



Aus der
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
des Universitätsklinikums Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. van Aken

Klinische Bedeutung der aktivierten Thrombelastographie mit
einem neuen point-of-care-Analysegerät bei Routine-Herz-
Operationen

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Florian Fritzsche
aus Münster
2003



Aus der
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
des Universitätsklinikums Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. van Aken

Klinische Bedeutung der aktivierten Thrombelastographie mit
einem neuen point-of-care-Analysegerät bei Routine-Herz-
Operationen

Inaugural - Dissertation

zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Florian Fritzsche
aus Münster
2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Dekan: Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Booke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christof Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2003

Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. van Aken
Referent: Prof. Dr. med. Michael Booke
Korreferent: Prof. Dr. med. Christof Schmid

Zusammenfassung

Florian Fritzsche

Klinische Bedeutung der aktivierten Thrombelastographie mit einem neuen point-of-care-Analysegerät bei Routine-Herz- Operationen

Zur frühzeitigen gezielten Therapie von perioperativen Blutungen bei herzchirurgischen Eingriffen ist eine point-of-care-Methode erforderlich, die Gerinnungsstörungen rasch erkennen und differenzieren lässt. Das neue roTEG[®] Thrombelastographie-System der Firma Dynabyte Medical erstellt Thrombelastogramme durch Zugabe spezifischer Aktivatoren bereits nach wenigen Minuten. Ziel der vorliegenden Untersuchung war, den klinischen Nutzen des roTEG[®]-Systems zur perioperativen Gerinnungsüberwachung bei herzchirurgischen Routineeingriffen zu evaluieren. Insbesondere interessierte die Frage, ob sich durch aktivierte Thrombelastographie (TEG) der postoperative Blutverlust vorhersagen und die Ursache differenzieren lässt.

In einer prospektiven klinischen Verlaufsbeobachtung bei einer konsekutiven Stichprobe von 42 herzchirurgischen Patienten beiderlei Geschlechts wurde zu fünf Messzeitpunkten prä-, intra- und postoperativ aktivierte TEG-Messungen (intrinsisches/extrinsisches System) durchgeführt und demographische, operationsspezifische und klinische Daten (u. a. postoperativer Blutverlust) analysiert. Die statistische Analyse umfasste Korrelationsberechnungen nach Spearman-Rho sowie Wilcoxon -Tests und eine ANOVA.

Die TEG zeigte während der Operation zuverlässig den bekannten charakteristischen Verlauf der operationsbedingten Gerinnungsbeeinträchtigung. Der mittlere postoperative Blutverlust als wesentliche Zielgröße lag bei 142 ml nach zwei Stunden und bei 318 ml acht Stunden postoperativ. Signifikante Korrelationen des Blutverlustes mit den erfassten Parametern, insbesondere mit den Thrombelastographie-Größen fanden sich nicht. Trotz geringem Blutverlust war die TEG in 9 Fällen pathologisch.

Obschon der zu erwartende perioperative Gerinnungsverlauf bei herzchirurgischen Patienten durch das roTEG[®]-System abgebildet wird, ist der klinische Nutzen bei Routineoperationen eingeschränkt, da sich der postoperative Blutverlust nicht vorhersagen lässt. Ob Koagulopathien bei postoperativen Blutungen adäquat mit dieser Methode zu differenzieren sind, lässt sich aufgrund des geringen Blutverlust bei den untersuchten Patienten nicht klären. Ein möglicher Grund könnte die prophylaktische Gabe von Aprotinin sein.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2003

Dem Weltfrieden

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungen.....VII

Kapitel 1: Einleitung..... 1

1.1 Einführung..... 1

1.2 Thrombelastographie..... 3

1.2.1 Anfänge..... 3

1.2.2 Das Thrombelastogramm..... 4

1.2.3 Parameter der Thrombelastographie..... 6

1.2.4 Modifikationen der Thrombelastographie..... 7

1.2.5 Das roTEG[®]-Thrombelastographie-System..... 8

1.3 Intraoperative Blutaufbereitung..... 11

1.4 Fragestellung..... 12

Kapitel 2: Patienten und Methodik..... 13

2.1 Patienten..... 13

2.2 Einschlusskriterien..... 13

2.3 Ausschlusskriterien..... 14

2.4 Anästhesiologisches Vorgehen und Messzeitpunkte..... 14

2.5 Statistik und Auswertungsmodalitäten..... 19

Kapitel 3: Ergebnisse	20
3.1 Übersicht.....	20
3.2 Demographische Daten.....	21
3.3 Operationsspezifische Daten.....	21
3.4 Das roTEG®	22
3.5 Änderungen der roTEG® - Parameter im Zeitverlauf.....	23
3.5.1 Graphiken zum Verlauf der TEG-Parameter.....	26
3.6 Verlaufsänderungen von Thrombozyten, Erythrozyten und ACT.....	32
3.7 Blutverlust.....	34
3.8 Einzelfälle und abweichende Werte.....	35
3.9 Korrelationen von TEG-Parametern und Fibrinolyseberechnungen...	37
Kapitel 4: Diskussion	47
4.1 Diskussion.....	47
4.2 Betrachtung der Parameter im zeitlichen Verlauf.....	48
4.3 Korrelationen der roTEG® - Werte.....	50
4.4 Prädiktive Aussagen zum postoperativen Blutverlust.....	52
4.5 Zusammenfassung.....	60
Kapitel 5: Literaturverzeichnis	62
Kapitel 6: Lebenslauf und Danksagung	68
6.1 Lebenslauf.....	68
6.2 Danksagung.....	69
Kapitel 7: Anhang	VIII
7.1 Medizinische Geräte und Materialien.....	VIII
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	IX
7.3 Firmenverzeichnis.....	XI

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACT	Activated Clotting Time
AKE	Aortenklappenersatz
ApTEG	wie ExTEG (siehe dort) unter Zugabe von Aprotinin
BT	Blutungszeit
CFT	Clot Formation Time
CT	Coagulation Time
EK	Erythrozytenkonzentrat
ExTEG	Thrombelastographietest des extrinsischen Gerinnungssystems
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
HepTEG	wie InTEG (siehe dort) unter Zugabe von Heparinase
HK	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTX	Herztransplantation
ICU	Intensivstation
IE	Internationale Einheit(en)
InTEG	Thrombelastographietest des intrinsischen Gerinnungssystems
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
MA	Maximalamplitude
MCF	Maximum Clot Firmness
µg	Mikrogramm
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
MKE	Mitralklappenersatz
µl	Mikroliter
MZP	Messzeitpunkt
n	Stichprobenumfang
p	Signifikanzniveau
p.o.	per os
PT	Prothrombinzeit
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Bestimmtheitsmaß (Quadrat des Regressionskoeffizienten)
roTEG®	Rotationsthrombelastograph, Warenzeichen der Firma Nobis Labordiagnostika GmbH
Tab.	Tabelle
TEG	Thrombelastographie
Tsd.	Tausend
VRP	Ventrikelreduktionsplastik

Einleitung

Einführung

Der postoperative Blutverlust ist eine der Hauptursachen postoperativer Morbidität und Mortalität in der Kardiochirurgie¹⁻³. Die Beeinträchtigung des Gerinnungssystems ist dabei neben der chirurgischen Blutung die häufigste Ursache perioperativer Hämorrhagien. Bedingt durch das hohe Blutungsrisiko wird im Zusammenhang mit kardialen Operationen immer noch eine große Menge der verfügbaren homologen Blutkonserven verbraucht⁴. Maßnahmen wie die Retransfusion autologen Blutes^{5,6}, Modifikationen in der Heparin- und Protamindosierung und die prophylaktische Antifibrinolyse-Therapie mit Aprotinin⁷ haben bereits zu einer Senkung des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfes geführt⁸⁻¹⁶. Dennoch ist das erhöhte perioperative Blutungsrisiko ein relevantes Problem¹⁷. Dies führt zu der Notwendigkeit, über den Gerinnungsstatus des Patienten möglichst kontinuierlich vor, während und nach der Operation informiert zu sein, um rechtzeitig Störungen behandeln zu können. Dabei ist es wichtig, größere Zeitverluste durch lange Analysedauer oder weite Laborwege zu vermeiden. Gelänge dies mit einer point-of-care-Methode, könnte zeitnah und unter unmittelbarer Wirkungskontrolle therapiert werden. Insbesondere wird nach Messmethoden und Parametern gesucht, um das individuelle intra- und postoperative Blutungsrisiko des herzchirurgischen Patienten frühzeitig vorhersagen und so gezielt therapieren zu können.

Mehrere Studien mit dieser Fragestellung haben versucht, Mortalität und Morbidität bei Herzoperation zu senken und den Transfusionsbedarf der Patienten zu verringern¹⁸⁻²⁰. In einigen Studien konnte dabei eine prädiktive Aussage zur Blutungswahrscheinlichkeit durch die Korrelation von verschiedenen Routinegerinnungsparametern (PTT, BT) mit dem postoperativen Blutverlust gemacht werden²¹. In der Mehrzahl der Studien zu dieser Fragestellung findet sich jedoch keine derartige Korrelation. Die Thrombelastographie wird als das beste Verfahren zur möglichen Vorhersage von Blutungen infolge von Koagulopathien beschrieben²⁰. Die Studienergebnisse sind jedoch auch hier nicht einheitlich²². Die Thrombelastographie zeigte hierbei gegenüber Routinegerinnungstests eine höhere Sensitivität^{19,23}, so dass sie als globales Gerinnungstestverfahren die beste Möglichkeit für eine umfassende Gerinnungsanalyse zu sein scheint.

Um den klinischen Nutzen sowie die Praktikabilität einer thrombelastographischen perioperativen Überwachung von herzchirurgischen Routine-Patienten zu überprüfen, verwendeten wir in der folgenden Studie das roTEG[®] Thrombelastographie-System der Firma Dynabyte Medical. Würde dieses Gerät den oben genannten Anforderungen als point-of-care Testmethode gerecht, so könnte möglicherweise durch spezifische Frühtherapie die postoperative Morbidität und Mortalität positiv beeinflusst werden. Durch die daraus folgende Reduktion des Transfusions- und Medikamentenbedarfs würden sowohl die mit der Transfusion verbundenen Risiken als auch die Kosten für den gesamten Eingriff verringert.

Thrombelastographie

Anfänge

Die Thrombelastographie wurde von dem Heidelberger Professor Hartert während des Zweiten Weltkrieges entwickelt. Im Jahre 1948 wurden von ihm die ersten Ergebnisse dazu veröffentlicht²⁴. Die Thrombelastographie analysiert anders als die üblichen Routine-Gerinnungstests nicht den Status eines einzelnen oder einiger weniger Gerinnungsparameter, sondern stellt einen sogenannten Globaltest des Gerinnungssystems dar. Der gesamte Ablauf der Gerinnung von der Gerinnungsbildung bis zur Fibrinolyse wird hiermit erfasst. Es können Aussagen über die plasmatischen Gerinnungsfaktoren, die Thrombozytenfunktion, die Interaktion und Dynamik der Bestandteile des Gerinnungsprozesses, Polymerisationsstörungen (Kolloide) sowie Quervernetzung (Faktor 13) gemacht werden. Hartert verglich die Gerinnungsreaktion mit dem Bau eines Hauses: "Thrombelastographie endet nicht, wenn der Grundstein gelegt ist, so wie die üblichen Einphasen-Gerinnungstests."²⁴ Der Thrombelastograph basiert auf einem mechanooptischen Messsystem. Registriert werden die Bewegungen eines Stempels, welcher in eine mit der Blutprobe gefüllten, sich drehenden Küvette gelagert ist. Die Bewegungen des Stempels werden von der Gerinnungssituation in der Blutprobe beeinflusst und über das Messsystem weitergegeben²⁵.

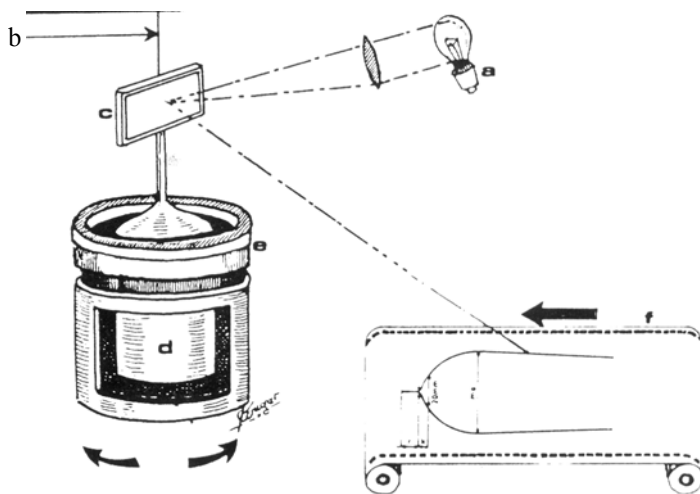


Abb. 1: Funktionsprinzip der Thrombelastographie a. Lichtquelle, b. Torsionsdraht, c. Spiegel, d. Kolben, e. Kuvette, f. TEG-Aufzeichnung (aus R. Carl Franz et al., The thrombelastographic diagnosis of hemostatic defects²⁶).

Das Thrombelastogramm

Das Ergebnis dieser Messung ist das Thrombelastogramm. Bei physiologisch normaler Gerinnung hat es ungefähr die Form eines Degustierglases (Abb. 1). Zur weiteren Betrachtung und Auswertung wird das Thrombelastogramm in drei Zonen unterteilt (Abb. 2):

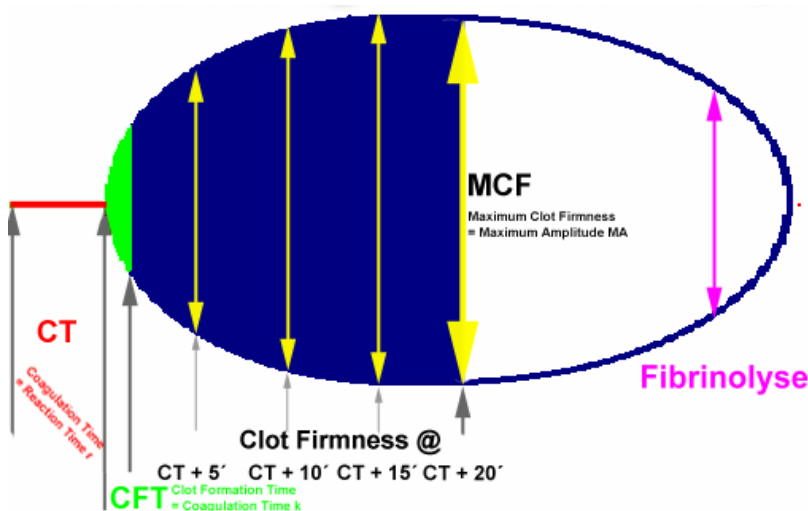
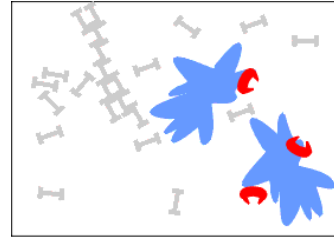
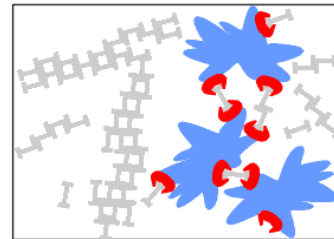


Abb. 2: Thrombelastogramm. Erläuterungen siehe Text.

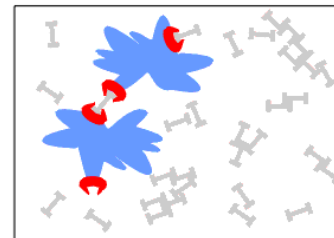
I. Die Präkoagulatorische Zone (CT bis CFT):
Diese reicht zeitlich vom Beginn der Messung
bis zur Bildung der ersten Fibrinfäden.



II. Die Koagulations-Zone (CFT bis MCF): Sie
umfasst den Bereich vom Ende der
Präkoagulatorischen Zone bis zum Zeitpunkt
der maximalen Amplitude des Thrombe-
lastogramms.



III. Die Fibrinolyse-Zone (MCF bis Ende): Hier
näheren sich die beiden Linien des
Thrombelastogramms wieder einander an.



Thrombozyt

Fibrinogen

GP 2b/3a Rezeptor

Abb. 3: Schemadarstellung der Gerinnungssituation. Die Bilder eins bis drei entsprechen den verschiedenen Zeitpunkten der TEG – Messung (Abb. 2). Während das erste Bild die Entstehung der ersten Fibrinkonglomerate zeigt, wie sie sich in der Anfangsphase der Gerinnung (gemessen durch die CT) auftreten, zeigt das zweite Bild die Zeit der CFT bis zur MCF. Hier findet sich eine ausgeprägte Fibrinvernetzung und Thrombozytenaggregation. Im dritten Bild ist die Fibrinolysephase dargestellt, in welcher die vorher gebildeten Fibrin- und Thrombozytenaggregate wieder aufgelöst werden.

Parameter der Thrombelastographie

Die thrombelastographischen Parameter sind seit den Zeiten Harterts verschiedentlich ergänzt worden²⁵. Die drei klinisch wichtigsten Parameter, die auch in der Literatur die entscheidende Rolle spielen, bestehen aus zwei longitudinalen (Zeitachse) und einem vertikalen (Millimeterachse) Wert (Abb. 2):

1. Der **r-Wert** (Reaktionszeit): Dies ist die **Zeit** (in Sekunden) bis zum Beginn der Fibrinvernetzung. Sie entspricht der Zone 1 im TEG und endet, wenn die beiden Kurven einen Millimeter auseinanderweichen. Der r-Wert liefert vor allem Informationen über die Thrombinentstehung und den intrinsischen Gerinnungsprozess (Faktoren 8,9,11 und 12)²⁶.
2. Der **k-Wert** (Koagulationszeit): Dieser stellt die **Zeit** (in Sekunden) vom Ende des r-Wertes bis zu dem Punkt, an dem die Kurven 20 Millimeter auseinanderweichen dar. Der Wert ist abhängig von der Thrombozytenzahl und -funktion, der Fibrinogenmenge und den intrinsischen Gerinnungsfaktoren²⁶.
3. Der **MA-Wert** (Maximalamplitude): Dies ist der **Abstand in Millimetern**, den die beiden Kurven an ihrer weitesten Distanz erreichen. Er wird vor allem beeinflusst durch die Thrombozytenzahl und -funktion, aber auch durch Fibrinogen-, Fibrin-, Thrombin- und Faktor 13 -Konzentrationen sowie durch den Hämatokrit²⁶. Die Maximalamplitude wird als der wichtigste TEG-Parameter angesehen^{27,28}, durch den die Überlegenheit der Thrombelastographie gegenüber anderen Gerinnungstests postuliert worden ist²⁹.

Modifikationen der Thrombelastographie

Die Thrombelastographie kann sowohl mit Vollblut als auch mit Citratblut durchgeführt werden. Durch zusätzliche Aktivatoren, die der Blutprobe direkt vor der Messung hinzugegeben werden, ist es gelungen, die früher für die TEG benötigte Messzeit von ein bis zwei Stunden erheblich zu verringern³⁰.

Durch weitere Zusätze wurden außerdem neue spezifischere Tests in der Thrombelastographie ermöglicht und das Arbeitsfeld erweitert³¹. Diese Modifikationen trugen dazu bei, die klinische Attraktivität dieser Methode weiter zu erhöhen.

Für die Thrombelastographie haben sich besonders die Transplantationschirurgie³², die operative Gynäkologie³³, die Herzchirurgie^{23,34} sowie die Behandlung von Polytraumen³⁵ als Hauptanwendungsfelder erwiesen.

Die Thrombelastographie wird immer noch kontrovers beurteilt³⁶ und hat sich, trotz deutlich größerer Popularität in den Vereinigten Staaten, noch nicht als Standard-Messmethode durchsetzen können³⁷.

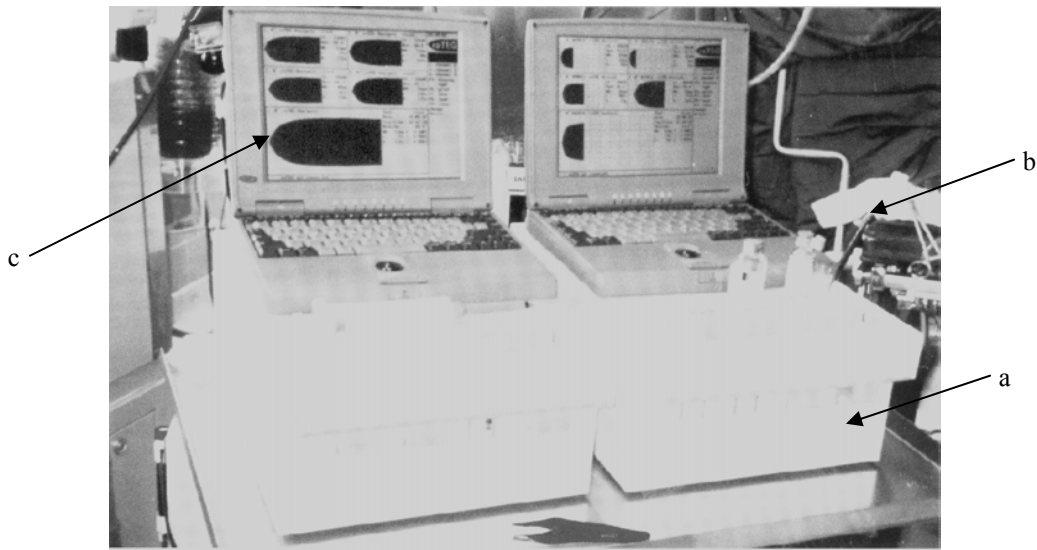
Das roTEG[®] Thrombelastographie-System

Abb. 4: Das roTEG[®]-Thrombelastographie-System. a. Messeinheit, b. Pipette, c. Ergebnisdarstellung. (mit freundlicher Genehmigung der Firma Nobis Labordiagnostika GmbH³⁸)

Das roTEG[®]-System basiert auf der klassischen Thrombelastographie, stellt jedoch eine Weiterentwicklung des Systems nach Hartert dar. Das Gerät besteht aus dem eigentlichen Messgerät, einem Notebook, einer elektronischen Pipette und einem Drucker (Abb. 4). Das Messgerät verfügt über vier separate Kanäle, die eine parallele Messung von Proben ermöglichen. Die gemessenen TEG-Parameter werden automatisch berechnet und auf dem Notebook-Monitor analog und graphisch angezeigt. Die Daten werden automatisch gespeichert und können ausgedruckt werden. Durch die elektronisch gesteuerte Pipette wird eine einfache Bedienung ohne lange Einarbeitungszeit gewährleistet.

Vor Beginn der Messung werden die Rührstempel in ihrer Halterung am Messgerät fixiert und die Küvetten jeweils in einen der vier Metallblöcke hineingedrückt. Nach Applikation der Blutprobe und des Startreagenz werden spezifische Reagenzien für den jeweiligen Test hinzugesetzt und die Messung gestartet.

Beim roTEG[®] führt der in einem Kugellager gelagerte Stempel selbst, und nicht die Küvette mit der Blutprobe, Drehpendelbewegungen aus. Die Bewegungen sind auf **R**otation begrenzt, woher das roTEG[®]-System seinen Namen hat.

Durch dieses neuentwickelte Abtastsystem (Abb. 5) wurde die Stoßanfälligkeit des klassischen Verfahrens eliminiert. Mechanooptisch wird die Bewegung des Stempels an das Computersystem weitergeleitet. Die durch Gerinnselformung eingeschränkte Bewegung des Stempels wird in die TEG-Amplitude umgerechnet, welche somit ein stetiges Maß für die Gerinnselfestigkeit darstellt.

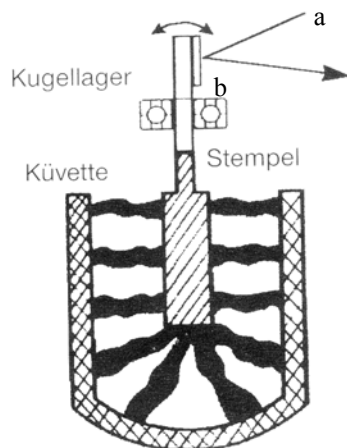


Abb. 5: Das Abtastverfahren des roTEG[®]. a. Lichtstrahl, b. Spiegel. (mit freundlicher Genehmigung der Firma Nobis Labordiagnostika GmbH³⁸)

Die für das roTEG[®] entwickelten Aktivator beschleunigen das Einsetzen der Gerinnung und führen daher in bedeutend kürzerer Zeit (10 Minuten statt 45-60 Minuten mit klassischen Geräten) zu Ergebnissen. Die Parameter, die mit dem roTEG[®] gewonnen werden, werden wie folgt bezeichnet (in Klammern stehen die äquivalenten Werte der klassischen TEG):

1. **CT = Coagulation Time:** Gerinnungszeit in Sekunden (r-Wert)
2. **CFT = Clot Formation Time:** Gerinnselbildungszeit in Sekunden
(k-Wert)
3. **MCF = Maximum Clot Firmness:** maximale Gerinnselfestigkeit in
Millimetern (MA-Wert)
4. **A - Werte (5, 10, 15):** Gerinnselfestigkeit 5, 10 oder 15
Minuten nach der Gerinnselbildung
5. **Maximum Lysis:** maximale Lyse in Prozent der MCF
6. **Clot Lysis Index:** Gerinnsel-Lyse-Index in Prozent der MCF

Die bereits erwähnten spezifischen Reagenzien für das roTEG[®] ermöglichen separate Tests für einzelne Abschnitte des Gerinnungsprozesses. In dieser Studie wurden folgende Tests durchgeführt.

1. **ExTEG:** Hierbei erfolgt eine standardisierte Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems.
2. **InTEG:** Hierbei erfolgt eine standardisierte Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems.
3. **ApTEG:** Extrinsische Aktivierung wie beim ExTEG unter Fibrinolyseinhibition durch Aprotinin. Aprotinin ist ein Proteaseinhibitor und unterdrückt fibrinolytische Prozesse. Der Vergleich der Analysen im ApTEG mit denen im ExTEG ermöglicht es, fibrinolytische Prozesse und deren Beeinflussbarkeit mit Aprotinin nachzuweisen.
4. **HepTEG:** Intrinsische Aktivierung wie beim InTEG unter Heparin-inaktivierung durch Heparinase. Hierdurch können im Vergleich zum InTEG Heparineffekte nachgewiesen werden.

Für die einzelnen Messarten mit Citratblut werden von der Vertriebsfirma folgende "Normalwerte" angegeben (eine abschließende Validierung durch entsprechende Studien steht noch aus):

ExTEG und ApTEG	InTEG und HepTEG
CT: < 50 sec	CT: < 160 sec
CFT: < 180 sec	CFT: < 180 sec
MCF: 53-74 mm	MCF: 53-74 mm

Intraoperative Blutaufbereitung

Eine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war die Verwendung eines CellSaver[®]-Systems zur intraoperativen Blutaufbereitung³⁹ des in der Herz-Lungen-Maschine verbliebenen Restblutes. Das Prinzip der intraoperativen Blutaufbereitung ist mit ersten Berichten um 1886 relativ alt^{40,41}. Trotz Einschränkungen seiner Nutzung bei Krebspatienten oder bakterieller Kontamination⁴² des Operationsfeldes hat sich die intraoperative Blutaufbereitung durchgesetzt. Hauptverantwortlich dafür ist die Reduktion des Bedarfs an homologen Bluttransfusionen⁴³. Dadurch können die Kosten und Risiken von Operationen gesenkt werden⁴⁴⁻⁴⁶. Das Blutprodukt aus dem Aufbereitungsvorgang gilt auch im Vergleich mit normalem homologen Spenderblut als hochqualitativ^{47,48}. Da mit herkömmlichen Geräten, die auf dem Latham-Glockenprinzip beruhen, plasmatische Bestandteile fast vollständig eliminiert werden und die wenigen verbleibenden Thrombozyten vermutlich funktionseingeschränkt sind^{40,41}, ist eine signifikante Beeinflussung der Gerinnung durch Retransfusion des Restblutes nicht nachgewiesen worden^{49,50}.

Fragestellung

Frage 1: Während der Operation und besonders während des kardiopulmonalen Bypasses kommt es bekanntermaßen zu starken Veränderungen der Gerinnungssituation. Die vorliegende klinische Verlaufsbeobachtung soll zeigen, inwieweit das roTEG[®] in der Lage ist, diese Störungen zu detektieren. Es interessiert dabei ebenso die Entwicklung der Messparameter im zeitlichen Verlauf der Operation wie die möglichen Korrelationen der Parameter untereinander.

Frage 2: Ein Messsystem, mit dem der postoperative Blutverlust bei herzchirurgischen Patienten vorhergesagt werden könnte, wäre von erheblichem klinischen Nutzen. Diese Studie soll zeigen, ob mittels der aktivierten Thrombelastographie des roTEG[®] - Systems der postoperative Blutverlust vorhergesagt und kausal differenziert werden kann.

Frage 3: Schließlich soll der klinische Nutzen des roTEG[®] für Routine-Operationen am offenen Herzen evaluiert werden. Diese Studie soll die Stärken und Schwächen des Gerätes bei der beschriebenen Anwendungsgruppe herauszustellen, um zu beurteilen, ob und in welchem Rahmen dieses Gerät perioperativ die Diagnosestellung und Therapie bei gerinnungsphysiologischer Fragestellung erleichtern kann.

Patienten und Methodik

Patienten

In die vorliegende Verlaufsbeobachtung wurden 48 konsekutive Patienten eingeschlossen, bei denen eine Operation am offenen Herzen in der Klinik und Poliklinik für Thorax-Herz- und Gefäß-Chirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. H. Scheld) des Universitätsklinikum Münster durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser klinischen Verlaufsbeobachtung war die Studie nicht genehmigungspflichtig durch die Ethikkommission und keine separate Patienten-Aufklärung außerhalb der Anästhesieaufklärung erforderlich.

Einschlusskriterien

- Operation am offenen Herzen.
- Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine während der Operation über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten.
- Blutaufbereitung und Retransfusion des mit einem CellSaver[®] 5 - Blutwasch-System aufbereiteten Restblutes aus der Herz-Lungen-Maschine.

Ausschlusskriterien

- Einnahme gerinnungsbeeinflussender Medikation laut Anamnesebogen weniger als 7 Tage vor der Operation.
- schwere Nieren- (dialysepflichtig) oder Lebererkrankungen (Leberfunktionstests pathologisch).
- Alter < 18 Jahre

Anästhesiologisches Vorgehen und Messzeitpunkte

Das anästhesiologische und operative Bypassmanagement entsprach bei allen Patienten dem aktuellen klinikinternen Standard. Zur Prämedikation erhielten die Patienten routinemäßig am Vorabend Flunitrazepam (0,01 – 0,015 mg/kg p.o.) und Chlorazepam (0,2 – 0,3 mg/kg p.o.) 90 Minuten vor der Narkoseeinleitung. Nach Gabe von 10 ml/kg NaCl 0,9% i.v. wurde die Narkose entweder mit Remifentanyl (1 µg/kg i.v.) oder Sufentanyl (1 µg/kg i.v.) sowie Etomidate (0,2 – 0,3 mg/kg i.v.) und Midazolam (0,05 – 0,1 mg/kg i.v.) und Pancuronium (0,1 mg/kg i.v.) eingeleitet. Sie wurde fortgeführt als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Remifentanyl oder als balancierte Anästhesie mit Sevofluran und Sufentanyl.

Vor dem kardiopulmonalen Bypass wurden als Antifibrinolytikum 2,5 Mio. IE Aprotinin (Trasylol®) infundiert. Die Antikoagulation für den kardiopulmonalen Bypass wurde mit Rinderlungen-Heparin (400 IE/kg) durchgeführt. Die meisten Operationen wurden in einer mäßigen Hypothermie von ca. 34,5°C durchgeführt. Durch repetitive Administration von 5000 IE Heparin wurde die ACT während des kardiopulmonalen Bypasses immer oberhalb von 420 Sekunden gehalten (ACT - Messung alle 15 Minuten).

Nach Reperfusion des Myokards und Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wurde das Heparin mit Protaminsulfat antagonisiert (0,3 ml/kg über mindestens 10 Minuten i.v.).

Die Wirkung des Protamin wurde durch die Normalisierung der ACT bestätigt. Das Restblut aus der HLM wurde durch einen CellSaver® im high-quality mode wieder-aufbereitet und retransfundiert.

Bei der Auswahl der Messzeitpunkte wurden die im Zeitverlauf der Operation zu erwartenden Änderungen des Gerinnungssystems, die Messmöglichkeiten des roTEG®-System sowie aus anderen Studien etablierte Messzeitpunkte berücksichtigt^{20,22}. Zu den folgenden fünf Messzeitpunkten (MZP) wurden Blutproben entnommen:

MZP 1: ***Präoperativ*** nach Anästhesie - Einleitung

MZP 2: Nach Entwöhnung des Patienten von der Herz-Lungen-Maschine und ***vor Gabe von Protaminsulfat***

MZP 3: ***Nach Gabe von Protaminsulfat*** und ***vor*** Retransfusion des aufbereiteten Maschinenblutes

MZP 4: ***Nach Retransfusion*** des mittels CellSaver® 5 aufbereiteten Maschinenblutes, OP-Ende

MZP 5: ***Zwei Stunden postoperativ*** nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation

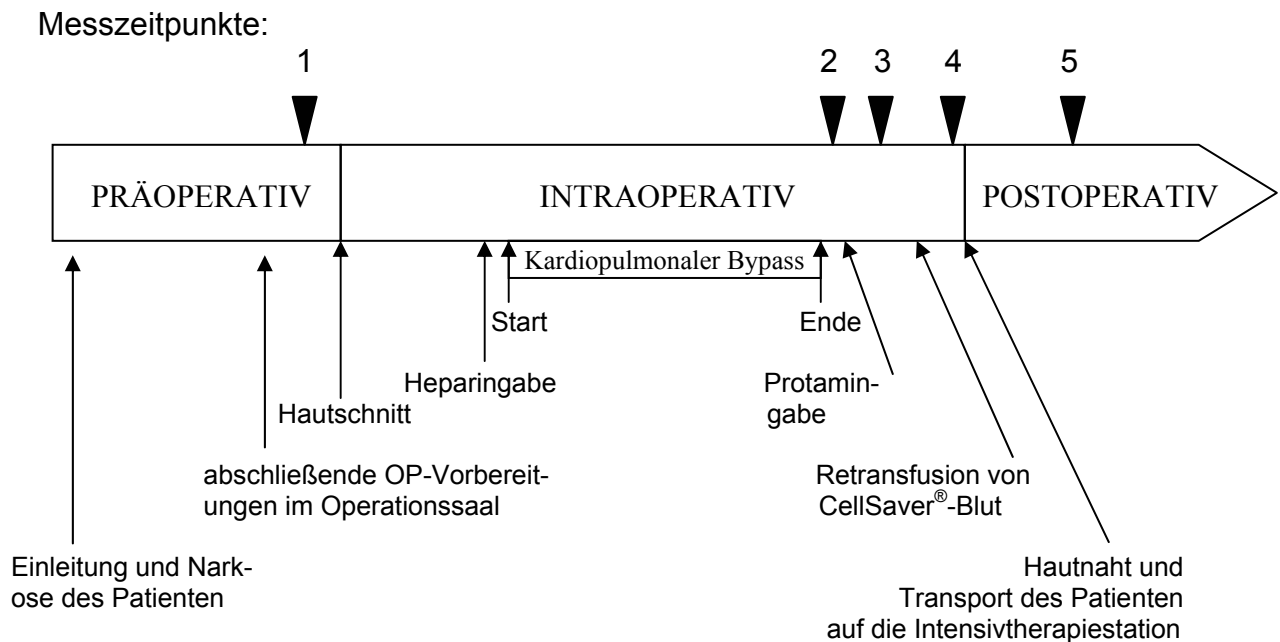


Abb. 6: Darstellung des Operationsverlaufes und der Messzeitpunkte.

Die Blutentnahme erfolgte durchgehend aus dem arteriellen Katheter⁵¹. Die Messzeitpunkte eins, zwei und drei fielen dabei mit Routine - ACT-Messungen zusammen. Folgende Analyseverfahren wurden zu den oben genannten Messzeitpunkten durchgeführt:

1.

Aktivierte Thrombelastographie des intrinsischen und extrinsischen Systems: Jeweils sowohl Messung in der nativen Form (**InTEG**, **ExTEG**), als auch erweiterte Messansätze mit Zugabe von Heparinase bzw. Aprotinin (**HepTEG**, **ApTEG**). Die gemessenen Parameter waren CT, CFT, A – Werte nach 5, 10 und 15' und MCF sowie Maximum Lysis, sofern vorhanden. Durch Division der ApTEG - durch die ExTEG – A - Werte wurde die Fibrinolysewahrscheinlichkeit berechnet. Werte die größer als 1,25 sind machen eine Fibrinolyse wahrscheinlich. Für eine roTEG[®] - Messung wurden 300 µl Citratblut benötigt.

2.

Kleines Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten und Leukozyten).

3.

Activated Clotting Time (**ACT**) jeweils zu den Messzeitpunkten eins, zwei und drei.

Zusätzlich zur Blutanalyse wurden folgende klinische, operationsspezifische und demographische Daten zur weiteren Auswertung erhoben:

4.

Der Blutverlust in Milliliter wurde anhand der Sammelbehälter der Thorax-Drainagen zu zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten erfasst:

- 4.1. zwei Stunden postoperativ nach Aufnahme auf der Intensivstation
- 4.2. acht Stunden postoperativ nach Aufnahme auf der Intensivstation

Als pathologischer Blutverlust wurde hierbei ein Blutverlust von > 300 ml nach den ersten beiden Stunden und > 800 ml nach acht Stunden betrachtet.

5.

Die Menge der applizierten Erythrozytenkonzentrate (EK á 350 ml) wurde für zwei Zeitabschnitte getrennt ermittelt:

- 5.1. intraoperativ verabreichte EKs
- 5.2. EKs während der ersten zwei Stunden postoperativ

6.

Die Dauer der Operation wurde anhand der Angaben des Anästhesie-Protokolls von Hautschnitt bis Hautnaht ermittelt.

7.

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation wurde aus dem Anästhesie- und HLM-Protokoll bestimmt.

8.

Anhand des Anamnesebogens wurden die demografische Daten der Patienten erfasst und analysiert.

9.

Aus dem Anästhesie- und HLM-Protokoll sowie den Intensivstationsunterlagen wurde die Medikation bestimmt. Erfasst wurden:

- Menge der infundierten Flüssigkeit intraoperativ und während der ersten zwei Stunden postoperativ.
- Gesamt-Heparin-Menge und Heparin-Gabe während des kardiopulmonalen Bypasses.
- Protamin- und Aprotinin-Gaben während der Operation.
- Narkoseverfahren: balancierte Anästhesie, totale intravenöse Anästhesie.

10.

Gerätetyp und Bilanz der Herz-Lungen-Maschinen und des CellSaver[®] 5 wurden anhand der jeweiligen Protokolle ermittelt.

11.

Routine-Gerinnungswerte (Quick-Wert, Partielle Thromboplastinzeit) nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation wurden in die Auswertung einbezogen.

Statistik und Auswertung

Für jeden Patienten wurde ein Datenblatt angelegt, in welches diese Daten übertragen wurden.

Für die statistische Auswertung wurden alle Daten tabellarisch erfasst und mittels Microsoft Excel 97 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) und SPSS Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ausgewertet.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden der Mittelwert (MW), der Median (MD) sowie die Minimal- (Min) und Maximalwerte (Max) für alle erfassten Parameter berechnet. Um den Zeiteffekt und die Signifikanz der Unterschiede bei den jeweiligen Messzeitpunkten zu erfassen, wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen mit Bonferroni-Anpassung des Konfidenzintervalls durchgeführt. Nach Überprüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test, wurden Korrelationen zwischen verschiedenen roTEG[®] Parametern untereinander und mit den übrigen erfassten Daten nach Spearman berechnet. Bei den roTEG[®] -Daten wurde für die deskriptive Statistik weiterhin ermittelt, ob die Daten von den vorläufigen Normwerten zu den verschiedenen Zeitpunkten abwichen.

Als signifikant wurden in dieser Auswertung Werte angenommen, für die höchstens eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,05$ gefunden wurde. Diese Werte sind in den Tabellen mit einem Sternchen gekennzeichnet. Werte mit einem $p \leq 0,01$ sind in den Tabellen durch zwei Sternchen gekennzeichnet.

Ergebnisse

Übersicht

Im Folgenden werden zuerst die Analysen zu den demographischen und operationsspezifischen Daten dargestellt. Anschließend wird der zeitliche Verlauf der roTEG[®]-Werte untersucht und eine Darstellung der wichtigsten Korrelationen zwischen den roTEG[®]-Werten untereinander sowie mit anderen klinische Daten gegeben. Abschließend folgen die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der erhobenen Daten mit dem postoperativen Blutverlust.

Der zu Anfang durchgeführte Test auf Normalverteilung bei allen Messwerten machte die Annahme der Normalverteilung nicht wahrscheinlich, so dass die weiteren Berechnungen mit nicht-parametrischen Tests erfolgten.

Demographische Daten

Von den insgesamt 48 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 42 in die Ergebnisberechnung miteinbezogen. Gründe dafür lagen entweder in nachträglicher Nichteinhaltung der Einschlusskriterien, unvollständigen Messungen, Unregelmäßigkeiten in den roTEG[®]-Messungen (das Gerät wurde wegen eines fehlerhaften Kanals einmal ausgetauscht) oder eindeutig chirurgischer Blutung. Das Alter der Patienten lag zwischen 38 und 79 Jahren bei einem Durchschnitt von 64,7 Jahren. Das Geschlechterverhältnis war mit 28 Männern und 14 Frauen 2:1. Die Körpergröße lag zwischen 156 cm und 188 cm bei einem Mittel von 171,5 cm. Beim Körpergewicht wurden Werte zwischen 55 kg und 106 kg bei einem Mittel von 76,9 gefunden.

Operationsspezifische Daten

Die insgesamt 42 Operationen teilten sich auf in 21 aortokoronare Bypass- (ACB), sieben Aortenklappenersatz- (AKE), zwei Mitralklappenersatz- (MKE), vier Re-Operationen, zwei Ventrikelreduktionsplastiken (VRP), eine Herztransplantation (HTX) und fünf Kombinationseingriffe.

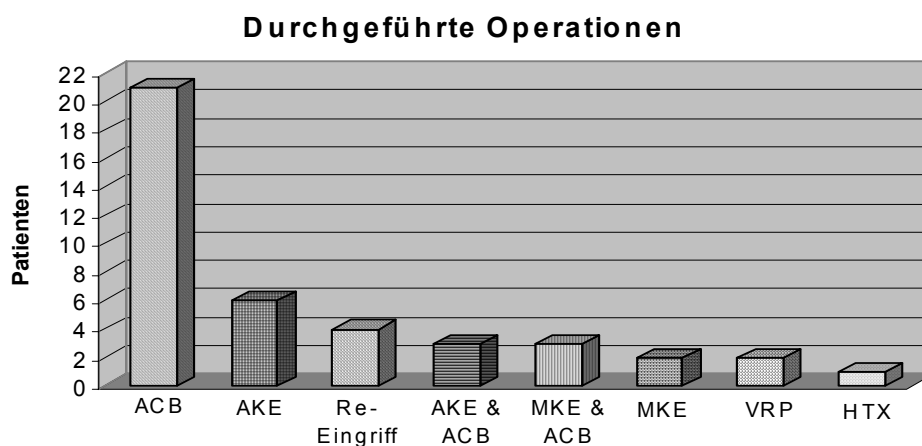


Abb. 7: Balkendiagramm zur Darstellung der einzelnen Operationsarten nach ihrer Häufigkeit

Die Operation verlief bei allen Patienten unauffällig. Die Operationsdauer, gemessen vom ersten Hautschnitt bis zur Hautnaht betrug zwischen 90 und 320 Minuten und hatte einen Mittelwert von 177,3 Minuten. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation betrug zwischen 31 und 161 Minuten bei einem Mittelwert von 86,1 Minuten. Während und nach der Operation wurde den Patienten Flüssigkeit in Form von isotonen NaCl-Lösungen, 6 %igen Haes-Lösungen und/oder Gelafundin[®] infundiert. Die Gesamtmenge der intraoperativ bis 2 Stunden postoperativ infundierten Flüssigkeit lag zwischen 2,5 und 15 Litern bei einem Mittelwert von 6,8 Litern. Intraoperativ wurden bis zu 3 Erythrozytenkonzentrate verabreicht, postoperativ in den ersten 2 Stunden bis zu 4. Der Median für beide Zeitpunkte lag jedoch bei 0 EKs, da die meisten Patienten (30 bzw. 27) keine EKs benötigten.

Das roTEG[®]

Das roTEG[®] konnte in kurzer Zeit an seinem Standort in der Operationsaal-Ausleitung aufgebaut und betriebsbereit gemacht werden. Nach der von uns vorgegebenen Messzeit von mindestens 20 Minuten standen regelmäßig verwertbare Daten zur Verfügung. Die Datenverarbeitung des Gerätes funktionierte problemlos. Aufgrund eines technischen Defektes an einem der Kanäle musste ein roTEG[®] im Verlauf der Beobachtung ausgetauscht werden. Das neue Gerät lief bis zum Ende fehlerfrei.

Änderungen der roTEG®-Parameter im Zeitverlauf

Die Signifikanz der Unterschiede bei den verschiedenen Messzeitpunkten wurde anhand einer ANOVA für wiederholte Messungen getestet.

Tab. 1: Unterschiedsmessungen, hier am Beispiel der MCF des ExTEG. Berechnet werden die Unterschiede zwischen den Messwerten zu den jeweiligen Messzeitpunkten (MZP). In Zeile eins der ersten Spalte werden zum Beispiel die Unterschiede zwischen MZP 1 und den drei folgenden MZPs erfasst. Zu beachten ist, dass bei dieser ExTEG Messung der MZP vor Protamingabe (MZP 2) wegfällt und somit insgesamt nur vier MZPs vorliegen.

ExTEG MCF	Mittlere Differenz	Signifikanz
1 3	7,571 *	0,000
4	7,619 *	0,000
5	8,262 *	0,000
3 1	- 7,571 *	0,000
4	4,762E-02	0,940
5	0,690	0,464
4 1	- 7,619 *	0,000
3	- 4,762E-02	0,940
5	0,643	0,547
5 1	- 8,262 *	0,000
3	- 0,690	0,464
4	- 0,643	0,547

Messzeitpunkt 1: Die roTEG®-Werte lagen zum präoperativen Messzeitpunkt eins, abgesehen von der Coagulation Time des InTEG, die mit 167 Sekunden um wenige Sekunden erhöht ist, durchschnittlich in den vorgegebenen Normalbereichen.

Messzeitpunkt 2: Zum Messzeitpunkt zwei standen aufgrund der Vollheparinisierung nur die Daten aus der HepTEG Messreihe zur Verfügung. Hier fand sich eine signifikante Änderung der roTEG®-Werte gegenüber dem ersten Messzeitpunkt.

Während es zu einer statistisch signifikanten ($p \leq 0,01$) Verlängerung der longitudinalen Parameter Coagulation Time (CT) und Clot Formation Time (CFT) kam, fielen die Werte in den vertikalen Parametern Gerinnselfestigkeit nach fünf, zehn, fünfzehn Minuten und maximal (A 5, A 10, A 15, MCF) stark ab ($p \leq 0,01$). Außer der Coagulation Time mit 221 Sekunden (Normal: < 180 sec.) lagen aber der CFT- und der MCF-Wert im Mittel noch im Normalbereich.

Messzeitpunkt 3: Zum Messzeitpunkt drei, nach Abgang von der Extrakorporalen Zirkulation und nach Gabe von Protamin, fand sich in allen roTEG[®]-Werten eine Verschlechterung der Werte gegenüber dem Ausgangswert (alle $p \leq 0,01$). Dies bedeutete einen Anstieg der longitudinalen und einen Abfall der vertikalen Parameter. Im HepTEG waren die Veränderungen in den A –Werten, der MCF und der CT auch gegenüber Messzeitpunkt zwei signifikant. Die CT nahm zu diesem Zeitpunkt für alle Tests die höchsten Werte innerhalb der gesamten Messserie an. Letzteres war im InTEG und HepTEG bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ signifikant. Die maximale Gerinnselfestigkeit lag hier für die meisten Tests (außer ApTEG: 53,12 sec.) unter dem Normalbereich von 53 Sekunden.

Messzeitpunkt 4: Zum Messzeitpunkt vier lagen die CT-Werte des InTEG und HepTEG im Mittel weiterhin im pathologischen Bereich, während die Werte im ExTEG und ApTEG im Normalbereich waren. Bei den CFT-Werten fanden sich keine signifikanten Änderungen, und alle Werte blieben weiterhin im Normbereich. Auch bei den MCF-Werten waren die Änderungen zum vierten Messzeitpunkt nicht signifikant ausgeprägt, wobei jetzt jedoch alle Werte unterhalb des Normbereiches lagen.

Messzeitpunkt 5: Die CT-Werte im InTEG und HepTEG blieben auch zum fünften Messzeitpunkt (zwei Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation) im pathologischen Bereich, waren jedoch signifikant besser als zum Messzeitpunkt drei. Die CT-Werte des ExTEG und ApTEG waren weiterhin im Normbereich, aber immer noch signifikant schlechter, als bei der präoperativen Messung. Die Veränderungen bei den CFT-Werten aller Tests waren nicht signifikant anders gegenüber den drei vorherigen Messzeitpunkten und alle Werte lagen im Normbereich. Bei der maximalen Gerinnselfestigkeit lagen der InTEG- und der ApTEG-Wert wieder im Normbereich, während die Werte beim ExTEG und HepTEG noch darunter lagen. Die Veränderung der Gerinnselfestigkeiten nach 5, 10 und 15 Minuten (A-Werte) stimmt weitgehend mit den Änderungen der jeweiligen MCF-Werte überein (siehe auch Korrelationen). Für diese Werte sind bisher keine separaten Normwerte bekannt.

Graphiken zum Verlauf der TEG – Parameter

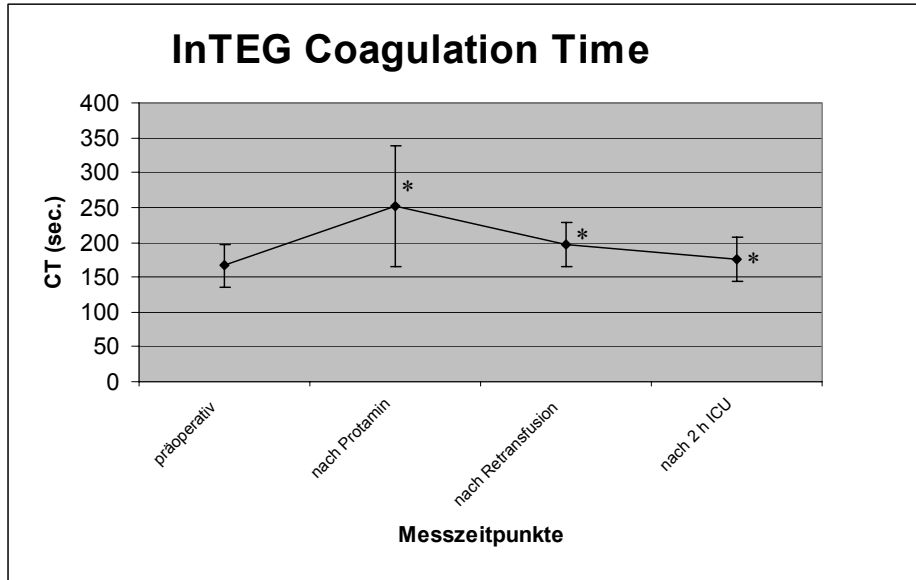


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Coagulation Time (CT) im InTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

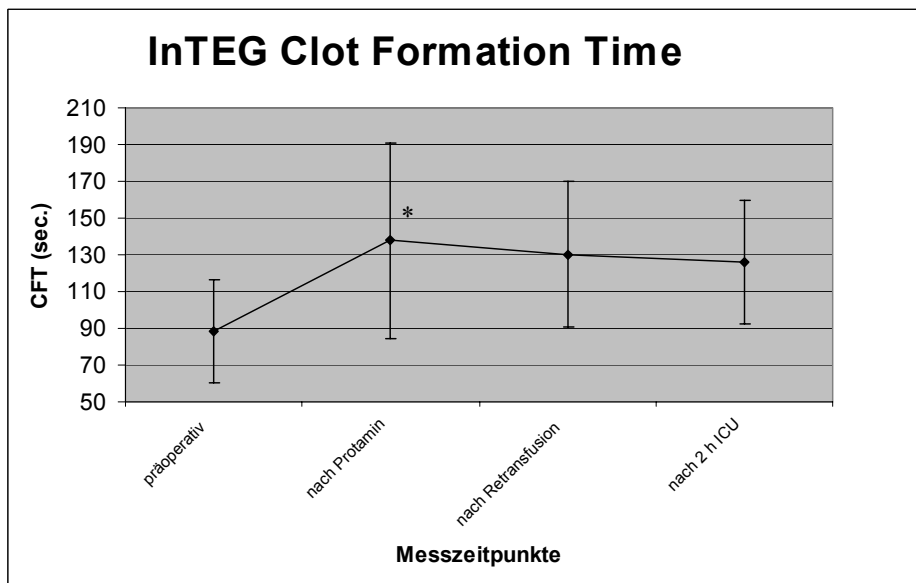


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Clot Formation Time (CFT) im InTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

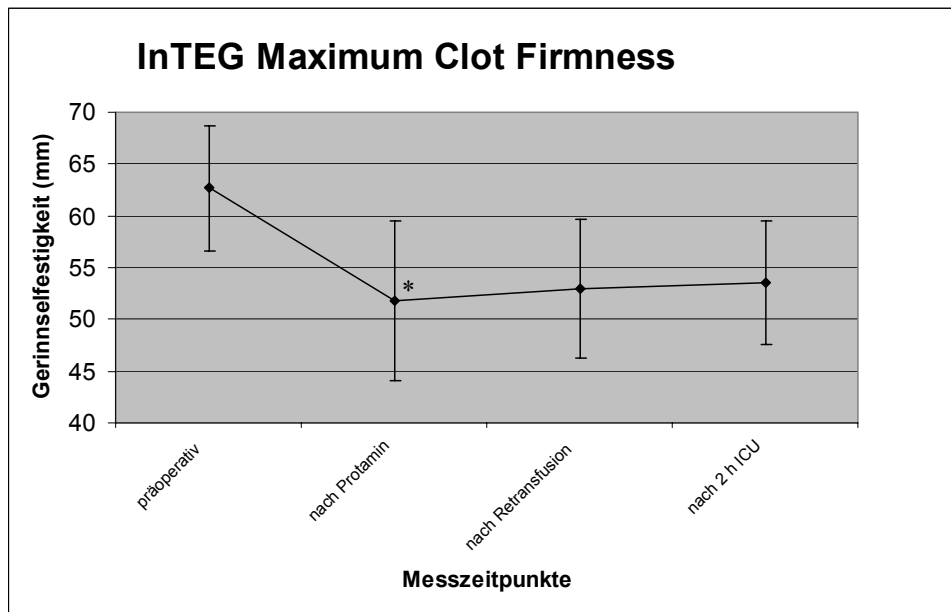


Abb. 10: Zeitlicher Verlauf der Maximum Clot Firmness (MCF) im InTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

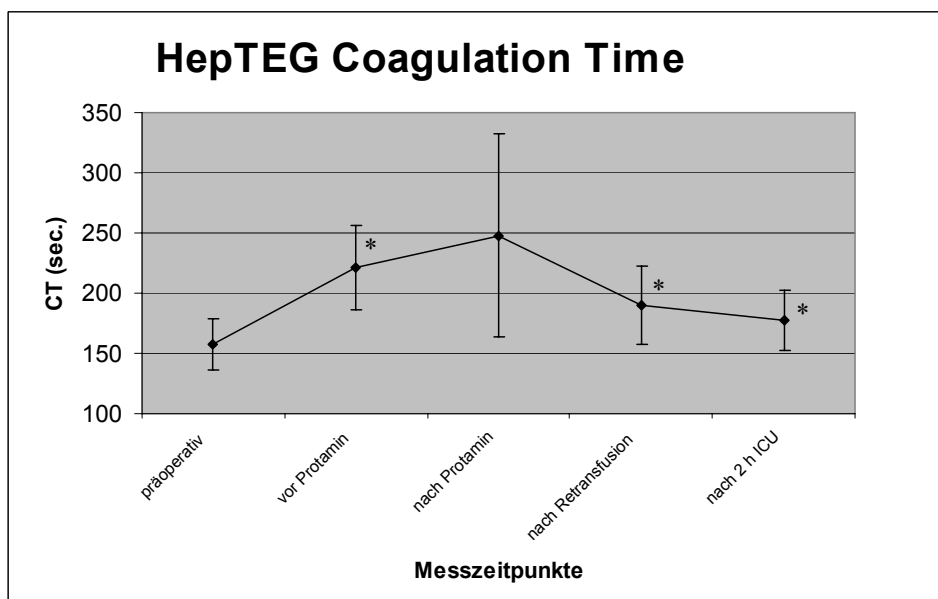


Abb. 11: Zeitlicher Verlauf der Coagulation Time (CT) im HepTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

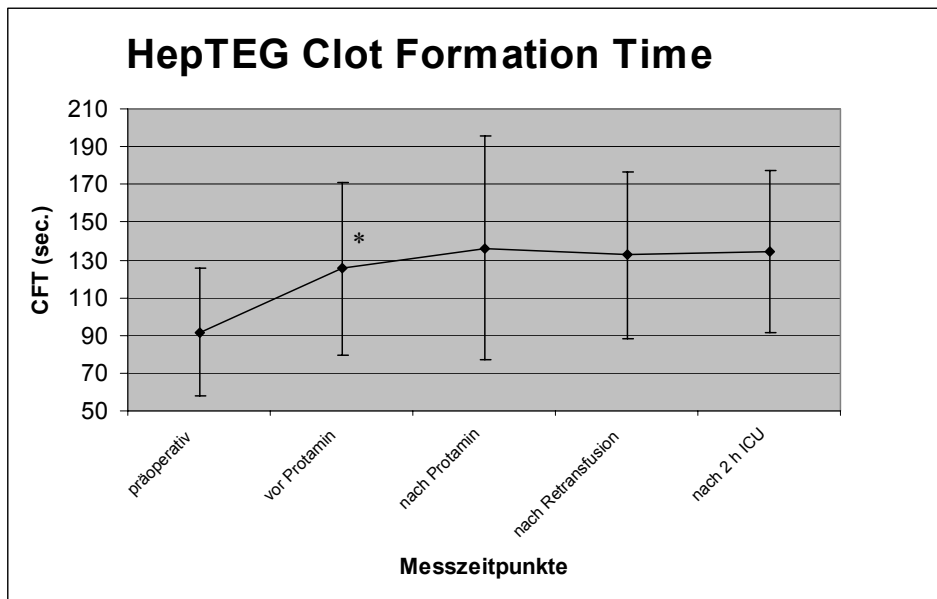


Abb. 12: Zeitlicher Verlauf der Clot Formation Time (CFT) im HepTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

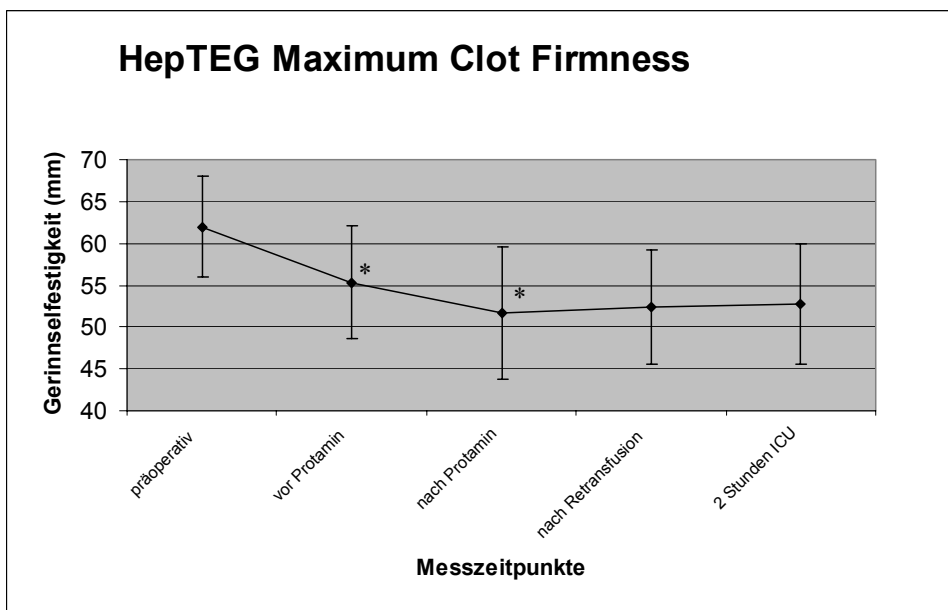


Abb. 13: Zeitlicher Verlauf der Maximum Clot Firmness (MCF) im HepTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

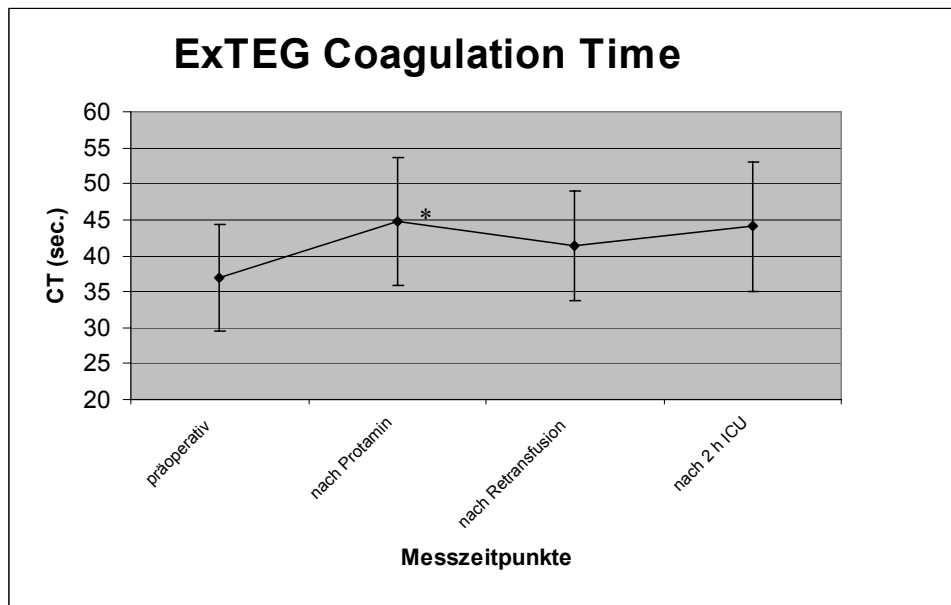


Abb. 14: Zeitlicher Verlauf der Coagulation Time (CT) im ExTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

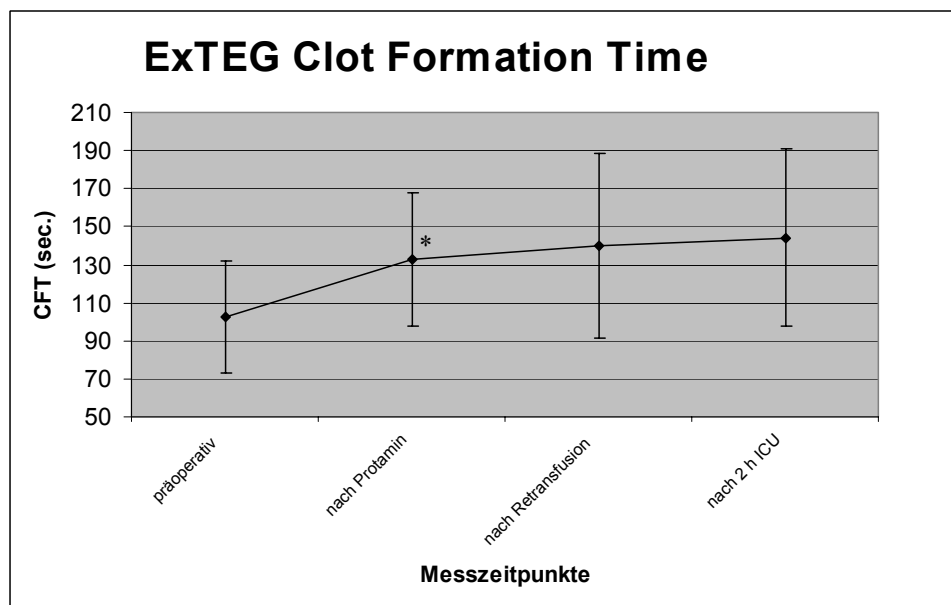


Abb. 15: Zeitlicher Verlauf der Clot Formation Time (CFT) im ExTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

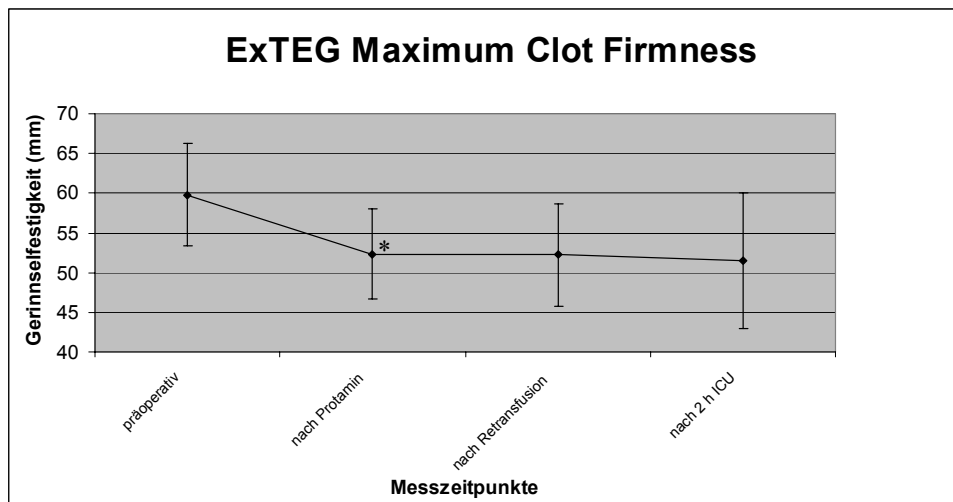


Abb. 16: Zeitlicher Verlauf der Maximum Clot Firmness (MCF) im ExTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

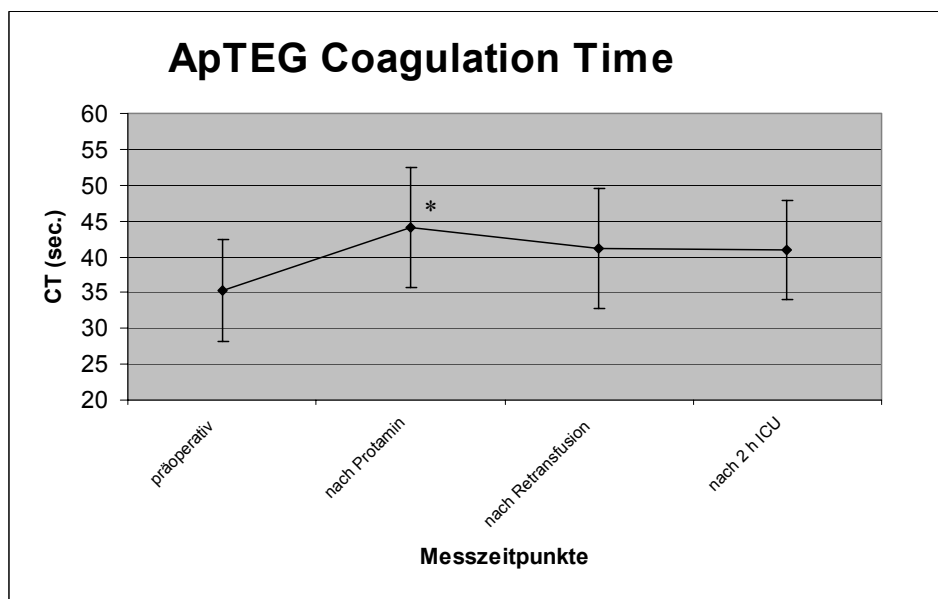


Abb. 17: Zeitlicher Verlauf der Coagulation Time (CT) im ApTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

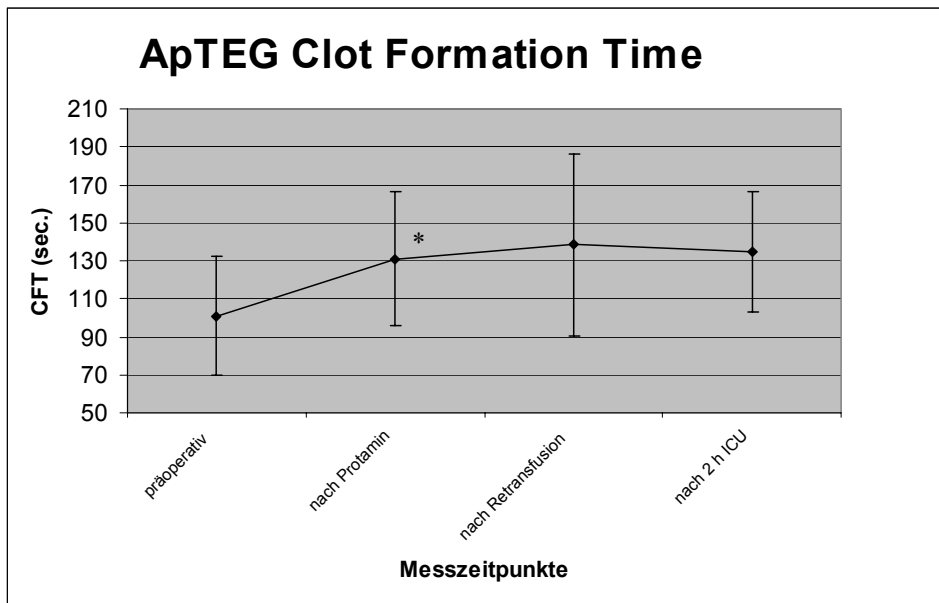


Abb. 18: Zeitlicher Verlauf der Clot Formation Time (CFT) im ApTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

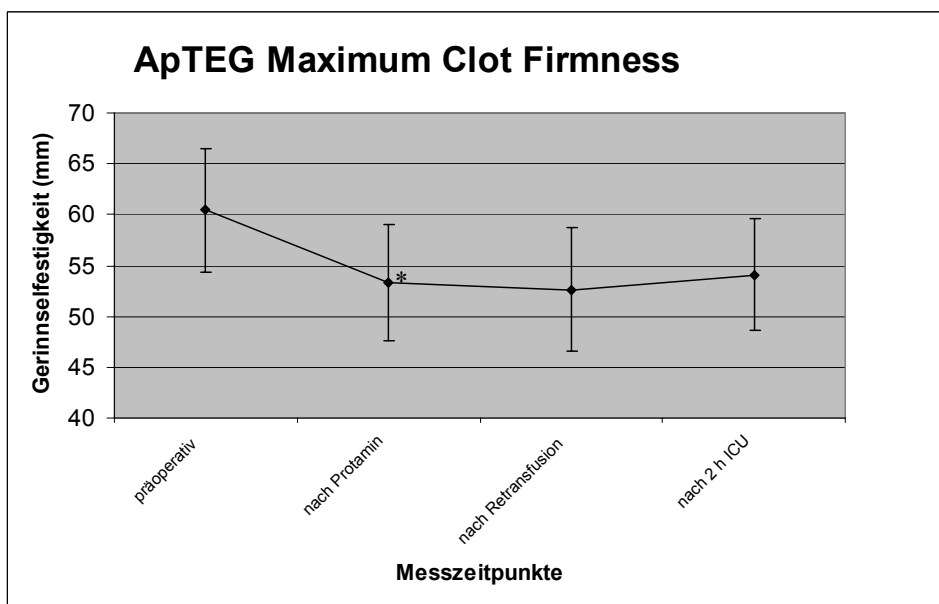


Abb. 19: Zeitlicher Verlauf der Maximum Clot Firmness (MCF) im ApTEG. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

Verlaufsänderungen von Thrombozyten, Erythrozyten und ACT

Die Parameter des kleinen Blutbildes veränderten sich folgendermaßen im Verlauf der Operation: Die Thrombozytenzahl sank im Mittel vom Ausgangswert 198 Tsd./ μl auf 115 Tsd./ μl zum Messzeitpunkt drei (p jeweils $\leq 0,01$). Danach stieg der Wert wieder bis auf 141 Tsd./ μl zur letzten Messung an (p jeweils $\leq 0,05$).

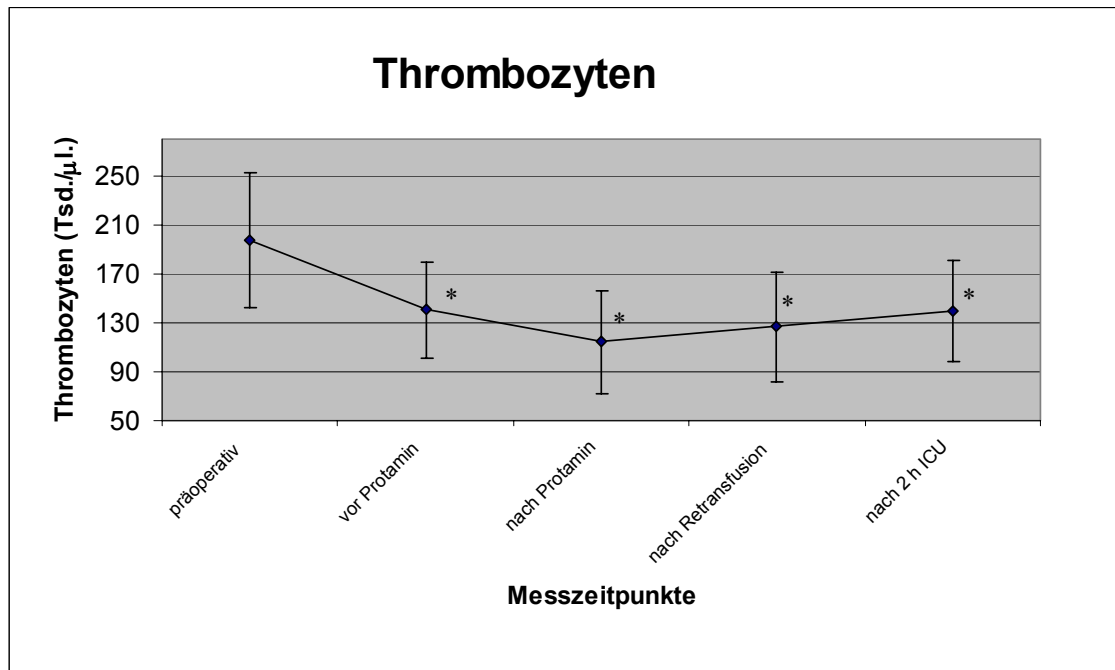


Abb. 20: Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenkonzentration. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

Die Werte für Erythrozyten, das Hämoglobin und den Hämatokrit sanken vom Ausgangswert signifikant ($p \leq 0,01$) zum Messzeitpunkt zwei hin ab, stiegen zu den folgenden Messzeitpunkten bis zum fünften wieder an, ohne aber den Ausgangswert zu erreichen.

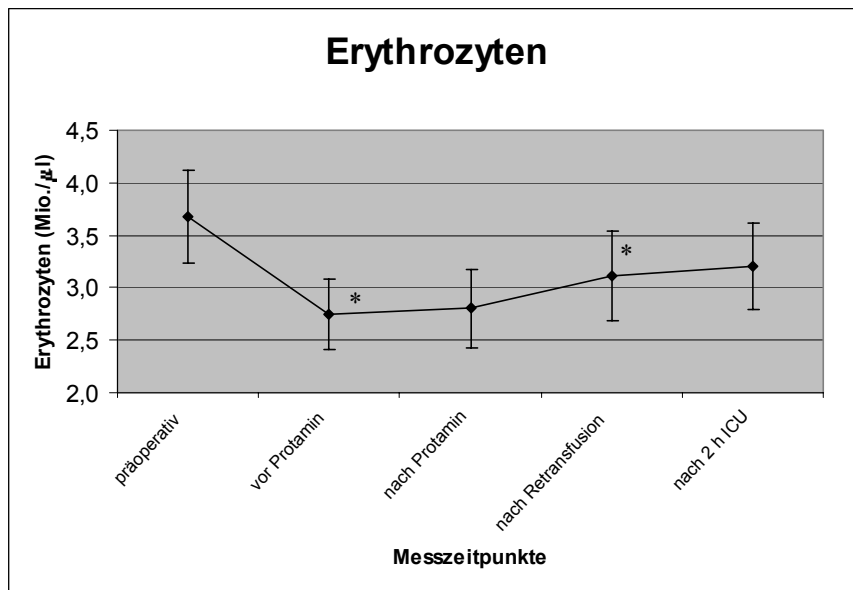


Abb. 21: Zeitlicher Verlauf der Erythrozytenkonzentration. Signifikante Veränderungen zum jeweils vorhergehenden Wert sind mit einem * gekennzeichnet.

Die ACT Messung während der Operationen zeigten vor und nach dem kardiopulmonalen Bypass mit 135 und 131 Sekunden Normalwerte. Während der extrakorporalen Zirkulation wurden signifikant höhere Mittelwerte ($p \leq 0,05$) von deutlich über 450 Sekunden erreicht.

Blutverlust

Der Blutverlust lag bei den Patienten nach zwei Stunden durchschnittlich bei 142 ml. Nach acht Stunden lag der mittlere Blutverlust bei 318 ml. Die Maximalwerte betragen 360 ml nach zwei und 705 ml nach acht Stunden. Die Marke von 150 ml/h in den ersten beiden postoperativen Stunden als Grenze eines nicht-erhöhten Blutverlustes wurde nur bei einem Patienten überschritten.

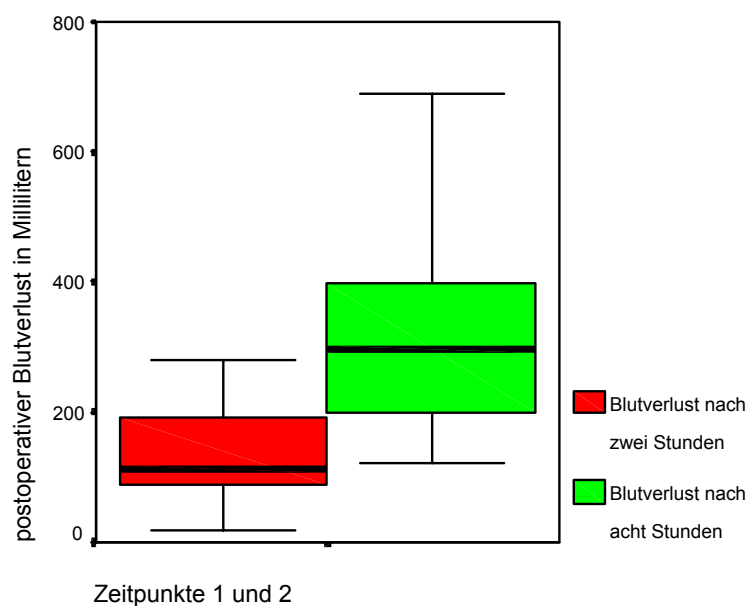


Abb. 22: Boxplotdiagramm zum Blutverlust. Gezeigt wird der Blutverlust zu den beiden postoperativen Messzeitpunkten nach zwei und nach acht Stunden. Die Box stellt den Interquartilbereich mit 50 % der Werte dar. Die quer über die Box gelegte Linie gibt die Lage des Medians wieder.

Einzelfälle und abweichende Werte

Während die Operationen bei allen Patienten unauffällig verliefen, zeigten der postoperative und der thrombelastographische Verlauf in Einzelfällen Auffälligkeiten. Ein Patient verstarb innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ an den Folgen eines therapieresistenten hämorrhagischen Schocks. Die Werte dieses Patienten aus dem kleinen Blutbild zeigten zu den gewählten Messzeitpunkten keine Auffälligkeiten gegenüber dem dargestellten Verlauf der Werte unter der Operation (Tab. 2).

Tab. 2: Analysedaten des postoperativ verstorbenen Patienten. Vom äußeren Normwert abweichende Werte sind mit Pfeilen (↑) gekennzeichnet. Dabei bedeuten ↑ eine Abweichung von weniger als 20 %, ↑↑ eine Abweichung von über 20 % und ↑↑↑ eine Abweichung von über 50 % vom äußersten Normwert.

Messzeitpunkte:	1	2	3	4	5
Erythrozyten (Mio./ μ l)	4,44	2,92 ↓↓	2,87 ↓↓	3,45 ↓	3,86 ↓
Thrombozyten (Tsd./ μ l)	174	113 ↓↓	82 ↓↓	113 ↓↓	129 ↓
ACT (sec.)	133	429 ↑↑↑	611 ↑↑↑	587 ↑↑↑	125
InTEG-Werte:					
CT (sec.)	269 ↑↑↑	-	315 ↑↑↑	233 ↑↑	196 ↑
CFT (sec.)	144	-	191 ↑	159	163
MCF (mm)	55	-	45 ↓	47 ↓	52 ↓
HepTEG-Werte:					
CT (sec.)	238 ↑↑	24 5↑↑↑	276 ↑↑↑	233 ↑↑	186 ↑
CFT (sec.)	167	138	232 ↑↑	145	156
MCF (mm)	52 ↓	49 ↓	40 ↓↓	50 ↓	51 ↓
Ex-TEG-Werte:					
CT (sec.)	41		52 ↑	51 ↑	61 ↑↑
CFT (sec.)	125		196 ↑	122	190 ↑
MCF (mm)	57		53	50 ↓	46 ↓
Ap-TEG-Werte:					
CT (sec.)	47		48	43	47
CFT (sec.)	168		185 ↑	148	190 ↑
MCF (mm)	57		47 ↓	52 ↓	49 ↓

In den roTEG[®]-Werten des ersten Messzeitpunktes fielen, bei normalen Werten für die MCF, verlängerte Zeiten bei der CT in InTEG und HepTEG auf. Zum zweiten Messzeitpunkt fiel im HepTEG wieder eine verlängerte CT bei sonst völlig normalen Werten auf. Bei der dritten Messung nach Protamingabe befanden sich alle Werte mit Ausnahme der MCF des ApTEG im subnormalen Bereich. Die CT vom HepTEG und InTEG war weiter angestiegen. Die ACT befand sich zu diesem Zeitpunkt bereits wieder im Normalbereich. Bei der vorletzten Messung hatten sich alle Werte wieder verbessert und lagen außer der CT von InTEG und HepTEG alle im Normalbereich oder nur minimal außerhalb. Die Werte der letzten Messung zeigten wieder eine Verbesserung gegenüber den vorherigen. Die CT lag zwar noch nicht unter 160 Sekunden, war jedoch besser als die CT zum Messzeitpunkt eins. Der Verlauf der roTEG[®]-Werte war im Vergleich zu den übrigen Patienten unauffällig. So fand sich eine CT über 160 Sekunden kombiniert bei InTEG und HepTEG zum ersten Messzeitpunkt bei insgesamt 13 Patienten und zu Messzeitpunkt fünf bei insgesamt 29 Patienten, die sonst alle keine klinischen Auffälligkeiten zeigten.

Bei der patientenspezifischen Analyse der roTEG[®]-Werte fiel auf, dass bei sechs Patienten Werte vorlagen, bei denen mindestens einer der gemessenen Parameter MCF, CT oder CFT über den gesamten Messverlauf hinweg deutlich im pathologischen Bereich und unter dem Durchschnitt lagen. Alle sechs Patienten waren bezüglich des klinischen Verlaufs und des Blutverlustes unauffällig. Der durchschnittliche Blutverlust bei diesen sechs Patienten war mit 128 ml und 303 ml, zu den ersten zwei bzw. acht Stunden, nicht erhöht. Der Patient mit dem höchsten Blutverlust (360 ml / 705 ml) gehörte jedoch zu dieser Gruppe und wies sechs durchgehend pathologischen roTEG[®]-Parametern und Laborwerte auf (Tab. 3).

Tab. 3: Analysedaten des Patienten mit dem höchsten postoperativen Blutverlust. Vom äußeren Normwert abweichende Werte sind mit Pfeilen (↑) gekennzeichnet. Dabei bedeuten ↑ eine Abweichung von weniger als 20 %, ↑↑ eine Abweichung von über 20 % und ↑↑↑ eine Abweichung von über 50 % vom äußersten Normwert.

Messzeitpunkte:	1	2	3	4	5
Erythrozyten (Mio./µl)	3,14 ↓	2,84 ↓↓	2,89 ↓↓	3,32 ↓	3,28 ↓
Thrombozyten (Tsd./µl)	102 ↓↓	82 ↓↓	61 ↓↓↓	71 ↓↓↓	81 ↓↓
InTEG-Werte:					
CT (sec.)	192 ↑	-	239 ↑↑	208 ↑↑	181 ↑
CFT (sec.)	131	-	346 ↑↑↑	200 ↑	178
MCF (mm)	50 ↓	-	36 ↓↓	42 ↓↓	44 ↓

Korrelationen von TEG-Parametern und Fibrinolyseberechnungen

Untereinander korrelierten die Tests ExTEG und ApTEG sowie InTEG und HepTEG bei den korrespondierenden Parametern durchgehend auf hohem Signifikanzniveau (Tab. 4, 5, Abb. 23).

Tab. 4: Korrelationen von InTEG und HepTEG. Als Beispiel werden die Werte zum Messzeitpunkt eins dargestellt.

MZP 1	Statistik	HepTEG CT	HepTEG CFT	HepTEG A 10	HepTEG MCF
InTEG CT	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,699** ,000	0,150 ,344	-0,216 ,170	-0,311* ,045
InTEG CFT	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,407** ,008	0,765** ,000	-0,697** ,000	-0,754** ,000
InTEG A 10	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,342* ,027	-0,833** ,000	0,870** ,000	0,929** ,000
InTEG MCF	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	-0,388* ,011	-0,778** ,000	0,827** ,000	0,914** ,000

* Korrelation auf einem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Tab. 5: Korrelationen von ExTEG und ApTEG. Als Beispiel werden die Werte zum Messzeitpunkt eins dargestellt.

MZP 1	Statistik	ApTEG CT	ApTEG CFT	ApTEG A 10	ApTEG MCF
ExTEG CT	Korrelationskoeffizient	0,356*	0,327*	-0,330*	-0,280
	Signifikanz (2-seitig)	,021	,035	,033	,072
ExTEG CFT	Korrelationskoeffizient	0,246	0,631**	-0,662**	-0,655**
	Signifikanz (2-seitig)	,117	,000	,000	,000
ExTEG A 10	Korrelationskoeffizient	-0,171	-0,633**	0,757**	0,806**
	Signifikanz (2-seitig)	,278	,000	,000	,000
ExTEG MCF	Korrelationskoeffizient	-0,137	-0,595**	0,733**	0,803**
	Signifikanz (2-seitig)	,388	,000	,000	,000

* Korrelation auf einem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

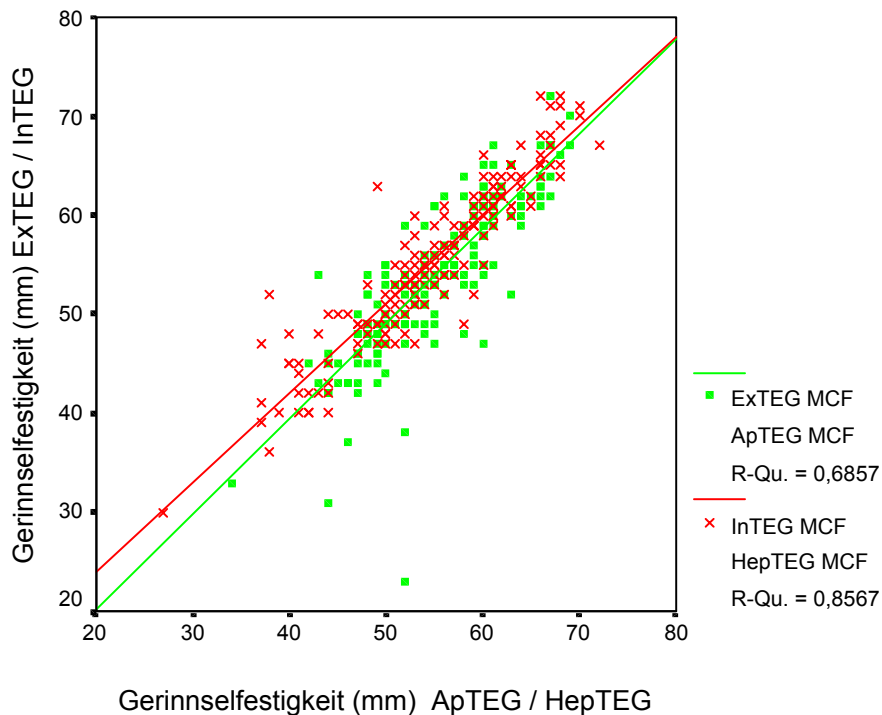


Abb. 23: Korrelationen der verschiedenen Tests. Dargestellt sind Regressionsgraden der Maximum Clot Firmness (MCF) bei InTEG und HepTEG bzw. bei ExTEG und ApTEG. Angegeben ist in der Legende außerdem das Bestimmtheitsmaß der Regression r^2 . Die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (zweiseitig) betragen $r = ,861$ ($p \leq 0,01$) für ExTEG / ApTEG und $r = ,927$ ($p \leq 0,01$) für InTEG / HepTEG.

Auch innerhalb eines Tests korrelierten Parameter wie die konsekutiven A - Werte und die MCF meist sehr stark miteinander (Abb. 24).

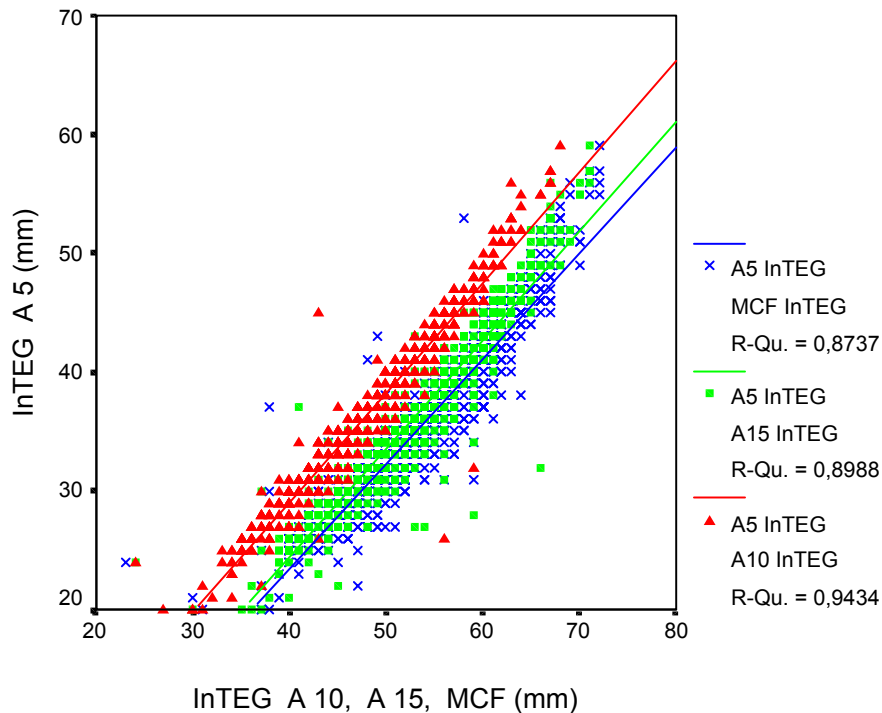


Abb. 24: Korrelationen der Parameter in einem Test. Dargestellt sind jeweils die Korrelationen vom A 5 - Wert mit dem A 10 -, A 15 -, und MCF-Wert im InTEG. Angegeben ist in der Legende außerdem das Bestimmtheitsmaß der Regression r^2 . Bei einer Signifikanz von jeweils $p \leq 0,01$, betragen die Korrelationskoeffizienten nach Spearman (zweiseitig) bei A 10 $r = ,971$, bei A 15 $r = ,951$ und bei MCF $r = ,943$.

Die roTEG[®]-Parameter korrelierten nicht nur untereinander, sondern auch teilweise mit anderen Analysedaten. So fanden sich meist signifikante Korrelationen von A - Werten oder der MCF in den verschiedenen Tests mit der Thrombozytenzahl (Tab. 6) und dem Quick (Tab. 7) oder auch von CT - Werten im InTEG und HepTEG mit der PTT (Tab. 8). Eine Korrelation von Thrombozytenzahl und Bypass-Dauer wurde nicht gefunden.

Tab. 6: Korrelation der Maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) im HepTEG zu verschiedenen Messzeitpunkten mit der Thrombozytenzahl.

HepTEG MCF	Statistik		Thrombozytenzahl
MZP 1	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,426 ** ,004	MZP 1
MZP 2	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,327 * ,032	MZP 2
MZP 3	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,524 ** ,000	MZP 3
MZP 4	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,437 ** ,003	MZP 4
MZP 5	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,448 ** ,003	MZP 5

* Korrelation auf einem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Tab. 7: Korrelationen von roTEG®-Werten zum Messzeitpunkt vier mit dem Quick-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation.

MZP 4	Statistik	Quick
A 5	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,349 ** ,000
A 10	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,356 ** ,000
A 15	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,388 ** ,000
MCF	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,405 ** ,000

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Tab. 8: Korrelation der Coagulation Time im InTEG und HepTEG zum MZP 4 mit dem PTT-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation.

RoTEG®-Werte MZP 4	Statistik	PTT
InTEG CT	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,646 ** ,000
HepTEG CT	Korrelationskoeffizient Signifikanz (2-seitig)	0,525 ** ,000

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Durch Berechnungen der Fibrinolysewahrscheinlichkeit (Berechnung aus den A - Werten, siehe Methodik) wurden acht Patienten identifiziert, die auf Grundlage der roTEG®- Ergebnisse eine Fibrinolyse wahrscheinlich erscheinen ließen. Der postoperative Blutverlust zwei bzw. acht Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, lag bei diesen acht Patienten durchschnittlich bei 152 ml und 348 ml und war somit nicht erhöht. Es traten bei dieser Patientengruppe keine zusätzlichen Korrelationen mit dem postoperativen Blutverlust auf.

Um eine mögliche Voraussagefähigkeit der TEG-Daten und der anderen gemessenen Parameter für den postoperativen Blutverlust feststellen zu können, wurden Korrelationen nach Spearman-Rho durchgeführt. In der Tabelle 9 sind die wichtigsten Korrelationen mit dem Blutverlust nach zwei und nach acht Stunden erfasst. Eine besonders starke Korrelation mit einem Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ und einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,783$ fand sich lediglich zwischen dem Zwei-Stunden- und dem Acht-Stunden-Blutverlust. Weiterhin waren die Korrelationen der CFT für das ExTEG zum Messzeitpunkt eins und der A 5, A10, A15 und MCF Messungen für das ExTEG ebenfalls zum Messzeitpunkt eins mit dem Blutverlust nach acht Stunden auf einem Niveau von $p \leq 0,05$ signifikant. Zusätzlich korreliert die MCF bei dieser Messung auch signifikant mit dem Blutverlust nach zwei Stunden. Die Koeffizienten lagen hier in allen Fällen unter 0,359. Insgesamt wurden über 100 ro-TEG[®]-Parameter und über 50 klinische und demographische Parameter in die Korrelationen einbezogen. Außer den oben genannten waren keine weiteren Korrelationen mit dem Blutverlust signifikant. In Tabelle 10 werden die ExTEG MCF – Werte zum Messzeitpunkt eins mit denen der anderen Test zu diesem Zeitpunkt verglichen. Tabelle 11 zeigt diesen Vergleich für die CFT – Werte.

Tab. 9: Korrelationen von roTEG®-Parametern und anderen Daten mit dem Blutverlust. Zur schnelleren Übersicht sind signifikante Korrelationen durch * und grauhinterlegte Kästchen gekennzeichnet.

		Blutverlust nach 2 Stunden	Blutverlust nach 8 Stunden
InTEG CT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,170 *,281	-107 *,501
InTEG CT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,081 *,608	-,032 *,839
InTEG CT MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,069 *,662	,027 *,866
InTEG CT MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,036 *,690	,034 *,830
ExTEG CT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,200 *,205	,235 *,134
ExTEG CT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,063 *,694	,004 *,978
ExTEG CT MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,173 *,273	-,008 *,961
ExTEG CT MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,049 *,757	-,009 *,957
HepTEG CT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,255 *,104	-,131 *,408
HepTEG CT MZP 2	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,071 *,657	-,017 *,914
HepTEG CT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,036 *,822	-,062 *,698
HepTEG CT MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,250 *,110	-,163 *,304
HepTEG CT MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,249 *,112	-,178 *,260
ApTEG CT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,140 *,376	-,175 *,267
ApTEG CT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,134 *,397	,038 *,812
ApTEG CT MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,153 *,335	-,091 *,566
ApTEG CT MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,091 *,566	-,122 *,440
InTEG CFT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,034 *,830	,007 *,964
InTEG CFT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,013 *,934	-,003 *,983
InTEG CFT MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,166 *,292	-,054 *,734
InTEG CFT MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,069 *,663	,040 *,804

		Blutverlust nach 2 Stunden	Blutverlust nach 8 Stunden
ExTEG CFT MZP 1	Korrelationskoeffizient	,257	,356*
	Sig. (2-seitig)	,100	,021
ExTEG CFT MZP 3	Korrelationskoeffizient	,030	,020
	Sig. (2-seitig)	,851	,899
ExTEG CFT MZP 4	Korrelationskoeffizient	-,045	,078
	Sig. (2-seitig)	,777	,624
ExTEG CFT MZP 5	Korrelationskoeffizient	-,200	-,005
	Sig. (2-seitig)	,204	,977
InTEG A 5 MZP 1	Korrelationskoeffizient	-,049	-,142
	Sig. (2-seitig)	,759	,368
InTEG A 5 MZP 3	Korrelationskoeffizient	,044	,008
	Sig. (2-seitig)	,783	,959
InTEG A 5 MZP 4	Korrelationskoeffizient	,064	-,032
	Sig. (2-seitig)	,687	,841
InTEG A 5 MZP 5	Korrelationskoeffizient	,120	,018
	Sig. (2-seitig)	,449	,910
ExTEG A 5 MZP 1	Korrelationskoeffizient	-,254	-,365*
	Sig. (2-seitig)	,104	,018
ExTEG A 5 MZP 3	Korrelationskoeffizient	-,025	-,009
	Sig. (2-seitig)	,877	,953
ExTEG A 5 MZP 4	Korrelationskoeffizient	,057	-,088
	Sig. (2-seitig)	,720	,581
ExTEG A 5 MZP 5	Korrelationskoeffizient	,169	,008
	Sig. (2-seitig)	,285	,960
InTEG A 10 MZP 1	Korrelationskoeffizient	-,069	-,147
	Sig. (2-seitig)	,665	,353
InTEG A 10 MZP 3	Korrelationskoeffizient	-,018	-,061
	Sig. (2-seitig)	,912	,702
InTEG A 10 MZP 4	Korrelationskoeffizient	,036	-,070
	Sig. (2-seitig)	,821	,660
InTEG A 10 MZP 5	Korrelationskoeffizient	,082	-,013
	Sig. (2-seitig)	,607	,936
ExTEG A 10 MZP 1	Korrelationskoeffizient	-,277	-,342*
	Sig. (2-seitig)	,076	,026
ExTEG A 10 MZP 3	Korrelationskoeffizient	-,070	-,038
	Sig. (2-seitig)	,659	,811
ExTEG A 10 MZP 4	Korrelationskoeffizient	,031	-,058
	Sig. (2-seitig)	,847	,714
ExTEG A 10 MZP 5	Korrelationskoeffizient	,192	,058
	Sig. (2-seitig)	,223	,714
InTEG A 15 MZP 1	Korrelationskoeffizient	-,098	-,164
	Sig. (2-seitig)	,538	,300
InTEG A 15 MZP 3	Korrelationskoeffizient	-,025	-,056
	Sig. (2-seitig)	,873	,726
InTEG A 15 MZP 4	Korrelationskoeffizient	,019	-,090
	Sig. (2-seitig)	,907	,570
InTEG A 15 MZP 5	Korrelationskoeffizient	,104	,055
	Sig. (2-seitig)	,510	,730

		Blutverlust nach 2 Stunden	Blutverlust nach 8 Stunden
ExTEG A 15 MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,250 ,110	-,354* ,021
ExTEG A 15 MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,061 ,699	-,073 ,644
ExTEG A 15 MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,019 ,903	-,128 -418
ExTEG A 15 MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,203 ,198	,133 ,402
InTEG MCF MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,060 ,706	-,131 ,408
InTEG MCF MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,016 ,919	-,039 ,807
InTEG MCF MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,004 ,982	-,074 ,642
InTEG MCF MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,104 ,511	,072 ,651
ExTEG MCF MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,310* ,046	-,359* ,020
ExTEG MCF MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,093 ,556	-,056 ,725
ExTEG MCF MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,108 ,494	-,197 ,212
ExTEG MCF MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,126 ,428	,093 ,559
HepTEG MCF MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,061 ,701	-,193 ,220
HepTEG MCF MZP 2	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,059 ,710	-,071 ,651
HepTEG MCF MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,002 ,989	,031 ,846
HepTEG MCF MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,062 ,698	,036 ,821
HepTEG MCF MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,116 ,466	,126 ,426
ApTEG MCF MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,029 ,858	-,100 ,528
ApTEG MCF MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,027 ,867	-,043 ,787
ApTEG MCF MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,000 ,999	-,040 ,801
ApTEG MCF MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,151 ,341	,008 ,961
Thrombozyten MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,024 ,881	-,139 ,382
Thrombozyten MZP 2	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,104 ,510	,029 ,856

		Blutverlust nach 2 Stunden	Blutverlust nach 8 Stunden
Thrombozyten MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,006 ,972	-,067 ,674
Thrombozyten MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,035 ,828	-,093 ,558
Thrombozyten MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,116 ,463	,030 ,848
Erythrozyten MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,150 ,342	-,020 ,900
Erythrozyten MZP 2	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,235 ,135	-,028 ,862
Erythrozyten MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,124 ,435	,077 ,629
Erythrozyten MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,123 ,436	,097 ,542
Erythrozyten MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,163 ,301	-,005 ,976
Hämatokrit MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,054 ,733	,022 ,891
Hämatokrit MZP 2	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,122 ,481	,009 ,955
Hämatokrit MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,031 ,847	,111 ,486
Hämatokrit MZP 4	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,066 ,680	,056 ,725
Hämatokrit MZP 5	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,084 ,595	-,005 ,974
ACT MZP 1	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,228 ,146	-,034 ,830
ACT MZP 3	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,188 ,234	,271 ,082
PTT MZP 4/ICU	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,020 ,899	-,014 ,928
Quick MZP 4/ICU	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,234 ,131	-,221 ,154
TZ MZP 4/ICU	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,115 ,561	,101 ,609
CellSaver® Output	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	-,060 ,708	,096 ,545
Operations- Dauer	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,113 ,478	,036 ,823
Bypass-Dauer	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,003 ,984	-,084 ,598
Patienten-Alter	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,038 ,809	,069 ,663
Blutverlust Nach 2 Stunden	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)		,783** ,000
Blutverlust Nach 8 Stunden	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig)	,783** ,000	

* Korrelation auf einem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

** Korrelation auf einem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Tab. 10: ANOVA mit Bonferroni-Anpassung zur Ermittlung der Unterschiede zwischen den MCF-Werten des ExTEG in Messung eins und denen des ApTEG, InTEG und HepTEG zum selben Messzeitpunkt.

MCF zu MZP 1	Mittlere Differenz	Signifikanz	
ExTEG ApTEG	-,595	1,000	
	InTEG	-2,905**	,000
	HepTEG	-2,143*	,027

* Korrelation auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig)
 ** Korrelation auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

Tab. 11: ANOVA mit Bonferroni-Anpassung zur Ermittlung der Unterschiede zwischen den CFT-Werten des ExTEG in Messung eins und denen des ApTEG, InTEG und HepTEG zum selben Messzeitpunkt.

CFT zu MZP 1	Mittlere Differenz	Signifikanz	
ExTEG ApTEG	2,000	1,000	
	InTEG	14,524**	,001
	HepTEG	11,048	,142

** Korrelation auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig)

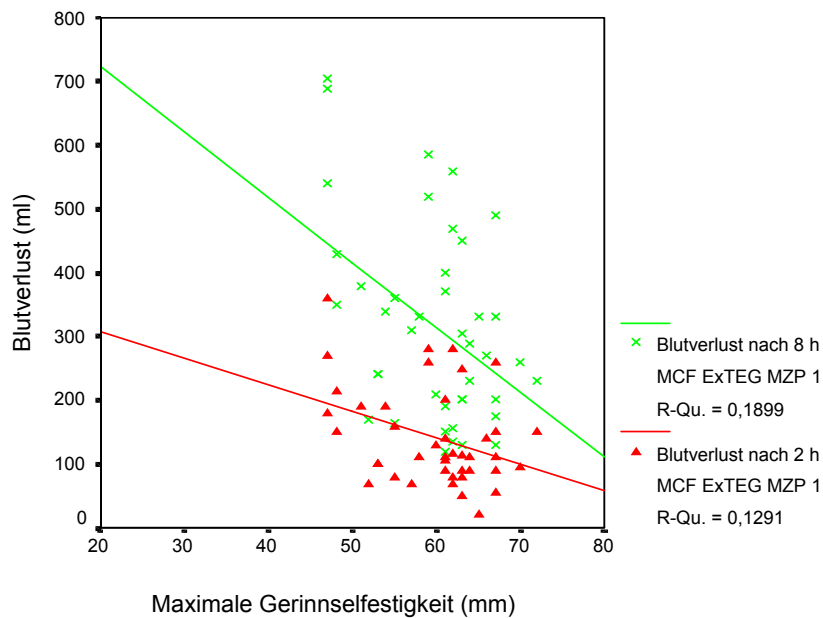


Abb. 25: Regressionsgraden zum Blutverlust nach zwei und nach acht Stunden mit der MCF des ExTEG zum Messzeitpunkt eins. Angegeben ist außerdem das Bestimmtheitsmaß r^2 .

Diskussion

Diskussion

Die vorliegende Arbeit soll klären, inwieweit das roTEG[®]-System die Veränderungen in der Gerinnung bei offenen Herzoperationen erkennen und auswerten kann. Insbesondere sollen Aussagen über einen möglichen prädiktiven Aussagewert der roTEG[®] für den postoperativen Blutverlust und über den klinischen Nutzen des roTEG[®]-Systems gemacht werden. In der vorliegenden Studie wurden über 800 Messungen des roTEG ausgewertet.

Die Problematik der postoperativen Hämorrhagie nach kardialen Operationen ist seit langem bekannt. Als ein wichtiger Faktor wurde hierbei die Beeinträchtigung der Gerinnung durch die extrakorporale Zirkulation festgestellt. Die damit in Zusammenhang stehende Thrombozytendysfunktion wird als eine Hauptursache der postoperativen Hämorrhagie angesehen¹.

Der Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche in der Herz-Lungen-Maschine bewirkt eine Verbrauchskoagulopathie durch eine Aktivierung von Fibrinolyse, Kallikrein-System, Komplement-System, Thrombozyten, Monozyten und Entzündungsmediatoren⁵²⁻⁵⁴. Die Folge ist ein Abfall von Thrombozytenzahl⁵⁵ und Gerinnungsfaktoren im Blut mit den entsprechenden gerinnungsphysiologischen Konsequenzen. Außerdem kann die Verabreichung kristalloider oder kolloidaler Lösungen zur Hämodilution führen⁵⁶. Das extrinsische System wird ebenfalls durch den chirurgischen Eingriff aktiviert⁵⁷. Zudem kann postoperatives Rest-Heparin⁵⁸ den normalen Gerinnungsprozess stören.

Die Überwachung der Gerinnung des Patienten ist aufgrund dieser massiven Beeinflussung ebenso wünschenswert wie schwierig. Keiner der üblichen spezifischen Einzeltest ist in der Lage, diese komplexen Veränderungen in ihrer Gesamtheit zu erfassen. Ein Globaltest wie das roTEG[®]-System könnte sich hier als point-of-care-Methode nützlich erweisen. Die Blutungszeit als weiterer Globaltest hat sich bei gleicher Sensitivität wie das TEG als weniger spezifisch herausgestellt¹⁹. Wenn auch gezeigt werden konnte, dass die Blutungszeit als präoperativer Messparameter mit dem intraoperativen Blutverlust korreliert²¹, sind die Ergebnisse für eine postoperative Blutungsvorhersage divergent^{19,59-61}. Bei der Blutungszeit treten allerdings praktische Probleme auf, so dass eine Messung während der Vollheparinisierung zum Beispiel anders als beim TEG nicht möglich ist. Ebenfalls schwierig gestaltet sich der intraoperative Zugang zu einer Extremität, die oft mehrminütige Testzeit in der der Patient nicht bewegt werden kann und die Notwendigkeit einer aufgeblasenen Blutdruckmanschette, bei den meist zahlreichen arteriellen und venösen Kathetern kardiochirurgischer Patienten¹⁹. Neben der praktikableren Handhabung und der Möglichkeit eines echten intraoperativen Monitorings lässt das TEG durch die verschiedenen Zusätze auch differenziertere Aussagen zur Gerinnung zu^{38,62}.

Betrachtung der Parameter im zeitlichen Verlauf

Eine Verlaufsbeobachtung der TEG-Parameter über den Operationszeitraum und darüber hinaus, wie in der vorliegenden Studie, ist in dieser Form bei herzchirurgischen Eingriffen und mit den unterschiedlichen Tests noch nicht durchgeführt worden. Die roTEG[®]-Ergebnisse und Labordaten dieser Studie zeigen signifikant die Veränderung der Gerinnungssituation durch die Operation (Abb. 8 – 19). Durch die extrakorporale Zirkulation

und die Vollheparinisierung kommt es zu einer Beeinträchtigung der Gerinnung, gezeigt durch die verlängerte Coagulation Time.

Die pathologische Coagulation Time zum Messzeitpunkt zwei im HepTEG könnte auch durch zu wenig Heparinase im Messansatz bedingt sein. Dabei wäre dann nicht alles Heparin der vorliegenden Vollheparinisierung gespalten worden. Da die Heparinkonzentration im Blut jedoch nicht bestimmt wurde, lässt sich diese Frage nicht abschließend beantworten. Die hohen Werte bei der Coagulation Time zum Messzeitpunkt drei in allen Tests sprechen hier allerdings eher für die situationsbedingte Gerinnungsstörung als für einen Mangel an Heparinase (Abb. 8, 11, 14, 17).

Die signifikante Verminderung der Gerinnselfestigkeitsparameter (A-Werte und MCF) sowie das deutliche Absinken der Thrombozytenkonzentration zeigen ebenfalls die durch die extrakorporale Zirkulation beeinträchtigte Gerinnung. Zudem sinken Erythrozyten- und Hämoglobinkonzentration sowie der Hämatokrit. Während die Verschlechterung der Gerinnung sich vom präoperativen Messzeitpunkt eins als Ausgangswert zum Messzeitpunkt zwei und drei (nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine vor und nach Protamininfusion) signifikant nachvollziehen lässt, sind die Unterschiede bei den TEG-Parametern und auch bei den Laborparametern im weiteren Verlauf der Messungen nicht mehr durchgehend signifikant (Abb. 8 – 21). Der Verlauf der roTEG[®]-Werte passt zu beschriebenen Beobachtungen einzelner Gerinnungsfaktoren und Routinemesswerte im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe^{36,63,64}. Das Absinken der Thrombozytenkonzentration korrelierte in der vorliegenden Studie jedoch, anders als in der Studie von Schrickler et al.⁶⁴, nicht mit der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses. Auch A. B. Gelb et al.³⁶ und E. Mahla et al.⁶⁵ fanden diese Korrelation nicht. Eine Studie von Horáček et al.⁶⁶ zeigte nicht die von uns beobachteten TEG-Veränderungen bei einer Messung an 303 kardiochirurgischen Patienten.

Bei zwei Messungen mit einem Haemoscope Thrombelastographen, die unseren Messzeitpunkten eins und drei entsprachen, wurden keine Unterschiede in der Gerinnselfestigkeit und postoperativ sogar Zeichen einer Hyperkoagulabilität festgestellt. Weitere Gerinnungsparameter wurden nicht bestimmt. Spiess et al.^{20,34} und Boldt et al.⁶⁷ fanden hingegen thrombelastographische Gerinnungsveränderungen bei Herzoperationen, die mit denen in unserer Studie übereinstimmen.

Die Korrelationen der roTEG® - Werte

Es finden sich zahlreiche Korrelationen von TEG-Parametern untereinander, wie zum Beispiel von ExTEG-Werten mit ApTEG-Werten oder InTEG mit HepTEG. Diese Korrelationen waren aufgrund des Testprinzips, da es sich bei HepTEG und ApTEG lediglich um erweiterte Versionen der jeweiligen Basistests handelt, auch so zu erwarten und sprechen für die Reliabilität der Methode. Die Korrelationen der Nativtests InTEG und ExTEG mit ihren Erweiterungstests zeigten dementsprechend auch von hoher Signifikanz ($p < 0,01$) bei zugleich hohen r - Werten.

Ebenso sind auch die hoch signifikanten Korrelationen innerhalb einer Parameter-Gruppe (zum Beispiel bei den A-Werten und der MCF, als Indikatoren der Gerinnselfestigkeit und damit des hämostatischen Potentials) zu erwarten gewesen. Die Korrelation von MCF und Thrombozytenkonzentration wurde auch in der Literatur beschrieben⁶⁸(Tab. 6).

Einige Studien haben gezeigt, dass durch intraoperative Blutaufbereitung der finanzielle Aufwand einer Herzoperation vermindert werden kann und auch alle Risiken, die mit homologer Bluttransfusion verbunden sind, durch den verringerten Bedarf gesenkt werden^{40,43,44,47,69,70}. In der neueren Literatur sind keine bedeutenden negativen Effekte der Retransfusion von gewaschenem Blut auf die Gerinnungssituation des Patienten beschrieben, sofern das Wundblut mittels Waschzentrifuge aufbereitet wird⁴⁹.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Aussage, da bei den Patienten durch die Retransfusion des gewaschenen Blutes nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses keine signifikanten Änderungen in den TEG-Messwerten registriert wurden. Es fand sich auch keine Korrelation von Retransfusionsmenge und postoperativem Blutverlust. Allerdings lag die Thrombozytenzahl (Abb. 20) nach Retransfusion des gewaschenen Blutes signifikant höher als in der vorangegangenen Messung ($p = 0,015$). Dies ist aufgrund des geringen Thrombozytenanteils im retransfundierten Blut nicht zu erwarten gewesen^{40,41}. Bengtsson et al. fand 15 und 60 Minuten nach Retransfusion keine Änderung der Thrombozytenkonzentration⁷¹. Eventuell ist dieser Thrombozytenanstieg auch durch die körpereigene Mobilisierung und dem damit verbundenen und beschriebenen Anstieg nach Beendigung des Bypasses zu erklären^{36,64}. Ein negativer Effekt durch die Transfusion aufbereiteten autologen Blutes konnte somit nicht festgestellt werden.

Prädiktive Aussagen zum postoperativen Blutverlust

Signifikante Korrelationen von TEG-Parametern mit dem postoperativen Blutverlust fanden sich nur sehr wenige (Tab. 9). Dieses äußerst relevante Ergebnis der vorliegenden Arbeit bedarf einer genaueren Betrachtung. Die gute Korrelation der beiden Blutverlustzeiten (nach zwei und nach acht Stunden) ist, da es sich um konsekutive Werte handelt, wenig verwunderlich. Die Korrelationen des Blutverlustes nach acht Stunden mit dem CFT-Wert, den A -Werten und der MCF im ExTEG in Messung eins, also präoperativ, ist nicht einfach zu erklären. Die CFT-Werte lagen beim ExTEG zu diesem Zeitpunkt alle im Normalbereich. Lediglich im HepTEG und ApTEG, nicht jedoch im ExTEG, war zum Messzeitpunkt eins jeweils ein CFT-Wert über der 180 Sekunden - Grenze. Die CFT soll Aufschluss über die Thrombozytenzahl, Fibrinogenmenge und eine mögliche Polymerisationshemmung geben. Die in der Studie ebenfalls bestimmte Thrombozytenzahl ließ allerdings keine Rückschlüsse auf den postoperativen Blutverlust zu. Es bleibt die Möglichkeit, dass der postoperative Blutverlust anhand einer bereits präoperativ bestehenden Disposition antizipiert werden kann. Dagegen spricht jedoch die Feststellung, dass sich diese Korrelationen in den drei anderen Tests, wobei das ApTEG, als dem ExTEG nah verwandter Test, besonders zu erwähnen ist, nicht zeigten.

Für die gesamte Gruppe der A - Werte liegen keine Normwerte vor, so dass hier neben der deskriptiven nur eine Aussage über die Fibrinolysewahrscheinlichkeit getroffen werden kann. Die durchschnittlichen MCF - Werte lagen für die präoperative ExTEG Messung im Normalbereich (Abb. 16). Die MCF im InTEG und HepTEG zu diesem Zeitpunkt waren im Vergleich zum ExTEG zwar signifikant höher, zur MCF des ApTEG fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied (Tab. 10).

Eine plausible Erklärung dafür, warum sich diese Korrelationen mit dem Blutverlust nicht auch bei anderen Tests, vor allem beim ApTEG oder zu späteren Messzeitpunkten zeigten, ließ sich nicht finden.

Die Studien, die bisher zur Thrombelastographie als Parameter in der Herzchirurgie durchgeführt wurden, zeigen eine große Dissonanz in ihren Ergebnissen und Schlussfolgerungen. Als Messpunkte wurden in diesen Studien zumeist ein präoperativer Messpunkt und ein Messzeitpunkt nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine nach Gabe von Protamin gewählt^{20,22}. Einige Autoren beschrieben eine signifikante Korrelation von TEG-Werten und erhöhtem postoperativem Blutverlust, wobei vor allem die prädiktive Aussagekraft der Maximalamplitude hierbei hervorgehoben wurde^{19,20,23,29,68}. Eine Studie von Cammerer et al.⁶² ergab bei 255 herzchirurgischen Patienten eine Korrelation von Blutverlust und dem nach kardiopulmonalem Bypass gemessenen Winkel Alpha, einer Kombination aus CFT- und CT-Wert. Messungen wurden an Zeitpunkten, die unseren Messzeitpunkten eins, zwei und drei entsprachen mit Hilfe eines InTEG, HepTEG und eines neuen Abciximab-Aktivators durchgeführt. Neben dem Winkel Alpha korrelierte die Maximalamplitude des InTEG, HepTEG und des Abciximab-Testes ebenfalls mit dem postoperativen Blutverlust. Alle gefundenen signifikanten Korrelationen zwischen Thrombelastographiewerten und Blutverlust waren jedoch auch hier nur schwach und mit geringem positiv prädiktivem Wert. Hervorgehoben wurde aber der hohe negativ prädiktive Wert zwischen 76% und 85% für die genannten TEG-Werte. Allgemein war der Anteil der stark blutenden Patienten in dieser Studie höher, als bei der hier vorliegenden Arbeit, was damit zusammenhängen wird, dass 104 der 255 Patienten noch innerhalb von fünf Tagen vor OP Aspirin eingenommen hatten. Der Bedarf an FFP war mit 9% zwar dreifach höher als bei unserer Studie, aber dennoch relativ niedrig. Auch Ti et al.⁷² fanden nur schwache Korrelationen zwischen Thrombelastographieparametern, vor allem der Maximalamplitude, und dem Blutverlust mit der

Schlussfolgerung, dass der Nutzen der Thrombelastographie für diese Fragestellung eingeschränkt sei.

Eine retrospektive Studie beschreibt eine Reduktion von Blutungen und Nachoperationen mittels TEG-Überwachung³⁴. In einer anderen Studie konnte der Transfusionsbedarf an FFP und Thrombozytenkonzentraten in einer celite-TEG (Verfahren der aktivierten TEG, wodurch kürzere Messzeiten erreicht werden) überwachten Gruppe durch einen Transfusionsalgorithmus signifikant unter dem der Kontrollgruppe gehalten werden¹⁸. Ähnliches beobachteten D. Royston und S. von Kier⁷³ in einer Studie mit 60 Patienten. Lediglich ein Patient der hier vorliegenden Studie erhielt FFPs intraoperativ und nur 4 Patienten postoperativ.

In einer Studie von Wang mit einem älteren Thrombelastographen konnte bei 101 Patienten und Messzeitpunkten, die ungefähr dem ersten und dritten Zeitpunkt der vorliegenden Studie entsprachen, keine einzige signifikante Korrelation von TEG-Parametern mit dem postoperativen Blutverlust nach 1, 6, 12 und 24 Stunden oder auch mit anderen Routine-Gerinnungsparametern gefunden werden²².

In einer Studie von Cherng et al. konnte der postoperative Blutverlust bei kardialen Re-Eingriff Patienten ebenfalls nicht antizipiert werden⁷⁴. Um Patienten mit hohem intraoperativen Blutverlust durch präoperative Gerinnungsanalysen zu identifizieren, scheint die Thrombelastographie ebenfalls ungeeignet, so dass sie dafür nicht empfohlen wird²¹. Auch bei Horáček et al.⁶⁶ konnten die 14 stark blutenden Patienten nicht von den restlichen 289 Patienten mittels Thrombelastographie unterschieden werden, und Nuttall et al.⁷⁵ fanden bei 82 Patienten ebenfalls keine Korrelationen zwischen Thrombelastographiewerten und Blutverlust.

In der Studie von Spiess et al.²⁰ mit 38 herzchirurgischen Patienten wurden signifikante Korrelationen von r-Wert (CT), k-Wert (CFT), Maximalamplitude (MCF) und weiteren TEG-Parametern in der präoperativen Messung mit der PTT gefunden. Bei der Messung 30 Minuten nach Protamingabe fand man nur noch eine signifikante Korrelation der PTT mit

dem A 60-Wert der TEG (Gerinnselfestigkeit nach 60 Minuten). In der genannten Studie wurden prädiktive Zusammenhänge zum postoperativen Blutverlust sowohl für die post-bypass TEG als auch für die ACT und Routine-Gerinnungsmessung wie PT, PTT, FIB und Thrombozytenzahl gefunden⁷⁶. Dabei hatte die TEG mit 87 % die größte Treffsicherheit, und ein niedriger MA-Wert (MCF) war hier wiederum das Hauptcharakteristikum. Andererseits wird auch berichtet, dass die Maximalamplitude des TEG keine bessere Blutverlustprognose zuließe als die Blutungszeit^{19,29,77}. Zudem zeigten einige Studien auch eine signifikante Aussagekraft weiterer Variablen für den postoperativen Blutverlust. Hier sind vor allem die Thrombozytenzahl ($r^2 = 0,18$)⁶⁸ und die Sonoclot Analyse²³ zu erwähnen. Eine Studie mit 46 Patienten von Liu et al.⁷⁸ fand Korrelationen des postoperativen Blutverlustes nach 24 Stunden mit dem Hämoglobinwert, der Thrombozytenzahl, dem Quick-Wert, der PT und aPTT, der ACT, dem Fibrinogen und - als einzigem von vier TEG-Werten - mit der Maximalamplitude. Die letztgenannte war von insgesamt 15 gefundenen signifikanten Korrelationen die zweitschwächste. Zusätzlich korrelierten auch das Alter der Patienten und die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses in dieser Studie mit dem Blutverlust. K. J. Tuman et al.²³ konnten ebenso wenig wie JS Wang et al.²² oder Gravlee et al.⁷⁹ aufgrund von Routinegerinnungstest postoperative Hämorrhagien vorhersagen.

Wie bereits beschrieben konnten in der hier vorliegenden Studie nur sehr wenige signifikante Beziehungen von postoperativem Blutverlust und ro-TEG[®] - Werten gefunden werden (Tab. 9). Von den über 50 Korrelationen von Nicht-TEG-Parametern mit dem Blutverlust darunter auch Alter, Dauer der Operation und Dauer der Extrakorporalen Zirkulation, Thrombozytenzahl und einige Routinegerinnungsmessungen (Quick, PTT, TZ) war keine einzige zu einem der gemessenen Zeitpunkte signifikant.

Ein Problem der meisten der zuvor erwähnten Studien ist vermutlich die geringe Fallzahl^{20,21,23,29,78}. Auch die vorliegende Studie muss Einschränkungen der geringen Fallzahl ($n = 42$) wegen hinnehmen. Aber auch die

Tatsache, dass der Blutverlust der Patienten in der Studie fast ausschließlich gering war, vermindert die Aussagekraft zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des roTEG[®]-System bei der Feststellung massiver postoperativer Gerinnungsstörungen. Dies kann auch Ursache für teilweise vorhandene Unterschiede zu anderen Arbeiten sein. Ein Grund für diese geringen Blutverluste könnte in der bei allen Patienten durchgeführten Blutungsprophylaxe mit Aprotinin (Trasylo[®]) liegen^{7,80}.

Weiterhin weisen die Ergebnisse noch eine Besonderheit bezüglich des Blutverlustes auf. Nach Hardy et al.⁸¹ wird bei Herzoperationen eine Unterscheidung der Operationsarten nach dem erwarteten Blutungsrisiko vorgenommen, wobei dieser Blutverlust bei Operationen wie Klappenersatz-, Ventrikelreduktions-, Kombinations- oder auch Re-Eingriffen höher liegen soll als bei normalen ACB-Patienten. Bei einer gleichgroßen Gruppengröße von jeweils 21 Patienten wiesen die ACB-Patienten einen höheren postoperativen Blutverlust auf (166 ml und 359 ml) als die Patienten, die nach Hardy Eingriffe mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (117 ml und 276 ml). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,018$). Im übrigen waren die Patienten mit den normalen ACB-Eingriffen durchschnittlich ca. sechs Jahre älter als die Risikoeingriff-Patienten, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. In den roTEG[®]-Werten fanden sich keine Unterschiede bei dieser Gruppeneinteilung. Die von den Ergebnissen Hardys abweichende Beobachtungen dieser Studie lassen sich eventuell ebenfalls auf die gute Fibrinolyseprophylaxe und eine ansonsten blutsparende Operationstechnik zurückführen. Aprotinin wird als zuverlässiges und sicheres Mittel angesehen, mit dem sich der Blutverlust bei Herzoperationen um bis zu 66 % senken ließ⁷.

In der vorliegenden Untersuchung war der Blutverlust sowohl in der sogenannten Hoch- als auch Niedrig-Risiko-Gruppe nicht erhöht.

Über die Leistung und Einsatzmöglichkeit des roTEG als moderne point-of-care Überwachungsmethode im Operationssaal bei Routine-Operationen lassen sich folgende Aussagen machen:

Trotz der sechs signifikanten Korrelationen von roTEG[®]-Parametern mit dem postoperativen Blutverlust in dieser Arbeit, muss der Wert dieser Korrelationen kritisch betrachtet werden. Aufgrund des Regressionskoeffizienten und dem daraus errechneten Bestimmtheitsmaß lassen sich nur bis zu 19 % der Blutverlustwerte aus den entsprechenden roTEG[®]-Werten herleiten. Es bleibt zu bedenken, dass sich diese Korrelation nur in einem der roTEG[®]-Tests, dem ExTEG, und auch da nur zu einem, wenn auch dem im Sinne einer Prävention wichtigsten, dem präoperativen Messzeitpunkt, finden ließ. Hinzu kommt, dass auch die angeführte Literatur in dem Fall, dass Korrelationen von Blutverlust und TEG - Werten gefunden werden, diese meist nur bei Messungen nach Protamingabe beschrieb und teils sogar präoperative Messzeitpunkte ausschloss^{20,23,82}. Dass sich bei der großen Zahl der Parameter und Messzeitpunkte und bei der sehr guten Konsistenz der roTEG[®]-Parameter untereinander nur so wenige, klinisch nicht relevante Vorhersagen zum postoperativen Blutverlust machen ließen, scheint der klinische Nutzen des roTEG[®]-System für herzchirurgische Routinepatienten begrenzt zu sein. Dass sich in den verschiedenen Studien zu diesem Thema derart unterschiedliche Ergebnisse finden, kann neben der oft geringen Power mit den unterschiedlichen verwendeten Thrombelastographen und damit auch differierenden Tests, aber auch mit unterschiedlichen Patientenkollektiven (zwischen 38 und 303 Patienten)^{20,22,36,19,62,66,75} und verschieden hohen Blutverlusten (postoperative Hämorrhagie zwischen 13 und 60 %)^{20,22,62,66} zu tun haben. Zu bedenken sind hier auch noch die oft unterschiedlichen Definitionen für Hämorrhagie in den verschiedenen Studien.

Die signifikanten Korrelationen von TEG-Parametern mit dem Blutverlust in den Studien, die solche Korrelationen fanden, machten entweder gar keine Angabe zum Korrelationskoeffizienten oder wiesen, wie auch in der vorliegenden Studie, meist niedrige Werte für diesen in den Korrelationen auf^{19,20,23}.

Nicht nur in der Kardiochirurgie sondern auch in anderen medizinischen Fachgebieten wie der Transplantationschirurgie finden sich ähnlich uneinheitliche Ergebnisse zur Bewertung der Thrombelastographie⁸³.

Bei polytraumatisierten Patienten scheint die TEG zur Erfassung von Thrombozytopenien und Faktorenmangel gut geeignet zu sein³⁵. Für das roTEG[®]-System liegen für die spezifische Diagnosestellung bei polytraumatisierten Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen bisher nur wenige aber vielversprechende Ergebnisse vor⁸⁴.

Über die Korrelationen von TEG-Parametern mit Routine-Gerinnungstests gibt es unterschiedliche Ergebnisse mit teilweise zahlreichen Korrelationen^{20,27,32,65}. In dieser Studie fanden sich signifikante Korrelationen von Coagulation Time im InTEG und HepTEG mit der PTT (Tab. 8), dem Quick-Wert mit den A-Werten und der MCF (Tab. 7) sowie zwischen MCF und Thrombozytenzahl (Tab. 6). Andere Korrelationen von roTEG[®]-Parametern mit den analysierten postoperativen Routinegerinnungstests (PTT, TZ, Quick) wurden hier nicht gefunden. Mit r^2 -Werten zwischen 0,107 und 0,417 stimmen die gefundenen Korrelationen mit Ergebnissen anderer Studien überein^{20,27}. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass das Auftreten der oben erwähnten einzelnen Korrelationen zwischen verschiedenen TEG-Parametern und Routinegerinnungstests in den Studien so uneinheitlich ist, dass eine schwache Korrelation zu diesen spezifischen Tests immer noch als einer der Hauptnachteile der Thrombelastographie angegeben wird^{36,37}.

Bei der Auswertung der roTEG[®] Daten fiel auf, dass eine große Anzahl der Werte, nicht nur zu den intraoperativen Messzeitpunkten, nicht in von der Vertriebsfirma angegebenen Normbereichen lag. Neun Patienten hatten bereits zum präoperativen Messzeitpunkt mindestens einen MCF-Wert unter 53 mm und die Hälfte der Patienten hatte einen überhöhten CT-Wert. Zum Messzeitpunkt fünf war bei über der Hälfte der Patienten zumindest ein CT-Wert über dem Normalbereich, und bei 20 Patienten war wenigstens ein MCF-Wert zu der Zeit unter 53 mm.

Spiess et al. berichten Ergebnisse einer 118 Patienten - Studie mit abnormalen TEG - Werten präoperativ bei 69 % der Patienten und postoperativ bei 55 % der Patienten, ohne dass damit postoperative Hämorrhagien verbunden waren.

Durchgehend hoch pathologische Thrombelastographiewerte fanden sich in dieser Studie bei sechs Patienten (14 %)(Tab. 3). Bei fünf von diesen fand sich keine klinisch vermehrte Blutungsneigung. Bei Patienten ohne nachherige Blutung traten auch in anderen Studien pathologische TEGs zwischen 10 und 46 % auf ^{20,22,23,29}.

Zusammenfassung

Die Thrombelastographie wird vielfach als zuverlässige Messmethode zur Erfassung von Fibrinolyse und anderen Gerinnungsstörungen in vielen medizinischen Feldern, auch in der Kardiochirurgie beschrieben. Vor allem bezüglich der Sensitivität, zum Beispiel für Heparineffekte^{85,86}, zeichnet sich die Thrombelastographie aus. Während die Spezifität der normalen TEG zwar höher ist als die der Blutungszeit und die der Thrombozytenzahl, bleibt sie aber weiterhin hinter den übrigen Routine-Tests (Quick, PTT, Fibrinogen) zurück, was ein großer Kritikpunkt vieler Hämatologen und Transfusionsmediziner am TEG-System bleibt. Außerdem fehlen bisher weitgehend Qualitätssicherungsmethoden für TEG-Messungen. Das neue roTEG[®]-System als modernes Überwachungsgerät des Gerinnungsstatus hat die Vorteile einer relativ einfachen Handhabung, den nach kurzer Zeit verfügbaren Ergebnissen und dem geringen Platzbedarf.

Dadurch sind die Voraussetzungen für seinen Arbeitsstandort im Operationssaal bzw. der Ein- oder Ausleitung erfüllt. Das Spektrum der verfügbaren Tests sollte geeignet sein, über die herkömmliche Thrombelastographie hinaus gezieltere Störungsanalyse im Gerinnungssystem zu betreiben und so die herkömmlich geringe Spezifität zu erhöhen. Zudem ist der Einsatzbereich dieses Messsystems durch die Heparinase-Zugabe der Blutprobe im HepTEG für die Begebenheiten in der Kardiochirurgie bedeutend interessanter geworden³¹.

Das roTEG[®]-System zeigte in dieser Studie gut die Veränderungen des Gerinnungsstatus während Operationen am offenen Herzen. Untereinander zeigten die korrespondierenden Tests sowie die konsekutiven Parameter stark signifikante Korrelationen mit hohem Korrelationskoeffizienten. Dies zeigt eine gute innere Konsistenz des Systems.

Vor und nach der Operation fanden sich bei den roTEG[®]-Messungen pathologische Werte in den einzelnen Parametern bei Patienten, die weder klinisch noch in den übrigen Laborparametern auffällig waren.

Mögliche Ursache für einen Teil dieser pathologischen Werte könnte ein zu eng gewählter Normbereich für die Parameter sein. Um die therapeutische Relevanz des Systems zu verbessern, müssten die Normbereiche durch entsprechende Untersuchungen verifiziert werden. Ebenfalls bleibt zu bedenken, dass eine Gerinnungsstörung an sich auf keinen Fall zwangsläufig zu Blutungen führen muss.

Die teilweise pathologischen Werte unter der Operation und kurz danach sind durch die genannten Auswirkungen des Operationsgeschehens auf das Gerinnungssystem schlüssig zu erklären. Die zu diesen Zeitpunkten gemessenen Werte ergaben jedoch keine weitere Einsicht über den klinischen Verlauf bzw. Blutverlust der Patienten. Da die intraoperativ pathologischen Werte bei großen interindividuellen Schwankungen keinen nutzbaren prädiktiven Wert hatten, ist die Anwendung des roTEG[®]-Systems mit einer solchen Fragestellung bei Patienten mit normal-geringem Blutverlust nicht erforderlich. Der Blutverlust ist der wohl wichtigste Parameter, den es mit Hilfe von Gerinnungsuntersuchungen zu antizipieren gilt. In dem hier untersuchten Patientengut wurden nur wenige und in der Aussagekraft fragliche Korrelationen von roTEG[®]-Parametern mit dem postoperativen Blutverlust nach zwei und nach acht Stunden beobachtet.

Aufgrund dieser klinisch zweifelhaften Vorhersagekraft für den postoperativen Blutverlust scheint eine Routine - Thrombelastographiemessung mit dem roTEG[®]-System zur Überwachung von nicht besonders blutungsgefährdeten Patienten bei offenen Herzoperationen nicht sinnvoll. Um den Wert des roTEG[®]-Systems und den eventuellen Nutzen eines negativ prädiktiven Wertes bezüglich des Blutverlustes⁶² für das therapeutische Management von stärker blutenden Herz-OP-Patienten abschließend zu beurteilen, sind weitere Studien mit großen Fallzahlen erforderlich.

Literaturverzeichnis

1. Ionescu M: Techniques in extracorporeal circulation. London, Butterworths, 1981
2. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76: 1680-1697
3. Guay J, Rivard GE: Mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass in paediatric patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1955-1960
4. Stover E, Siegel L, Levin J, Body S, Maddi R, D'Ámbra M, Mangano D, Spiess B: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24 -institution study. *Anesthesiology* 1998; 88: 327-33
5. Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S: Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass [see comments]. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 900-3
6. Ley SJ: Intraoperative and postoperative blood salvage. *Aacn Clinical Issues* 1996; 7: 238-48
7. Rich J: The efficiency and safety of aprotinin use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: S 6-11
8. Lavee J, Martinowitz U, Mohr R, Goor D, Golan M, Langsam J, Malik Z, Savion N, Hashomer T, Gan R: The effect of transfusion of fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations: a scanning electron microscope study of platelet aggregation on extracellular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 204-12
9. Jobses D, Aitken G, Shaffer G: Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 36-45
10. Horrow J, Hlavacek J, Strong M, Collier W, Brodsky I, Goldman S, Goel I: Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 70-4
11. Hallowell P, Bland JH, Buckley MJ, Lowenstein E: Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bank blood requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 941-8
12. Kaplan JA, Cannarella C, Jones EL, Kutner MH, Hatcher CRJ, Dunbar RW: Autologous blood transfusion during cardiac surgery. A re-evaluation of three methods. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 4-10
13. Ochsner JL, Mills NL, Leonard GL, Lawson N: Fresh autologous blood transfusions with extracorporeal circulation. *Ann Surg* 1973; 177: 811-7
14. Bayer WL, Coenen WM, Jenkins DC, Zucker ML: The use of blood and blood components in 1,769 patients undergoing open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1980; 29: 117-22

15. Gombotz H, Kulier A: Reduktion des Fremdblutverbrauchs in der operativen Medizin. *Anaesthesist* 1995; 44: 191-218
16. Trobisch H: In: Schleinzer W, Singbartl G (eds): Fremdblutsparende Maßnahmen in der operativen Medizin. Basel, Karger, 1993
17. Kytola L, Nuutinen L, Myllylä G: Transfusion policies in coronary artery bypass: a nationwide survey in Finland. *Acta Anesthesiol Scand* 1998; 42: 178-83
18. Shore-Lesserson L, Manspeizer H, De Perio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin M: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-9
19. Ereth MH, Nuttall GA, Klindworth JT, MacVeigh I, Santrach PJ, Orszulak TA, Harmsen WS, Oliver WCJ: Does the platelet-activated clotting test (Hemo-STATUS) predict blood loss and platelet dysfunction associated with cardiopulmonary bypass? *Anesth Analg* 1997; 85: 259-64
20. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD: Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987; 3: 25-30
21. Dorman BH, Spinale FG, Bailey MK, Kratz JM, Roy RC: Identification of patients at risk for excessive blood loss during coronary artery bypass surgery: thromboelastography versus coagulation screen. *Anesth Analg* 1993; 76: 694-700
22. Wang J, Lin C, Hung W, O'Connor M, Thisted R, Lee B, Karp R, Yang M: Thromboelastogram fails to predict postoperative hemorrhage in cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 435-39
23. Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD: Comparison of viscoelastic measures of coagulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1989; 69: 69-75
24. Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 1948; 16: 577-83
25. Traverso CI, Caprini JA, Arcelus JI: The normal thromboelastogram and its interpretation. *Sem Thromb Hemost* 1995; 21 Suppl 4: 7-13
26. Franz RC, Coetzee WJC: The thrombelastographic diagnosis of hemostatic defects. *Surg Annu* 1981; 13: 75-107
27. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA: Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost* 1981; 46: 752-6
28. Traverso C, Arcelus J, Gómez E, Luna J, García J: Prospective assessment of the risk of deep vein thrombosis in elective abdominal surgery. Predictive role of thromboelastography. *Thromb Haemorrh Disord* 1993; 7: 9-15
29. Essell JH, Martin TJ, Salinas J, Thompson JM, Smith VC: Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 410-5

30. Yamakage M, Tsujiguchi N, Kohro S, Tsuchida H, Namiki A: The usefulness of celite-activated thromboelastography for evaluation of fibrinolysis. *Can J Anaesth* 1998; 45: 993-6
31. 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: 144-9
32. Kang Y, Martin D, J M, Lewis J, Bontempo F, Shaw B, Starzl T, Winter P: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastigraphic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-97
33. Sharma S, Phillip J, Whitten C, Padakandla U, Landers D: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999; 90: 385-90
34. Spiess B, Gillies B, 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: 168-73
35. Kaufmann C, Dwyer K, Crews J, Dols S, Trask A: Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997; 42: 716-20
36. 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
37. Whitten C, Greilich P: Thromboelastography Past, Present and Future. *Anesthesiology* 2000; 92: 1223-5
38. Nobis Labordiagnostica GmbH: Benutzerinformation für das roTEG, Vollblutgerinnungsanalyse/Thrombelastographie.
39. Merville C, Charlet P, Zerr C: [The use of the Haemolite Cell Saver in cardiovascular surgery]. *Cah Anesthesiol* 1990; 38: 537-40
40. Williamson KR, Taswell HF: Intraoperative blood salvage: a review. *Transfusion* 1991; 31: 662-75
41. Dzik W, Sherburne B: Intraoperative blood salvage: medical controversies. *Trans Med Rev* 1990; 4: 208-235
42. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O: Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 58-62
43. Lee J, Ikeda S, Johnston M: Efficacy of intraoperative blood salvage during coronary artery bypass grafting. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45: 395-400
44. Ikeda S, Johnston MF, Yagi K, Gillespie KN, Schweiss JF, Homan SM: Intraoperative autologous blood salvage with cardiac surgery: an analysis of five years' experience in more than 3,000 patients. *J Clin Anesth* 1992; 4: 359-66
45. Inada E: Blood coagulation and autologous blood transfusion in cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 393-406

46. Valbonesi M, Carlier P, Florio G, Morelli F, Ruzzenenti MR: Intraoperative blood salvage (IOBS) in cardiac and vascular surgery. *Int J Art Org* 1995; 18: 130-5
47. Spain DA, Miller FB, Bergamini TM, Montgomery RC, Richardson JD: Quality assessment of intraoperative blood salvage and autotransfusion. *Am Surg* 1997; 63: 1059-63; discussion 1063-4
48. Whitten CW, Allison PM, Latson TW, Ivy R, Burkhardt D, Gulden RH, Cochran RP: Evaluation of laboratory coagulation and lytic parameters resulting from autologous whole blood transfusion during primary aortocoronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth* 1996; 8: 229-35
49. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC: The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37: 618-23
50. Ekbäck G, Schött U, Axelsson K, Carlberg M: Perioperative autotransfusion and functional coagulation analysis in total hip replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 390-5
51. Frumento R, Hirsh A, Parides M, Bennett-Guerrero E: Differences in arterial and venous thromboelastography parameters: potential roles of shear stress and oxygen content. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 551-554
52. Belleville J, Paul J, Ollat G, Broyer P: Déficiés de la coagulation et conséquences hémorragiques après chirurgie cardiaque avec C.E.C. *Ann Anesthesiol Fr* 1977; 18: 51-61
53. Bick RL: Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Sem Thromb Hemost* 1985; 11: 249-80
54. Edmunds LH: Blood-surface interactions during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 1993; 8: 404-10
55. Moriau M, Masure R, Hurllet A, Debeys C, Chalant C, Ponlot R, Jaumain P, Servaye-Kestens Y, Ravaux A, Louis A, Goenen M: Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. Importance of the platelet function and the heparin neutralization. *Vox Sang* 1977; 32: 41-51
56. Kalter R, Saul C, Wetstein L, Soriano C, Reiss R: Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 427-35
57. Boisclair M, Lane D, Philippou H, Esnaouf M, Sheikh S, Hunt B, Smith K: Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350-7
58. Khuri S, Valeri C, Loscalzo J, Weinstein M, Birjinuk V, Healey N, MacGregor H, Doursounian M, Zolkewitz M: Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1008-14
59. Burns ER, Billett HH, Frater RW, Sisto DA: The preoperative bleeding time as a predictor of postoperative hemorrhage after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 310-2
60. Mattix H, Singh AK: Is the bleeding time predictive of bleeding prior to a percutaneous renal biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 715-8.

61. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplett DA, Brandt JT: The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133: 134-9
62. 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: 51-7
63. Grossmann R, Babin-Ebell J, Misoph M, Schwender S, Neukam K, Hickethier T, Eiert O, Keller F: Changes in coagulation and fibrinolytic parameters caused by extracorporeal circulation. *Heart Vessels* 1996; 11: 310-7
64. Schricker KT, Neupert R, Mühe E: Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf das Gerinnungsverhalten des Blutes. *Med Welt* 1976; 27: 2232-9
65. Mahla E, Lang T, Vicenzi MN, Werkgartner G, Maier R, Probst C, Metzler H: Thromboelastography for monitoring prolonged hypercoagulability after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 572-7.
66. Horáček M, Cvachovec K: The effects of cardiopulmonary bypass with hollow fiber membrane oxygenator on clotting measured by thromboelastography. *Physiol Res* 2002; 51: 145-150
67. Boldt J, Haisch G, Kumle B, Brosch C, Lehmann A, Werling C: Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? *Intensive Care Med* 2002; 28: 466-471
68. Williams G, Bratton S, Riley E, Ramamoorthy C: Coagulation Tests During Cardiopulmonary Bypass Correlate With Blood Loss in Children Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13: 398 - 404
69. Valbonesi M, Ferrari M, Zia S, Fella, Malfanti L, Lamparelli E: Intraoperative blood salvage: a new trend in blood transfusion medicine. *Int J Art Org* 1990; 13: 3-10
70. Walpoth BH, Volken U, Pfäffli T, Mühlemann W, Jutzi H, Nydegger U, Althaus U: Quantitative und qualitative Analyse verschiedener Blutsparmassnahmen in der Herzchirurgie. *Schweiz Med Wochenschr. J Suisse Med* 1990; 120: 817-22
71. Bengtsson A, Bengtson JP, Avall A, Tylman M, Wilén G: Autologous blood transfusion: preoperative blood collection and blood salvage techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1041-56
72. Ti LK, Cheong KF, Chen FG: Prediction of excessive bleeding after coronary artery bypass surgery: the influence of timing and heparinase on thromboelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 545-550
73. Royston D, von Kier S: Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86: 575-8

74. Cherng YG, Chao A, Shih RL, Lin CS, Chan WH, Huang CH, Tsai SK: Preoperative evaluation and postoperative prediction of hemostatic function with thromboelastography in patients undergoing redo cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Sin* 1998; 36: 179-86
75. Nuttall G, Oliver W, Ereth M, Santrach P: Coagulation tests predict bleeding after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 815-823
76. Suchman AL, Mushlin AI: How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *Jama* 1986; 256: 750-3
77. Miller B, Mochizuki T, Levy J, Baily J, Tosone S, Tam V, Kanter K: Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997; 85: 1196 - 202
78. Liu G, McNicol P, McCall P, Bellomo R, Connellan J, McInnes F, Przybylowski G, Bowkett J, Choo F, Thurlow P: Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intens Care* 2000; 28: 420 - 26
79. Gravlee GP, Arora S, Lavender SW, Mills SA, Hudspeth AS, Cordell AR, James RL, Brockschmidt JK, Stuart JJ: Predictive value of blood clotting tests in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 216-21
80. Miller B, Tososne S, Tam V: Hematologic and Economic Impact of Aprotinin in Reoperative Pediatric Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 535 - 41
81. Hardy J, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M: The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: a retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 1991; 38: 511-7
82. Marengo-Rowe AJ, Lambert CJ, Leveson JE, Thiele JP, Geisler GF, Adam M, Mitchel BFJ: The evaluation of hemorrhage in cardiac patients who have undergone extracorporeal circulation. *Transfusion* 1979; 19: 426-33
83. Kaspar M, Ramsay M, Nguyen A, Cogswell M, Hurst G, Ramsay K: Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthopedic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997; 85: 281 - 5
84. Vorweg M, Calatzis A, Schindler A, Doehn M: Management of coagulation in multiple trauma patients using a new monitoring method. *Hemost Thromb* 1999; Sup 2538
85. Lee BK, Taha S, Trainor F, Kavner D, McCann W: Monitoring heparin therapy with thromboelastography and activated partial thromboplastin time. *World J Surg* 1980; 4: 323-330
86. Murray DJ, Brosnahan WJ, Pennell B, Kapalanski D, Weiler JM, Olson J: Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 24-8

Lebenslauf

Name, Vorname: **Fritzsche, Florian**
Eltern: Dr. Reinhard Fritzsche (Gynäkologe) und Ulla Fritzsche-Dannenbaum (MTA)
Adresse: Am Schlossgarten 13
48149 Münster, Deutschland
Geburtsdatum/-ort: 22.01.1977, Münster

Schule

1983 - 1987 Theresien-Grundschule, Münster
1987 - 1996 Gymnasium Paulinum, Münster
1996 Abitur

1996 - 1997 Zivildienst in der Raphaels-Klinik, Münster

Studium

1997 - 2002 Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität
2002 - 2003 Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
1999 Physikum
2000 Erstes Staatsexamen
2002 Zweites Staatsexamen
2003 Drittes Staatsexamen

Famulaturen/Tertiale

1999 Innere Medizin (4 Wochen, Raphaels-Klinik, Münster)
1999 Gynäkologie (4 Wochen, Raphaels-Klinik, Münster)
1999 Herz/Thorax/Gefäß Chirurgie (2 Wochen, WWU, Münster)
2000 Hämatologie/Onkologie (2 Wochen, Charité, Berlin)
2000 Hals/Nasen/Ohren (2 Wochen, Carl-Gustav-Carus Universität, Dresden)
2000 Gynäkologie (4 Wochen, Praxisfamulatur, Münster)
2001 Psychiatrie (2 Wochen, KKH Garmisch-Partenkirchen)
2001 Humangenetik (5 Wochen, Charité, Berlin)
2001 Reproduktionsmedizin (2 Wochen, Fertility Center Hamburg)
2002 Innere Medizin (8 Wochen, HUP, Philadelphia)
2002 Innere Medizin (8 Wochen, KEH-Krankenhaus, Berlin)
2002 Gynäkologie (17 Wochen, Universitätsfrauenklinik, Basel)
2003 Chirurgie (12 Wochen, DRK-Kliniken Westend, Berlin)

Zusatzausbildungen

1999 – 2001 Medical English Kurse (Unicert / TOEFL 2001) an der WWU, Münster
2000 – 2001 Krankenschwesternunterricht am Clemens-Hospital, Münster
1999 – 2000 Betriebswirtschaftliches Fernstudium: Dipl.-Gesundheitsökonom (BI)
(Betriebswirtschaftsinstitut Dr. Braunschweig, Chur, Schweiz)
2000 – 2001 Spanisch – Kurse (Unicert) an der WWU, Münster
2000 - >>> Akupunkturkurse bei der Deutschen Ärztegesellschaft für Akupunktur

Danksagung

Für ihre Unterstützung und ihr geduldiges Verständnis in der Begleitung meines Studiums und dieser Doktorarbeit gilt mein herzlicher Dank:

Meinen Eltern Ulla und Reiner, meinem Bruder Marius, Falko vom Natru-
per Holz, meiner Freundin Caterina Schröder und meinen Freunden Sven
Kerr, Hendrik Kläver, Christoph Mönninghoff und Mustafa Saidi.

Ich danke Dr. med. Stefan Wirtz und meinem Doktorvater Prof. Dr. med.
Michael Booke für die sehr gute Betreuung und Hilfestellung zu allen Zei-
ten dieser Arbeit.

Anhang

Medizinische Geräte und Materialien

- roTEG® Vollblut-Thrombelastograph mit IBM-Laptop, HP-Tintenstrahldrucker und Automatikmikropipette (Dynabyte Medical, Vertrieb: Nobis Labordiagnostika GmbH)
- Nobis Nobis roTEG® Einmalküvetten inklusive Stempel
- Nobis Nobiclot-Reagenzien für den Thrombelastographen:
 1. Nobiclot StartTEG: Startreagenz, 0,2 mol/l CaCl₂-Lsg.
 2. Nobiclot InTEG: Aktivator des intrinsischen Systems, Partielles Thromboplastin-Phospholipid, Ellagsäure, Proteine, 4g/dl Phenol, 13,4 g/l Zwitterionischer Puffer.
 3. Nobiclot ExTEG: Aktivator des extrinsischen Systems, Thromboplastin, 0,012 mol/l CaCl₂, 13,4 g/l Zwitterionischer Puffer.
 4. Nobiclot ApTEG: Aprotinin-Lsg. entsprechend 10.000 Kalikrein-Inhibitor Einheiten.
 5. Nobiclot HepTEG: Heparinase 2 U/ml.
- Cell Saver® 5 (Haemonetics) Blutwaschsystem ArtikelNr. 85148-01
- Herz-Lungen-Maschine: HL-20 mit Rollerpumpe oder Rota-Flow Zentrifugalpumpe (Jostra) mit Membranoxygenatoren Spiral Gold (Baxter) oder Monolyt (Sorin).
- ACT-Messgerät: ACT II Automated coagulation timer (Medtronic GmbH).
- Blutentnahmespritzen: S-Monovette 3 ml 9NC mit 0,3 ml Citratlsg. (Sarstedt).

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1: Funktionsprinzip der Thrombelastographie.....	4
Abbildung 2: Das Thrombelastogramm.....	4
Abbildung 3: Schemadarstellung der Gerinnungssituation.....	5
Abbildung 4: Das roTEG [®] -System.....	8
Abbildung 5: Das Abtastverfahren des roTEG [®]	9
Abbildung 6: Darstellung des Operationsverlaufes.....	16
Abbildung 7: Balkendiagramm zur Darstellung der einzelnen Operationsarten.....	21
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der CT im InTEG.....	26
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der CFT im InTEG.....	26
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der MCF im InTEG.....	27
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der CT im HepTEG.....	27
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der CFT im HepTEG.....	28
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der MCF im HepTEG.....	28
Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf der CT im ExTEG.....	29
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der CFT im ExTEG.....	29
Abbildung 16: Zeitlicher Verlauf der MCF im ExTEG.....	30
Abbildung 17: Zeitlicher Verlauf der CT im ApTEG.....	30
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der CFT im ApTEG.....	31
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der MCF im ApTEG.....	31
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Thrombozytenkonzentration.....	32
Abbildung 21: Zeitlicher Verlauf der Erythrozytenzahl.....	33
Abbildung 22: Boxplotdiagramm zum Blutverlust.....	34
Abbildung 23: Korrelationen der verschiedenen Tests.....	38
Abbildung 24: Korrelationen der Parameter in einem Test.....	39
Abbildung 25: Regressionsgraden zum Blutverlust mit dem MCF ExTEG.....	46

Tabellen

Tabelle 1: Unterschiedsmessung am Beispiel der MCF des ExTEG.....	23
Tabelle 2: Analysedaten des postoperativ verstorbenen Patienten.....	35
Tabelle 3: Analysedaten des Patienten mit dem höchsten postoperativen Blutverlust.....	37
Tabelle 4: Korrelationen von InTEG und HepTEG.....	37
Tabelle 5: Korrelationen von ExTEG und ApTEG.....	38
Tabelle 6: Korrelation MCF/Thrombozytenzahl.....	40
Tabelle 7: Korrelation Quick/Gerinnsfestigkeit.....	40
Tabelle 8: Korrelation PTT/CT.....	40
Tabelle 9: Gesamtkorrelationen mit dem postoperativen Blutverlust.....	42-45
Tabelle 10: Unterschiede von MCF – Werten in Messzeitpunkt eins.....	46
Tabelle 11: Unterschiede von CFT – Werten in Messzeitpunkt eins	46

Firmenverzeichnis

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstrasse 3-4
D-85716 München-Unterschleißheim
Tel.: 0049/89/31701

Haemonetics Deutschland GmbH
Rohrauerstrasse 72
D-81477 München
Tel.: 0049/89/7858070

Jostra AG
Hechingerstrasse 38
D-72145 Hirrlingen
Tel.: 0049/7478/9210

Medtronic GmbH
Am Seestern 3
D-40547 Düsseldorf
Tel.: 0049/211/52930

Nobis Labordiagnostika GmbH
Elsässerstrasse 18
D-79346 Endingen
Tel.: 0049/7642/90550

Sarstedt AG & Co
Postfach 12 20
D-51588 Nümbrecht
Tel.: 0049/2293/30