Abweichung gegenüber dem nicht-heparinisierten Blut (145 ± 73 bzw. 78 ± 42 sec gegenüber 31 ± 5 sec) aufwies, scheint die Verwendung der InTEG bei Eingriffen unter EKZ sinnvoller zu sein. Der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert ist abhängig sowohl vom Fibrinogengehalt als auch von der Thrombozytenfunktion. Um die Effekte von Thrombozyten auszuschalten, wurde bei der FibTEG der Thrombozyten-GPIIb/IIIa-Antagonist „abciximab (ReoPro)“ in die Blutprobe zugemischt (34,35). Die MCF (Maximalamplitude, MA)-Werte der FibTEG, die den Fibrinogengehalt widerspiegeln, waren entsprechend den Änderungen des

Fibrinogengehalts am Ende der EKZ und nach Protamin-Gabe niedriger als am Ausgang. Die Differenzen zwischen den MCF (Maximalamplitude, MA)-Werten der ExTEG und der FibTEG wurden als Anteil der Thrombozyten im MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert gerechnet. Die ExTEG (nicht die InTEG) wurde für diese Rechnung verwendet, da die FibTEG in dieser Studie über den extrinsischen Weg aktiviert wurde. Diese Differenz der MCF (Maximalamplitude, MA)-Werte war am Ende der Operation geringfügig aber statistisch signifikant kleiner als am Ausgang, d.h., die Thrombozytenfunktion war an diesem Zeitpunkt beeinträchtigt. Beurteilt nach den Abläufen der FibTEG und der Differenz der MCF (Maximalamplitude, MA)-Werte zwischen ExTEG und FibTEG sind die hier beobachteten Änderungen der CFT (Gerinnelbildungszeit, k), des MCF (Maximalamplitude, MA)-Wertes und des Alpha-Winkels in der InTEG und ExTEG sowohl von den Änderungen des Fibrinogengehaltes als auch von der Thrombozytenfunktion bedingt.

4.3 Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-100

Die Vollblut-Impedanz-Aggregometrie zeigte unter Stimulation mit Kollagen eine leichte, aber statistisch signifikante Abnahme der Impedanz am Ende der EKZ, am Ende der Operation und 2 Stunden nach EKZ, was auf eine geringfügige Funktionsstörung der Thrombozyten hinwies. Der Nadir war am Ende der Operation. Im Gegensatz dazu verkürzten sich die PFA-Zeiten sowohl bei Patienten zur Myokardrevaskularisation als auch zum Klappenersatz 2 Stunden nach EKZ, bei Patienten zum Klappenersatz schon nach Protamin-Gabe. Besonders bei Patienten zum Klappenersatz kamen die Werte 2 Stunden nach EKZ in normale Bereiche, obwohl sie vor dem Eingriff verlängert waren.

Die Vollblut-Impedanz-Aggregometrie zeigte also einen ähnlichen Verlauf im Verhalten der Thrombozytenaggregation wie die CFT (Gerinnelbildungszeit, k), MCF (Maximalamplitude, MA)-Werte und Alpha-Winkel der TEG, aber die PFA-Zeit änderte sich in umgekehrter Richtung. Slaughter et al. (36) stellten auch eine Diskrepanz zwischen der ADP-induzierten Aggregation und der ADP-PFA-Zeit nach EKZ fest. Während die ADP-induzierte Aggregation mittels turbimetrischer Aggregometrie

nach EKZ wie auch während EKZ gehemmt blieb, kehrte die ADP-PFA-Zeit, die während EKZ verlängert war, fast zum Ausgangswert nach EKZ zurück. Bei ihrer Studie war die ADP-PFA-Zeit bei über 50% der Patienten nach Protamin-Gabe unter dem Ausgangswert.

Sowohl die PFA-Zeit als auch die Vollblut-Impedanz-Aggregometrie werden nicht nur von der Thrombozytenfunktion sondern auch von anderen Faktoren beeinflusst. Die PFA-Zeit wird von Hämatokrit-Werten bzw. von der Thrombozytenzahl beeinflusst (37,38,39,40). Die Messung der PFA-Zeit benötigt für zuverlässige Ergebnisse einen Hämatokrit von mindestens 35% und eine Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/ μ l (41). Im Gegensatz zur Vollblut-Impedanz-Aggregometrie, die von der Fibrinogen-Konzentration beeinflusst wird, ist die PFA-Zeit unabhängig von der Fibrinogen-Konzentration (42). Die PFA-Zeit wird sehr stark vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors beeinflusst (43,44,45). Der Zustand, der zu einer Erhöhung vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors führt, wie z.B., systemische Entzündungsreaktion, verkürzt die PFA-Zeit (46). Die EKZ kann eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen, die mit Erhöhung vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors einhergeht (47,48,49,50). Der Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors wird insbesondere erhöht, wenn das Inhalationsanästhetikum Enfluran als Hauptanästhetikum verwendet wird, da Stressreaktionen unter Inhalationsanästhetika höher sind, als unter Opiatanästhesie (51). Da in dieser Studie ein Inhalationsanästhetikum als Hauptanästhetikum verwendet wurde, ist es denkbar, dass der Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors besonders durch EKZ erhöht war. So könnte man spekulieren, dass die PFA-Zeiten nach EKZ unter die Ausgangswerte gesunken sind, obwohl die Thrombozytenaggregation nach der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie nach EKZ noch gehemmt war.

4.4 Unterschiedliche PFA-Zeiten zwischen Patienten zur Klappenoperation und zur Myokardrevaskularisation

Es gab statistisch signifikante Unterschiede in den Ausgangs-PFA-Zeiten zwischen Patienten zur Myokardrevaskularisation und denen zum Klappenersatz. In dieser Studie

wurden nur Patienten zum Aortenklappenersatz untersucht, 6 von ihnen wiesen eine reine Aortenstenose auf und 4 Patienten ein kombiniertes Aortenvitium mit relevanten Stenose- sowie Insuffizienzanteilen. Die Aortenstenose verursacht eine erworbene Form des von-Willebrand-Syndroms (52,53). Es wurde berichtet, dass 92% der Patienten mit schwerer Aortenstenose (mittlerer Gradient über Aortenklappe grösser als 50 mmHg) eine erhöhte ADP-PFA-Zeit hatten (53). Die hohe „shear“-Kraft, die bei Passage des Blutes über die stenotische Klappe entsteht, führt zur Proteolyse des von-Willebrand-Faktors und zur Blutungsneigung (54,55,56). Die durch Aortenstenose verursachten Änderungen im von-Willebrand-Faktor normalisieren sich nach Aortenklappenersatz durch Beseitigung der stenotischen Stelle (53,56). In dieser Studie normalisierten sich die Epinephrin- und ADP-PFA-Zeiten gleich 2 Stunden nach EKZ. Ein Grund dafür könnte wie oben spekuliert (Kapitel 4.3.) die Erhöhung des Plasmaspiegels des von-Willebrand-Faktors sein, die eine durch EKZ hervorgerufenen systemische Entzündungsreaktion verursacht, aber auch die Normalisierung des Blutflusses über der Aortenklappe könnte eine Rolle spielen.

4.5 Einflüsse von Aprotinin auf Thrombelastogramm und PTT

In dieser Studie gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in allen Parametern an den Zeitpunkten nach Aprotinin-Gabe (EKZ-Ende, Operationsende bzw. 2 Stunden nach EKZ-Ende) außer bei PTT-Werten zwischen den Patienten mit und ohne Aprotinin (mit Aprotinin bei Myokardrevaskularisation und ohne Aprotinin bei Klappenersatz). Nach Avidan MS. et al. (57) hat Aprotinin keinen Einfluss auf das Thrombelastogramm, wenn die TEG über den extrinsischen Weg (Aktivator: rekombinanter Gewebefaktor) aktiviert wird. Im Gegensatz dazu verlängert sich die CT (Reaktionszeit, r) unter Aprotinin-Wirkung und der MCF (Maximalamplitude, MA)-Wert bzw. der Alpha-Winkel wird dabei kleiner, wenn die TEG über den intrinsischen Weg (Aktivator: Celite bzw. Kaolin) aktiviert wird. Aprotinin ist ein Kallikrein-Inhibitor und verlangsamt damit die Bildung des aktivierten Faktor XII. Dies führt zur Hemmung des intrinsischen Ablaufs der Gerinnung und damit zur Verlängerung der PTT. In dieser Studie wurden keine Unterschiede in den InTEG-Parametern beobachtet zwischen den Patienten, die Aproti-

nin erhielten, und denjenigen, die kein Aprotinin erhielten. Die PTT verlängerte sich dagegen nach EKZ (Ende der Operation und 2 Stunden nach EKZ) bei den Patienten, die Aprotinin erhielten. Es ist denkbar, dass die Dosis von Aprotinin nicht hoch genug war, um die erwartete Wirkung der CT (Reaktionszeit, r)-Verlängerung sichtbar dazustellen.

4.6 Zusammenhang zwischen den gemessenen Parametern und dem Blutverlust

Es gab statistisch signifikante Unterschiede in den Parametern MCF (Maximalamplitude, MA) und Alpha-Winkel der InTEG bzw. CFT (Gerinnselformierungszeit, k) und Alpha-Winkel der ExTEG zwischen den Patienten, die postoperativ weniger als 600 ml Blut über Drainagen verloren und denjenigen, die mehr als 600 ml Blut verloren. Ebenso gab es statistisch signifikante Unterschiede in den Fibrinogengehalten und Quick-Werten zwischen beiden Patientengruppen. Diese Ergebnisse waren nicht erwartet, da alle Parameter ausser den Quick-Werten, AT III-Werten und CFT (Gerinnselformierungszeit, k) der ExTEG nach Antagonisierung des Heparins (am Ende der Operation und 2 Stunden nach EKZ) in den normalen bzw. akzeptablen Bereichen lagen. Als übermäßige Blutung wurde von Essell et al. (26) 1500 ml Blutverlust innerhalb 24 Stunden nach Operation oder der Bedarf zur postoperativen Transfusion von Thrombozyten-Konzentraten bzw. FFP definiert. Ein Blutverlust von mehr als 750 ml innerhalb 6 Stunden nach Operation wurde auch als überhöhte Blutungsmenge definiert (27,58). Wegen der kleinen Zahl der Fälle wurde in dieser Studie ein Trennpunkt von 600 ml postoperativem Blutverlust bis zur Entfernung der Drainagen gewählt, da der Medianwert von postoperativem Blutverlust 580 ml war. Kein Patient verlor mehr als 700 ml Blut innerhalb 8 Stunden nach Operation und nur bei einem Patienten war die Blutungsmenge über 1500 ml (1510 ml) bis zur Entfernung von Drainagen, d.h. länger als 24 Stunden. Da in dieser Studie die meisten Patienten nicht übermäßig bluteten, ist es sicherlich nicht möglich, von diesem Teil der Datenanalyse eine klinisch relevante Aussage über Wertigkeit der TEG, der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und des PFA-100-Systems für die Therapie-Leitlinie der postoperativen exzessiven Blutung zu machen. Hier wurde lediglich gezeigt, dass die Parameter der TEG, wie MCF (Maxi-

malamplitude, MA), CFT (Gerinnselbildungszeit, k) und Alpha-Winkel, mit der Blutungsmenge in Zusammenhang stehen.

4.7 Schlussfolgerungen

Nach den von dieser Studie erworbenen Kenntnissen bleiben die durch EKZ hervorgerufenen Änderungen in den Parametern der TEG, der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie, des PFA-100-Systems und der üblichen hämostaseologischen Labortests bei Patienten mit normalem präoperativem Gerinnungsstatus und komplikationslosen intra- und postoperativen Verläufen innerhalb der normalen bzw. akzeptablen Bereiche. Grosse Abweichungen sind nur während der Heparinisierung in den Parametern, die von Heparin beeinflusst werden, zu sehen. Alle Parameter, die während des Eingriffs negativ beeinflusst werden, nähern sich am Ende der Operation bzw. 2 Stunden nach EKZ den Ausgangswerten oder kommen zurück zu den Ausgangswerten. Die PFA-Zeiten normalisieren sich sogar nach EKZ, selbst wenn sie vor dem Eingriff außerhalb des Normbereiches verlängert waren. Selbst bei kleiner Zahl der Fälle wie in dieser Studie können statistisch signifikante Unterschiede in bestimmten Gerinnungs- bzw. TEG-Parametern zwischen den Patientengruppen mit höherem Blutverlust und mit geringerem Blutverlust festgestellt werden, deren klinische Relevanz aber noch geklärt werden muss.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die extrakorporale Zirkulation (EKZ) bei Patienten, die sich einer elektiven Myokardrevaskularisation oder Klappenoperation unterziehen, die Thrombelastographie (TEG)-Parameter und die mit Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-100 ermittelte Thrombozytenfunktion beeinflusst. In diese Studie wurden nur die Patienten mit präoperativ normalem Gerinnungsstatus (Ausnahme: PFA-Zeit bei Patienten zum Klappenersatz) und mit intra- bzw. postoperativ unkompliziertem Verlauf aufgenommen, so dass die Ergebnisse dieser Studie als Referenzbereich der Kontrollgruppe dienen können. Die Ergebnisse

stammen von 10 Patienten, die sich einer Myokardrevaskularisation und 10 Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. An ihnen wurden die perioperativen, hämostaseologischen Änderungen mittels der TEG, der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie, der Analyse der Thrombozytenfunktion unter hohen Shear-Stress-Bedingungen (PFA-100) und der routinemäßigen Untersuchungen des Gerinnungsstatus bzw. des Blutbildes studiert.

Zu den o.g. Untersuchungen wurden die Blutproben an folgenden Zeitpunkten entnommen: 1) direkt vor Einleitung der Narkose, 2) 5 Minuten nach Heparin-Gabe, 3) kurz vor Ende der EKZ, 4) kurz vor Operationsende (etwa 15 – 20 min nach Protamin-Gabe) und 5) 2 Stunden nach Ende der EKZ. Für die TEG wurde der Gerinnungsprozess durch Zumischung des intrinsischen (InTEG) und extrinsischen (ExTEG) Aktivators beschleunigt. Zusätzlich wurde bei der ExTEG die maximale Amplitude unter Zugabe vom Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (ReoPro^R) ermittelt, um den Fibrinanteil des Gerinnsels vom Thrombozytenanteil durch Blockade der Thrombozytenaggregation zu differenzieren (FibTEG). Die Wirkung von Citrat in Monovetten wurde mit CaCl₂ aufgehoben. Während der Vollheparinisierung (5 min nach Heparin-Gabe und kurz vor Ende der EKZ) wurde Heparin in der Blutprobe mit Heparinase antagonisiert. Zur Vollblut-Impedanz-Aggregometrie wurde die Blutprobe in der Küvette mit dem Reagenz Kollagen (5µl) stimuliert und die Änderung des Widerstands zwischen den zwei in die Blutprobe eingetauchten Drähten gemessen. Zur Analyse der Thrombozytenfunktion unter hohen Shear-Stress-Bedingungen (PFA-100) wurde das Citratblut durch eine kleine Öffnung einer Testkartusche bei einer konstanten Flussrate abgesaugt. Die Hämostase wurde durch Kollagen-Epinephrin oder Kollagen-ADP aktiviert. Die Verschlusszeit der kleinen Öffnung wurde gemessen.

Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Alle TEG-Parameter, Impedanz-Werte der Vollblut-Aggregometrie und alle üblichen hämostaseologischen Labor-Werte wurden während des Eingriffs negativ beeinflusst. Insbesondere waren alle Werte am Ende der Operation statistisch signifikant von den Ausgangswerten abgewichen. Sie kehrten zurück zu den Ausgangswerten 2 Stunden nach EKZ bzw. zeigten Tendenz zur Erholung. Allerdings waren

alle Werte noch in den normalen bzw. akzeptablen Bereichen, außer den hämostaseologischen Änderungen, die während der Vollheparinisierung entstanden.

2. Die PFA-Zeit verhielt sich umgekehrt zu den anderen Gerinnungsparametern. Die durchschnittlichen PFA-Zeiten nach Stimulation sowohl mit Epinephrin als auch mit ADP waren bei Patienten zum Aortenklappenersatz vor dem Eingriff in abnorme Bereiche verlängert, verkürzten sich aber nach EKZ und lagen 2 Stunden nach EKZ in den Normbereichen. Bei Patienten zur Myokardrevaskularisation waren die PFA-Zeiten vor dem Eingriff in den Normbereichen, sie nahmen, wie bei Patienten zum Klappenersatz, 2 Stunden nach EKZ ab. Für das unterschiedliche Verhalten der PFA-Zeiten, zum einen im Vergleich zu anderen hämostaseologischen Parametern und zum anderen zwischen den beiden Patientengruppen für Aortenklappenersatz bzw. Myokardrevaskularisation wurden Spekulationen angestellt, dass dies durch unterschiedliche Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors verursacht sein könnte.
3. Es konnten statistisch signifikante Unterschiede in bestimmten Gerinnungs- bzw. TEG-Parametern zwischen den Patientengruppen mit höherem postoperativem Blutverlust und mit geringerem Blutverlust festgestellt werden, deren klinische Relevanz aber noch geklärt werden muss.

6 Literatur

1. Kawahito K, Kobayashi E, Iwasa H, Misawa Y, Fuse K: Platelet aggregation during cardiopulmonary bypass evaluated by a laser light-scattering method. *Ann Thorac Surg* 1999;67:79-84
2. Nuttal GA, Oliver WC, Beynen FM, Santrach PJ, Strickland RA, Murray MJ: Determination of normal versus abnormal activated partial thromboplastin time and prothrombin time after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:355-361
3. Ray MJ, Hawson GAT, Just SJE, McLachlan G, O'Brien M: Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;57:981-986
4. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Rango G, Feingold H, Gray AD, Axfold T: Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:108-116
5. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990;76:1680-1697
6. Gelb AB, Roth RI, Levin j, London MJ, Noall RA, Hauck WW, Cloutier M, Verrier E, Mangano DT: Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass – Lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996;106:87-99
7. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979;190:91-99
8. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G: Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang* 1982;42:113-123
9. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vaugher JP, Alexander JC, Caprini JA: Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988;59:62-67
10. Hartert H: Blutgerinnungstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschrift* 1948;26:577-583
11. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW Jr, Starzl TE, Winter PM: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;64:888-896
12. Kaspar M, Ramsay MAE, Nguyen A-T, Cogswell M, Hurst G, Ramsay KJ: Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997;85:281-285

13. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD: Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989;69:69-75
14. Morgan PD, Hosking MP: The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. - A controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology* 1992;77:38-46
15. Spiess BD, Gillies BSA, Chandler W, Verrier E: Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:168-173
16. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-319
17. Sharma SK, Vera RL, Stegall WC, Whitten CW: Management of a postpartum coagulopathy using thrombelastography. *J Clin Anesth* 1997;9:243-247
18. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandia UB, Landers DF: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999;90:385-390
19. Kaufman CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL: Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997;42:716-720
20. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1986;314:1446-1448
21. Khuri SF, Wolfe A, Josa M, Axfold TC, Szymanski I, Assousa S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M, Valeri R: Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:94-107
22. Surgenor DM, Churchill WH, Wallace EL, Rizzo RJ, Chapman RH, McGurk S, Bertholf MF, Goodnough LT, Kao KJ, Koerner TAW, Olson JD, Woodson RD: Determinants of red cell, platelet, plasma, and cryoprecipitate transfusions during coronary artery bypass graft surgery: the collaborative hospital transfusion study. *Transfusion* 1996;36:521-532
23. Ereth MH, Nuttall GA, Klindworth JT, MacVeigh I, Santrach PJ, Orszulak TA, Harmsen WS, Oliver WC Jr: Does the platelet-activated clotting test (HemoSTATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997;85:259-264
24. Calatzis A, Haas S, Gødje O, Calatzis A, Hipp R, Walenga JM: Thromboelastographic coagulation monitoring during cardiovascular surgery with the ROTEG coagulation analyser. In: Pifarré R, ed. *Management of bleeding in cardiovascular surgery*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc, 2000:215-226

25. Royston D, von Kier S: Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-mediated Thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001;86:575-578
26. Essell JH, Martin TH, Salinas J, Thompson JM, Smith VC: Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation test in patients after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:410-415
27. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA: The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;96:51-57
28. Wang J-S, Lin C-Y, Hung W-T, O'Connor MF, Thisted RA, Lee BK, Karp RB, Yang M-W: Thromboelastogram fails to predict postoperative hemorrhage in cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 1992;53:435-439
29. Nuttall GA, Oliver WC, Ereth MH, Santrach PJ: Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:815-823
30. Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M, Rizzo V, Ivankovich AD: Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase-modified thromboelastographic Assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;8:144-149
31. Ti LK, Cheong K-F, Chen F-G: Prediction of excessive bleeding after coronary artery bypass graft surgery: The influence of timing and heparinase on thromboelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:545-550
32. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, McGregor H, Doursounian M, Zolkewitz MA: Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1008-1014
33. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Levy JH: Rapid evaluation of coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children using modified thromboelastography. *Anesth Analg* 2000;90:1324-1330
34. Greilich PE, Alving BM, Longnecker D, Carr ME Jr, Whitten CW, Chang AS, Reid TJ: Near-site monitoring of the antiplatelet drug abciximab using the Hemodyne analyser and modified thrombelastograph. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:58-64
35. Kettner SC, Panzer OP, Kozek SA, Seibt FA, Stoiser B, Kofler J, Locker GJ, Zimpfer M: Use of abciximab-modified thrombelastography in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;89:580-584
36. Slaughter TF, Sreeram G, Sharma AD, El-Moalem H, East CJ, Greenberg CS: Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the PFA-100 platelet function analyser. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:85-93
37. Längle M, Lackner FX, Madritsch M, Schwarz S, Watzl Ch, Granninger W, Hlozaneck Ch: Der Einfluß von hoch- und niedermolekularer Hydroxyäthylstärke (HÄS) auf die Blutgerinnung. *Anästhesist* 1989;38(suppl.2):586

38. Dietrich GV, Kreschmer V, Weber D, Haupt W, Langen B, Huss B: Variables influencing the thrombostat 4000: Recommended standardization. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(Suppl 2):11-19
39. Söhngen D, Hattstein E, Heyll A, Meckenstock G, Wienen S, Schneider W: Hematological parameters influencing the Thrombostat 4000. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(Suppl 2):20-24
40. Escolar G, Cases A, Viñas M, Pino M, Calls J, Cirera I, Ordinas A: Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyser (PFA-100TM): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999;84:614-619
41. Spannagel M, Calatzis A. Point-of-care Analyse des Hämostasesystems. *J Lab Med* 2002;26:68-76
42. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R, Garcia C, Ostgaard RA: Characterization of an *in vitro* platelet function analyser, PFA-100TM. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2:241-249
43. Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, Martin I, Boyer-Neumann C, Trossaert M, Meyer D: Screening for von Willebrand disease with a new analyser using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998;91:1325-1331
44. Harrison P, Robinson MSC, Mackie IJ, Joseph J, McDonald SJ, Liesner R, Savidge GF, Pasi J, Machin SJ: Performance of the platelet function analyser PFA-100 in testing abnormalities of primary haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:25-31
45. Cattaneo M, Federici AB, Lecchi A, Agati B, Lombardi R, Stabile FS, Bucciarelli P: Evaluation of the PFA-100 system in the diagnosis and therapeutic monitoring of patients with von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1999;82:35-39
46. Homoncik M, Blann AD, Hollenstein U, Pernerstorfer Th, Eichler H-G, Jilma B: Systemic inflammation increases shear stress-induced platelet plug formation measured by the PFA-100. *Br J Haematol* 2000;111:1250-1252
47. Tsang GMK, Allen S, Pagano D, Wong C, Graham TR, Bonser RS: von Willebrand factor and urinary albumin excretion are possible indicators of endothelial dysfunction in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1998;13:385-391
48. Holdright DR, Hunt BJ, Parratt R, Segal H, Clarke D, Taggart D, Bennett G, Collins P: The effects of cardiopulmonary bypass on systemic and coronary levels of von Willebrand factor. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995;9:18-21
49. Valen G, Blomback M, Sellei P, Lindblom D, Vaage J: Release of von Willebrand factor by cardiopulmonary bypass, but not by cardioplegia in open heart surgery. *Thromb Res* 1994;73:21-29

50. Turner-Gomes SO, Andrew M, Coles J, Trusler GA, Williams WG, Rabinovitch M: Abnormalities in von Willebrand factor and antithrombin III after cardiopulmonary bypass operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:87-97
51. Kuitunen A, Hynynen M, Salmenperä M, Rasi V, Järvinen A, Scheinin M, Neuvonen PJ, Fyhrquist F: Anaesthesia affects plasma concentrations of vasopressin, von Willebrand factor and coagulation factor VIII in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1993;70:173-180
52. Warkentin ThE, Moore JC, Morgan DG: Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992;340:35-37
53. Vincentelli A, Susen S, Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B: Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Eng J Med* 2003;349:343-349
54. Tsai H-M, Sussman II, Nagel RL: Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994;83:2171-2179
55. Siedlecki ChA, Lestini BJ, Kottke-Marchant K, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE: Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* 1996;88:2939-2950
56. Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, Zanobini M, Sala A, Steffan A, Ruggeri ZM: Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation* 2000;102:1290-1295
57. Avidan MS, Da Fonseca J, Parmar K, Alcock E, Ponte J, Hunt BJ: The effect of aprotinin on thromboelastography with three different activators. *Anesthesiology* 2001;95:1169-1174
58. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, Carroll J, VanKessel K, Wong P, Glynn MFX: Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid: double-blinded, randomised clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:835-842

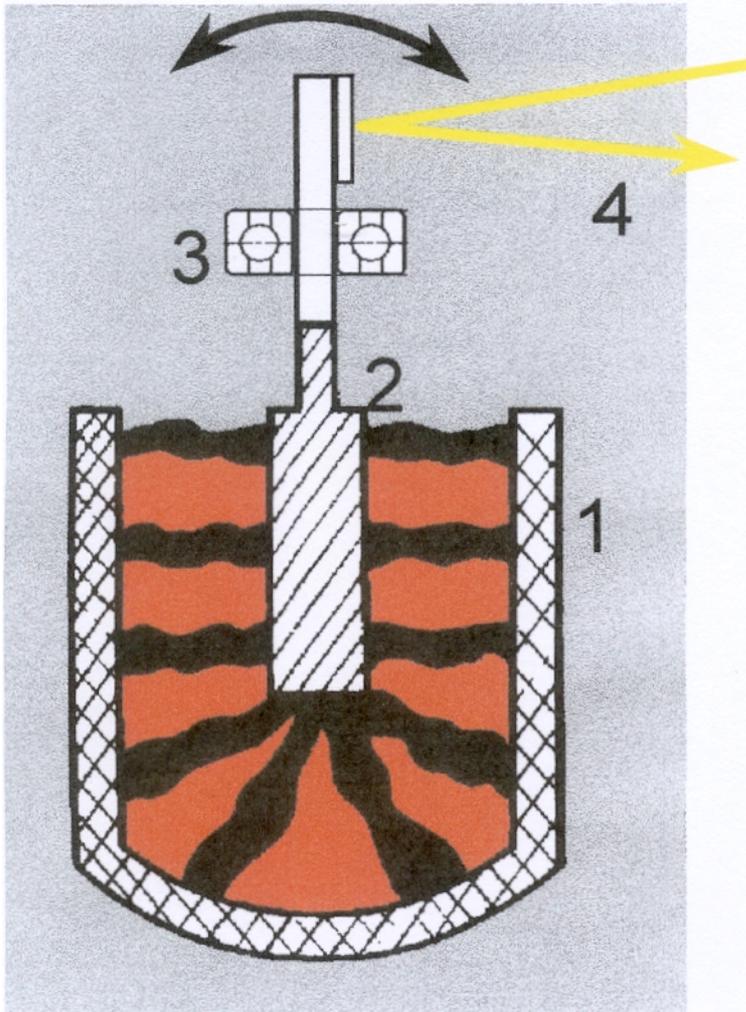


Abb. 1. Küvette und Stempel

1. Küvette, 2. Stempel, 3. Kugellager, 4. Optisches Signal

Die Probe (Citratblut), CaCl_2 und der intrinsische bzw. extrinsische Aktivator werden in die Küvette (1) gegeben. In die Probe taucht der Stempel (2) ein, der um 4,75 Grad nach rechts und links gedreht wird. Die Drehung des Stempels, die durch Bildung des Gerinnsels allmählich eingeschränkt wird, wird optisch erfasst (4) und in die Thrombelastogramm-Amplitude umgerechnet.

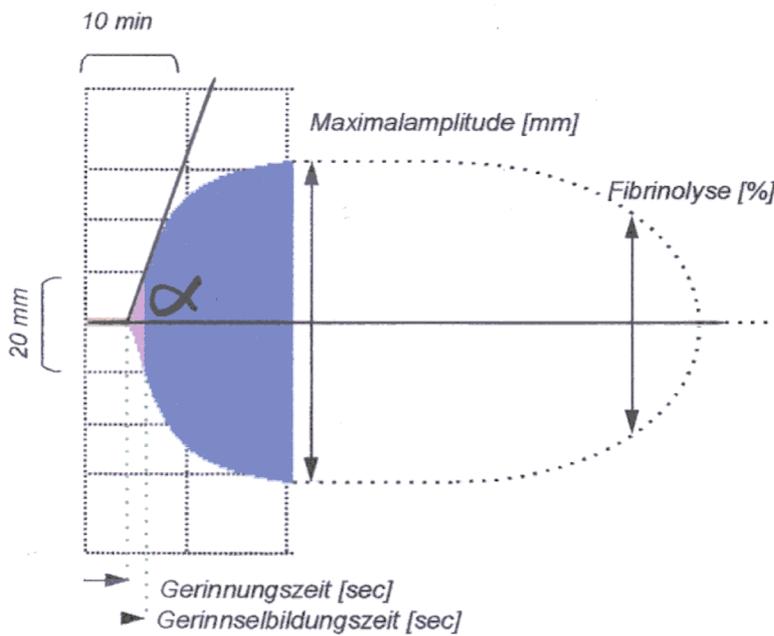


Abb. 2. Schematische Darstellung eines Thrombelastogramms

Gerinnungszeit: Coagulation Time (CT). Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses.

Gerinnselbildungszeit: Clot Formation Time (CFT). Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen.

Maximale Amplitude: Maximum Clot Firmness (MCF).

Alpha: Alpha-Winkel. Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung.

Fibrinolyse: Rückgang der Amplitude nach Erreichen der maximalen Amplitude

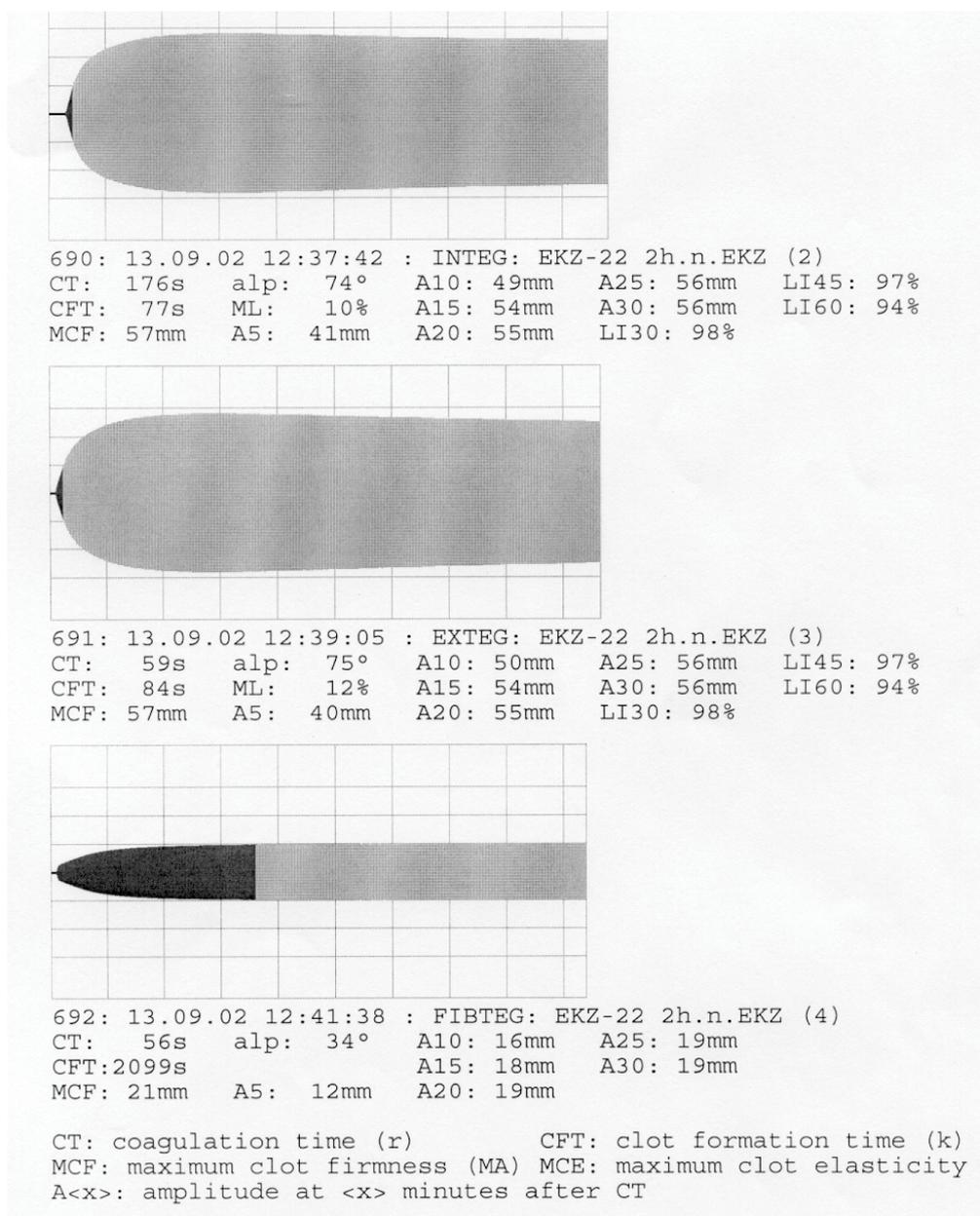


Abb. 3. Thrombelastogramme (InTEG, ExTEG und FibTEG) bei einem Patienten 2 Stunden nach der extrakorporalen Zirkulation. Das oberste Bild zeigt ein durch Zumischung des intrinsischen Aktivators beschleunigtes Thrombelastogramm (InTEG). Das mittlere Bild zeigt ein durch Zumischung des extrinsischen Aktivators beschleunigtes Thrombelastogramm (ExTEG). Die Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses (CT) ist bei ExTEG kürzer als bei InTEG. Das unterste Bild zeigt ein durch Zumischung des Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten Abciximab (ReoPro^R) verändertes ExTEG (FibTEG). Der Anteil der Thrombozyten in der Amplitude ist in diesem Thrombelastogramm eliminiert, sodass die Amplitude den Fibrinanteil im Gerinnsel widerspiegelt. Die Differenz der Amplitude zwischen dem ExTEG und FibTEG entspricht dem Thrombozytenanteil.

CT: coagulation time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness, alp: alpha-angle, ML: maximum lysis, prozentueller Anteil der Differenz zwischen der maximalen Amplitude (MCF) und der kleinsten nach Erreichen der MCF ermittelten Amplitude, A(x): Amplitude (x) Minuten ab Beginn der Gerinnselbildung, LI (x): clot lysis index, prozentueller Anteil der Amplitude von der MCF zum Zeitpunkt (x) Minuten nach Erreichen der MCF.

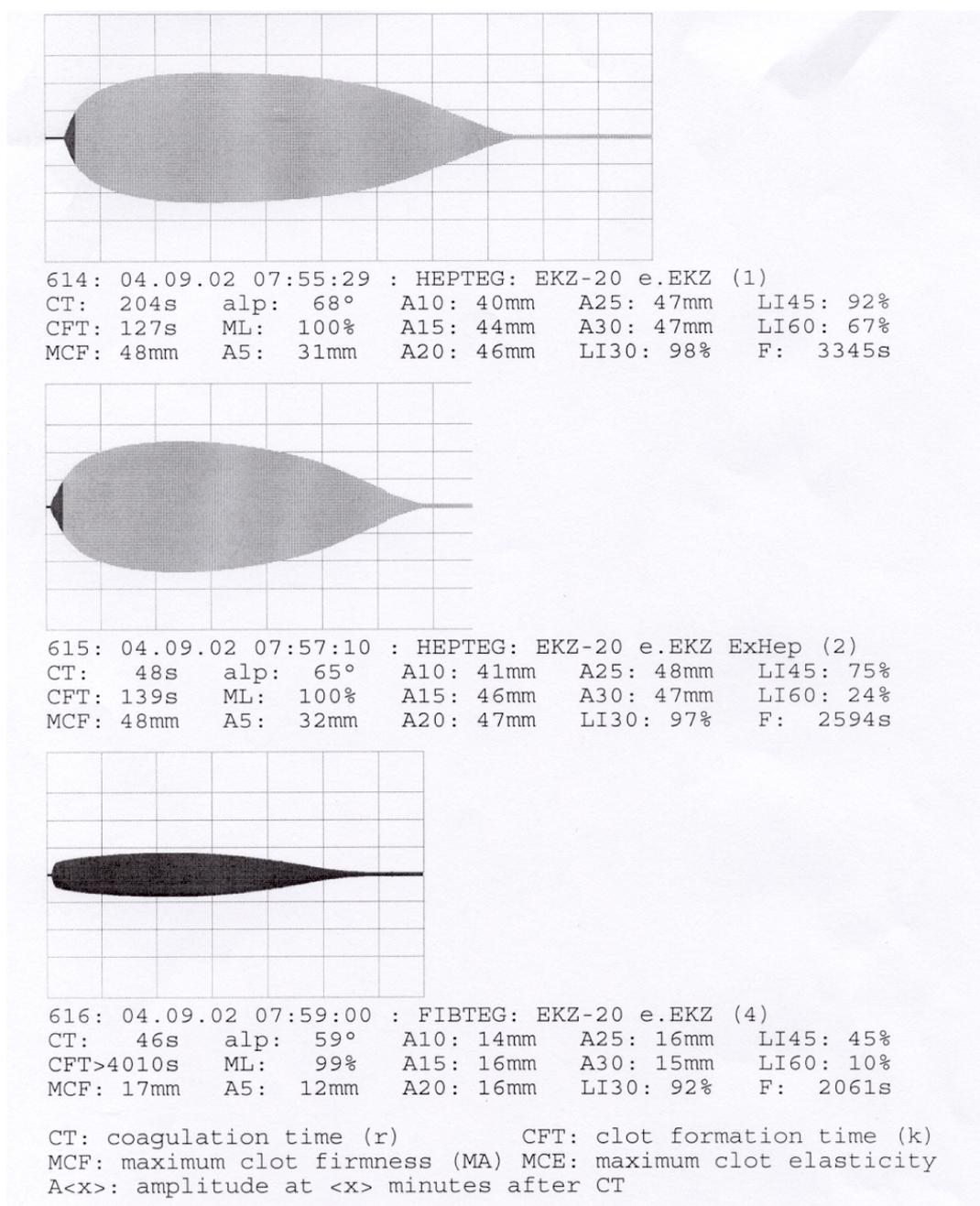


Abb. 4. Fibrinolyse. Die Amplituden verkleinerten sich durch die Auflösung des Gerinnsels nach Erreichen des Maximums am Ende der extrakorporalen Zirkulation bei diesem Patienten. HEPTEG: Intrinsische Aktivierung durch Thromboplastin-phospholipid und Heparin-Inaktivierung durch Heparinase, ExHep: extrinsische Aktivierung und Heparin-Inaktivierung durch Heparinase, FIBTEG: Erkennung des Fibrinogen-Anteils durch Zugabe des Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten, in diesem Fall zusätzlich Heparin-Inaktivierung durch Heparinase. CT: coagulation time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness, alp: alpha-angle, ML: maximum lysis, prozentueller Anteil der Differenz zwischen der maximalen Amplitude (MCF) und der kleinsten nach Erreichen der MCF ermittelten Amplitude, A(x): Amplitude (x) Minuten ab Beginn der Gerinnelbildung, LI (x): clot lysis index, prozentueller Anteil der Amplitude von der MCF zum Zeitpunkt (x) Minuten nach Erreichen der MCF, F: Zeitspanne von Erreichen der MCF bis die Amplitude unter 2 mm sinkt, d.h. bis sich das Gerinnsel wieder vollständig aufgelöst hat.

Tabelle 1. Demographische und Operative Daten (N=20)

Alter (Jahre)	64 ± 9 65 (42 – 80)
Größe (cm)	173 ± 10 176 (148 – 185)
Gewicht (kg)	84 ± 10 84 (54 – 108)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28 ± 3 27 (22 – 33)
Körperoberfläche (m ²)	1,99 ± 0,16 2,00 (1,50 – 2,30)
Weiblich	4 (20,0%)
Art des Eingriffs	
Myokardrevaskularisation	10 (50,0%)
Aortenklappenersatz	10 (50,0%)
Präoperative Medikation	
Heparin (s.c.)	7 (35,0%)
EKZ-Dauer (min)	77 ± 18 75 (46 - 107)
Op.-Dauer (min)	147 ± 29 146 (106 - 203)
Blutverlust über Sauger bzw. Drainagen	
Intraoperativ (ml)	253 ± 155 240 (70 - 580)
Postop. 8 Stunden (ml)	310 ± 118 295 (180 – 680)
Total (ml)	690 ± 292 580 (440 - 1510)
Intra- und postop. (ml)	943 ± 319 865 (560 – 1610)
Intraoperative Transfusion	
Erythrozytenkonzentrat (E)	0,45 ± 0,94 0 (0 - 3)
(Zahl der Patienten)	4 (20,0%)
FFP (Zahl der Patienten)	0
TK (Zahl der Patienten)	0
Postoperative Transfusion	
Erythrozytenkonzentrat (E)	0,40 ± 1,05 0 (0 - 4)
(Zahl der Patienten)	3 (15,0%)
FFP (E)	0,20 ± 0,89 0 (0 – 4)
(Zahl der Patienten)	1 (5,0%)
TK (Zahl der Patienten)	0

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), EKZ: Extrakorporale Zirkulation, Op.: Operation, FFP: Fresh Frozen Plasma, TK: Thrombozytenkonzentrat

Tabelle 2. Änderungen der hämostaseologischen Labordaten während und nach EKZ (N=20)

	Ausgang	nach Heparin	Ende EKZ	Ende Op.	2h nach EKZ
Hämoglobin (g/dl)	13,0 ± 0,8	12,5 ± 1,0	9,2 ± 1,0	9,9 ± 0,8	11,2 ± 1,1
<i>P-Werte</i>		,001	,000	,000	,000
Thromb. (x1000/μl)	186 ± 44	180 ± 42	132 ± 36	116 ± 36	151 ± 38
<i>P-Werte</i>		,168	,000	,000	,000
PTT ¹ (sec) (N=10)	26 ± 2	200 ± 0	200 ± 0	43 ± 5	34 ± 5
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
PTT ² (sec) (N=10)	26 ± 2	200 ± 0	200 ± 0	33 ± 7	27 ± 2
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,017	,363
<i>P-Werte*</i>	,836	1,000	1,000	,001	,000
Quick (%)	93 ± 9	27 ± 8	32 ± 11	61 ± 11	77 ± 11
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
Fibrinogen (mg/dl)	324 ± 61	275 ± 47	194 ± 32	219 ± 43	252 ± 55
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
AT III (%)	82 ± 12	80 ± 10	54 ± 8	58 ± 7	70 ± 12
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
ACT (sec)	140 ± 15	677 ± 199	572 ± 143	119 ± 16	125 ± 12
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,001
PFA-Zeit					
Epinephrin ¹ (sec)	161 ± 64	166 ± 64	262 ± 58	155 ± 58	105 ± 13
<i>P-Werte</i>		,849	,002	,788	,015
Epinephrin ² (sec)	272 ± 49	300 ± 0	271 ± 49	195 ± 78	123 ± 31
<i>P-Werte</i>		,096	,980	,001	,000
<i>P-Werte*</i>	,000	,000	,707	,217	,110
ADP ¹ (sec)	112 ± 46	116 ± 38	137 ± 67	97 ± 23	70 ± 15
<i>P-Werte</i>		,656	,389	,418	,026
ADP ² (sec)	207 ± 79	198 ± 79	193 ± 92	118 ± 47	79 ± 27
<i>P-Werte</i>		,803	,720	,025	,001
<i>P-Werte*</i>	,005	,011	,139	,236	,341
Aggregometrie					
Kollagen (Ohm)	18,0 ± 2,1	17,5 ± 2,6	14,5 ± 4,1	13,8 ± 4,0	15,9 ± 4,0
<i>P-Werte</i>		,364	,000	,000	,016

Mittel ± Standardabweichung, Werte im Fettdruck: Änderungen statistisch signifikant gegenüber Ausgangswerten, EKZ: Extrakorporale Zirkulation, Op.: Operation, Thromb.: Thrombozyten, ACT: Activated Clotting Time, PFA: Platelet Function Analyzer, PTT¹, Epinephrin¹ u. ADP¹: zur Myokardrevaskularisation (Aprotinin-Gabe), PTT², Epinephrin² u. ADP²: zum Klappenersatz (ohne Aprotinin-Gabe), *P-Werte*: Vergleich zwischen Ausgangswerten und nachfolgenden Werten, *P-Werte**: Vergleich zwischen Patienten zur Myokardrevaskularisation und zum Klappenersatz bzw. zwischen Patienten mit und ohne Aprotinin-Gabe

Tabelle 3. Änderungen der TEG-Parameter während und nach EKZ (N=20)

	Ausgang	nach Heparin	Ende EKZ	Ende Op.	2h nach EKZ
InTEG					
CT (sec)	181 ± 14	211 ± 16	210 ± 20	197 ± 16	191 ± 18
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,004	,053
CFT (sec)	56 ± 14	63 ± 13	77 ± 23	79 ± 30	68 ± 19
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
MCF (mm)	64 ± 5	64 ± 5	60 ± 5	59 ± 6	61 ± 5
<i>P-Werte</i>		1,000	,000	,000	,000
Alpha (Grad)	78 ± 2	78 ± 2	75 ± 4	75 ± 5	76 ± 3
<i>P-Werte</i>		,055	,000	,000	,001
ExTEG					
CT (sec)	31 ± 5	145 ± 73	78 ± 42	41 ± 11	40 ± 7
<i>P-Werte</i>		,000	,000	,000	,000
CFT (sec)	79 ± 26	88 ± 37	87 ± 28	107 ± 43	85 ± 28
<i>P-Werte</i>		,277	,176	,001	,191
MCF (mm)	62 ± 7	61 ± 8	58 ± 7	57 ± 7	61 ± 7
<i>P-Werte</i>		,337	,000	,000	,275
Alpha (Grad)	77 ± 5	73 ± 6	75 ± 5	72 ± 7	76 ± 6
<i>P-Werte</i>		,009	,039	,002	,140
FibTEG					
MCF (mm)	23 ± 6	22 ± 5	20 ± 5	20 ± 5	22 ± 6
<i>P-Werte</i>		,230	,000	,000	,061
Differenz (ExTEG minus FibTEG)					
MCF (mm)	39 ± 4	39 ± 5	38 ± 4	37 ± 3	39 ± 3
<i>P-Werte</i>		,753	,182	,017	,948

Mittel ± Standardabweichung, Werte im Fettdruck: Änderungen statistisch signifikant gegenüber Ausgangswerten, *P-Werte*: Vergleich zwischen Ausgangswerten und nachfolgenden Werten, EKZ: Extrakorporale Zirkulation, Op.: Operation, TEG: Thrombelastogramm, InTEG: Intrinsisch aktiviertes TEG, ExTEG: Extrinsisch aktiviertes TEG, FibTEG: ExTEG mit Zugabe von Abciximab, CT: Coagulation Time (Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses), CFT: Clot Formation Time (Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen), MCF: Maximum Clot Firmness (Maximale Amplitude des Thrombelastogramms), Alpha: Alpha-Winkel (Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung)

Tabelle 4. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust:

Demographische und Operative Daten

Postop. Blutverlust über Drainagen	<600 ml (N=11)	>=600 ml (N=9)	P
Alter (Jahre)	63 ± 11	66 ± 8	0,559
Größe (cm)	171 ± 9	177 ± 5	0,187
Gewicht (kg)	82 ± 10	86 ± 9	0,369
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28 ± 2	27 ± 3	0,250
Körperoberfläche (m ²)	1,95 ± 0,18	2,03 ± 0,12	0,221
Weiblich	4 (36,4%)	0	0,094
Art des Eingriffs			
Myokardrevaskularisation	5 (45,5%)	5 (55,6%)	1,000
Aortenklappenersatz	6 (54,5%)	4 (44,4%)	1,000
Präoperative Medikation			
Heparin (s.c.)	4 (36,4%)	3 (33,3%)	1,000
Digitalis	1 (9,1%)	0	1,000
Betablocker	4 (36,4%)	6 (66,7%)	0,370
ACE-Hemmer	4 (36,4%)	6 (66,7%)	0,370
Diuretika	4 (36,4%)	2 (22,2%)	0,642
Nitrat	2 (18,2%)	2 (22,2%)	1,000
Ca-Antagonist	1 (9,1%)	2 (22,2%)	0,566
Aprotinin (intraop. Gabe)	5 (45,5%)	5 (55,6%)	1,000
EKZ-Dauer (min)	82 ± 18	70 ± 15	0,121
Op.-Dauer (min)	157 ± 31	134 ± 21	0,083
Blutverlust über Sauger bzw. Drainagen			
Intraoperativ (ml)	265 ± 188	238 ± 113	0,703
Postoperativ (ml)	509 ± 54	911 ± 314	<u>0,005</u>
Intra- und postop. (ml)	775 ± 189	1149 ± 333	<u>0,005</u>

Mittel ± Standardabweichung, Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
EKZ: Extrakorporale Zirkulation, Op.: Operation

Tabelle 5. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust:
TEG- und Labordaten vor Operation

Postop. Blutverlust über Drainagen	<600 ml (N=11)	>=600 ml (N=9)	P
Hämoglobin (g/dl)	12,8 ± 0,5	13,2 ± 1,1	0,311
Thrombozyten (x1000/µl)	190 ± 40	181 ± 51	0,670
PTT (sec)	26 ± 2	26 ± 3	0,787
Quick (%)	95 ± 7	90 ± 11	0,276
Fibrinogen (mg/dl)	358 ± 55	281 ± 38	<u>0,002</u>
AT III (%)	84 ± 10	79 ± 13	<u>0,302</u>
ACT (sec)	138 ± 14	142 ± 17	0,563
PFA-Zeit			
Epinephrin (sec)	227 ± 78	204 ± 83	0,539
ADP (sec)	136 ± 63	188 ± 92	0,172
Aggregometrie			
Kollagen (Ohm)	17,6 ± 2,2	18,4 ± 1,9	0,352
InTEG			
CT (sec)	181 ± 10	181 ± 19	0,956
CFT (sec)	51 ± 5	62 ± 19	0,120
MCF (mm)	67 ± 2	61 ± 5	<u>0,002</u>
Alpha (Grad)	80 ± 1	77 ± 2	<u>0,013</u>
ExTEG			
CT (sec)	29 ± 4	32 ± 6	0,227
CFT (sec)	68 ± 14	92 ± 31	<u>0,032</u>
MCF (mm)	63 ± 3	59 ± 10	0,225
Alpha (Grad)	79 ± 3	75 ± 6	0,105
FibTEG			
MCF (mm)	24 ± 3	21 ± 8	0,259
Differenz (ExTEG minus FibTEG)			
MCF (mm)	39 ± 3	38 ± 4	0,547

Mittel ± Standardabweichung, Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
ACT: Activated Clotting Time, PFA: Platelet Function Analyzer, TEG: Thrombelastogramm, InTEG: Intrinsisch aktiviertes TEG, ExTEG: Extrinsisch aktiviertes TEG, FibTEG: ExTEG mit Zugabe von Abciximab, CT: Coagulation Time (Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses), CFT: Clot Formation Time (Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen), MCF: Maximum Clot Firmness (Maximale Amplitude des Thrombelastogramms), Alpha: Alpha-Winkel (Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung)

Tabelle 6. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust:
TEG- und Labordaten am Ende der EKZ

Postop. Blutverlust über Drainagen	<600 ml (N=11)	>=600 ml (N=9)	P
Hämoglobin (g/dl)	9,0 ± 1,1	9,4 ± 0,8	0,290
Thrombozyten (x1000/µl)	139 ± 34	125 ± 38	0,406
PTT (sec)	200 ± 0	200 ± 0	1,000
Quick (%)	32 ± 10	31 ± 11	0,922
Fibrinogen (mg/dl)	212 ± 29	172 ± 20	<u>0,002</u>
AT III (%)	56 ± 9	53 ± 6	0,404
ACT (sec)	574 ± 174	570 ± 106	0,946
PFA-Zeit			
Epinephrin (sec)	272 ± 47	260 ± 62	0,649
ADP (sec)	176 ± 92	152 ± 75	0,548
Aggregometrie			
Kollagen (Ohm)	14,6 ± 4,4	14,2 ± 4,0	0,830
InTEG			
CT (sec)	211 ± 17	208 ± 25	0,766
CFT (sec)	70 ± 10	86 ± 31	0,175
MCF (mm)	63 ± 3	56 ± 6	<u>0,016</u>
Alpha (Grad)	77 ± 2	73 ± 4	<u>0,021</u>
ExTEG			
CT (sec)	85 ± 53	70 ± 22	0,425
CFT (sec)	74 ± 16	102 ± 32	<u>0,038</u>
MCF (mm)	60 ± 4	55 ± 10	0,110
Alpha (Grad)	77 ± 3	72 ± 5	<u>0,020</u>
FibTEG			
MCF (mm)	20 ± 3	20 ± 7	0,745
Differenz (ExTEG minus FibTEG)			
MCF (mm)	40 ± 2	35 ± 4	<u>0,004</u>

Mittel ± Standardabweichung, Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
EKZ: Extrakorporale Zirkulation, ACT: Activated Clotting Time, PFA: Platelet
Function Analyzer, TEG: Thrombelastogramm, InTEG: Intrinsisch aktiviertes TEG,
ExTEG: Extrinsisch aktiviertes TEG, FibTEG: ExTEG mit Zugabe von Abciximab, CT:
Coagulation Time (Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses),
CFT: Clot Formation Time (Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinn-
selbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen), MCF:
Maximum Clot Firmness (Maximale Amplitude des Thrombelastogramms), Alpha:
Alpha-Winkel (Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung)

Tabelle 7. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust:
TEG- und Labordaten am Ende der Operation

Postop. Blutverlust über Drainagen	<600 ml (N=11)	>=600 ml (N=9)	P
Hämoglobin (g/dl)	9,8 ± 0,8	10,2 ± 0,9	0,290
Thrombozyten (x1000/µl)	125 ± 35	105 ± 35	0,208
PTT (sec)	38 ± 7	38 ± 7	0,893
Quick (%)	67 ± 9	54 ± 8	<u>0,003</u>
Fibrinogen (mg/dl)	246 ± 36	186 ± 25	<u>0,001</u>
AT III (%)	60 ± 7	56 ± 6	<u>0,222</u>
ACT (sec)	124 ± 17	114 ± 14	0,197
PFA-Zeit			
Epinephrin (sec)	172 ± 69	178 ± 75	0,862
ADP (sec)	103 ± 40	114 ± 37	0,539
Aggregometrie			
Kollagen (Ohm)	14,2 ± 4,6	13,2 ± 3,5	0,610
InTEG			
CT (sec)	200 ± 17	194 ± 15	0,418
CFT (sec)	69 ± 8	91 ± 41	0,151
MCF (mm)	62 ± 3	55 ± 7	<u>0,011</u>
Alpha (Grad)	77 ± 2	72 ± 6	<u>0,027</u>
ExTEG			
CT (sec)	40 ± 12	42 ± 9	0,638
CFT (sec)	87 ± 20	131 ± 51	<u>0,034</u>
MCF (mm)	59 ± 4	54 ± 9	0,077
Alpha (Grad)	75 ± 4	68 ± 9	<u>0,046</u>
FibTEG			
MCF (mm)	21 ± 3	19 ± 7	0,413
Differenz (ExTEG minus FibTEG)			
CF (mm)	39 ± 2	35 ± 3	<u>0,003</u>

Mittel ± Standardabweichung, Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
ACT: Activated Clotting Time, PFA: Platelet Function Analyzer, TEG: Thrombelastogramm, InTEG: Intrinsisch aktiviertes TEG, ExTEG: Extrinsisch aktiviertes TEG, FibTEG: ExTEG mit Zugabe von Abciximab, CT: Coagulation Time (Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses), CFT: Clot Formation Time (Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen), MCF: Maximum Clot Firmness (Maximale Amplitude des Thrombelastogramms), Alpha: Alpha-Winkel (Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung)

Tabelle 8. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust:
TEG- und Labordaten 2 Stunden nach EKZ

Postop. Blutverlust über Drainagen	<600 ml (N=11)	>=600 ml (N=9)	P
Hämoglobin (g/dl)	11,1 ± 0,9	11,2 ± 1,3	0,948
Thrombozyten (x1000/µl)	158 ± 38	141 ± 38	0,337
PTT (sec)	30 ± 4	32 ± 7	0,500
Quick (%)	80 ± 10	72 ± 11	0,120
Fibrinogen (mg/dl)	286 ± 44	212 ± 38	<u>0,001</u>
AT III (%)	73 ± 14	65 ± 7	
ACT (sec)	126 ± 10	124 ± 14	0,755
PFA-Zeit			
Epinephrin (sec)	109 ± 25	120 ± 26	0,362
ADP (sec)	74 ± 21	75 ± 25	0,956
Aggregometrie			
Kollagen (Ohm)	16,8 ± 4,5	14,8 ± 3,1	0,264
InTEG			
CT (sec)	193 ± 15	188 ± 21	0,512
CFT (sec)	62 ± 7	76 ± 26	0,134
MCF (mm)	64 ± 3	58 ± 5	<u>0,002</u>
Alpha (Grad)	78 ± 1	75 ± 4	<u>0,038</u>
ExTEG			
CT (sec)	37 ± 4	44 ± 8	<u>0,022</u>
CFT (sec)	72 ± 15	102 ± 33	<u>0,031</u>
MCF (mm)	62 ± 4	59 ± 9	0,256
Alpha (Grad)	78 ± 3	72 ± 7	<u>0,028</u>
FibTEG			
MCF (mm)	23 ± 4	20 ± 8	0,450
Differenz (ExTEG minus FibTEG)			
MCF (mm)	40 ± 4	38 ± 3	0,348

Mittel ± Standardabweichung, Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
EKZ: Extrakorporale Zirkulation, ACT: Activated Clotting Time, PFA: Platelet Function Analyzer, TEG: Thrombelastogramm, InTEG: Intrinsisch aktiviertes TEG, ExTEG: Extrinsisch aktiviertes TEG, FibTEG: ExTEG mit Zugabe von Abciximab, CT: Coagulation Time (Gerinnungszeit: Zeit bis zum Beginn des Gerinnungsprozesses), CFT: Clot Formation Time (Zeit, die das Gerinnsel benötigt, um ab Beginn der Gerinnselbildung eine definierte Grundfestigkeit (Amplitude = 20mm) zu erreichen), MCF: Maximum Clot Firmness (Maximale Amplitude des Thrombelastogramms), Alpha: Alpha-Winkel (Ein Maß für die Schnelligkeit der Gerinnselbildung)

Lebenslauf

Leszek Jan Stolarski

Pirschweg 4
D-32547 Bad Oeynhausen
Telefon privat: 05731/866477
E-Mail: lstolarski@hdz-nrw.de

Name der Mutter Stefania geb.Gorka
Name des Vaters Leon Stolarski
Geboren 17. Juni 1952 in Myslenice Woiewodschaft Krakow
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand verheiratet seit 1.Oktober 1976, ein Kind
Sprachkenntnisse Deutsch, Polnisch , Englisch, Russisch in Wort und Schrift,
Französisch im Wort
Konfession Römisch-katholisch
Aufenthalt in der Bundesrepublik Deutschland ab 27. Oktober 1983

AUSBILDUNGSDATEN

1959-1967 Grundschule in Krakow
1967-1971 Lyzeum in Krakow (Abschluss mit Abitur)
1971-1976 Medizinische Universität in Krakow
1976-1978 Medizinische Universität in Gdansk
5.Okt.1978 Ärztliches Staatsexamen
1987-1988 Promotionshörer Universität Düsseldorf. Fach Medizin
10.Aug.1989 Deutsche Approbation als Arzt
6. März 1993 Facharzt für Anästhesiologie
25.Nov 1993 Fachkundennachweis Rettungsdienst

BERUFSPRAXIS

1978-1979 Assistenzarzt im Krankenhaus in Brzesko
1979-1981 Assistenzarzt im Krankenhaus in Ostrow in der Abteilung der
Anästhesiologie und Intensivmedizin
1981-1983 Assistenzarzt im anästhesiologischen Team der kinderchirurgischen
Klinik des Instituts für Pädiatrie der Medizinischen Universität
Krakow
1984-1988
Und
1989-1990 Assistenzarzt im anästhesiologischen Team am Institut für
Anästhesiologie des Herzzentrums Nordrhein-Westfalen
1990-1995 Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie des Klinikums Minden
1995-2004 Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie des Herz- und
Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen

Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den Gerinnungsstatus, bestimmt mit Thrombelastographie, Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und Analyse der „Shear“-abhängigen Thrombozytenfunktion (PFA-100)

Leszek Jan Stolarski, Pirschweg 4, 32547 Bad Oeynhausen

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit die extrakorporale Zirkulation (EKZ) bei Patienten, die sich einem elektiven Eingriff unter EKZ unterziehen, das Thrombelastogramm und die mit Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und PFA-100 ermittelte Thrombozytenfunktion beeinflusst. Die Ergebnisse dieser Studie sollen als Referenzbereich der Kontrollgruppe dienen.

In diese Studie wurden nur Patienten mit präoperativ normalem Gerinnungsstatus (Ausnahme: PFA-Zeit bei Patienten zum Klappenersatz) und mit intra- bzw. postoperativ unkompliziertem Verlauf aufgenommen. Die Ergebnisse stammen von 10 Patienten, die sich einer Myokardrevascularisation und 10 Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. An ihnen wurden die perioperativen, hämostaseologischen Änderungen mittels der Thrombelastographie (TEG), der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie, der Analyse der Thrombozytenfunktion unter hohen Shear-Stress-Bedingungen (PFA-100) und der routinemäßigen Untersuchungen des Gerinnungsstatus bzw. des Blutbildes studiert. Für die o.g. Untersuchungen wurden Blutproben an folgenden Zeitpunkten entnommen: 1) direkt vor Einleitung der Narkose, 2) 5 Minuten nach Heparin-Gabe, 3) kurz vor Ende der EKZ, 4) kurz vor Operationsende und 5) 2 Stunden nach Ende der EKZ. Für die TEG wurde der Gerinnungsprozess durch Zumischung des intrinsischen bzw. extrinsischen Aktivators beschleunigt. Zusätzlich wurde die maximale TEG-Amplitude unter Zugabe vom Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab (ReoPro^R) ermittelt, um den Fibrinanteil des Gerinnsels vom Thrombozytenanteil durch Blockade der Thrombozytenaggregation zu differenzieren. Während der Vollheparinisierung (5 min nach Heparin-Gabe und kurz vor Ende der EKZ) wurde Heparin in der Blutprobe mit Heparinase antagonisiert. Zur Vollblut-Impedanz-Aggregometrie wurde die Blutprobe in der Küvette mit dem Reagenz Kollagen (5µl) stimuliert. Zur Analyse der Thrombozytenfunktion mit dem PFA-100-System wurde die Hämostase durch Kollagen-Epinephrin oder Kollagen-ADP aktiviert.

Nach den von dieser Studie erworbenen Kenntnissen bleiben die durch EKZ hervorgerufenen Änderungen in den Parametern der TEG, der Vollblut-Impedanz-Aggregometrie, des PFA-100-Systems und der üblichen hämostaseologischen Labortests bei Patienten mit normalem präoperativem Gerinnungsstatus und komplikationslosen intra- und postoperativen Verläufen innerhalb des normalen bzw. akzeptablen Bereichs. Alle Parameter, die während des Eingriffs negativ beeinflusst wurden, näherten sich am Ende der Operation bzw. 2 Stunden nach EKZ den Ausgangswerten oder kamen zu den Ausgangswerten zurück. Die PFA-Zeiten normalisierten sich sogar nach EKZ, selbst wenn sie, wie bei Patienten zum Aortenklappenersatz, vor dem Eingriff außerhalb des Normbereichs verlängert waren. Es konnten statistisch signifikante Unterschiede in bestimmten Gerinnungs- bzw. TEG-Parametern zwischen den Patientengruppen mit höherem postoperativem Blutverlust und mit geringerem Blutverlust festgestellt werden, deren klinische Relevanz aber noch geklärt werden muß.

Prof. Dr. med. Kazuo Inoue
Institut für Anästhesiologie
Herz- und Diabeteszentrum NRW