

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

Prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste bei Herzoperationen
- Eine Analyse perioperativer Daten unter dem Aspekt des Stellenwerts
vom „Shear“-abhängigen Thrombozytenfunktionstest (PFA-100) –

Dissertation

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

vorgelegt von
Volker Siegfried Skalla

2004

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

gez.: Prof. Dr. med. dent. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Inoue
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Giers

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methode	2
2.1. Patienten	2
2.2. Narkose	2
2.3. Operation und extrakorporale Zirkulation	3
2.4. Laboruntersuchungen und Datenanalysen	4
2.5. Statistische Analyse	4
3. Ergebnisse	6
3.1. Demographische und operative Daten	6
3.2. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverluste	6
3.3. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf präoperative PFA-Zeit	7
3.4. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf postoperative PFA-Zeit	8
3.5. Zusammenhänge zwischen PFA-Zeit und PTT, Quick- bzw. Hb-Wert	9
3.6. Multivariate Analyse der prädisponierenden Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste	10
4. Diskussion	11
4.1. Präoperative PFA-Zeit und postoperativer Blutverlust	11
4.2. Präoperative Einnahme von Phenprocoumon (Marcumar ^R) und postoperativer Blutverlust	11
4.3. Faktoren, die PFA-Zeit beeinflussen	12
4.4. Prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste	14
4.5. Schlussfolgerungen	15
5. Zusammenfassung	17
6. Literaturverzeichnis	19
7. Tabellen	23
8. Lebenslauf	34

1. Einleitung

Herzoperationen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine können mit hohen perioperativen Blutverlusten einhergehen, wobei große Mengen von Blutprodukten transfundiert werden müssen. Die erhöhten Blutverluste können zwar chirurgisch verursacht sein, aber auch hämostaseologische Ursachen spielen unter Umständen eine große Rolle. Für die Ursachen hämostaseologischer Störungen können die Verringerung der Gerinnungsfaktoren und der Thrombozytenzahl durch Hämodilution bzw. Kontaktaktivierung der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren durch extrakorporale Zirkulation (EKZ), was zur Thrombozytendysfunktion, Koagulopathie und Fibrinolyse führt, in Betracht gezogen werden. Die Thrombozytendysfunktion mit oder ohne Abnahme der Thrombozytenzahl wird u.a. als eine der häufigen und wichtigen hämostaseologischen Ursachen der erhöhten postoperativen Blutung nach Eingriffen mit EKZ angesehen (1,2,3). Ein zuverlässiger und leicht-durchführbarer Thrombozytenfunktionstest ist aus dieser Sicht von großem Nutzen, um eine korrekte Indikation zur Transfusion der Thrombozytenkonzentrate zu stellen.

Der Platelet-Function-Analyser (PFA-100) stellt ein einfaches und empfindliches Messverfahren zur Diagnostik der Thrombozytenfunktion dar. Diese Methode, die auch In-vitro-Blutungstest genannt wird, basiert auf dem „shear“-induzierten Weg der Thrombozytenaktivierung und simuliert in-vitro bei hohen „shear“-Wirkungen die Bedingungen, denen Thrombozyten in einem verletzten Blutgefäß ausgesetzt sind. Da diese Methode in der hiesigen Klinik routinemäßig zur Diagnostik der Thrombozytenfunktion eingesetzt wird, wurde veranlasst, die perioperativ auftretende Thrombozytendysfunktion mit dieser Methode zu untersuchen.

In der vorliegenden Studie werden folgende Fragen gestellt: 1) Welche Risikofaktoren beeinflussen den perioperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ wie Myokardrevaskularisation und Klappenersatz? 2) Was für einen Stellenwert hat dabei ein präoperativer bzw. postoperativer Thrombozytenfunktionstest mit PFA-100?

2. Methode

2.1. Patienten

Die Daten stammen von 138 Patienten, die sich einem elektiven Eingriff zur Myokardrevaskularisation (N = 97), zum Klappenersatz (N = 30) bzw. zum kombinierten Eingriff von Myokardrevaskularisation und Klappenersatz (N = 11) unterzogen. Alle Patienten befanden sich präoperativ in einem hämodynamisch stabilen Zustand und erhielten keine Katecholamine. Sie zeigten kein Zeichen von hepatorener Dysfunktion bzw. litten an keiner hämorrhagischen Diathese.

2.2. Narkose

Alle in dieser Studie erfassten Patienten wurden von demselben Anästhesisten narkotisiert. Als Prämedikation erhielten die Patienten Lormetazepam (1 – 3 mg) per os, Morphinsulfat (5 – 15 mg) und Dehydrobenzperidol (2,5 mg) subkutan etwa eine Stunde vor Narkoseeinleitung. Die Narkose wurde mit dem Narkotikum Fentanyl (0,2 - 0,5 mg) und dem intravenösen Anästhetikum Etomidat (0,1-0,2 mg/kg) und evtl. zusätzlich mit Midazolam (2 – 5 mg) 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 1,5 mg) injiziert. 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 oder bei schwierigem Abgang von der EKZ statt des Inhalationsanästhetikums mit Fentanyl und Midazolam weitergeführt. Nach Operation wurden alle Patienten intubiert auf die Intensivstation verlegt. Die Patienten wurden in der Regel 4 bis 6 Stunden nach Operation extubiert.

Acetylsalicylsäure wurde in der Regel eine Woche vor dem geplanten Eingriff abgesetzt. Falls ein Patient doch innerhalb einer Woche vor der Operation Acetylsalicylsäure einnahm, wurde dies als positive Acetylsalicylsäure-Medikation registriert. Phenprocoumon (Marcumar^R) wurde spätestens drei Tage vor dem geplanten Eingriff abgesetzt. Alle Patienten, die präoperativ Phenprocoumon einnahmen, wurden der Gruppe der Patienten mit Phenprocoumon zugeteilt. Die anderen Medikamente, die Patienten präoperativ einnahmen, wurden bis zum Vorabend oder zum Morgen des Operationstags fortgesetzt.

2.3. Operation und extrakorporale Zirkulation

Alle Eingriffe wurden in mäßiger Hypothermie (Bluttemperatur 27 - 34°C) und Hämodilution (Hb 7 – 10 g/dl) bei nicht-pulsatiler Perfusion durchgeführt. Für die Antikoagulation wurde Heparin mit einer Initialdosis von 400 I.E./kg verabreicht. Die ACT (activated clotting time) wurde alle 20 Minuten kontrolliert und durch eventuelle erneute Gabe von Heparin über 400 Sekunden erhalten. Die EKZ erfolgte mit Membranoxygenator nach dem pH-Stat-Verfahren: Normocapnie wurde nach Korrektur der pCO₂-Werte auf Körpertemperatur beibehalten. Die Flussrate der EKZ betrug 2,2 - 2,6 L/min/m². Der Perfusionsdruck wurde durch Änderung der Konzentration des Inhalationsanästhetikums bzw. durch Gabe von vasoaktiven Medikamenten zwischen 40 und 90 mmHg gehalten. Nach Beendigung der EKZ wurde das in der Herz-Lungen-Maschine verbliebene Patientenblut in Transfusionsbeutel gesammelt und ohne weitere Verarbeitung möglichst zum Patienten zurücktransfundiert. Die danach noch in der Herz-Lungen-Maschine zurückgebliebene Blutmenge betrug ca. 250 – 350 ml. Heparin wurde mit Protaminchlorid in einem Dosisverhältnis von 1 zu 1 neutralisiert. Falls die ACT dennoch verlängert war, wurde Protaminchlorid fraktioniert zusätzlich gegeben. Die Indikation zur Bluttransfusion wurde nicht standardisiert, sondern war außer vom Hb-Wert und Blutverlust auch von verschiedenen anderen Faktoren wie Alter, Myokardfunktion, koexistierende Krankheiten, usw. abhängig.

2.4. Laboruntersuchungen und Datenanalysen

Präoperative Laboruntersuchungen wurden ein bis zwei Tage vor dem geplanten Operationstag durchgeführt. Für postoperative Laboruntersuchungen wurden Blutproben innerhalb 30 Minuten nach Ankunft auf der Intensivstation abgenommen. Hb-Werte und Thrombozytenzahlen wurden elektronisch mit der automatisierten Methode (Cell-Dyn 3500 haematology analyser, Abbott, Wiesbaden) aus EDTA-Blut ermittelt. PTT (partial thromboplastin time) und Quick-Wert (Prothrombinzeit) wurden ebenfalls automatisch (CA7000 optical coagulation device, Dade-Behring, Frankfurt) aus Citratblut bestimmt. Die Thrombozytenfunktion wurde mittels Platelet-Function-Analyser (PFA-100) (Dade-Behring, Schwalbach) aus Citrat/Puffer-Blut beurteilt. Das PFA-System initiiert die thrombozytenabhängige Hämostase in vitro. Dazu wird das Citratblut in eine kleine Öffnung (150 µm in Durchmesser) einer Testkartusche bei einer konstanten Flussrate abgesaugt. Die Hämostase wird durch Beschichtung von 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 Sekunden und für ADP-PFA 50 - 110 Sekunden. Der maximale Wert vom PFA-Test ist 300 Sekunden für beide Agonisten. Eine Verschlusszeit länger als 300 Sekunden wird als 300 Sekunden angegeben. Epinephrin-PFA ist empfindlicher als ADP-PFA und wird durch die Wirkung von Acetylsalicylsäure verlängert. Demgegenüber wird ADP-PFA durch Acetylsalicylsäure nicht verlängert, deshalb wird in der klinischen Routine zuerst Epinephrin-PFA geprüft und, falls dies verlängert ist, wird ADP-PFA weiter getestet, um die Effekte von Acetylsalicylsäure auszuschließen. Der intra- bzw. postoperative Blutverlust wurde von der über Thoraxdrainagen verlorenen Blutmenge ermittelt. Falls ein Patient postoperativ rethorakotomiert wurde, wurde die Ursache der Rethorakotomie im Studienprotokoll vermerkt.

2.5. Statistische Analyse

Die kontinuierlichen Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. Median (Minimum und Maximum) angegeben. Für die statistischen Vergleiche der Variablen zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen wurden der Student-t-Test für

ungepaarte Daten für kontinuierliche Daten und der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fischer-Test für Häufigkeitsdaten verwendet. Die durch o.g. univariate Analyse als statistisch signifikant erwiesenen Risikofaktoren für erhöhten postoperativen Blutverlust wurden ferner mit multivariater Analyse darauf geprüft, welche Risikofaktoren unabhängig von anderen Risikofaktoren den postoperativen Blutverlust beeinflussen. Dazu wurde die logistische Regressionsanalyse mit Vorwärts-Schrittweise-Methode verwendet. Für diese Analyse wurden die kontinuierlichen Daten wie Körpergröße (> 170 cm, $=< 170$ cm, $P = 0,016$), Körperoberfläche ($> 1,85$ m², $=< 1,85$ m², $P = 0,003$), EKZ-Dauer (> 110 min, $=< 110$ min, $P = 0,020$), Operationsdauer (> 240 min, $=< 240$ min, $P = 0,001$), präoperative Thrombozytenzahl ($> 200 \times 1000/\mu\text{l}$, $=< 200 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0,006$), postoperative Thrombozytenzahl ($> 175 \times 1000/\mu\text{l}$, $=< 175 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0,047$) und postoperative PFA-Zeit (Epinephrin-PFA > 175 sec bzw. ADP-PFA > 110 sec, Epinephrin-PFA $=< 175$ sec und ADP-PFA $=< 110$ sec, $P = 0,003$) in die Frequenzdaten geändert, um „odds ratio“ miteinander vergleichen zu können. Die „cutoff“-Werte wurden so gewählt, dass maximale Chi-Quadrat-Werte erreicht werden konnten. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman wurde berechnet, um Zusammenhänge zwischen PFA-Zeiten und PTT, Quick- bzw. Hb-Werten zu prüfen. $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische und operative Daten

Die Tabelle 1 fasst präoperative und operative Eigenschaften der 138 Patienten zusammen. Die Patientenmerkmale wie Alter, Größe und Gewicht waren nicht homogen. Das Alter betrug zwischen 37 und 84 Jahren, Größe zwischen 150 und 192 cm und Gewicht 49 und 107 kg. Ebenso streckten sich die EKZ-Dauer und Operationsdauer weit auseinander von 32 bis 263 Minuten bzw. von 80 bis 370 Minuten. Eine Rethorakotomie wurde noch am Operationstag an vier Patienten vorgenommen. Ein Patient blutete aus einer Anastomosenstelle eines Koronarbypasses. Die anderen drei Patienten wurden wegen instabiler Kreislaufzustände rethorakotomiert.

3.2. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverluste

Der intra- und postoperative Blutverlust über Drainagen betrug bei 106 Patienten unter 1000 ml und bei 32 Patienten über 1000 ml. Die Merkmale der beiden Patientengruppen werden in den Tabellen 2 und 3 gegenübergestellt. Bei der ersteren Gruppe war der durchschnittliche Gesamtblutverlust 621 ± 183 ml (Minimum 280 ml) und bei der letzteren 1439 ± 421 ml (Maximum 2400 ml). Die prädisponierenden Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste waren größere Körpergröße ($P = 0,007$), größere Körperoberfläche ($P = 0,015$), männliches Geschlecht ($P = 0,015$), längere EKZ-Dauer ($P = 0,006$), längere Operationsdauer ($P = 0,010$), niedrigere präoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,048$), niedrigere postoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,009$) und verlängerte postoperative PFA-Zeit ($P = 0,012$ als kontinuierliche Daten, $P = 0,003$ als Häufigkeitsdaten). Als Folge des erhöhten Blutverlustes erhielten die Patienten der letzteren Gruppe entsprechend mehr Erythrozytenkonzentrate, FFPs und Thrombozytenkonzentrate. Es gab keinen Unterschied in Bezug auf die intraoperative Gabe von Aprotinin, aber postoperativ erhielten mehr Patienten der letzteren Gruppe Aprotinin. In der vorliegenden Studie gab es keine Unterschiede im Blutverlust zwischen verschiedenen Eingriffsarten: Der Blutverlust betrug weniger als 1000 ml bei 78 von 97 Patienten zur Myokardre-

vaskularisation (73,6% der Patienten, die weniger als 1000 ml bluteten), und er betrug mehr als 1000 ml bei 19 Patienten zur Myokardrevaskularisation (59,4 % der Patienten, die mehr als 1000 ml Blut verloren) ($P = 0,123$). Der Anteil der Patienten, die weniger als 1000 ml bluteten, betrug bei den Patienten zum Klappenersatz 20,8% und bei den Patienten zum kombinierten Eingriff 5,7%. Der Anteil der Patienten, die mehr als 1000 ml bluteten, betrug bei den Patienten zum Klappenersatz 25,0% und bei den Patienten zum kombinierten Eingriff 15,6% ($P = 0,629$ bzw. $P = 0,127$). Präoperative antithrombotische Medikationen wie Acetylsalicylsäure, Heparin und Phenprocoumon hatten ebenfalls keinen Einfluss auf den Blutverlust. Der Einfluss der Reeingriffe (Voroperation mit EKZ) auf den Blutverlust erreichte kein statistisch signifikantes Niveau (bei 3 von 5 Patienten zu Reeingriffen: <1000 ml, bei 2 Patienten zu Reeingriffen: >1000 ml, $P = 0,328$).

3.3. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf präoperative PFA-Zeit

Die präoperative PFA-Zeit war abhängig von den Eingriffsarten (Tabelle 4). Bei 91 Patienten zur Myokardrevaskularisation (82,7% von Patienten mit normaler PFA-Zeit) war die PFA-Zeit im Normbereich und nur bei 6 Patienten zur Myokardrevaskularisation (21,4% von Patienten mit verlängerter PFA-Zeit) war die PFA-Zeit verlängert ($P = 0,000$). Demgegenüber war die PFA-Zeit bei 11 Patienten zum Klappenersatz (10,6% von Patienten mit normaler PFA-Zeit) im Normbereich und bei 19 Patienten zum Klappenersatz (67,9% von Patienten mit verlängerter PFA-Zeit) verlängert ($P = 0,000$). Die mittlere präoperative Thrombozytenzahl war bei der Patientengruppe mit verlängerter präoperativer PFA-Zeit niedriger als bei der Patientengruppe mit normaler PFA-Zeit ($219 \pm 49 \times 1000/\mu\text{l}$ gegen $242 \pm 57 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0,048$). 12 Patienten mit verlängerter präoperativer PFA-Zeit (42,9% der Patienten mit verlängerter präoperativer PFA-Zeit) hatten auch postoperativ eine verlängerte PFA-Zeit und 28 Patienten hatten mit normaler präoperativer PFA-Zeit postoperativ eine verlängerte PFA-Zeit (25,5% der Patienten mit normaler präoperativer PFA-Zeit). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($P = 0,070$). Die präoperative PFA-Zeit hatte keinen Einfluss auf intra-

bzw. postoperativen Blutverlust und Verbrauch der Blutprodukte (Tabelle 5). Da die präoperative PFA-Zeit abhängig von den Eingriffsarten war, wurde ferner geprüft, ob es Unterschiede in präoperativen Labordaten bzw. antithrombotischen Medikationen zwischen den verschiedenen Eingriffsarten gaben. Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich ist, waren die Quick-Werte bei den Patienten zur Myokardrevaskularisation höher als bei den Patienten zu anderen Eingriffen ($97 \pm 11\%$ gegen $85 \pm 25\%$, $P = 0,008$). Der Anteil der Patienten, die Phenprocoumon einnahmen, war bei den Patienten zur Myokardrevaskularisation kleiner als bei den Patienten zu anderen Eingriffen (4,1% der Patienten zur Myokardrevaskularisation gegen 19,5% der Patienten zu anderen Eingriffen, $P = 0,006$). Phenprocoumon wurde von den Patienten zum Klappenersatz häufiger eingenommen als von den Patienten zu anderen Eingriffen (20,5% der Patienten zum Klappenersatz gegen 5,6% der Patienten zu anderen Eingriffen, $P = 0,023$) aber der Unterschied im Quick-Wert erreichte kein statistisch signifikantes Niveau (Phenprocoumon wurde spätestens drei Tage vor dem Eingriff abgesetzt) (Tabelle 7). Heparin wurde den Patienten zum Klappenersatz seltener verabreicht (13,3% der Patienten zum Klappenersatz gegen 37,0% der Patienten zu anderen Eingriffen – s.c. und i.v. zusammen gezählt - , $P = 0,014$ – nicht gezeigt in der Tabelle). Der Unterschied im PTT-Wert war aber gerade außerhalb des Signifikanz-Niveaus (29 ± 5 sec gegen 32 ± 12 sec, $P = 0,050$). Zwischen den Patienten zum kombinierten Eingriff von Myokardrevaskularisation und Klappenersatz und den Patienten zu anderen Eingriffen gab es lediglich nur im Hb-Wert einen statistisch signifikanten Unterschied ($11,9 \pm 2,4$ g/dl gegen $13,0 \pm 1,6$ g/dl, $P = 0,036$) (Tabelle 8).

3.4. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf postoperative PFA-Zeit

Die Patienten mit verlängerter postoperativer PFA-Zeit hatten postoperativ einen niedrigeren Quick-Wert ($66 \pm 15\%$ gegen $73 \pm 19\%$, $P = 0,029$), niedrigeren Hb-Wert ($10,4 \pm 1,2$ g/dl gegen $11,0 \pm 1,2$ g/dl, $P = 0,009$) und eine niedrigere Thrombozytenzahl ($121 \pm 52 \times 1000/\mu\text{l}$ gegen $151 \pm 45 \times 1000/\mu\text{l}$, $P = 0,001$) (Tabelle 9). Der postoperative bzw. intra- und postoperative Gesamtblutverlust über Drainagen war bei den

Patienten mit verlängerter postoperativer PFA-Zeit höher als bei den Patienten mit normaler postoperativer PFA-Zeit (665 ± 337 ml gegen 529 ± 305 ml, $P = 0,023$ bzw. 963 ± 475 ml gegen 749 ± 398 ml, $P = 0,008$) (Tabelle 10). Die Zahl der Patienten, die mehr als 1000 ml Blut verloren haben, war bei den Patienten mit verlängerter PFA-Zeit größer (40,0% gegen 16,3%, $P = 0,003$). Die Zahl der verbrauchten Einheiten von Erythrozytenkonzentraten war bei den Patienten mit verlängerter postoperativer PFA-Zeit größer ($2,63 \pm 3,37$ E gegen $1,53 \pm 2,15$ E, $P = 0,019$). Drei Patienten mit verlängerter postoperativer PFA-Zeit erhielten Thrombozytenkonzentrate, aber kein Patient mit normaler PFA-Zeit erhielt diese ($P = 0,023$).

3.5. Zusammenhänge zwischen PFA-Zeit und PTT, Quick- bzw. Hb-Wert

Da die Patienten mit verlängerter präoperativer PFA-Zeit eine niedrigere präoperative Thrombozytenzahl bzw. die Patienten mit verlängerter postoperativer PFA-Zeit einen niedrigeren postoperativen Quick-Wert, niedrigeren postoperativen Hb-Wert und eine niedrigere postoperative Thrombozytenzahl hatten, wurde weiter geprüft, ob die prä- bzw. postoperativen PFA-Zeiten mit den jeweiligen Labordaten im Zusammenhang stehen. Nach der Berechnung der Korrelationskoeffizienten gab es keinen Zusammenhang zwischen präoperativer Epinephrin-PFA-Zeit und präoperativer Thrombozytenzahl ($r = -0,129$, $P = 0,132$). Die postoperative Epinephrin-PFA-Zeit korrelierte zwar statistisch signifikant, aber nur geringfügig ($0,2 < |r| \leq 0,5$) mit postoperativer PTT ($r = 0,254$, $P = 0,003$), postoperativem Quick-Wert ($r = -0,319$, $P = 0,000$), postoperativem Hb-Wert ($r = -0,405$, $P = 0,000$) und postoperativer Thrombozytenzahl ($r = -0,485$, $P = 0,000$).

3.6. Multivariate Analyse der prädisponierenden Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste

Größere Körpergröße, größere Körperoberfläche, männliches Geschlecht, längere EKZ-Dauer, längere Operationsdauer, niedrigere präoperative Thrombozytenzahl, niedrigere postoperative Thrombozytenzahl und verlängerte postoperative PFA-Zeit – alle die

Faktoren, die sich durch univariate Analysen als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhten Blutverlust erwiesen. – wurden in die logistische Regressionsanalyse mit Vorwärts-Schrittweise-Methode aufgenommen. Größere Körperoberfläche ($P = 0,001$) längere Operationsdauer ($P = 0,000$), niedrigere präoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,002$) und verlängerte postoperative PFA-Zeit ($P = 0,001$) waren auch nach multivariater Analyse prädisponierende Risikofaktoren (Tabelle 11). Wegen der Zusammenhänge zwischen männlichem Geschlecht, Körpergröße und Körperoberfläche, ebenso zwischen EKZ-Dauer und Operationsdauer bzw. zwischen postoperativer Thrombozytenzahl und postoperativer PFA-Zeit wurden männliches Geschlecht, Körpergröße, EKZ-Dauer und postoperative Thrombozytenzahl nach multivariater Analyse nicht mehr statistisch signifikant. Von den o.g. vier in multivariater Analyse signifikanten prädisponierenden Risikofaktoren hatte die längere Operationsdauer den stärksten Einfluss auf Blutverluste (das größte „odds ratio“).

4. Diskussion

4.1. Präoperative PFA-Zeit und postoperativer Blutverlust

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind größere Körpergröße, längere Operationsdauer, niedrigere präoperative Thrombozytenzahl und postoperativ verlängerte PFA-Zeit unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste nach elektiver Myokardrevaskularisation und Klappenoperation. Präoperativ verlängerte PFA-Zeit hatte keinen Einfluss auf den Blutverlust. Es bestand kein Zusammenhang zwischen prä- und postoperativer PFA-Zeit. Ein interessanter Befund war, dass die präoperative PFA-Zeit abhängig von der Eingriffsart war. Bei 93,8% der Patienten zur Myokardrevaskularisation (91/97) war die PFA-Zeit im Normbereich, während nur 36,7% der Patienten zum Klappenersatz (11/30) normale PFA-Zeiten hatten. Dieser Unterschied wurde nicht vom Unterschied in der Einnahme der antithrombozytären Medikamente verursacht, da 7 von 8 Patienten, die präoperativ Acetylsalicylsäure einnahmen, zur Gruppe der Myokardrevaskularisation gehörten. Es wurde berichtet, dass eine Thrombozytendysfunktion bei den Patienten mit Klappenvitien bestehen kann (5,6). Es kann ferner spekuliert werden, dass die Verlängerung der PFA-Zeit von niedrigeren Plasmaspiegeln des von-Willebrand-Faktors bei Patienten mit Klappenvitien verursacht wurde, da eine erworbene Form des von-Willebrand-Syndroms bei Patienten mit Aortenstenose nachgewiesen wurde (7,8). Die hohe „shear“-Kraft, die bei Passage des Blutes über die stenotische Klappe entsteht, führt zur Proteolyse des von-Willebrand-Faktors (9,10). Die PFA-Zeit ist ein sehr empfindlicher Indikator für die Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors (11,12,13), so dass die PFA-Zeit bei Patienten mit Aortenstenose verlängert wird.

4.2. Präoperative Einnahme von Phenprocoumon (Marcumar^R) und postoperativer Blutverlust

Der Anteil der Patienten, die präoperativ Phenprocoumon einnahmen, war bei den Patienten zur Myokardrevaskularisation (4/97, 4,1%) kleiner als bei den Patienten zum

Klappenersatz (6/30, 20,0%). Die präoperative Einnahme von Phenprocoumon und der präoperative Quick-Wert hatten aber keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust. Gelb et al. (14) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Gerinnungsstatus bzw. Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Faktor V, VII, VIII und IX) und Blutungsmengen bei Myokardrevaskularisation 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 (15,16,17). Dietrich et al. (18) verglichen die Patienten, die das Antikoagulans Warfarin (Coumadin^R) mindestens bis zu 4 Tagen vor dem Operationstag einnahmen, mit den Patienten, die kein Warfarin präoperativ erhielten, bezüglich des postoperativen Blutverlustes und fanden keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen. Sie stellten auch fest, dass weder präoperative noch postoperative PT (prothrombin time)-Werte - Quick-Werte – bzw. INR (International Normalized Ratio)-Werte mit der postoperativen Blutungsmenge korrelieren. Selbst die Patienten mit einem therapeutischen INR von größer als 3 zeigten keinen exzessiven Blutverlust. Die Autoren beobachteten sogar, dass die präoperative Gabe von Warfarin einen günstigeren Effekt auf die postoperative Hämostase hat. Sie argumentierten, dass Warfarin einen additiven Effekt mit Heparin auf das Gerinnungssystem hat und dies zur verminderten Aktivierung der Thrombozyten und zur geringeren Fibrinolyse während der EKZ führen könnte. Somit stimmen die Beobachtungen in der vorliegenden Studie, dass die präoperative Einnahme von Phenprocoumon und der präoperative Quick-Wert keinen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust haben, mit den Angaben der Literatur überein.

4.3. Faktoren, die PFA-Zeit beeinflussen

Es wurde berichtet, dass sich die PFA-Zeit nach der EKZ meist normalisieren wird, selbst wenn sie vor der EKZ außerhalb des Normbereichs lag (19,20,21). Lasne et al. (22) berichteten ferner, dass 5 Stunden nach Protamingabe bei Myokardrevaskularisation die PFA-Zeiten unter den Ausgangswerten lagen. Da die PFA-Zeit, wie oben

erwähnt, sehr stark vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors beeinflusst wird, kann der Zustand, der zu einer Erhöhung vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors führt wie z.B. eine systemische Entzündungsreaktion, die PFA-Zeit verkürzen (23). Aus dieser Sicht soll darauf hingewiesen werden, dass die EKZ eine systemische Entzündungsreaktion hervorrufen kann, die mit Erhöhung vom Plasmaspiegel des von-Willebrand-Faktors einhergeht (24,25,26). Eine Abnahme der PFA-Zeit nach der EKZ ist deshalb denkbar. Die Normalisierung der PFA-Zeit nach der EKZ kann der Grund sein, warum die präoperative PFA-Zeit mit der postoperativen PFA-Zeit und dem postoperativen Blutverlust nicht korreliert.

Mit dem Vorgänger (Thrombostat 4000) des heutigen Systems (PFA-100) untersuchten Tabuchi et al. (27) die Einflüsse der EKZ auf die „shear“-abhängige Thrombozytenfunktion. Sie beobachteten, dass die Thrombozytenfunktion mit dem Beginn der EKZ beeinträchtigt wurde und sich nach dem Ende der EKZ inkomplett erholte. Sie sahen einen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion am Ende der Operation und der postoperativen Blutungsmenge. Slaughter et al. (19) und Raman et al. (28) berichteten ebenfalls vom hohen Stellenwert dieses Verfahrens für die Diagnose der hämostaseologisch-bedingten Blutung in der Herzchirurgie. Nach dem Bericht von Wahba et al. (29) besteht eine Korrelation zwischen präoperativer PFA-Zeit bzw. Thrombozytenzahl und dem Blutverlust nach der EKZ, aber die postoperative PFA-Zeit bzw. postoperative Thrombozytenzahl hat keinen Einfluss auf die postoperative Blutungsmenge. Der „predictive value“ (Vorhersagewert) der präoperativen PFA-Zeit war allerdings nicht besser als der von Thrombozytenzahl bzw. EKZ-Dauer. Nach Cammerer et al. (30) ist der „negative predictive value“ ($\text{negative Ergebnisse} / (\text{negative Ergebnisse} + \text{falsch negative Ergebnisse})$) der ADP-PFA-Zeit hoch (76%), aber der „positive predictive value“ ($\text{positive Ergebnisse} / (\text{positive Ergebnisse} + \text{falsch positive Ergebnisse})$) niedrig (34%). Slaughter et al. (19) ebenfalls berichteten über einen hohen „negative predictive value“ (96%) und einen niedrigen „positive predictive value“ (18%) der ADP-PFA, d.h., wenn ein Patient eine normale PFA-Zeit aufweist, ist die Chance der hämostaseologisch-bedingten Blutung gering, aber eine abnorme PFA-Zeit führt nicht unbedingt zu hohem Blutverlust. Die negative und positive „predictive values“ in der

vorliegenden Studie sind mit jeweils 84% ($82/(82+16)$) und 40% ($16/(16+24)$) ähnlich wie die Angaben in der Literatur.

Bei den Patienten mit verlängerter präoperativer PFA-Zeit war die präoperative Thrombozytenzahl kleiner als bei denen mit normaler PFA-Zeit. Die verlängerte postoperative PFA-Zeit stand mit niedrigerem postoperativem Quick-Wert, niedrigerem postoperativem Hb-Wert und niedrigerer postoperativer Thrombozytenzahl im Zusammenhang. Nach Angaben in der Literatur (31,32,33) korreliert die PFA-Zeit umgekehrt proportional mit der Thrombozytenzahl und dem Hb-Wert. Gerinnungsfaktoren haben keinen Einfluss auf die PFA-Zeit (34). Ebenso verlängert das Heparin die PFA-Zeit nicht (35,36). So stimmen die Beobachtungen in der vorliegenden Studie mit der Thrombozytenzahl und dem Hb-Wert von den Literaturangaben überein. Die Korrelation zwischen der postoperativen PFA-Zeit und dem postoperativen PTT- sowie Quick-Wert war zwar statistisch signifikant aber sehr geringfügig. So hatte der postoperative PTT- sowie Quick-Wert keine Bedeutung in Bezug auf den postoperativen Blutverlust, nur die postoperative PFA-Zeit und Thrombozytenzahl standen mit dem Blutverlust im Zusammenhang.

4.4. Prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste

Größere Körpergröße, größere Körperoberfläche und männliches Geschlecht waren prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste in univariater Analyse, aber nur größere Körperoberfläche aus den o.g. drei Faktoren blieb auch nach multivariater Analyse ein Risikofaktor. Es ist denkbar, dass Patienten mit größeren Körperoberflächen durch ein größeres Operationsfeld mehr Blut verlieren können und deshalb diese drei Faktoren in univariater Analyse als Risikofaktoren auftauchen. Längere EKZ-Dauer und Operationsdauer zeigen ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutverluste. Die beiden Variablen sind so eng verknüpft, dass nach multivariater Analyse nur Operationsdauer als Risikofaktor blieb.

Despotis et al. (37) analysierten in ihrer Studie über Risikofaktoren für postoperative Blutverluste die EKZ-Dauer, aber nicht die Operationsdauer, so dass sich die EKZ-

Dauer nach multivariater Analyse als Risikofaktor erwies. Nach ihrem Bericht sind höheres Alter, weibliches Geschlecht und präoperative Einnahme von Acetylsalicylsäure mit Blutverlust korreliert, aber präoperative Gabe von Warfarin und Heparin hatten keinen Einfluss auf Blutverluste wie in der vorliegenden Studie. Nach Karthik et al. (38) sind höheres Alter und kleinerer „Body-Mass-Index“ Risikofaktoren für Rethorakotomie wegen exzessiver Blutung. Der kleinere „Body-Mass-Index“ war auch im Bericht von Dacey et al. (39) ein Risikofaktor für Rethorakotomie. Die Autoren vermuten, dass stärkere Verdünnung der Koagulationsfaktoren bei Patienten mit kleinerem „Body-Mass-Index“ die Erklärung dafür ist. In der vorliegenden Studie konnte man aber diese Tendenz nicht bestätigen.

Präoperative sowie postoperative niedrige Thrombozytenzahl und verlängerte postoperative PFA-Zeit waren nach univariater Analyse prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste. Nach multivariater Analyse blieb postoperative PFA-Zeit in der Gleichung, aber die postoperative Thrombozytenzahl verschwand aus der Gleichung, da die beiden Variablen eng miteinander verknüpft sind. Die längere Operationsdauer hatte unter den prädisponierenden Risikofaktoren den stärksten Einfluss auf Blutverluste (das höchste „odds ratio“). Das Risiko der erhöhten Blutverluste wird stark von der EKZ-Dauer beeinflusst (2,37,39,40). Der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche der Herz-Lungen-Maschine führt zur Thrombozytendysfunktion (1,2,3,41,42,43) sowie Beeinträchtigung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren (44,45,46). Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, spielt dieser Faktor die größte Rolle bei elektiven kardiochirurgischen Eingriffen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine für Patienten mit Koronargefäßerkrankungen sowie Herzklappenvitien.

4.5. Schlussfolgerungen

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie lassen sich, bezogen auf die Fragestellung in der Einleitung, wie folgt zusammenfassen:

Welche Risikofaktoren beeinflussen den perioperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ wie Myokardrevaskularisation und Klappenersatz?

Größere Körpergröße, größere Körperoberfläche, männliches Geschlecht, längere EKZ-Dauer, längere Operationsdauer, niedrigere präoperative Thrombozytenzahl, niedrigere postoperative Thrombozytenzahl und verlängerte postoperative PFA-Zeit erwiesen sich durch univariate Analysen als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste. Nach multivariater Analyse durch die logistische Regressionsanalyse mit Vorwärts-Schrittweise-Methode waren größere Körperoberfläche ($P = 0,001$) längere Operationsdauer ($P = 0,000$), niedrigere präoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,002$) und verlängerte postoperative PFA-Zeit ($P = 0,001$) prädisponierende Risikofaktoren. Unter den Risikofaktoren hatte die längere Operationsdauer den stärksten Einfluss auf perioperative Blutverluste (das größte „odds ratio“).

Was für einen Stellenwert hat bei kardiochirurgischen Eingriffen mit EKZ ein präoperativer bzw. postoperativer Thrombozytenfunktionstest mit PFA-100?

Eine präoperativ verlängerte PFA-Zeit hatte keinen Einfluss auf die Menge des perioperativen Blutverlustes. Es bestand aber ein Zusammenhang zwischen postoperativ verlängerter PFA-Zeit und erhöhten Blutverlusten. Der positive „predictive value“ der postoperativen PFA-Zeit war allerdings mit 40% niedrig, während der negative „predictive value“ mit 84% relativ hoch war. Die hier berechneten „predictive values“ erlauben die folgende Aussage, wenn ein Patient postoperativ eine normale PFA-Zeit aufweist, ist die Chance der hämostaseologisch-bedingten Blutung gering, aber eine abnorme PFA-Zeit führt nicht unbedingt zu hohem Blutverlust. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist der präoperative PFA-Test wenig von Bedeutung in dem hier untersuchten Patientengut.

5. Zusammenfassung

Herzoperationen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine können mit hohen perioperativen Blutverlusten einhergehen, deren Ursachen chirurgisch oder/und hämostaseologisch sein können. Die Thrombozytendysfunktion wird dabei als eine der häufigen und wichtigen Ursachen der hämostaseologisch-bedingten, postoperativen Blutung angesehen. Ein zuverlässiger und leicht-durchführbarer Thrombozytenfunktionstest ist deshalb von großem Nutzen, um eine korrekte Indikation zur Transfusion der Thrombozytenkonzentrate zu stellen. Der Platelet-Function-Analyser (PFA-100) ist ein einfaches und empfindliches Messverfahren zur Diagnostik der Thrombozytenfunktion unter hohen „shear“-Stress-Bedingungen.

In der vorliegenden Studie werden folgende Fragen gestellt: 1) Welche Risikofaktoren beeinflussen den perioperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) wie Myokardrevaskularisation und Klappenersatz? 2) Was für einen Stellenwert hat dabei ein präoperativer bzw. postoperativer Thrombozytenfunktionstest mit PFA-100?

Die Ergebnisse stammen von 138 Patienten, die sich einem elektiven Eingriff zur Myokardrevaskularisation (N = 97), zum Klappenersatz (N = 30) bzw. zum kombinierten Eingriff von Myokardrevaskularisation und Klappenersatz (N = 11) unterzogen. Präoperative Laboruntersuchungen wurden ein bis zwei Tage vor dem geplanten Operationstag durchgeführt. Für postoperative Laboruntersuchungen wurden Blutproben innerhalb 30 Minuten nach Ankunft auf der Intensivstation abgenommen. Zur Analyse der Thrombozytenfunktion 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. Der intra- bzw. postoperative Blutverlust wurde von der über Drainagen verlorenen Blutmenge ermittelt. Die Faktoren, die sich durch univariate Analyse als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste erwiesen, wurde weiter mit multivariater Analyse (logistische Regressionsanalyse) darauf geprüft,

welche Faktoren unabhängige Risikofaktoren sind. Für diese Analyse wurden kontinuierliche Daten in die Frequenzdaten geändert.

Wesentliche Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Zur ersten Fragestellung: Größere Körpergröße ($P = 0,007$), größere Körperoberfläche ($P = 0,015$), männliches Geschlecht ($P = 0,015$), längere EKZ-Dauer ($P = 0,006$), längere Operationsdauer ($P = 0,010$), niedrigere präoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,048$), niedrigere postoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,009$) und verlängerte postoperative PFA-Zeit ($P = 0,003$) erwiesen sich durch univariate Analyse als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste. Nach multivariater Analyse waren größere Körperoberfläche ($P = 0,001$), längere Operationsdauer ($P = 0,000$), niedrigere präoperative Thrombozytenzahl ($P = 0,002$) und verlängerte postoperative PFA-Zeit ($P = 0,001$) prädisponierende Risikofaktoren. Unter den o.g. Risikofaktoren hatte die längere Operationsdauer den stärksten Einfluss auf perioperative Blutverluste (das größte „odds ratio“).

Zur zweiten Fragestellung: Eine präoperativ verlängerte PFA-Zeit hatte keinen Einfluss auf die Menge des perioperativen Blutverlustes. Es bestand aber ein Zusammenhang zwischen postoperativ verlängerter PFA-Zeit und erhöhten Blutverlusten. Der positive „predictive value“ der postoperativen PFA-Zeit war allerdings mit 40% niedrig, während der negative „predictive value“ mit 84% relativ hoch war, d.h., wenn ein Patient postoperativ eine normale PFA-Zeit aufweist, ist die Chance der hämostaseologisch bedingten Blutung gering, aber eine abnorme PFA-Zeit führt nicht unbedingt zu hohem Blutverlust. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist der präoperative PFA-Test wenig von Bedeutung in dem hier untersuchten Patientengut.

6. Literatur

1. Harker LA: Bleeding after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1986; 314:1446-1448
2. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assousa S, Rango G, Patel M, Silverman A, Park M, Valeri CR: 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
3. 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
4. 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
5. Butler J, Rocker GM, O'Brien JR, Etherington M, Pillai R, Westaby S: Platelet responses to cardiopulmonary bypass. Assessment by a shear stress activation technique. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:33-37
6. Kunishima S, Hattori M, Kobayashi S, Hattori H, Iwama Y, Imai Y, Ogawa K, Naoe T, Ohno R: Activation and destruction of platelets in patients with rheumatic heart disease. *Eur Heart J* 1994;15:335-338
7. 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
8. 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
9. Tsai H-M, Sussman II, Nagel RL: Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 1994;83:2171-2179
10. Siedlecki CA, 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
11. Posan E, McBane RD, Grill DE, Motsko CL, Nichols WL: Comparison of PFA-100 testing and bleeding time for detecting platelet hypofunction and bleeding time for detecting platelet hypofunction and von Willebrand disease in clinical practice. *Thromb Haemost* 2003;90:483-490
12. 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
13. 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
 14. 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
 15. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* 1979;190:91-99
 16. Mannucci PM, Federici AB, Sirchia G: Hemostasis testing during massive blood replacement. A study of 172 cases. *Vox Sang* 1982;42:113-123
 17. 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
 18. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, Richter JA: Warfarin pretreatment does not lead to increased bleeding tendency during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:250-254
 19. 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
 20. Stolarski LJ: Einfluss der extrakorporalen Zirkulation auf den Gerinnungsstatus, bestimmt mit Thrombelastographie, Vollblut-Impedanz-Aggregometrie und Analyse der „Shear“-abhängigen Thrombozytenfunktion (PFA-100). Dissertation, Düsseldorf 2004
 21. Szczurek D, Diehl Ch, Stolarski L, Dongas A, Prohaska W, Inoue K: Thromboelastography, PFA 100 and whole-blood aggregometry in patients undergoing a thoracic aortic operation with deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Anaesth* 2004;21(suppl.33):34
 22. Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, Chammas C, Baron J-F, Aiach M: A study of platelet functions with a new analyzer using high shear stress (PFA100TM) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 2000;84:794-799
 23. 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

24. 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
25. 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
26. 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
27. Tabuchi N, Tigchelaar I, van Oeveren W: Shear-induced pathway of platelet function in cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost* 1995;21(suppl.2):66-70
28. Raman S, Silverman NA: Clinical utility of the platelet function analyzer (PFA-100) in cardiothoracic procedures involving extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:190-191
29. Wahba A, Sander S, Birnbaum DE: Are in-vitro platelet function tests useful in predicting blood loss following open heart surgery? *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:228-231
30. 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
31. Dietrich GV, Kretschmer 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
32. 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
33. 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
34. Kretschmer V: Clinical implications of in vitro bleeding test – a review. *Infusionsther Transfusionsmed* 1997;24:428-434
35. Kottke-Marchant K, Powers JB, Brooks L, Kundu S, Christie DJ: The effect of antiplatelet drugs, heparin, and preanalytical variables on platelet function detected by the platelet function analyzer (PFA-100). *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5:122-130
36. Hézarard N, Metz D, Nazeyrollas P, Droulle C, Elaerts J, Potron G, Nguyen P: Use of the PFA-100TM apparatus to assess platelet function in patients undergoing PTCA during and after infusion of cE3 Fab in the presence of other antiplatelet agents. *Thomb Haemost* 2000;83:540-544

37. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr., Spitznagel E, Lappas DG: Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996;82:13-21
38. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ: Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *Ann Thorac Surg* 2004;78:527-534
39. Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quin RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT: Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting. Incidence and risk factors. *Arch Surg* 1998;133:442-447
40. Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M: Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1037-1046
41. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A, Fuhr W, Koppel D, McKenna D, Rodriguez E, Reich H: The platelet thrombin receptor and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1998;65:352-358
42. Weerasinghe A, Taylor KM: The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2145-2152
43. Ereth MH, Nuttall GA, Ericson DG, Cooney WP, Fisher BR, Oliver WC jr, Schaff HV, Fass DN: Platelet glass bead retention predicts bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:49-54
44. Despotis GJ, Santro SA, Spitznagel E, Kater KM, Barnes P, Cox JL, Lappas DG: On-site prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and platelet count. A comparison between whole blood and laboratory assays with coagulation factor analysis in patients presenting for cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994;80:338-351
45. Casati V, Gerli C, Franco A, Valle PD, Benussi S, Alfieri O, Torri G, D'Angelo A: Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery. On-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology* 2001;95:1103-1109
46. Ho AM-H, Lee A, Ling E, Daly A, Teoh K, Warkentin TE: Agreements between the prothrombin times of blood treated in vitro with heparinase during cardiopulmonary bypass (CPB) and blood sampled after CPB and systemic protamine. *Anesth Analg* 2003;96:15-20

Tabelle 1. Demographische und Operative Daten (N=138)

Alter (Jahre)	64 ± 10 64 (37 – 84)
Größe (cm)	170 ± 9 170 (150 – 192)
Gewicht (kg)	77 ± 12 76 (49 – 107)
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,5 ± 3,4 26,7 (17,7 – 38,4)
Körperoberfläche (m ²)	1,88 ± 0,17 1,88 (1,43 – 2,3)
Männlich	96 (69,6%)
Art des Eingriffs	
Myokardrevaskularisation	97 (70,3%)
Klappenersatz	30 (21,7%)
Kombination	11 (8,0%)
Antithrombotische Medikationen	
Acetylsalicylsäure	8 (5,8%)
Heparin (s.c.)	30 (21,7%)
Heparin (i.v.)	14 (10,1%)
Phenprocoumon (Marcumar ^R)	12 (8,7%)
EKZ-Dauer (min)	82 ± 32 78 (32 – 263)
OP-Dauer (min)	160 ± 45 157 (80 – 370)
Reeingriff	5 (3,6%)
Rethorax	4 (2,9%)

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum),
Kombination: Myokardrevaskularisation und Klappenersatz,
EKZ: Extrakorporale Zirkulation, OP: Operation,
Reeingriff: Voroperation mit EKZ

Tabelle 2. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust (I)

Blutverlust über Drainagen	<1000 ml (N=106)	>1000 ml (N=32)	P
Alter	64 ± 10	63 ± 11	0,502
Größe (cm)	169 ± 9	174 ± 7	<u>0,007</u>
Gewicht (kg)	76 ± 12	80 ± 11	0,060
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,5 ± 3,4	26,6 ± 3,4	0,689
Körperoberfläche (m ²)	1,86 ± 0,18	1,94 ± 0,15	<u>0,015</u>
Männlich	68 (64,2%)	28 (87,5%)	<u>0,015</u>
Art des Eingriffs			
Myokardrevaskularisation	78 (73,6%)	19 (59,4%)	0,123
Klappenersatz	22 (20,8%)	8 (25,0%)	0,629
Kombination	6 (5,7%)	5 (15,6%)	0,127
Antithrombotische Medikationen			
Acetylsalicylsäure	7 (6,6%)	1 (3,1%)	0,681
Heparin (s.c.)	25 (23,6%)	5 (15,6%)	0,465
Heparin (i.v.)	11 (10,4%)	3 (9,4%)	1,000
Marcumar ^R	8 (7,5%)	4 (12,5%)	0,473
EKZ-Dauer (min)	78 ± 25	95 ± 46	<u>0,006</u>
OP-Dauer (min)	153 ± 34	185 ± 65	<u>0,010</u>
Reeingriff	3 (2,8%)	2 (6,3%)	0,328
Rethorax	3 (2,8%)	1 (3,1%)	1,000
Präop. Labordaten			
PTT (sec)	32 ± 12	31 ± 9	0,639
Quick (%)	94 ± 18	93 ± 16	0,796
Hb (g/dl)	12,8 ± 1,6	13,1 ± 2,0	0,442
Thrombozyten (x1000/μl)	243 ± 55	220 ± 58	<u>0,048</u>
PFA (Epinephrin) (sec)	135 ± 60	156 ± 75	0,099
<i>PFA verlängert</i>	18 (17,0%)	10 (31,3%)	0,079
ACT (sec)	138 ± 19	134 ± 15	0,378
Postop. Labordaten			
PTT (sec)	37 ± 24	33 ± 7	0,354
Quick (%)	71 ± 19	70 ± 16	0,678
Hb (g/dl)	10,8 ± 1,1	10,8 ± 1,5	0,890
Thrombozyten (x1000/μl)	147 ± 51	125 ± 36	<u>0,009</u>
PFA (Epinephrin) (sec)	143 ± 68	180 ± 83	<u>0,012</u>
<i>PFA verlängert</i>	24 (22,6%)	16 (50,0%)	<u>0,003</u>
ACT (sec)	123 ± 15	120 ± 11	0,237

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant, EKZ: Extrakorporale Zirkulation, OP: Operation, Reeingriff: Voroperation mit EKZ

Tabelle 3. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf Blutverlust (II)

Blutverlust über Drainagen	<1000 ml (N=106)	>1000 ml (N=32)	P
Intraop. Aprotinin	41 (38,7%)	9 (28,1%)	0,276
Postop. Aprotinin	0	3 (9,4%)	<u>0,012</u>
Intraoperative Transfusion			
Erythrozytenkonzentrat (E)	0,79 ± 1,32	1,06 ± 2,16	0,506
(Zahl der Patienten)	33 (31,1%)	9 (28,1%)	0,746
FFP (E)	0,02 ± 0,19	0,25 ± 0,98	0,196
(Zahl der Patienten)	1 (0,9%)	2 (6,3%)	0,134
Thrombozytenkonzentrat (E)	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,18	0,325
(Zahl der Patienten)	0	1 (3,1%)	0,232
Postoperative Transfusion			
Erythrozytenkonzentrat (E)	0,52 ± 1,05	2,63 ± 2,55	<u>0,000</u>
(Zahl der Patienten)	23 (21,7%)	24 (75,0%)	<u>0,000</u>
FFP (E)	0,13 ± 0,74	0,72 ± 1,69	<u>0,006</u>
(Zahl der Patienten)	4 (3,8%)	6 (18,8%)	<u>0,011</u>
Thrombozytenkonzentrat (E)	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,25	<u>0,009</u>
(Zahl der Patienten)	0	2 (6,3%)	0,052
Intraoperativer Blutverlust (ml)	185 ± 89	433 ± 315	<u>0,000</u>
Postop. kumulativer Blutverlust (ml)			
1 Stunde	61 ± 36	145 ± 121	<u>0,000</u>
2 Stunden	114 ± 48	282 ± 180	<u>0,000</u>
4 Stunden	174 ± 71	400 ± 214	<u>0,000</u>
8 Stunden	246 ± 95	576 ± 267	<u>0,000</u>
12 Stunden	318 ± 105	680 ± 294	<u>0,000</u>
Total	436 ± 149	1006 ± 343	<u>0,000</u>
Gesamtblutverlust (ml)	621 ± 183	1439 ± 421	

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant

Tabelle 4. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf präop. PFA (I)

Präop. PFA	Normal (N=110)	Verlängert (N=28)	P
Alter	64 ± 10	64 ± 12	0,831
Größe (cm)	170 ± 9	170 ± 10	0,814
Gewicht (kg)	76 ± 11	78 ± 15	0,500
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,4 ± 3,3	27,1 ± 3,7	0,344
Körperoberfläche (m ²)	1,87 ± 0,16	1,89 ± 0,22	0,719
Männlich	78 (70,9%)	18 (62,9%)	0,496
Art des Eingriffs			
Myokardrevaskularisation	91 (82,7%)	6 (21,4%)	<u>0,000</u>
Klappenersatz	11 (10,0%)	19 (67,9%)	<u>0,000</u>
Kombination	8 (7,3%)	3 (10,7%)	0,695
Antithrombotische Medikationen			
Acetylsalicylsäure	5 (4,5%)	3 (10,7%)	0,205
Heparin (s.c.)	25 (22,7%)	5 (17,9%)	0,577
Heparin (i.v.)	13 (11,8%)	1 (3,6%)	0,300
Marcumar ^R	10 (9,1%)	2 (7,1%)	1,000
EKZ-Dauer (min)	82 ± 34	81 ± 23	0,848
OP-Dauer (min)	160 ± 46	159 ± 43	0,901
Reeingriff	3 (2,7%)	2 (7,1%)	0,267
Rethorax	4 (3,6%)	0	0,582
Präop. Labordaten			
PTT (sec)	32 ± 12	30 ± 10	0,364
Quick (%)	93 ± 17	93 ± 18	0,925
Hb (g/dl)	12,9 ± 1,6	12,7 ± 1,8	0,476
Thrombozyten (x1000/μl)	242 ± 57	219 ± 49	<u>0,048</u>
PFA (Epinephrin) (sec)	113 ± 29	245 ± 54	<u>0,000</u>
ACT (sec)	138 ± 17	134 ± 20	0,331
Postop. Labordaten			
PTT (sec)	36 ± 18	38 ± 32	0,565
Quick (%)	71 ± 19	71 ± 15	0,924
Hb (g/dl)	10,8 ± 1,3	10,8 ± 1,0	0,994
Thrombozyten (x1000/μl)	142 ± 50	143 ± 48	0,872
PFA (Epinephrin) (sec)	148 ± 73	165 ± 73	0,292
<i>PFA verlängert</i>	28 (25,5%)	12 (42,9%)	0,070
ACT (sec)	123 ± 14	118 ± 12	0,057

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant, EKZ: Extrakorporale Zirkulation, OP: Operation, Reeingriff: Voroperation mit EKZ

Tabelle 5. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf präop. PFA (II)

Präop. PFA	Normal (N=110)	Verlängert (N=28)	P
Intraop. Aprotinin	40 (36,4%)	10 (35,7%)	0,947
Postop. Aprotinin	1 (0,9%)	2 (7,1%)	0,105
Transfusion			
Erythrozytenkonzentrat (E)	1,85 ± 2,66	1,93 ± 2,43	0,881
(Zahl der Patienten)	55 (50,0%)	14 (50,0%)	1,000
FFP (E)	0,37 ± 1,26	0,21 ± 0,83	0,530
(Zahl der Patienten)	10 (9,1%)	2 (7,1%)	1,000
Thrombozytenkonzentrat (E)	0,02 ± 0,13	0,04 ± 0,19	0,573
(Zahl der Patienten)	2 (1,8%)	1 (3,6%)	0,496
Intraoperativer Blutverlust (ml)	230 ± 191	293 ± 223	0,175
Postop. kumulativer Blutverlust (ml)			
1 Stunde	78 ± 72	88 ± 86	0,526
2 Stunden	151 ± 119	161 ± 121	0,694
4 Stunden	223 ± 149	240 ± 171	0,588
8 Stunden	320 ± 206	332 ± 213	0,780
12 Stunden	396 ± 224	401 ± 252	0,932
Total	555 ± 320	621 ± 314	0,330
Gesamtblutverlust (ml)	785 ± 422	914 ± 457	0,156
> 1000ml	22 (20,0%)	10 (35,7%)	0,079

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant

Tabelle 6. Präoperative Merkmale der Patienten zur Myokardrevaskularisation

Myokardrevaskularisation	Ja (N=97)	Nein (N=41)	P
Präoperative Labordaten			
PTT (sec)	32 ± 13	30 ± 6	0,205
Quick (%)	97 ± 11	85 ± 25	<u>0,008</u>
Hb (g/dl)	13,0 ± 1,5	12,5 ± 1,9	0,129
Thrombozyten (x1000/μl)	237 ± 59	238 ± 50	0,909
PFA (Epinephrin) (sec)	114 ± 36	201 ± 73	<u>0,000</u>
Antithrombotische Medikation			
Acetylsalicylsäure	7 (7,2%)	1 (2,4%)	0,436
Heparin (s.c.)	22 (22,7%)	8 (19,5%)	0,822
Heparin (i.v.)	13 (13,4%)	1 (2,4%)	0,065
Phenprocoumon (Marcumar ^R)	4 (4,1%)	8 (19,5%)	<u>0,006</u>

Tabelle 7. Präoperative Merkmale der Patienten zum Klappenersatz

Klappenersatz	Ja (N=30)	Nein (N=108)	P
Präoperative Labordaten			
PTT (sec)	29 ± 5	32 ± 12	0,050
Quick (%)	88 ± 24	95 ± 15	0,171
Hb (g/dl)	12,8 ± 1,7	12,9 ± 1,7	0,757
Thrombozyten (x1000/μl)	241 ± 44	236 ± 59	0,703
PFA (Epinephrin) (sec)	211 ± 72	120 ± 45	<u>0,000</u>
Antithrombotische Medikation			
Acetylsalicylsäure	0	8 (7,4%)	0,200
Heparin (s.c.)	4 (13,3%)	26 (24,1%)	0,207
Heparin (i.v.)	0	14 (13,0%)	<u>0,040</u>
Phenprocoumon (Marcumar ^R)	6 (20,0%)	6 (5,6%)	<u>0,023</u>

Tabelle 8. Präoperative Merkmale der Patienten zum kombinierten Eingriff

Kombinierter Eingriff	Ja (N=11)	Nein (N=127)	P
Präoperative Labordaten			
PTT (sec)	32 ± 9	31 ± 12	0,753
Quick (%)	77 ± 28	95 ± 15	0,065
Hb (g/dl)	11,9 ± 2,4	13,0 ± 1,6	<u>0,036</u>
Thrombozyten (x1000/μl)	231 ± 65	238 ± 56	0,699
PFA (Epinephrin) (sec)	176 ± 71	137 ± 63	0,104
Antithrombotische Medikation			
Acetylsalicylsäure	1 (9,1%)	7 (5,5%)	0,495
Heparin (s.c.)	4 (36,4%)	26 (20,5%)	0,254
Heparin (i.v.)	1 (9,1%)	13 (10,2%)	1,000
Phenprocoumon (Marcumar ^R)	2 (18,2%)	10 (7,9%)	0,245

Tabelle 9. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf postop. PFA (I)

Postop. PFA	Normal (N=98)	Verlängert (N=40)	P
Alter	63 ± 11	64 ± 10	0,597
Größe (cm)	170 ± 9	170 ± 10	0,913
Gewicht (kg)	77 ± 11	76 ± 13	0,817
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,6 ± 3,4	26,4 ± 3,6	0,814
Körperoberfläche (m ²)	1,88 ± 0,17	1,87 ± 0,19	0,808
Männlich	70 (71,4%)	26 (65,0%)	0,456
Art des Eingriffs			
Myokardrevaskularisation	69 (79,4%)	28 (70,0%)	0,962
Klappenersatz	21 (21,4%)	9 (22,5%)	1,000
Kombination	8 (8,2%)	3 (7,5%)	1,000
Antithrombotische Medikationen			
Acetylsalicylsäure	5 (5,1%)	3 (7,5%)	0,691
Heparin (s.c.)	23 (23,5%)	7 (17,5%)	0,441
Heparin (i.v.)	12 (12,2%)	2 (5,0%)	0,351
Marcumar ^R	10 (10,2%)	2 (5,0%)	0,508
EKZ-Dauer (min)	81 ± 29	84 ± 39	0,562
OP-Dauer (min)	159 ± 43	163 ± 50	0,671
Reeingriff	3 (3,1%)	2 (5,0%)	0,627
Rethorax	2 (2,0%)	2 (5,0%)	0,597
Präop. Labordaten			
PTT (sec)	32 ± 12	30 ± 10	0,210
Quick (%)	92 ± 19	96 ± 12	0,108
Hb (g/dl)	13,0 ± 1,7	12,5 ± 1,7	0,100
Thrombozyten	238 ± 56	236 ± 57	0,804
PFA (Epinephrin) (sec)	134 ± 59	155 ± 72	0,118
<i>PFA verlängert</i>	16 (16,3%)	12 (30,0%)	0,070
ACT (sec)	139 ± 19	132 ± 14	0,059
Postop. Labordaten			
PTT (sec)	33 ± 7	44 ± 37	0,068
Quick (%)	73 ± 19	66 ± 15	<u>0,029</u>
Hb (g/dl)	11,0 ± 1,2	10,4 ± 1,2	<u>0,009</u>
Thrombozyten	151 ± 45	121 ± 52	<u>0,001</u>
PFA (Epinephrin) (sec)	112 ± 30	249 ± 53	<u>0,000</u>
ACT (sec)	122 ± 15	122 ± 11	0,997

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant, EKZ: Extrakorporale Zirkulation, OP: Operation, Reeingriff: Voroperation mit EKZ

Tabelle 10. Vergleich zwischen zwei Patientengruppen in Bezug auf postop. PFA (II)

Postop. PFA	Normal (N=98)	Verlängert (N=40)	P
Intraop. Aprotinin	32 (32,7%)	18 (45,0%)	0,171
Postop. Aprotinin	2 (2,0%)	1 (2,5%)	1,000
Intra- und postop. Transfusion			
Erythrozytenkonzentrat (E)	1,53 ± 2,15	2,68 ± 3,37	<u>0,019</u>
(Zahl der Patienten)	44 (44,9%)	25 (62,5%)	0,061
FFP (E)	0,30 ± 1,13	0,45 ± 1,32	0,491
(Zahl der Patienten)	7 (7,1%)	5 (12,5%)	0,329
Thrombozytenkonzentrat (E)	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,27	0,083
(Zahl der Patienten)	0	3 (7,5%)	<u>0,023</u>
Intraoperativer Blutverlust (ml)	220 ± 169	298 ± 252	0,076
Postop. kumulativer Blutverlust (ml)			
1 Stunde	76 ± 68	90 ± 89	0,326
2 Stunden	143 ± 112	179 ± 132	0,110
4 Stunden	210 ± 141	266 ± 174	0,075
8 Stunden	302 ± 195	373 ± 227	0,067
12 Stunden	376 ± 222	449 ± 239	0,091
Total	529 ± 305	665 ± 337	<u>0,023</u>
Gesamtblutverlust (ml)	749 ± 398	963 ± 475	<u>0,008</u>
> 1000ml	16 (16,3%)	16 (40,0%)	<u>0,003</u>

Mittel ± Standardabweichung, Median (Minimum – Maximum), Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant

Tabelle 11. Multivariate Analyse der Risikofaktoren für Blutverluste (Logistische Regressionsanalyse)

	P	odds ratio
Größere Körpergröße	0,321	
Größere Körperoberfläche	<u>0,001</u>	10,06
Männliches Geschlecht	0,284	
Längere EKZ-Dauer	0,898	
Längere Operationsdauer	<u>0,000</u>	173,48
Niedrigere präop. Thrombozytenzahl	<u>0,002</u>	5,22
Niedrigere postop. Thrombozytenzahl	0,454	
Verlängerte postop. PFA-Zeit	<u>0,001</u>	6,07

Unterstrichene P-Werte: Statistisch signifikant,
EKZ: Extrakorporale Zirkulation

Die folgenden kontinuierlichen Daten wurden in die Frequenzdaten geändert.
Körpergröße (> 170 cm, =< 170 cm), Körperoberfläche (> 1,85 m², =< 1,85 m²),
EKZ-Dauer (>110 min, =< 110 min), Operationsdauer (> 240 min, =< 240 min),
präoperative Thrombozytenzahl (> 200 x 1000/μl, =< 200 x 1000/μl), postoperative
Thrombozytenzahl (> 175 x 1000/μl, =< 175 x 1000/μl) und postoperative PFA-Zeit
(Epinephrin-PFA > 175 sec bzw. ADP-PFA > 110 sec, Epinephrin-PFA =< 175 sec
und ADP-PFA =< 110 sec)

L E B E N S L A U F

Name: Volker Siegfried Skalla
geboren: am 11. November 1963 in Dorsten, NRW
Adresse: Uhlandstraße 16, D-32545 Bad Oeynhausen
Tel.: +49-5731-798079
Fax: +49-5731-981341
E-Mail: vskalla@t-online.de

Konfession: evangelisch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

Grundschule: 1970 bis 1974 Harkort-Schule, Marl, NRW
Gymnasium: 1974 bis 1983 Albert-Schweitzer-Gymnasium, Marl

Wehrdienst:

Grundwehrdienst: 1. Juli. 1983 bis 30. September 1984

Studium:

an der Westfälischen-Wilhelms-Universität, Münster, NRW, Deutschland

Immatrikulation: zum Wintersemester 1984/85 für das Fach Physik (Diplom)
zum Sommersemester 1985 für das Fach Humanmedizin

Staatsexamen: Physikum März 1987
1. Staatsexamen: März 1988
2. Staatsexamen: September 1990
3. Staatsexamen: November 1991

Praktisches Jahr: Oktober 1990 - September 1991

berufliche Laufbahn:

AiP: 1. März 1992 - 31. August 1993
Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin,
Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen

Assistenzarzt: 1. September 1993 – 31. Mai 1997
Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin,
Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen
seit 1. Juni 1997
Institut für Anästhesiologie,
Herz- und Diabeteszentrum NRW, Bad Oeynhausen
seit 1. Mai 2001 in der Funktion eines Oberarztes

vorl. Berufserlaub.: vom 6. Dezember 1991
Approbation: vom 1. September 1993
Facharztprüfung: vom 15. August 1998

Bad Oeynhausen, 1. November 2004

**Prädisponierende Faktoren für erhöhte Blutverluste bei Herzoperationen
- Eine Analyse perioperativer Daten unter dem Aspekt des Stellenwerts vom
„Shear“-abhängigen Thrombozytenfunktionstest (PFA-100) –**

Volker Siegfried Skalla, Uhlandstraße 16, D-32545 Bad Oeynhausen

Zusammenfassung

Herzoperationen unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine können mit hohen perioperativen Blutverlusten einhergehen. Die Thrombozytendysfunktion wird dabei als eine der häufigen und wichtigen Ursachen der hämostaseologisch-bedingten, postoperativen Blutung angesehen. Ein zuverlässiger und leicht-durchführbarer Thrombozytenfunktionstest ist deshalb von großem Nutzen, um eine gezielte Gegenmaßnahme ergreifen zu können. Der Platelet-Function-Analyser (PFA-100) bietet ein einfaches und empfindliches Messverfahren zur Diagnostik der Thrombozytenfunktion unter hohen „shear“-Stress-Bedingungen.

In der vorliegenden Studie werden folgende Fragen gestellt: 1) Welche Risikofaktoren beeinflussen den perioperativen Blutverlust bei kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) wie Myokardrevaskularisation und Klappenersatz? 2) Was für einen Stellenwert hat dabei ein präoperativer bzw. postoperativer Thrombozytenfunktionstest mit PFA-100?

Die Ergebnisse stammen von 138 Patienten, die sich einem elektiven Eingriff unterzogen. Präoperative Laboruntersuchungen wurden ein bis zwei Tage vor dem geplanten Operationstag durchgeführt. Für postoperative Laboruntersuchungen wurden Blutproben innerhalb 30 Minuten nach Ankunft auf der Intensivstation abgenommen. Der intra- bzw. postoperative Blutverlust wurde von der über Drainagen verlorenen Blutmenge ermittelt. Die Faktoren, die sich durch univariate Analyse als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste erwiesen, wurden weiter mit multivariater Analyse (logistische Regressionsanalyse) darauf geprüft, welche Faktoren unabhängige Risikofaktoren sind. Für diese Analyse wurden kontinuierliche Daten in die Frequenzdaten geändert.

Wesentliche Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Zur 1. Frage: Größere Körpergröße, größere Körperoberfläche, männliches Geschlecht, längere EKZ-Dauer, längere Operationsdauer, niedrigere präoperative Thrombozytenzahl, niedrigere postoperative Thrombozytenzahl und verlängerte postoperative PFA-Zeit erwiesen sich durch univariate Analyse als prädisponierende Risikofaktoren für erhöhte Blutverluste. Nach multivariater Analyse waren größere Körperoberfläche, längere Operationsdauer, niedrigere präoperative Thrombozytenzahl und verlängerte postoperative PFA-Zeit prädisponierende Risikofaktoren. Unter den o.g. Risikofaktoren hatte die längere Operationsdauer den stärksten Einfluss auf perioperative Blutverluste (das größte „odds ratio“).

Zur 2. Frage: Eine präoperativ verlängerte PFA-Zeit hatte keinen Einfluss auf die Menge des perioperativen Blutverlustes. Es bestand aber ein Zusammenhang zwischen postoperativ verlängerter PFA-Zeit und erhöhten Blutverlusten. Der positive „predictive value“ der postoperativen PFA-Zeit war allerdings mit 40% niedrig, während der negative „predictive value“ mit 84% relativ hoch war, d.h., wenn ein Patient postoperativ eine normale PFA-Zeit aufweist, ist die Chance der hämostaseologisch-bedingten Blutung gering, aber eine abnorme PFA-Zeit führt nicht unbedingt zu hohem Blutverlust. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist der präoperative PFA-Test wenig von Bedeutung in dem hier untersuchten Patientengut.

Prof. Dr. med. Kazuo Inoue