

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Vergleich von Point-of-Care (POC)
Gerinnungsmessverfahren in der Kinderkardiochirurgie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Schenk, Sebastian

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Nowak-Machen

2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Sieverding

Tag der Disputation: 18.09.2020

Für meine Eltern und Angelika

in memoriam Dietmar Schenk

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Die Blutgerinnung	6
1.1.2 Gerinnungsfaktoren	6
1.1.3 Primäre Hämostase (zelluläre Hämostase)	7
1.1.4 Sekundäre Hämostase (plasmatische Hämostase).....	9
1.2 Gerinnungsdiagnostik im Labor.....	14
1.2.1 Prothrombinzeit – Quick	14
1.2.2 Partielle Thromboplastinzeit – PTT.....	14
1.2.3 Activated Clotting Time (ACT) – Aktivierte Gerinnungszeit	14
1.2.4 Fibrinogen.....	15
1.2.5 Faktor XIII – Fibrinstabilisierender Faktor	15
1.2.6 Antithrombin III – AT-III.....	15
1.2.7 Thrombozytenzahl	15
1.3 Point of Care Gerinnungstests (POCT).....	16
1.3.1 Thrombelastographie und Thrombelastometrie	17
1.4 Fragestellung.....	18
2. Patienten und Methoden	19
2.1 Zulassung	19
2.2 Studiendesign und Patientenpopulation	19
2.3 Parameter aus dem Zentrallabor des UKT und POC Geräte	20
2.3.1 Laborparameter – Geräte und Reagenzien	20
2.3.2 Point-of-Care Geräte	24
2.3.3 Heparin	36
2.3.4 Protamin	36
2.4 Gerinnungsmanagement.....	37
2.4.1 Gerinnungsanalyse.....	37
2.4.2 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung	38
2.5 Statistische Analyse	39
2.5.1 Software.....	39
2.5.2 Statistische Auswertungen und Angaben	39
3. Ergebnisse	41
3.1 Studienpopulation – Datenerfassung	41
3.2 Demographische Daten.....	41
3.3 Kardiopulmonaler Bypass.....	43
3.4 Laborergebnisse vor und nach CPB.....	43
3.5 TEG®6s Messungen	45
3.6 ROTEM®delta Messungen.....	46
3.7 Restheparinwirkung.....	47
3.7.1 Heparin-Protamin-Titration mittels HMS Plus	47
3.7.2 Restheparinwirkung – Ergebnisse der PTT Messungen	47

3.7.3 Restheparinwirkung – Ergebnisse der ACT (HMS Plus) Bestimmungen	48
3.7.4 Vergleich ACT (HMS Plus) und TEG-ACT	49
3.7.5 Restheparinwirkung – Ergebnisse der TEG®6s Messungen	49
3.7.6 Subgruppe mit TEG®6s und ROTEM®delta Messung.....	53
3.8 Ergebnisse der Fibrinogenmessungen.....	59
4. Diskussion	63
4.1 Restheparinwirkung	64
4.1.1 PTT Messungen	64
4.1.2 ACT Messungen	65
4.1.3 ACT (HMS Plus) im Vergleich zu TEG-ACT (TEG®6s).....	66
4.1.4 TEG®6s Messungen	66
4.1.5 TEG®6s im Vergleich zu ROTEM®delta	68
4.2 Fibrinogenmessungen	69
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	70
5. Zusammenfassung	72
6. Literaturverzeichnis	73
6.1 Abbildungsverzeichnis	79
6.1.1 Bildrechte/Lizenzen	80
6.2 Tabellenverzeichnis	81
7. Erklärung zum Eigenanteil	82
8. Veröffentlichungen	83
9. Danksagung	84

Abkürzungsverzeichnis

ACT	–	Activated Clotting Time
ADP	–	Adenosindiphosphat
APC	–	Aktiviertes Protein C
ASD	–	Atriumseptumdefekt
AT-III	–	Antithrombin - III
AVSD	–	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BTS	–	Blalock - Taussig-Shunt
CFF	–	Citrat Funktionales Fibrinogen
CFT	–	Clot Formation Time
CK	–	Citrat Kaolin
CKH	–	Citrat Kaolin Heparinase
cm	–	Zentimeter
CPB	–	Kardiopulmonaler Bypass
CRT	–	Citrat Rapid TEG
CT	–	Clotting Time
d	–	Tage
dl	–	Deziliter
ECMO	–	extracorporeal membrane oxygenation
EDTA	–	Ethylendiamintetraacetat
FLEV	–	Fibrinogenlevel
GP	–	Glykoprotein
HLM	–	Herz-Lungen-Maschine
HMS	–	Hämostase-Management-System
HPT	–	Heparin Protamin Titration
HR-ACT	–	High Range-Activated Clotting Time
ICCA	–	IntelliSpace Critical Care and Anesthesia
I.E.	–	Internationale Einheiten
i.s.h.med®	–	Krankenhausinformationssystem am UKT
IQA	–	Interquartilsabstand
K	–	Kinetics

LJ	–	Lebensjahr
LY	–	Lyseindex
LOA	–	Limit of agreement
LWMH	–	low weight molecular heparin
MA	–	Maximale Amplitude
MCF	–	Maximum Clot Firmness
min	–	Minuten
ml	–	Milliliter
NO	–	Stickstoffoxid
PF3	–	Plättchenfaktor 3
POC(T)	–	Point of Care (Test)
PPQ	–	Prä- zu postoperativer Quotient
PTA	–	Plasmathromboplastin Antecedent
PTT	–	Partielle Thromboplastinzeit
R	–	Reaction Time
ROTEM	–	Rotationsthrombelastometrie
STS	–	Society of Thoracic Surgeons
TEG	–	Thrombelastographie
TF	–	Tissue Factor
TFPI	–	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGA	–	Transposition der großen Arterien
TKR	–	Trikuspidalklappenrekonstruktion
tPA	–	Tissue Plasminogen Aktivator
TXA ₂	–	Thromboxan-A ₂
UKT	–	Universitätsklinikum Tübingen
uPA	–	Urokinase Plasminogen Aktivator
VSD	–	Ventrikelseptumdefekt
vWF	–	von Willebrand Faktor
µl	–	Mikroliter
ZVK	–	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Die Blutgerinnung

Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein sich selbst verstärkender, vielstufiger Prozess. Eine fein regulierte Abfolge von Aktivierungen von Gerinnungsfaktoren führt am Ende zur Bildung des wasserunlöslichen Fibrins, welches im Zusammenspiel mit der Gefäßwand und zellulären Blutbestandteilen, insbesondere Thrombozyten, einen Thrombus bildet, der die Blutung zum Stillstand bringen soll. So wird ein Blutverlust verhindert oder minimiert. Gegenregulationen und negative Feedbackloops führen beim Gesunden zu einer lokal begrenzten Aktivierung der Gerinnung und verhindern eine überschießende Reaktion des Gerinnungssystems.

Das Fibrinolyse-System sorgt für eine Auflösung überschüssiger Thromben.

Klassisch wird die Gerinnung in eine primäre, zelluläre Gerinnung und eine sekundäre, plasmatische Gerinnung eingeteilt. Physiologischerweise laufen jedoch sämtliche Prozesse parallel ab.

1.1.2 Gerinnungsfaktoren

Es gibt 13 Gerinnungsfaktoren (=Plasmaproteine), welche in der Reihenfolge ihrer Entdeckung nummeriert wurden. Diese Faktoren zirkulieren größtenteils in ihrer inaktiven Form im Blut. Die aktivierte Form eines Gerinnungsfaktors wird durch den Buchstaben „a“ gekennzeichnet, z.B.: Faktor Xa.

Tabelle 1: Übersicht der Gerinnungsfaktoren [1]

Faktor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Tissue Factor (Gewebsthromboplastin)
IV	Ca ⁺⁺ (ionisiertes Calcium)

V	Proakzelerin im Blut
VI	= Va
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiler Faktor A
IX	Antihämophiler Faktor B
X	Stuart-Prower Faktor
XI	Plasmathromboplastin Antecedent (PTA)
XII	Hagemann-Faktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor

1.1.3 Primäre Hämostase (zelluläre Hämostase)

1.1.3.1 Vaskuläre Hämostase

Wird ein Blutgefäß verletzt, werden in einer ersten Phase zwei Mechanismen in Gang gesetzt. Dies sind einerseits die Vasokonstriktion und andererseits die Aktivierung von Thrombozyten (Blutplättchen).

Die Wände der Blutgefäße besitzen glatte Muskelzellen, um sich, u.a. im Falle einer Verletzung, zusammenziehen zu können. Diese Muskelzellschicht (Tunica media) ist in den arteriellen Gefäßen, im Gegensatz zu venösen Gefäßen, stark ausgeprägt.

Im Normalzustand zirkulieren die Thrombozyten im Blut, ohne an die Gefäßwand zu adhären. Vom Gefäßendothel sezerniertes Prostaglandin I und Stickstoffmonoxid (NO) verhindern eine Adhäsion der Thrombozyten sowie eine Vasokonstriktion.

Im Falle einer Verletzung kommt es zur reaktiven Vasokonstriktion sowie zur Ausschüttung thrombozytenaktiverer Mediatoren.

Die Vasokonstriktion bewirkt eine Verlangsamung oder Stopp des Blutflusses und damit eine Reduktion der Durchblutung des verletzten Areals [1, 2]

1.1.3.2 Thrombozytenadhäsion

Im Falle einer Gefäßverletzung geraten die Thrombozyten in Kontakt mit der subendothelialen Matrix, vor allem Kollagen.

Der im Blut zirkulierende von-Willebrand-Faktor (vWF) bindet zum einen an das nun freiliegende Kollagen und zum anderen über den (thrombozytären) Gp-Ib/IX-Rezeptor an Thrombozyten. Des Weiteren binden Thrombozyten über ihren GP-Ia/IIa Rezeptor direkt an das Kollagen [1, 3].

Letztlich führt die Adhäsion dazu, dass der Endothelschaden mit Thrombozyten bedeckt wird.

1.1.3.3 Thrombozytenaktivierung

Thrombozyten besitzen eine Vielzahl unterschiedlicher Granula, welche vasokonstriktische sowie aggregatorische Stoffe enthalten. Dies sind unter anderem Adenosindiphosphat (ADP), Ca^{++} , Serotonin, Fibrinogen, Faktor V und VIII, vWF, Fibronectin und Wachstumsfaktoren.

Durch die in 1.1.3.2 genannte Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert und entleeren ihre Granula. Das ausgeschüttete ADP bindet an weitere Thrombozyten, aktiviert diese und führt zu einer Konformationsänderung („shape change“). Die Thrombozyten bilden sogenannte Pseudopodien, um ihre Oberfläche zu vergrößern und sich ineinander zu verhaken. Des Weiteren wird die Cyclooxygenase-I stimuliert, welche ihrerseits zu einer gesteigerten Produktion vom Thromboxan- A_2 (TXA $_2$) führt.

TXA $_2$ führt zur Aktivierung weiterer Thrombozyten, Vasokonstriktion sowie zur Ausschüttung zusätzlicher Mediatoren aus Thrombozyten und glatten Muskelzellen [1, 2]

1.1.3.4 Thrombozytenadhäsion

Neben der Ausbildung von Pseudopodien exponieren die aktivierten Thrombozyten den GP-IIb/IIIa Rezeptor auf ihrer Oberfläche. GP-IIb/IIIa kann Fibrinogen binden und führt so zur Vernetzung der Thrombozyten untereinander. Die Adhäsion an das Endothel wird ebenfalls durch GP-IIb/IIIa verstärkt, da er an subendotheliales Fibronektin binden kann [3].

Das Endprodukt dieser Fülle an Reaktionen ist ein aus Thrombozyten und Fibrinogen bestehender sogenannter „weißer Thrombus“ [1, 2]

1.1.4 Sekundäre Hämostase (plasmatische Hämostase)

Neben der primären, zellulären Blutgerinnung sind die im Blut zirkulierenden, in Tabelle 1 genannten, Gerinnungsfaktoren maßgeblich an der Gerinnung beteiligt.

Unterschieden wird bei dieser plasmatischen Gerinnung in einen extrinsischen (exogenen) und einen intrinsischen (endogenen) Weg der Gerinnungsaktivierung, welche beide eine bestimmte Abfolge von Aktivierungen von Gerinnungsfaktoren beinhalten. Beide Wege münden in einer gemeinsamen Endstrecke, an deren Ende die Bildung von Thrombin (Faktor IIa) und damit die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, steht.

Durch die Bindung weiterer, auch zellulärer Bestandteile des Blutes im Fibrinnetz, u.a. Erythrozyten, entsteht am Ende ein sogenannter „roter Thrombus“ [1, 2].

1.1.4.1 Extrinsischer Weg

Der extrinsische Weg der Gerinnung ist kurz und beinhaltet die Aktivierung von Faktor VII in Faktor VIIa durch Faktor III (Gewealthromboplastin). Dies geschieht in der Regel durch eine Verletzung, welche dazu führt, dass Bindegewebe (z.B. Fibroblasten, glatte Muskelzellen) freigelegt wird.

Faktor III, Faktor VIIa, Ca^{++} sowie Phospholipide bilden einen Komplex (exogene Tenase), welcher seinerseits den Faktor X in Faktor Xa umwandelt und damit die gemeinsame Endstrecke in Gang bringt [3].

1.1.4.2 Intrinsischer Weg

Der intrinsische, oder endogene, Weg der Gerinnung beginnt mit Faktor XII, welcher durch Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen (z.B. Kollagen) aktiviert wird. Faktor XII kann auch durch andere Oberflächen wie beispielsweise Glas (Blutröhrchen) oder Kunststoffschläuche der Herz-Lungen-Maschine (CPB) und Katheter (ZVK) aktiviert werden.

Faktor XIIa aktiviert nun Faktor XI und dieser Faktor IX. Des Weiteren wird Faktor VIII durch Thrombin (Faktor IIa) aktiviert.

Faktor IXa und Faktor VIIIa, Phospholipide und Ca^{++} bilden einen Komplex (endogene Tenase), welcher Faktor X in Faktor Xa umwandelt und wiederum die gemeinsame Endstrecke in Gang bringt [3].

1.1.4.3 Gemeinsame Endstrecke

Wie bereits erwähnt, enden sowohl die intrinsische Gerinnung als auch die extrinsische Gerinnung in einer gemeinsamen Endstrecke.

Faktor X wird durch die endogene und exogene Tenase (Ten = engl. Zehn) aktiviert. Es erfolgt nun die Zusammenlagerung von Phospholipiden, Ca^{++} , Faktor Xa und Faktor Va zum Prothrombinasekomplex. Der Prothrombinasekomplex spaltet Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Thrombin spaltet einerseits Fibrinogen in Fibrinmonomere, welchen einen lockeren Fibrinthrombus bilden, andererseits wird Faktor XIII aktiviert, welcher zur Quervernetzung der Fibrinmoleküle und damit zur Stabilität des entstehenden Fibrinthrombus führt. Thrombin aktiviert zusätzlich die Faktoren V, VIII und XI, was zu einer positiven Rückkopplung führt und die Gerinnung verstärkt [2].

1.1.4.4 Hemmung der Gerinnung / Fibrinolyse

Die physiologische Hemmung der Gerinnung beruht auf einem antithrombogenen Gefäßendothel sowie auf einige im Blut zirkulierende Faktoren, welche die Gerinnung bremsen, um eine systemische Gerinnungsaktivierung zu verhindern.

Der wichtigste Gerinnungsinhibitor des Menschen ist Antithrombin-III (AT-III). AT-III bildet Komplexe mit Thrombin und deaktiviert dieses. Außerdem werden die Faktoren IXa, XIa sowie XIIa deaktiviert.

In Anwesenheit von Heparin wird die Geschwindigkeit der Deaktivierung der Faktoren durch AT-III um das Tausendfache erhöht. Heparin wird vom Körper selbst produziert, wird aber auch in der Medizin häufig zur Gerinnungshemmung benutzt.

Weitere Faktoren der Gerinnungshemmung sind Protein C und Protein S, zwei Vitamin-K-abhängige-Proteine.

An Thrombomodulin gebundenes Thrombin aktiviert Protein C (aktiviertes Protein C = APC). APC und Protein S bilden einen Komplex und deaktivieren die Faktoren Va und VIIIa. Protein S ist also Co-Faktor von Protein C [4].

Des Weiteren ist Protein S Co-Faktor des Tissue Factor Pathway Inhibitors (TFPI). TFPI ist ebenfalls ein Plasmaprotein, welches die Fähigkeit hat, sowohl Faktor Xa als auch Faktor VIIa zu deaktivieren. Die Aktivität von TFPI kann, ähnlich zu AT-III, durch die Anwesenheit von Heparin beschleunigt werden, jedoch nur um den Faktor 40 [5].

Das Fibrinolysesystem dient dazu, überschüssiges oder nicht mehr benötigtes Fibrin abzubauen. Der Abbau wird durch Plasmin bewerkstelligt, welches in seiner inaktiven Form Plasminogen im Blut zirkuliert. Die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin erfolgt physiologisch durch die beiden Aktivatoren Urokinase oder uPA (Urokinase Plasminogen Aktivator) und gewebespezifischer Aktivator oder tPA (Tissue Plasminogen Aktivator).

Plasmin spaltet letztlich proteolytisch Fibrin in lösliche Produkte.

Künstliche Plasminogenaktivatoren wie die Streptokinase werden dazu genutzt, um Thromben medikamentös aufzulösen, beispielsweise im Falle einer Lungenarterienembolie oder eines Myokardinfarktes [2].

exogene Aktivierung

endogene Aktivierung

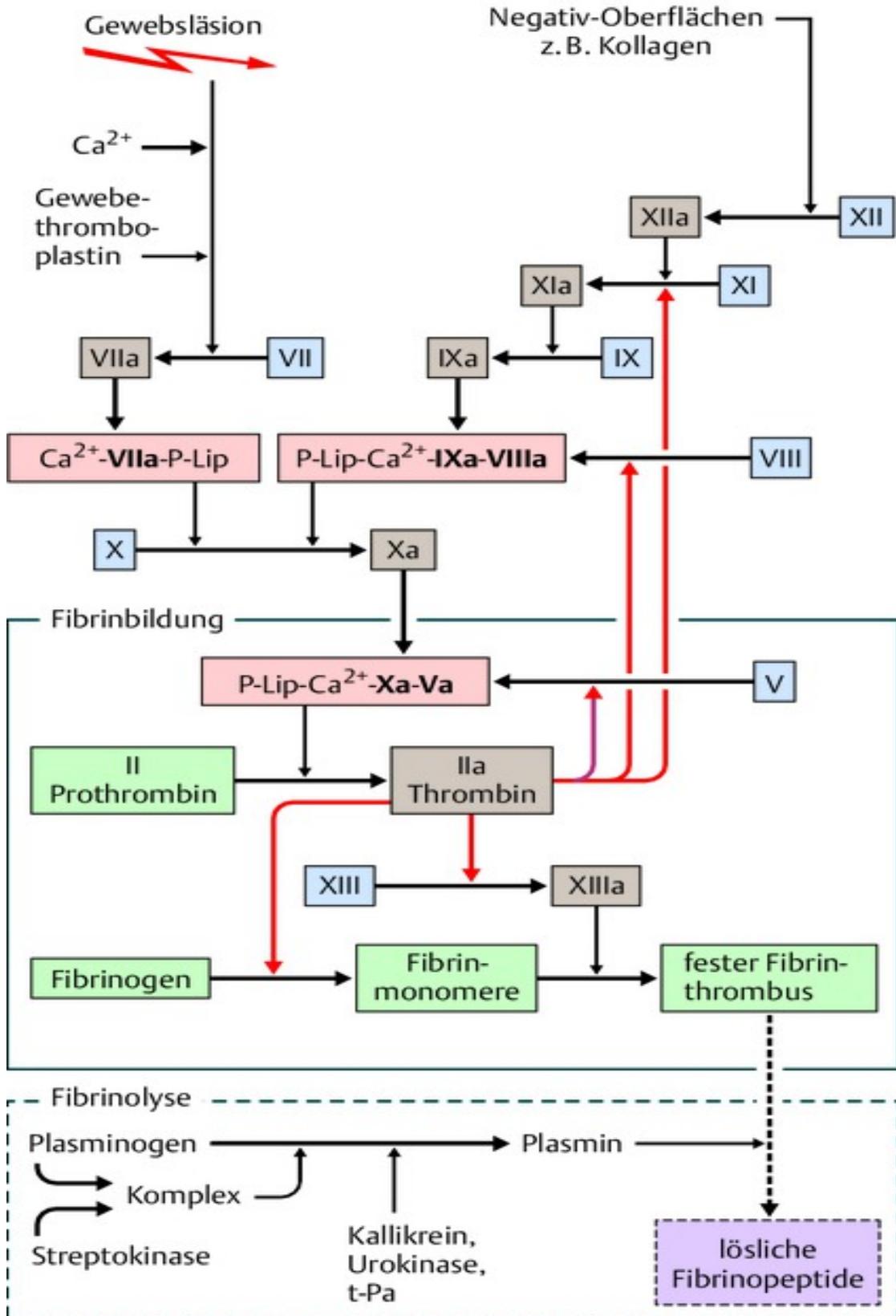


Abbildung 1: Gerinnungskaskade [2]

1.2 Gerinnungsdiagnostik im Labor

1.2.1 Prothrombinzeit – Quick

Der Quick-Wert (=Prothrombinzeit) lässt eine Aussage über den extrinsischen Gerinnungsweg zu. Es werden die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X abgebildet. Außerdem kann ein Fibrinogenmangel sowie eine Dysfibrinogenämie detektiert werden.

Gemessen wird der Quick-Wert, indem dem, durch Citrat ungerinnbaren, Patientenplasma Tissue-Factor (TF), Plättchenfaktor 3 (PF3) sowie Calciumionen als Gerinnungsaktivatoren zugegeben werden. Es wird dann die Zeit gemessen bis sich die ersten Fibrinfäden bilden.

Der Quick wird in Sekunden gemessen, der Quick-Wert jedoch in Prozent angegeben. Dies rührt daher, dass die Gerinnungszeit in Relation zu verdünnten Normplasmaproben gesetzt wird. Ein Quick von 20s entspricht dabei etwa 100%. Da viele unterschiedliche Reagenzien zur Gerinnungsaktivierung auf dem Markt sind, können Quick-Werte nicht ohne Weiteres verglichen werden [1].

1.2.2 Partielle Thromboplastinzeit – PTT

Die PTT spiegelt den intrinsischen Gerinnungsweg wider. Dieser Test erfasst die Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II und I.

Die Gerinnung wird ebenfalls in Citratplasma gestartet. Häufig werden Kaolin, PF3 und Calciumionen zur Gerinnungsaktivierung verwendet. Die PTT wird in Sekunden gemessen [1, 2]

1.2.3 Activated Clotting Time (ACT) – Aktivierte Gerinnungszeit

Bei der ACT wird nach Zugabe von Kaolin zu einer Vollblutprobe die Zeit gemessen bis sich Fibrinfäden bilden. Zur Messung stehen unterschiedliche Geräte zur Verfügung, welche auch Point of Care (POC) tauglich sind.

Die ACT wird unter anderem genutzt, um während Operationen mit CPB sicherzustellen, dass sich durch mit Hilfe von Heparin keine Thromben bilden, welche die Schläuche und Filter des CPB verstopfen könnten [6, 7]

1.2.4 Fibrinogen

Fibrinogen, oder auch Faktor I, ist ein in der Leber gebildetes Glykoprotein. Es ist wasserlöslich und die Vorstufe des Fibrins. Unter dem Einfluss von Thrombin wird Fibrinogen in Fibrinmonomere gespalten, welche sich spontan vernetzen und einen Thrombus bilden. Faktor XIII führt zur Quervernetzung des Fibrins und verleiht dem Thrombus hierdurch weitere Stabilität. Fibrin ist nicht mehr wasserlöslich. Im Blut zirkuliert Fibrinogen ständig mit einer Konzentration von 170 – 410mg/dl [8]

Als Akute-Phase-Protein kann es jedoch im Rahmen einer Inflammation schnell weitaus höhere Werte erreichen [1].

1.2.5 Faktor XIII – Fibrinstabilisierender Faktor

Nachdem durch Thrombin Fibrinogen zu Fibrin konvertiert wird und ein lockeres Fibrinnetz entsteht, sorgt Faktor XIII für die Quervernetzung der Fibrinmoleküle, was dem Thrombus Stabilität verleiht.

Daher wird Faktor XIII auch „Fibrinstabilisierender Faktor“ genannt.

Gemessen wird die Faktor XIII-Aktivität (aktivierter Faktor XIIIa) [2].

1.2.6 Antithrombin III – AT-III

Als wichtigster physiologischer Inhibitor der Gerinnung wird AT-III regelhaft in der intraoperativen Blutentnahme mitbestimmt [2].

1.2.7 Thrombozytenzahl

Die im Knochenmark gebildeten, kernlosen Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der Gerinnung. Die inaktiven Thrombozyten sind ca. 3µm groß und haben beim Gesunden eine Konzentration im Blut von etwa 150.000 – 350.000/µl. Aktiviert werden sie unter anderem durch Kontakt mit Fremdoberflächen wie z.B. der extrazellulären Matrix. Des Weiteren besitzen die Thrombozyten auf ihrer Zelloberfläche Glykoproteine, durch welche sie aktiviert

werden können. Eines dieser Glykoproteine ist Glykoprotein IIb/IIIa, welches als Fibrinrezeptor fungiert.

Im aktivierten Modus bilden Thrombozyten sogenannte Pseudopodien aus (Ausläufer der Zellmembran), welche eine starke Vergrößerung der Oberfläche bewirken. Des Weiteren setzen Thrombozyten ihrerseits auch gerinnungsfördernde Substanzen wie beispielsweise Tissue-Factor (TF) frei [9, 10].

1.3 Point of Care Gerinnungstests (POCT)

Über Gerinnungstests wie Quick und PTT erhält man Informationen über die globale Funktion der intrinsischen und extrinsischen (plasmatischen) Gerinnung. Zelluläre (korpuskuläre) Anteile der Gerinnung werden jedoch nicht abgebildet. Aussagen über die Gerinnselfestigkeit und dessen Auflösung fehlen ebenfalls. Die „Turn-Around-Time“, also die Zeit von (intraoperativer) Abnahme des Blutes, dessen Transport in das Zentrallabor, die Bearbeitung der Probe und schließlich die elektronische oder telefonische Befundmitteilung beträgt am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) ca. 30 - 45 Minuten. In dieser Zeit kann sich die intraoperative Gerinnungssituation und die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen, jedoch schon wieder geändert haben. POC Geräte sollen einerseits die diagnostische Lücke der globalen Gerinnungstests schließen und andererseits zeitnah verwertbare Ergebnisse liefern [11, 12].

An POCT werden einige Anforderungen gestellt [13]:

- patientennahe Durchführung der Tests außerhalb eines Labors
- keine aufwändige Probenvorbereitung (z.B. Zentrifugation)
- einsatzbereite Reagenzien und Messgeräte
- keine eingehende medizinisch-technische Weiterbildung zur Nutzung notwendig
- rasche Verfügbarkeit der Ergebnisse

- unmittelbare therapeutische Konsequenz aus den Ergebnissen.

Die beiden wesentlichen Verfahren sind die Thrombelastometrie und die Thrombelastographie. Beide Verfahren nutzen Vollblut, welches im Rahmen der Blutabnahme mit Hilfe von Citrat ungerinnbar gemacht wird [14].

1.3.1 Thrombelastographie und Thrombelastometrie

Den Grundstein für die heutige Nutzung der Thrombelastographie legte Hellmut Hartet bereits im Jahre 1948 [15]. Die heutzutage verfügbaren Verfahren Thrombelastographie und Thrombelastometrie unterscheiden sich nur unwesentlich. Beide Verfahren wurden durch verschiedene Hersteller aufgegriffen, patentiert und vermarktet.

Es handelt sich hierbei um die Thrombelastographie (TEG®; Haemoscope, Skokie, USA) und die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®; Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) [16].

Beide Verfahren nutzen eine Küvette, welche mit Citratblut befüllt wird. Zur Aktivierung der Gerinnung müssen spezielle Reagenzien (z.B. Kaolin) hinzugefügt werden.

Im Falle der Thrombelastometrie rotiert ein Stempel in der Küvette. Der Stempel ist mit einem Detektor verbunden. Beginnt die Gerinnung, ändern sich die viskoelastischen Eigenschaften des Blutes. Diese Änderungen werden vom Detektor erfasst und in eine Kurve umgewandelt. Außerdem werden verschiedene Zeiten und Werte gemessen. Beispielsweise die Zeit bis die Gerinnung startet, die Zeit bis das Gerinnsel seine maximale Ausprägung erreicht, die maximale Ausprägung des Gerinnsels sowie die Zeit bis zu dessen Auflösung.

Im Gegensatz zum ROTEM® rotiert beim TEG® nicht der Stempel im Blut, sondern die Küvette um den Stempel. Die Erfassung der viskoelastischen Änderungen über einen Detektor sind jedoch bei beiden Verfahren gleich.

Je nach Hersteller und Gerät können unterschiedliche Messungen durchgeführt werden, wie beispielsweise die Messung der intrinsischen Gerinnung, der

extrinsischen Gerinnung, ein potentieller Einfluss von Heparin, eine mögliche Hyperfibrinolyse sowie weitere Messwerte [14, 17, 18].

Mit modernen Geräten erhält man i.d.R. innerhalb von zehn Minuten aussagekräftige Ergebnisse, aus welchen sich unmittelbar therapeutische Konsequenzen ableiten lassen [13].

1.4 Fragestellung

Eine adäquate Antagonisierung von intraoperativ appliziertem Heparin ist essentiell, um postoperative Blutungskomplikationen zu vermeiden.

In dieser Arbeit werden verschiedene POC Geräte bezüglich ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer möglichen Restheparinwirkung untersucht. In einem Kollektiv von kinder-kardi-chirurgischen Patienten soll untersucht werden, ob es eine besonders sensitive Methode gibt, eine Restheparinwirkung verlässlich zu detektieren.

Fibrin als wichtiger Bestandteil der Gerinnselbildung kann auf verschiedene Weisen bestimmt werden. Einerseits direkt über die Konzentration im Labor und andererseits mit Hilfe von modernen POC Geräten wie ROTEM®delta und TEG®6s. Diese Tests lassen indirekt Aussagen über die Konzentration und die Funktionalität des Fibrins innerhalb des Gerinnsels zu. Das TEG®6s gibt einen Fibrinogenwert in mg/dl aus (TEG FLEV). Es soll untersucht werden, ob ein relevanter Zusammenhang zwischen diesem Wert und der Standardmethode nach Clauss besteht.

2. Patienten und Methoden

2.1 Zulassung

Die Daten, welche in dieser Arbeit verwendet wurden, wurden den klinischen, elektronischen Informationssystemen i.s.h.med® (Cerner Health Services GmbH, Idstein, Deutschland), ICCA (Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande), Lauris (SWISSLAB DITS GmbH, Berlin, Deutschland), TEG-Manager (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA) und dem ROTEM®delta-Gerät (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) des Universitätsklinikums Tübingen entnommen.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Vorhaben durch die Ethikkommission der Universität Tübingen geprüft und genehmigt (Projektnummer: 463/2017BO2).

2.2 Studiendesign und Patientenpopulation

Es wurden retrospektive Daten erhoben. Der Erfassungszeitraum erstreckte sich vom 31.01.2017 bis zum 17.07.2017. Erfasst wurden alle Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren, welche sich einer kardiochirurgischen Operation unter Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) unterzogen haben und bei denen eine Thrombelastographie (TEG®) und/oder Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) erfolgte.

Insgesamt wurden 36 Datensätze aus dem oben genannten Zeitraum erfasst und ausgewertet.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Alter
- Art der Operation
- Gewicht

- Körpergröße
- Postoperative TEG®6s-Messung
- Postoperative ROTEM®delta-Messung
- Präoperatives Labor: PTT, Quick, AT-III, Thrombozytenzahl,
- Postoperatives Labor: PTT, Quick, AT-III, Faktor XIII, Thrombozytenzahl, Hämatokrit
- Prä-CPB ACT
- Post-CPB ACT
- Verabreichte initiale Heparindosis
- Verabreichte erste und ggf. zweite Protamindosis
- Dauer der Operation
- Dauer des CPB
- Dauer der Aortenklemmzeit
- Dauer der Reperfusion
- Einteilung der Operation in den STS - Score

2.3 Parameter aus dem Zentrallabor des UKT und POC Geräte

2.3.1 Laborparameter – Geräte und Reagenzien

2.3.1.1 Prothrombinzeit – Quick

Die Messung am UKT erfolgt koagulatorisch per Turbidimetrie aus Citrat-Plasma am Sysmex CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Als Reagenz dient Dade® Innovin Reagenz (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) [19].

Der Referenzwert am UKT beträgt 70 bis 120% [8].

2.3.1.2 PTT - partielle Thromboplastinzeit

Am UKT wird die PTT aus Citratplasma koagulatorisch per Turbidimetrie am Sysmex CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn,

Deutschland) bestimmt. Als Reagenz dient Dade® Actin® FS Aktiviertes PTT-Reagenz (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) [19]. Der Referenzwert am UKT beträgt < 40s [8].

2.3.1.3 Fibrinogen

Am häufigsten wird die Konzentration des Fibrinogens mit der Methode nach Clauss gemessen.

Hierbei wird verdünntem Patientenplasma eine Lösung mit einem Überschuss an Thrombin hinzugegeben. Anhand einer Eichkurve kann die Menge an Fibrinogen bzw. dessen Aktivität abgelesen werden [20].

Am UKT wird Fibrinogen ebenfalls mit der Methode nach Clauss bestimmt, jedoch automatisch am Sysmex CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) unter Verwendung von Dade® Thrombin Reagenz (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) [19]. Der Referenzwert am UKT beträgt 170 – 410mg/dl [8].

2.3.1.4 Faktor XIII

Am UKT geschieht die Messung von Faktor XIII per Lateximmunoassay (Turbidimetrie) wiederum mit dem Sysmex CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Faktor XIIIa verknüpft ein spezifisches Substrat mit Glycinethylester unter Freisetzung von Ammoniak. Dieser wird in einer parallel ablaufenden enzymatischen Reaktion bestimmt. Der Referenzwert am UKT beträgt: 70 – 140% [8].

2.3.1.5 Antithrombin III

AT-III wird ebenfalls am Sysmex CS-5100 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) bestimmt unter Verwendung des INNOVANCE® Antithrombin Testkits (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) [19]. Der Referenzwert am UKT beträgt 85 – 115% [8]

2.3.1.6 Hämatokrit

Der Hämatokrit wird am UKT mittels des Sysmex XN-9000 Hämatologie Analyzer (Sysmex, Norderstedt, Deutschland) per Impedanzmessung bestimmt.

Der Referenzwert ist altersabhängig:

Tabelle 2: Referenzwerte für Hämatokrit am UKT [8]

Alter	Unterer Referenzwert	Oberer Referenzwert	Einheit
bis 1 d	44	72	%
2 bis 6 d	50	82	%
7 bis 23 d	42	62	%
24 bis 37 d	31	59	%
38 bis 50 d	30	54	%
51 bis 70 d	30	46	%
71 bis 98 d	31	43	%
99 bis 210 d	32	44	%
211 d bis Ende 3.LJ	31	43	%
4.LJ bis Ende 10.LJ	33	45	%
Männlich ab 11.LJ	42	52	%
Weiblich ab 11.LJ	37	47	%

2.3.1.7 Thrombozytenzahl

Bestimmt wird die Thrombozytenzahl am UKT vollautomatisch per Impedanzmessung mittels des Sysmex XN-9000 Hämatologie Analyzer (Sysmex, Norderstedt, Deutschland) aus EDTA-Blut.

Die Referenzwerte schwanken und sind abhängig von Alter und Geschlecht. (vgl. Tabelle 3)

Tabelle 3: Referenzwerte für Thrombozyten am UKT [8]

Weiblicher Patient - Alter	Unterer Referenzwert	Oberer Referenzwert	Einheit
0 bis 14 d	144	449	1000/ µl
15 bis 30 d	279	571	1000/ µl
31 bis 60 d	331	579	1000/ µl
61 bis 180 d	247	580	1000/ µl
181 bis 364 d	214	459	1000/ µl
1. bis Ende 5.LJ	229	553	1000/ µl
6. bis Ende 10.LJ	184	488	1000/ µl
11. bis Ende 15.LJ	154	442	1000/ µl
16. bis Ende 20. LJ	154	386	1000/ µl
ab 21.LJ	150	450	1000/ µl
Männlicher Patient - Alter	Unterer Referenzwert	Oberer Referenzwert	Einheit
0 bis 14 d	218	419	1000/ µl
15 bis 30 d	248	586	1000/ µl
31 bis 60 d	229	562	1000/ µl
61 bis 180 d	244	529	1000/ µl
181 bis 364 d	206	445	1000/ µl
1. bis Ende 5.LJ	217	497	1000/ µl
6. bis Ende 10.LJ	181	521	1000/ µl
11. bis Ende 15.LJ	156	408	1000/ µl
16. bis Ende 20. LJ	140	392	1000/ µl
ab 21.LJ	150	450	1000/ µl

2.3.2 Point-of-Care Geräte

2.3.2.1 TEG®6s (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA)

Bei dem Gerät TEG®6s handelt sich um ein kompaktes Point-of-Care Hämostase-Analyse-System der Firma Haemonetics. Hierbei wird eine neue Form der Thrombelastographie verwendet. In den bisher verfügbaren TEG-Geräten, wie beispielsweise dem TEG®5000 Thrombelastograph® (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA), wird ein kleines rotierendes Gefäß und ein Stempel benutzt und hierbei die fortschreitende Gerinnung innerhalb der Blutprobe aufgezeichnet.

Beim TEG®6s wird eine Kassette mit vier Kanälen benutzt, welche unterschiedliche getrocknete Reagenzien enthält. Die zugehörigen Multianalysekassetten werden mit einer vorgegebenen Menge an Citrat-Vollblut (ca. 0,4ml) befüllt und die Kanäle dann jeweils automatisch mit 20µl Blut bestückt. Überschüssiges Blut wird in eine Abfallkammer innerhalb der Analysekassette gleitet [14].

Nachdem das Blut mit den getrockneten Reagenzien vermischt wurde, gelangt es in die Messzellen, wo es bauartbedingt die Form eines Meniskus annimmt. Dort wird es durch einen piezoelektrischen Aktuator mit bestimmten Frequenzen beschallt. Die Bewegung des Meniskus wird durch einen Photodetektor aufgezeichnet. Durch eine schnelle Fourier-Transformation wird bestimmt, bei welcher Resonanzfrequenz die größte Amplitude, auf Grund der Gerinnung der Blutprobe, entsteht. Mit fortschreitender Gerinnung steigen die Resonanzfrequenzen. Die so gewonnenen Daten werden in eine Kurve umgewandelt [14].

Folgende Messungen werden vollautomatisch in Echtzeit durchgeführt:

- CK (Kaolin TEG): Hierbei wird der intrinsische Gerinnungsweg durch die Zugabe von Kaolin gestartet. Die Messkurve wird durch Thrombin gebildet, anhand derer das Blutungs- und Thromboserisiko abgeschätzt werden können [14, 21].

- CKH (Kaolin TEG mit Heparinase): Die Heparinase neutralisiert gegebenenfalls vorhandenes Heparin und zeigt im Vergleich zu CK einen möglichen Heparineffekt an [14, 21].
- CRT (Rapid TEG): Gleichzeitige Aktivierung des intrinsischen und extrinsischen Gerinnungssystems durch Zugabe von Kaolin und Tissue Factor, zur schnellen Beurteilung der Gerinnungssituation. Die TEG-ACT wird ebenfalls erfasst [14, 21].
- CFF (Funktionales Fibrinogen): Gerinnungsaktivierung durch Kaolin und Tissue Factor. Durch einen GPIIb/IIIa-Hemmer (Abciximab) wird die Thrombozytenfunktion außer Kraft gesetzt und somit ausschließlich der Beitrag des Fibrinogens zur Gerinnselfestigkeit bestimmt. Im Vergleich mit CK kann somit der relative Anteil der Thrombozyten und des Fibrins abgeschätzt werden [14, 21].

Für alle Tests wurde die Multifunktionskartusche TEG®6s Citrated K, KH, RT, FF (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA) (siehe Abbildung 2) verwendet.



Abbildung 2: Kartusche für TEG®6s



Abbildung 3: TEG®6s-Gerät im Zentral-OP des UKT

Messungen

R: (Clotting Time): Zeit in Minuten (min) von Beginn der Messung bis zu einer Amplitude von 2mm

K: (Clot Formation Time): Zeit in Minuten (min) ab dem Beginn der Gerinnung bis zu einer Amplitude von 20 mm

MA: (Maximale Amplitude): Maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels in mm

LY30: (Maximale Lyse) Ausprägung der Gerinnsellyse in % von MA 30min nach MA

Alpha-Winkel: Steigungswinkel der Kurve in Grad

FLEV: Funktionales Fibrinogen in mg/dl

Tabelle 4: Referenzwerte für TEG®6s [14]

R = Clotting Time in (min), K = Clot Formation Time in (min), alpha= Steigungswinkel der Kurve in Grad, MA = Maximale Amplitude in mm, LY30 = Lyse nach 30min in % von MA, FLEV = funktionales Fibrinogenlevel in mg/dl

TEG-ACT = Activated Clotting Time in (s), CK = Citrat Kaolin, CRT = Citrat Rapid TEG, CKH = Citrat Kaolin Heparinase, CFF = Citrat Funktionales Fibrinogen

Test	Messung	Referenzwerte
CK	R (min)	4,6 - 9,1
	K (min)	0,8 - 2,1
	Alpha (°)	63 -78
	MA (mm)	52 - 69
	LY30 (%)	0 - 2,6
CKH	R (min)	4,3 - 8,3
	K (min)	0,8 - 1,9
	Alpha (°)	64 - 77
	MA (mm)	52 - 70
CRT	ACT(s)	82 - 152
	R(min)	0,3 - 1,1
	K(min)	0,8 - 2,7
	Alpha (°)	60 - 78
	MA (min)	52 - 70
	LY30(%)	0 - 2,2
CFF	MA (mm)	15 - 32
	FLEV (mg/dl)	278 - 681

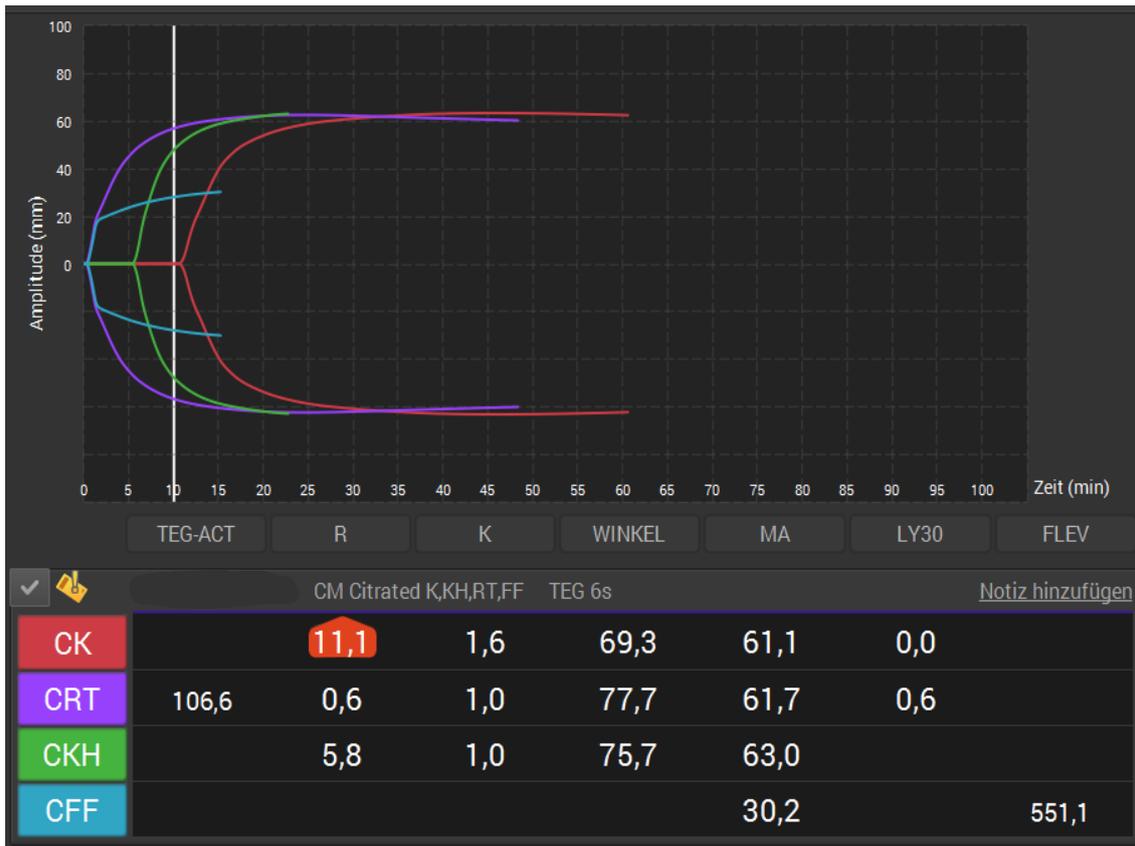


Abbildung 4: Heparinwirkung; Deutlich verlängerte Clotting Time (R) in CK im Vergleich zu CKH. Abbildung übernommen aus [22]

R = Clotting Time in (min), K = Clot Formation Time in (min), alpha = Steigungswinkel der Kurve in °, MA = Maximale Amplitude in mm, LY30 = Lyse nach 30min in % von MA, FLEV = Funktionales Fibrinogenlevel in mg/dl, TEG-ACT = Activated Clotting Time in (s), CK = Citrat Kaolin, CRT = Citrat Rapid TEG, CKH = Citrat Kaolin Heparinase, CFF = Citrat Funktionales Fibrinogen

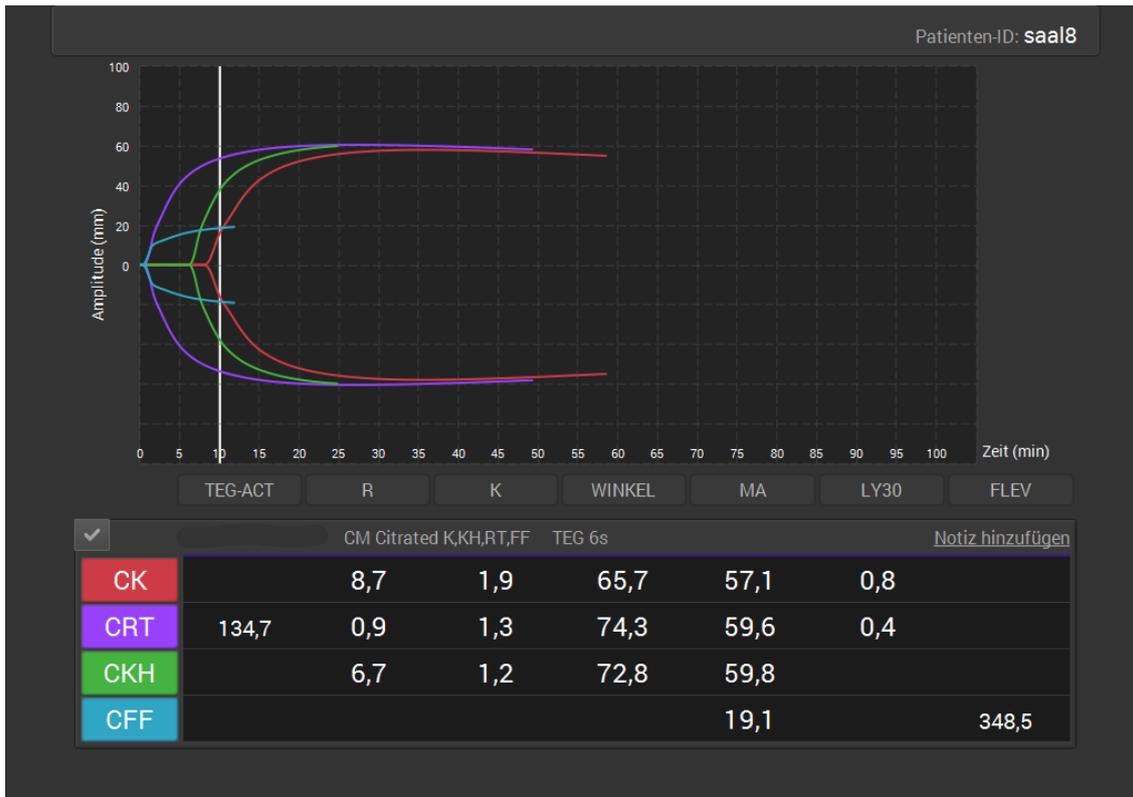


Abbildung 5: Heparinwirkung; Verlängerte (aber noch normale) Clotting Time (R) in CK im Vergleich zu CKH.

R = Clotting Time in (min), K = Clot Formation Time in (min), alpha = Steigungswinkel der Kurve in °, MA = Maximale Amplitude in mm, LY30 = Lyse nach 30min in % von MA, FLEV = funktionales Fibrinogenlevel in mg/dl, ACT = Activated Clotting Time in (s), CK = Citrat Kaolin, CRT = Citrat Rapid TEG, CKH = Citrat Kaolin Heparinase, CFF = Citrat Funktionales Fibrinogen

2.3.2.2 ROTEM®delta (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)

Das Gerät ROTEM®delta, welches sich die Rotationsthrombelastometrie zunutze macht, ist ein weiteres Point-of-Care Gerät. Hiermit kann ebenfalls eine Echtzeit Untersuchung der Gerinnung mit Citrat-Vollblut durchgeführt werden.

Es gibt vier Kanäle, somit können gleichzeitig vier Untersuchungen parallel stattfinden. Pro Kanal müssen 0,3ml Blut von Hand mit vorgegebenen Reagenzien pipettiert und gemischt werden. Die Anleitung erfolgt per Bildschirmanzeige [17, 23].

Folgende Tests können durchgeführt werden:

- INTEM: (Aktivierung der Gerinnung über Kontaktphase): Erfassung des intrinsischen Systems [17]. Reagenzien: in-tem® und star-tem® (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)
- EXTEM: (Aktivierung der Gerinnung durch Tissue Factor): Erfassung des extrinsischen Systems [17]. Reagenzien: r ex-tem® und star-tem® (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)
- HEPTM: (Aktivierung wie INTEM + Zugabe von Heparinase): Heparin wird neutralisiert, somit kann im Vergleich zu INTEM eine Heparinwirkung detektiert werden [17]. Reagenzien: hep-tem® und star-tem® (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)
- FIBTEM: Aktivierung wie EXTEM + Zugabe von Cytochalasin D zur Inaktivierung der Thrombozyten. Der entstehende Kurve bezieht sich somit ausschließlich auf der Fibrinpolymerisation und deren Festigkeit [17]. Reagenzien: fib-tem® und star-tem® (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)
- APTM: Aktivierung wie EXTEM plus Zugabe von Aprotinin, um eine Fibrinolyse zu verhindern. Detektion einer (Hyper-) fibrinolyse [17]. Reagenzien: t ap-tem® und star-tem® (Tem Innovations GmbH, München, Deutschland)

Messungen

CT: (Clotting Time): Zeit in Sekunden von Beginn der Messung bis zu einer Amplitude von 2mm

CFT: (Clot Formation Time): Zeit in Sekunden ab dem Beginn der Gerinnung bis zu einer Amplitude von 20 mm

MCF: (Maximum Clot Firmness): Maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels in mm

ML: (Maximale Lyse) Ausprägung der Gerinnsellyse in % von MCF

Alpha-Winkel: Steigungswinkel der Kurve in °

Tabelle 5: Referenzwerte für ROTEM® [17]

CT = Clotting Time (s), CFT = Clot Formation Time (s), MCF = Maximum Clot Firmness (mm)

Test	Messung	Referenzwerte
EXTEM	CT (s)	38 – 79
	CFT (s)	34 – 159
	MCF (mm)	50 – 72
	ML (%)	<15
	Alpha-Winkel (°)	63 – 83
INTEM	CT (s)	100 – 240
	CFT (s)	30 – 110
	MCF (mm)	50 – 72
	ML (%)	<15
	Alpha-Winkel (°)	70 – 83
HEPTEM	CT (s)	entsprechend INTEM
	CFT (s)	
	MCF (mm)	
	ML (%)	
	Alpha-Winkel (°)	

APTEM	CT (s)	entsprechend EXTEM
	CFT (s)	
	MCF (mm)	
FIBTEM	MCF (mm)	9 – 25

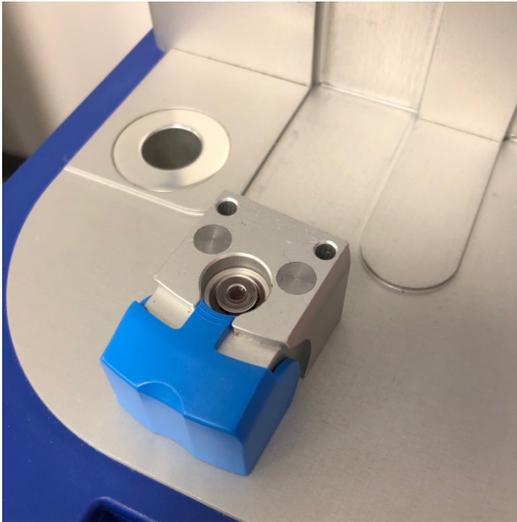


Abbildung 6: Küvette mit Halter für ROTEM®delta



Abbildung 7: Vier Messungen können mit ROTEM®delta gleichzeitig gemessen werden

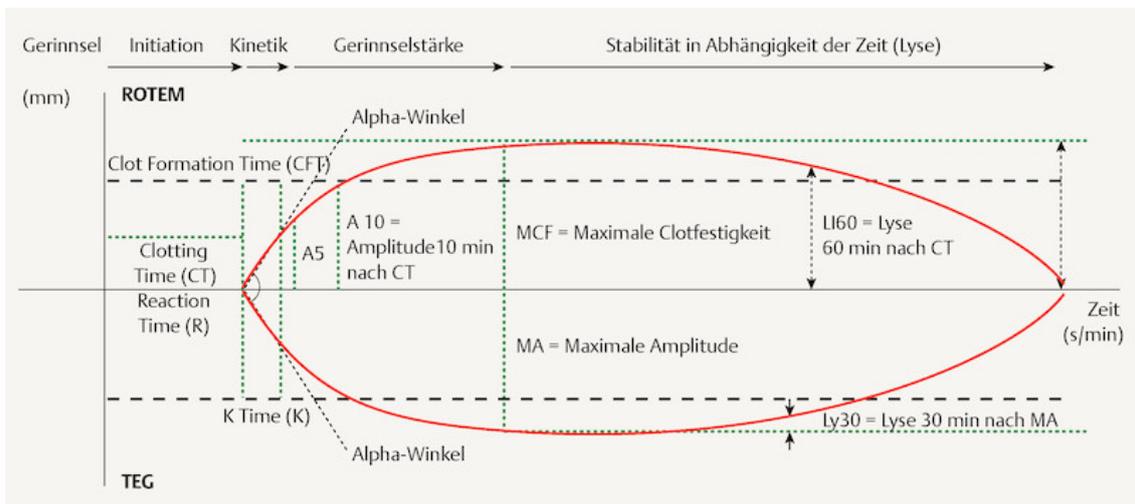


Abbildung 8: Nomenklatur TEG® und ROTEM® Kurve [24]

2.3.2.3 Medtronic HMS Plus (Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland)

Das Gerät HMS Plus (Hämostase Management System), der Firma Medtronic, wird dazu eingesetzt, um die ACT während des CPB zu messen, wobei die ACT > 400s betragen soll.

Zudem kann die Menge des benötigten Heparins zu Beginn, und auch des Protamins am Ende der Operation, bestimmt werden.



Abbildung 9: HMS Plus Gerät im Zentral-OP des UKT

Folgende Messungen werden mittels spezieller Kartuschen routinemäßig durchgeführt:

- Heparin Dose Response (HDR)
Dieser Test wird benutzt, um die individuelle Heparindosis für den jeweiligen Patienten zu bestimmen. Benötigt werden die Körpergröße, das Gewicht sowie eine, von der Art des Eingriffs abhängige, Ziel-ACT.
Die HDR Kartusche enthält sechs Kanäle, wovon zwei 2,84 I.E./ml Heparin enthalten, zwei Kanäle enthalten 1,7 I.E./ml und zwei Kanäle

enthalten kein Heparin. Über eine spezielle Spritze pipettiert das Gerät in alle sechs Kanäle automatisch jeweils 0,4ml Vollblut. Die Ergebnisse der sechs Kanäle werden aufgezeichnet und anhand der Steigung der Geraden errechnet das Gerät die notwendige Heparindosis, um die eingegebene Ziel-ACT zu erreichen [6, 25].

- Heparinbestimmung (HPT; Heparin-Protamin-Titration)

Beruhend auf dem Prinzip der Heparin-/Protamintitration, bestimmt dieser Test quantitativ die Menge des Heparins in der Probe. Jeder Kanal enthält die gleiche Menge an Tissue Factor zur Induktion der Gerinnung, jedoch unterschiedliche Mengen an Protamin.

Der HPT Test wird verwendet, um die Menge des Heparins zu bestimmen, welche notwendig ist, um die eingegebene Heparinkonzentration aufrecht zu erhalten.

Des Weiteren wird die erforderliche Menge an Protamin angegeben, welche notwendig ist, um das Heparin am Ende der Operation zu neutralisieren. Untere Nachweisgrenze: 0,4 I.E. Heparin/ml [6, 25].

- Aktivierte Gerinnungszeit (HR-ACT)

Die Gerinnung wird hier mit Kaolin induziert. Es wird die Zeit in Sekunden gemessen, bis das Blut gerinnt. Während des CPB ist eine ACT von >400s zu gewährleisten, um eine Suppression der patienteneigenen Gerinnung zu ermöglichen. Dieser Test wird während des CPB ca. alle 30min wiederholt.

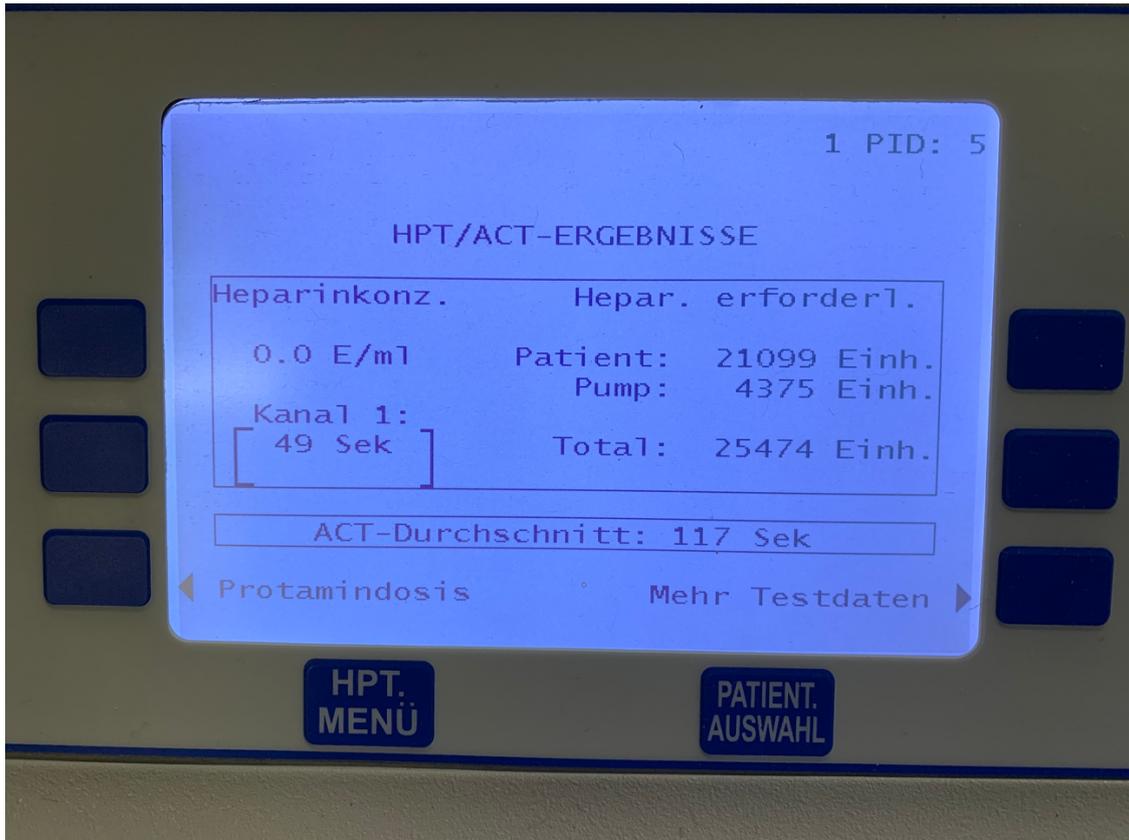


Abbildung 10: HMS Plus; Berechnung der individuellen Heparindosis des Patienten



Abbildung 11: HR-ACT Kartusche (links) und HDR Kartusche (rechts) für HMS Plus

2.3.3 Heparin

Heparin ist ein Glycosaminoglykan, welches aus Schweinedünndarmmukosa gewonnen wird. Es wird während des CPB genutzt, um die Gerinnbarkeit des Blutes stark herabzusetzen. Dadurch soll ein Verstopfen der Filter und Leitungen des CPB verhindert werden sowie thrombo-embolische Komplikationen beim Patienten vermieden werden. Des Weiteren soll durch eine Hemmung der endogenen Gerinnung ein Faktorenverbrauch unterdrückt werden.

Heparin wirkt größtenteils in Zusammenspiel mit Antithrombin-III (AT-III). AT-III allein inaktiviert bestimmte Gerinnungsfaktoren (beispielsweise IX, XI und XII und den Prothrombinasekomplex). Die Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren durch AT-III wird durch die Anwesenheit von Heparin jedoch um den Faktor 1000 beschleunigt [2].

Wieviel Heparin für den jeweiligen Patienten benötigt wird, kann individuell durch das HMS Plus System bestimmt werden.

Zum Zeitpunkt der Versorgung der in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurde intraoperativ Heparin-Natrium 5000 I.E./ml (Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) eingesetzt.

2.3.4 Protamin

Protamin wird aus dem Sperma bestimmter Lachsarten gewonnen. Es ist Gegenspieler des Heparins und kommt gegen Ende des CPB zum Einsatz.

Protamin bildet mit Heparin einen Komplex und hebt so die Wirkung des Heparins auf. Das Verhältnis zur Antagonisierung des Heparins durch Protamin beträgt 1:1, sodass beispielsweise 1000 I.E. Heparin mit 1000 I.E. Protamin antagonisiert werden können.

Die notwendige Dosis an Protamin kann, wie beim Heparin, durch das HMS Plus Gerät bestimmt werden [6].

Die bestimmte Protamindosis ist jedoch nur ein grober Richtwert und muss durch Gerinnungskontrollen und die klinische Blutungssituation überprüft werden.

Am UKT wurde (zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Dissertation) intraoperativ Protamin ME 1000 I.E./ml (Meda Pharma GmbH & Co KG, Bad Homburg, Deutschland) verwendet.

2.4 Gerinnungsmanagement

Für jeden, der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten, wurde die individuelle Dosis an Heparin mit dem Hepcon System (HMS Plus, Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland) berechnet.

Zielwerte waren eine ACT von 450 s und ein Heparinspiegel über 3,4 I.E./ml.

Falls die präoperative AT-III Aktivität unter 75% lag, wurden 25 I.E./kg AT-III vor der Dosiskalkulation substituiert. Nach der Applikation von Heparin wurde die Antikoagulation mehrfach durch Kontrollen der ACT überprüft.

Während der Reperfusionphase wurde die individuelle Protamindosis mittels des HMS Plus Systems berechnet.

Um die ausreichende Heparinantagonisierung zu kontrollieren, wurden 10 min nach Protaminapplikation die ACT gemessen sowie eine Heparin-Protamin Titration (HPT) durchgeführt, um zirkulierende Rest-Heparinmengen zu detektieren.

2.4.1 Gerinnungsanalyse

Nach dem hausinternen Standard wurde nach Abgang vom CPB und 10min nach der Protaminapplikation eine Blutprobe entnommen, um folgende Werte im Zentrallabor bestimmen zu lassen:

- Blutbild
- Faktor XIII-Aktivität
- AT-III-Aktivität
- Fibrinogen-Spiegel
- Quick-Wert
- PTT

Zum gleichen Zeitpunkt wurden auch die Blutproben für die ROTEM®delta und TEG®6s Messungen abgenommen.

2.4.2 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung

Mit den Point-of-Care Tests ROTEM®delta, TEG®6s, HMS Plus sowie mit der Messung der PTT im Zentrallabor lässt sich überprüfen, ob noch eine Restheparinwirkung besteht.

2.4.2.1 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung mittels TEG®6s

Beim TEG® wird die R-Zeit des intrinsischen Gerinnungstests (CK) durch Heparin verlängert. Im Test mit Heparinase (CKH) sollte die Wirkung des Heparins aufgehoben sein und in einer kürzeren R-Zeit resultieren [14].

Ein Quotient aus CK und CKH >1 macht eine Restheparinwirkung sehr wahrscheinlich. Umgekehrt wurde ein Quotient <1 (d.h. R Zeit im CK kürzer als im CKH Kanal) als vollständige Heparinantagonisierung gewertet.

2.4.2.2 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung mittels ROTEM®delta

Vergleichbar zum TEG®6s gibt es bei der ROTEM®delta Messung einen Test für die intrinsische Gerinnung (INTEM) und einen Test, welcher Heparinase enthält, um etwaiges Heparin zu neutralisieren (HEPTEM).

Wurde ein Quotient >1 aus INTEM-CT und HEPTEM-CT berechnet, wurde dies als unvollständige Heparinantagonisierung gewertet. Ein Quotient <1 wurde als vollständige Heparinantagonisierung gewertet.

2.4.2.3 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung mittels ACT (HMS Plus)

Die ACT vor dem CPB und nach dem CPB wurde erfasst. Ein Quotient >1 wurde als eine unvollständige und ein Quotient <1 als eine vollständige Heparinantagonisierung gewertet.

2.4.2.4 Feststellung einer unvollständigen Heparinantagonisierung mittels PTT

Die PTT vor dem CPB und nach dem CPB wurde erfasst. Ein Quotient >1 wurde als eine unvollständige und ein Quotient <1 als eine vollständige Heparinantagonisierung gewertet.

2.5 Statistische Analyse

2.5.1 Software

Für die statistische Analyse wurde das Programm JMP 13.1.0 (SAS Institute, Cary, USA) sowie SPSS®Statistics Version 25 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) genutzt. Für die Erstellung der Grafiken wurde ebenfalls SPSS benutzt.

2.5.2 Statistische Auswertungen und Angaben

Falls nicht anders gekennzeichnet, werden normalverteilte Werte mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Werte werden mit dem Median und den Interquartilsabständen angegeben.

Um die Übereinstimmung zweier Laborparameter zu bestimmen, welche das selbe messen, wurden Bland-Altman Plots erstellt [26].

Für Vergleiche normalverteilter Werte wurde der Student t-Test benutzt, für nicht normalverteilte Werte der Wilcoxon-Rangsummen-Test.

Die Korrelation von verschiedenen Messungen wurde als Streudiagramm mit R^2 und linearer Regressionsgeraden dargestellt.

Die Quotienten der postoperativ zu präoperativ (PPQ) gemessenen Werte von PTT, ACT (HMS Plus) wurden bestimmt.

Des Weiteren wurden die Quotienten von CK-R zu CKH-R sowie INTEM-CT zu HEPTTEM-CT bestimmt.

Für Korrelationen zwischen diesen Quotienten wurde der Pearson Korrelationskoeffizient „r“ mit dem dazugehörigen p-Wert angegeben und ein Streudiagramm erstellt.

Für die Subgruppe an Patienten, bei denen sowohl eine TEG®6s Messung als auch eine ROTEM®delta Messung vorlag, wurde der Vierfelderkoeffizient Phi berechnet, um das Ausmaß des Zusammenhangs beider Messungen zu bestimmen.

Kategorische Variablen wurden mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen.

Eine statistische Signifikanz wurde generell bei $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation – Datenerfassung

Bei allen 36 Patienten wurde eine TEG®6s Messung durchgeführt und bei 18 Patienten zusätzlich eine ROTEM®delta Messung.

Bei einem Patienten fehlte der TEG-CK-K Wert, die präoperative ACT sowie die HPT-(Protamin)-bestimmung. Bei 7 Patienten fehlte der TEG-CK-LY30 Wert, bei einem Patienten TEG-CK-MA. Bei 10 Patienten fehlte die postoperative ACT und bei weiteren 9 die HPT-(Protamin)-bestimmung. Bei einem Patienten fehlten folgende Werte: ROTEM-EXTEM-MCF, ROTEM-EXTEM-LI30, ROTEM-INTEM-MCF, ROTEM-INTEM-LI30 sowie ROTEM-FIBTEM-MCF.

Bei drei Patienten wurde keine Protamingabe dokumentiert, eine Gabe ist jedoch sehr wahrscheinlich erfolgt. Bei weiteren drei Patienten war keine präoperative ACT dokumentiert und bei vier Patienten war präoperativ kein Fibrinogen im Labor bestimmt worden.

3.2 Demographische Daten

Tabelle 6: Alter, Größe und Gewicht der Patienten, angegeben in Median und Interquartilsabstand. Teilweise übernommen aus [22]. IQA = Interquartilsabstand

Parameter	N = 36
Alter (Tage) [22]	196 (IQA 39,5 - 573)
Gewicht (kg)	6,6 (IQA 4,17 - 11,8)
Größe (cm)	65,5 (IQA 55 - 83)

Tabelle 7: Einteilung in die STS-Kategorie in absoluten Zahlen [27]. STS = Society of Thoracic Surgeons

STS-Kategorie	N = 36
Kategorie 1 z.B. ASD Patch	19
Kategorie 2 z.B. VSD Operation	3
Kategorie 3 z.B. Fensterung Ventrikelseptum	0
Kategorie 4 z.B. TGA	12
Kategorie 5 z.B. Damus-Kaye-Stansel	2

Tabelle 8: Durchgeführte Operationen, angegeben in absoluten Zahlen

ASD = Atriumseptumdefekt, AVSD = Atrioventrikulärer Septumdefekt, VSD = Ventrikelseptumdefekt, TKR = Trikuspidalklappenrekonstruktion, mBTS = modifizierter Blalock-Taussig-Shunt, TGA = Transposition der großen Arterien

Operationen	N = 36
Fallot	6
AVSD	3
Glenn	1
Fontan	4
VSD (isoliert)	1
VSD in Kombination mit anderen Eingriffen wie z.B. ASD oder TKR	2
ASD (isoliert)	1
mBTS	3
TGA	4
Sonstige	11

3.3 Kardiopulmonaler Bypass

Tabelle 9: Charakteristika der CPB. Dargestellt in Mittelwert und Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand, sowie absoluten Zahlen und Prozentangaben. Teilweise übernommen aus [22]

CBP = Kardiopulmonaler Bypass, OP = Operation, IQA = Interquartilsabstand
IE = Internationale Einheiten

CPB	
Bypassdauer (min) [22]	104 ± 59
Heparindosis, initial (I.E.)	3100 (IQA 2500 - 4450)
Protamindosis (I.E.)	3000 (IQA 2500 - 4250)
2.Protamindosis (I.E.) N = 8	350 (IQA 112 - 600)
Heparindosis (I.E./kg) [22]	455 (IQA 348 - 646)
Protamindosis (I.E./kg) [22]	426 (IQA 311 - 599)
OP-Dauer (min)	250 (IQA 192 - 430)
Aortenklemmzeit (min)	55 (IQA 2 - 102)
Reperfusionsdauer (min)	10 (IQA 0,75 - 21,25)
Temperatur (°C)	
Normothermie	N = 15 (41,67 %)
32-36	N = 18 (50 %)
<32	N = 3 (8,33 %)

3.4 Laborergebnisse vor und nach CPB

Tabelle 10: Laborergebnisse vor dem CPB, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand. Teilweise übernommen aus [22]

CPB = Kardiopulmonaler Bypass, PTT = partielle Thromboplastinzeit, ACT = Activated Clotting Time, IQA = Interquartilsabstand

Laborergebnisse vor CPB	
Hämatokrit (%)	38,5 (IQA 35,45 - 46,27)
Thrombozyten (x10 ³ /µl)	324 ± 124
Quick (%)	82 ± 14
PTT (s) [22]	28 (IQA 25 - 33)
Antithrombin-III (%)	86 (IQA 68 -101)
Fibrinogen (mg/dl)	229 ± 63
ACT (s) N = 32 [22]	133 ± 12

Tabelle 11: Laborergebnisse nach dem CPB, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand

CPB = Kardiopulomaler Bypass, PTT = partielle Thromboplastinzeit
 ACT = Activated Clotting Time, IQA = Interquartilsabstand

Laborergebnisse nach CPB	
Hämatokrit (%)	31 (IQA 27 - 36)
Thrombozyten (x10 ³ /μl)	161 (IQA 133 - 211)
Quick (%)	70 (IQA 56 - 78)
PTT(s) [22]	33 (IQA 30 - 38)
Antithrombin-III (%)	89 ± 22
Fibrinogen (mg/dl)	232 ± 85
Faktor XIII (%)	105 ± 30
ACT (s) [22]	127 ± 10

3.5 TEG®6s Messungen

Tabelle 12: Ergebnisse der TEG®6s Messungen, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand

R = Clotting Time in (min), K = Clot Formation Time in (min), alpha= Steigungswinkel der Kurve in °, MA = Maximale Amplitude in mm, LY30 = Lyse nach 30min in % von MA, ACT = Activated Clotting Time in (s), CK = Citrat Kaolin, CRT = Citrat Rapid TEG, CKH = Citrat Kaolin Heparinase, CFF = Citrat Funktionales Fibrinogen, IQA = Interquartilsabstand, FLEV (Funktionales Fibrinogenlevel) in mg/dl

TEG®6s Messungen		
CK	R-Zeit (min)	15 ± 7
	K-Zeit (min)	2,8 (IQA 2,3 - 3,8)
	Winkel (°)	58 (IQA 55 - 63)
	MA (mm)	52,7 (IQA 49 - 57)
CKH	R-Zeit (min)	10 (IQA 8,6 - 11)
	K-Zeit (min)	2,2 (IQA 1,6 - 3)
	Winkel (°)	62 ± 7,2
	MA (mm)	54 (IQA 50 - 59)
CRT	R-Zeit (min)	0,6 (IQA 0,5 - 0,8)
	K-Zeit (min)	1,4 (IQA 1,1 - 1,7)
	Winkel (°)	74 (IQA 71 - 76)
	MA (mm)	58(IQA 55 - 63)
CFF	MA (mm)	21,4 ± 5,4
	FLEV (mg/dl)	391 ± 98
TEG-ACT	(s)	106 (IQA 99 - 125)

3.6 ROTEM®delta Messungen

Tabelle 13: Ergebnisse der ROTEM®delta Messungen, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand

CT = Clotting Time (s), CFT = Clot Formation Time (s), MCF = Maximum Clot Firmness (mm), A10 = Amplitude nach 10min (mm), IQA = Interquartilsabstand

ROTEM® delta Messungen		
EXTEM	CT (s)	72 (IQA 68 - 80)
	A10 (mm)	56 ± 5,6
	Winkel (°)	75 ± 3,3
	CFT (s)	77 ± 17
	MCF (mm)	61,5 (IQA 58,7 - 66,5)
INTEM	CT (s)	227 (IQA 217 - 274)
	A10	49 (IQA 46 - 55)
	Winkel (°)	74 (IQA 71 - 77)
	CFT (s)	93 (IQA 69 - 112)
	MCF (mm)	61 (IQA50 - 61)
HEPTEM	CT (s)	246 (IQA 220 - 275)
	A10 (mm)	49 (IQA 45 - 56)
	Winkel (°)	74 (IQA 69 - 78)
	CFT(s)	98 (IQA 69 - 109)
	MCF (mm)	55 (IQA 49 - 61)
FIBTEM	CT (s)	72 (IQA 64 - 81)
	A10 (mm)	16 (IQA 11 - 19)
	Winkel (°)	76 (IQA 68 - 79)
	MCF (mm)	17,5 (IQA 12 - 21)

3.7 Restheparinwirkung

3.7.1 Heparin-Protamin-Titration mittels HMS Plus

Die HPT (Heparin-Protamin-Titration) zeigte bei keinem der Patienten eine Restheparinwirkung an [22].

3.7.2 Restheparinwirkung – Ergebnisse der PTT Messungen

Der Quotient von postoperativer zu präoperativer (PPQ) PTT zeigte bei 77% (28/36) der Patienten eine Restheparinwirkung [22]. Somit war unter Verwendung dieses Parameters bei 8 Patienten das Heparin vollständig antagonisiert [22].

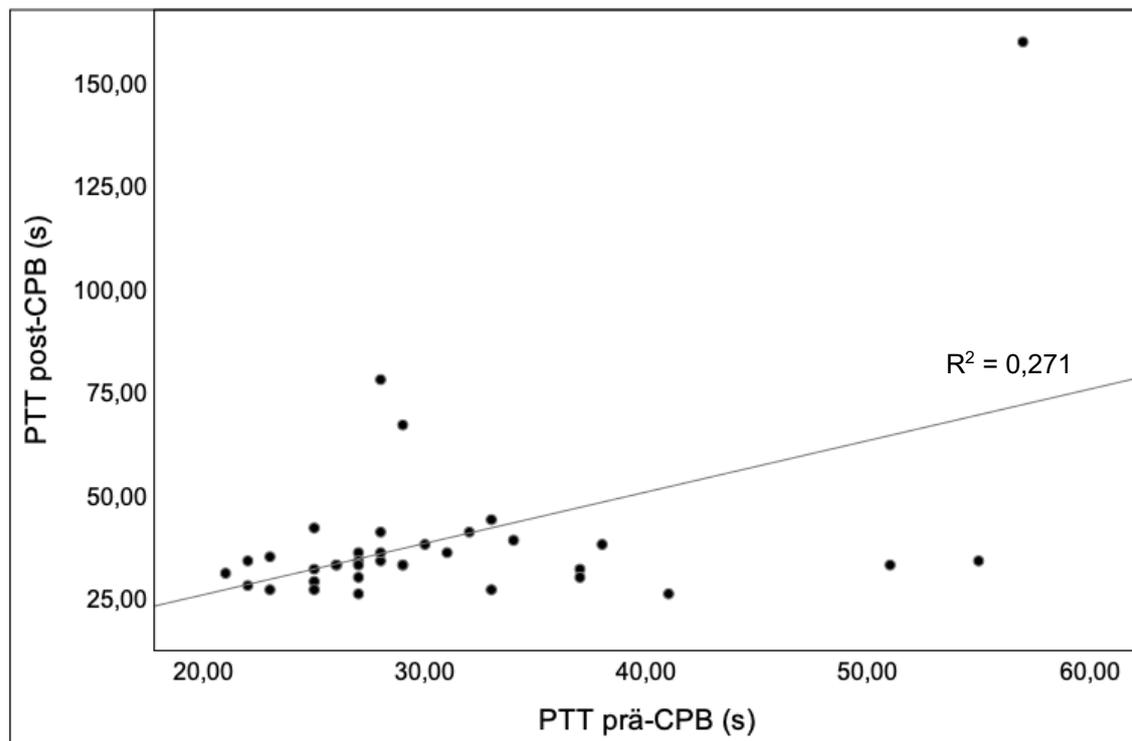


Abbildung 12: Vergleich PTT vor und nach dem CPB als Streudiagramm

3.7.3 Restheparinwirkung – Ergebnisse der ACT (HMS Plus) Bestimmungen

Der Quotient von postoperativer zu präoperativer (PPQ) ACT zeigte bei 43,5% (10/23) der Patienten eine Restheparinwirkung [22]. Bei 13 Patienten wurde, laut dieser Messung, eine vollständige Heparinantagonisierung erzielt [22].

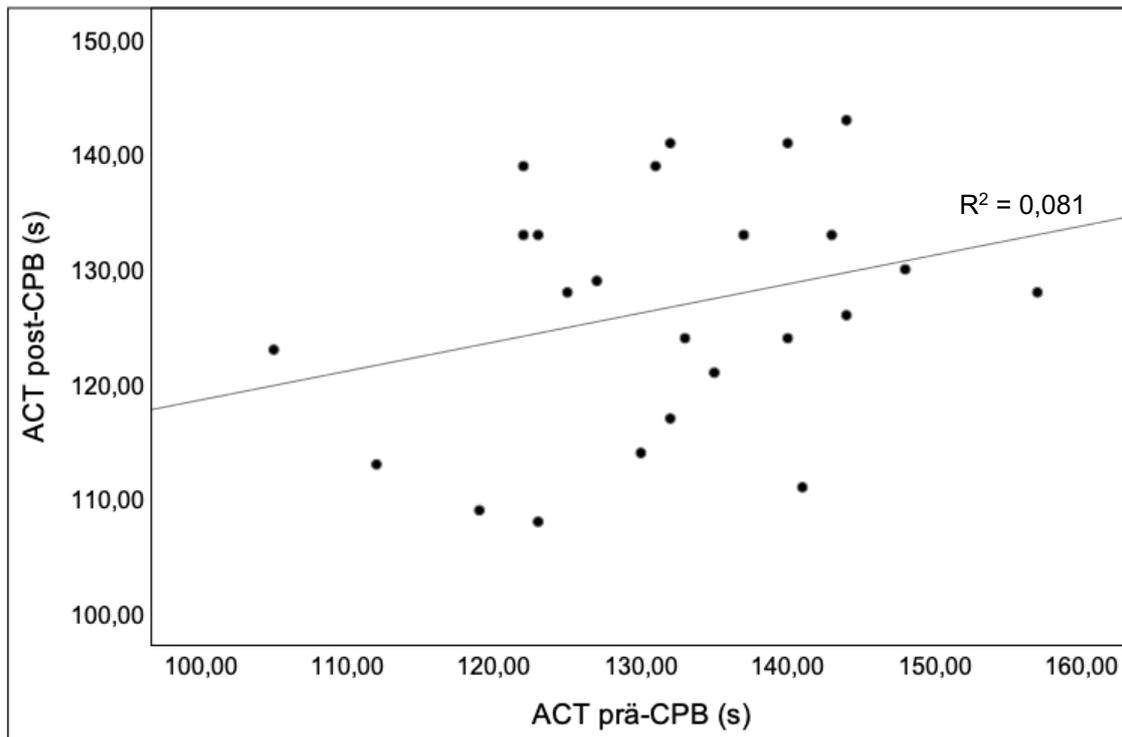


Abbildung 13: Vergleich der ACT-Werte des HMS Plus vor und nach CPB als Streudiagramm

3.7.4 Vergleich ACT (HMS Plus) und TEG-ACT

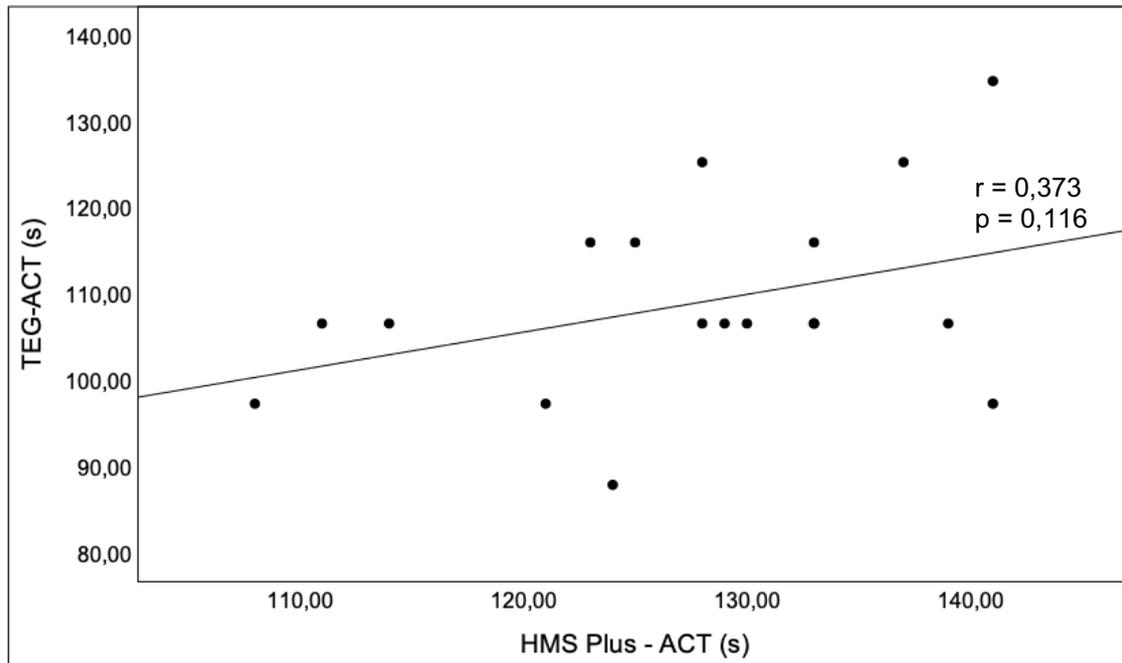


Abbildung 14: Vergleich der ACT (s), gemessen mit TEG®6s und HMS Plus

Bei der durchgeführten Korrelation zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der TEG-ACT und der HMS Plus ACT.

3.7.5 Restheparinwirkung – Ergebnisse der TEG®6s Messungen

Der Quotient der CK-R/CKH-R zeigte bei 92% (33/36) der Patienten eine Restheparinwirkung. Bei drei Patienten wurde laut TEG®6s, eine vollständige Aufhebung der Heparinwirkung erzielt [22].

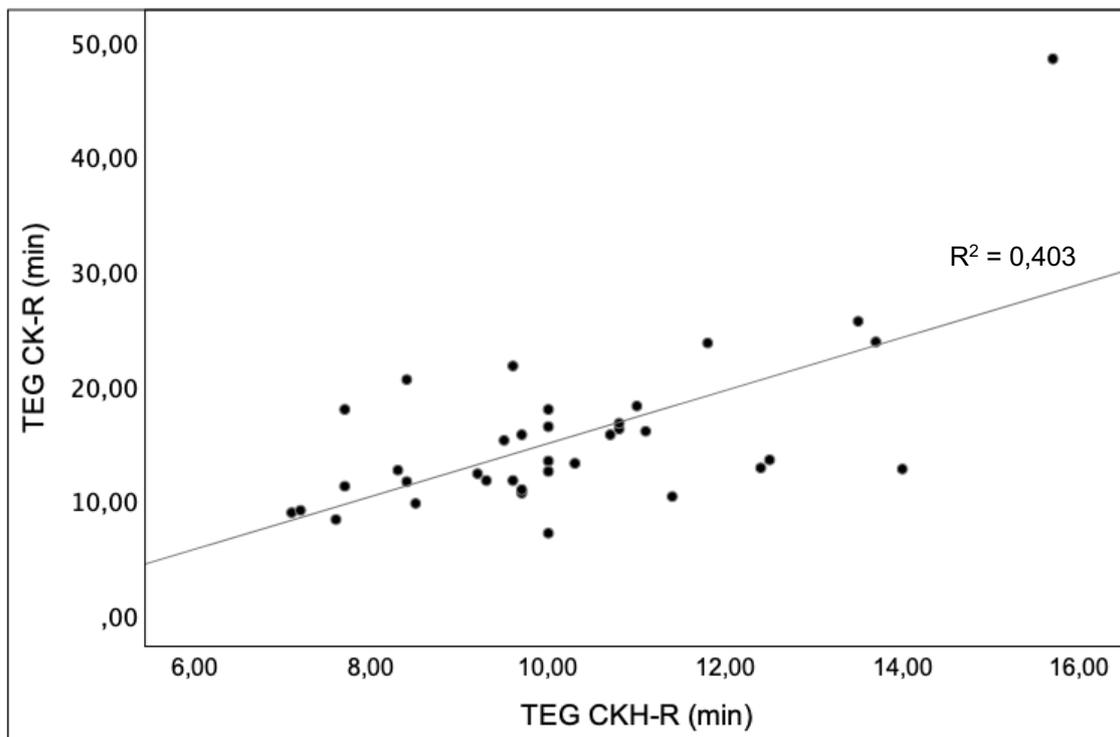


Abbildung 15: Vergleich der R-Zeiten von CK und CKH als Streudiagramm

Es wurden die PPQ aus CK/CKH-R, ACT und PTT bestimmt.

Diese Ergebnisse wurden dichotomisiert (vollständige Heparinantagonisierung - ja oder nein) und in Tabelle 14 aufgetragen.

Tabelle 14: Vergleich der Quotienten von PTT und ACT und deren Möglichkeit, in Relation zum CK-R/CKH-R Quotienten, eine Restheparinisierung festzustellen.

	CK/CKH-R ≤ 1 vollständige Antagonisierung	CK/CKH-R >1 unvollständige Antagonisierung	Exakter Test nach Fisher
ACT Quotient ≤ 1 vollständige Antagonisierung	1	13	0,697
ACT Quotient >1 unvollständige Antagonisierung	1	10	
PTT Quotient ≤ 1 vollständige Antagonisierung	0	8	0,459
PTT Quotient >1 unvollständige Antagonisierung	2	25	

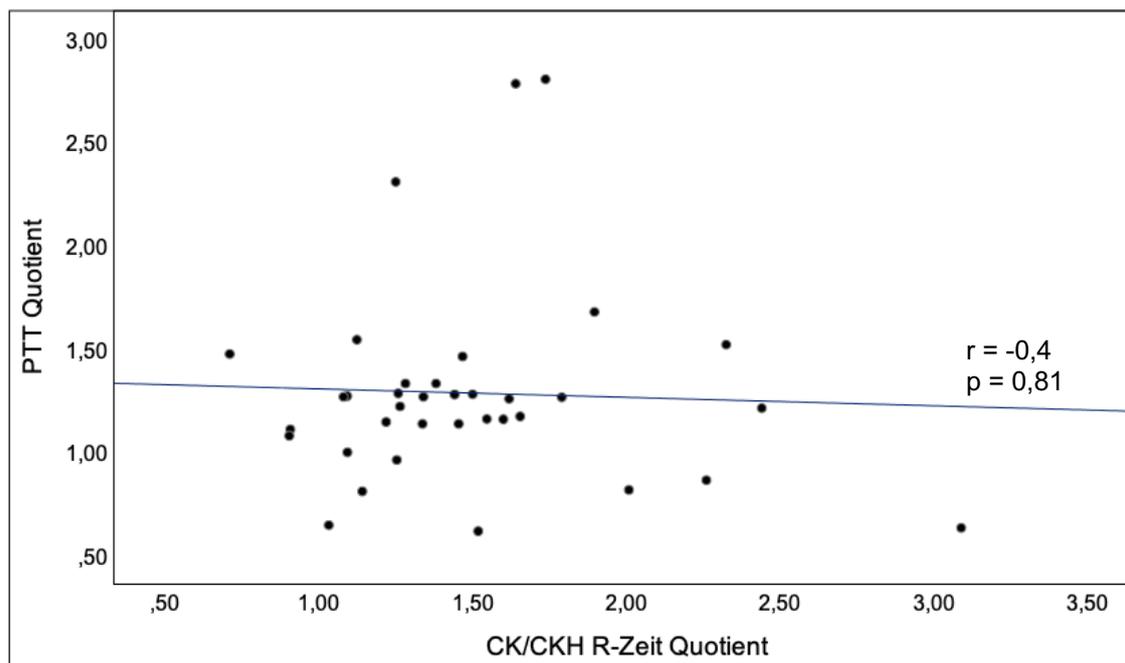


Abbildung 16: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

Sowohl eine verlängerte PTT als auch eine verlängerte CK R-Zeit sind ein Hinweis auf eine unzureichende Heparinantagonisierung. Es wurde der Quotient aus prä- und postoperativer PTT gebildet. Eine postoperativ verlängerte PTT im Vergleich zu präoperativ spricht für eine unzureichende Heparinantagonisierung. Im Falle des TEG®6s zeigt eine verlängerte CK-R Zeit im Vergleich zu einer normalen CKH-R Zeit eine Restheparinwirkung an. Um beide Verfahren vergleichen zu können, wurde auch hier ein Quotient gebildet. Ein Quotient >1 zeigte jeweils eine Restheparinwirkung an [22].

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen diesen beiden Quotienten ($r = -0,4$; $p = 0,81$) [22].

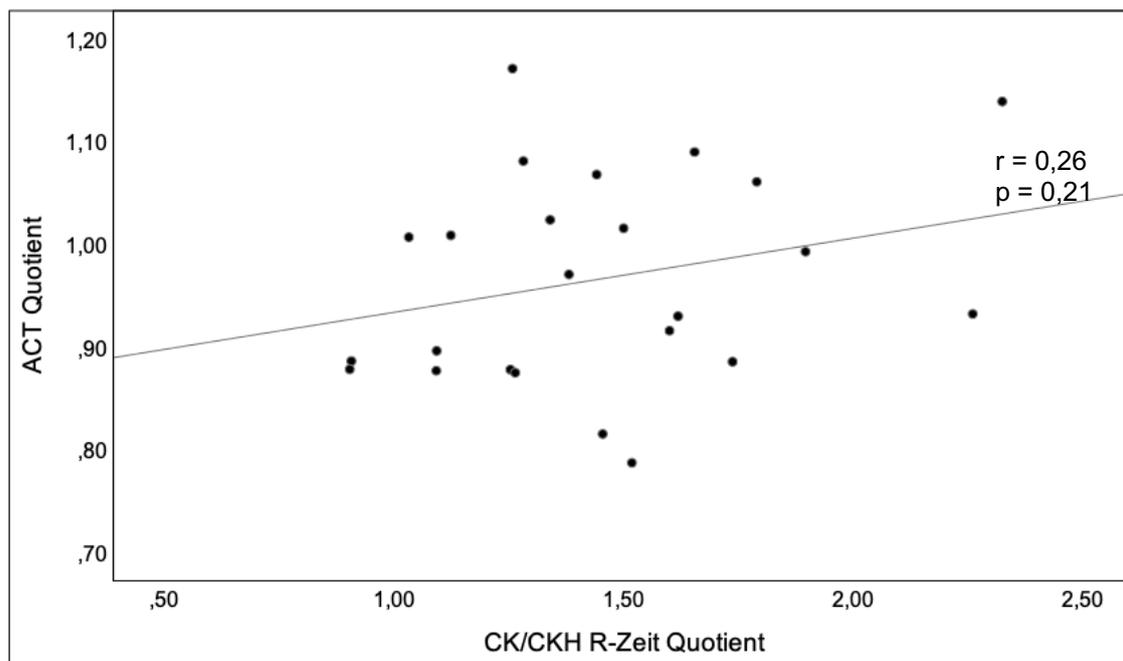


Abbildung 17: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem ACT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

Ebenso wie die PTT zeigt auch eine verlängerte ACT eine Heparinwirkung an. Es wurde der Quotient aus prä- und postoperativer ACT gebildet, wobei ein Quotient >1 für eine Restheparinwirkung spricht. Es konnte keine Korrelation zwischen TEG®6s und den PPQ für ACT gezeigt werden ($r = 0.26$, $p = 0.21$) [22].

3.7.6 Subgruppe mit TEG®6s und ROTEM®delta Messung

Bei 18 Patienten wurde zusätzlich zur TEG®6s Messung noch eine ROTEM®delta Messung durchgeführt.

Der Quotient der INTEM-CT/HEPTEM-CT zeigte in der Subgruppe bei 39,9% (10/18) eine Restheparinwirkung und der Quotient der CK-R/CKH-R in dieser Subgruppe zeigte bei 94,4% (17/18) der Patienten eine Restheparinwirkung an [22]. Somit war laut TEG®6s bei einem Patienten und laut ROTEM®delta bei 8 Patienten eine vollständige Heparinantagonisierung gelungen [22].

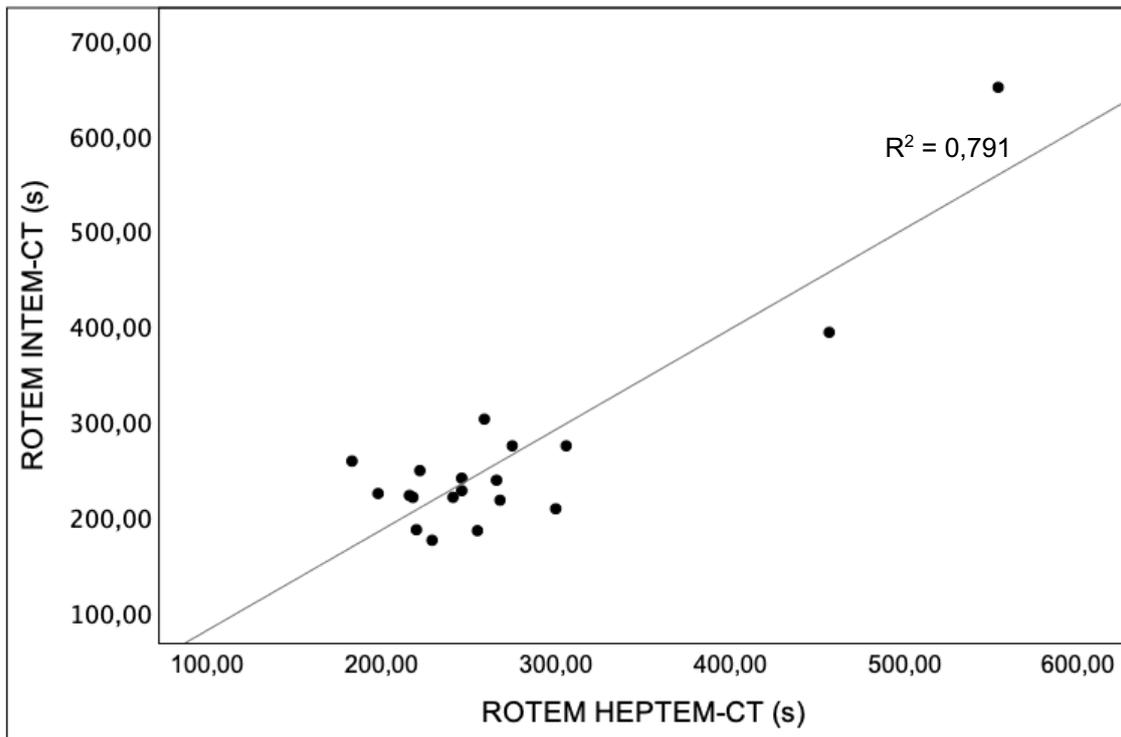


Abbildung 18: HEPTEM-CT im Vergleich zu INTEM-CT als Streudiagramm

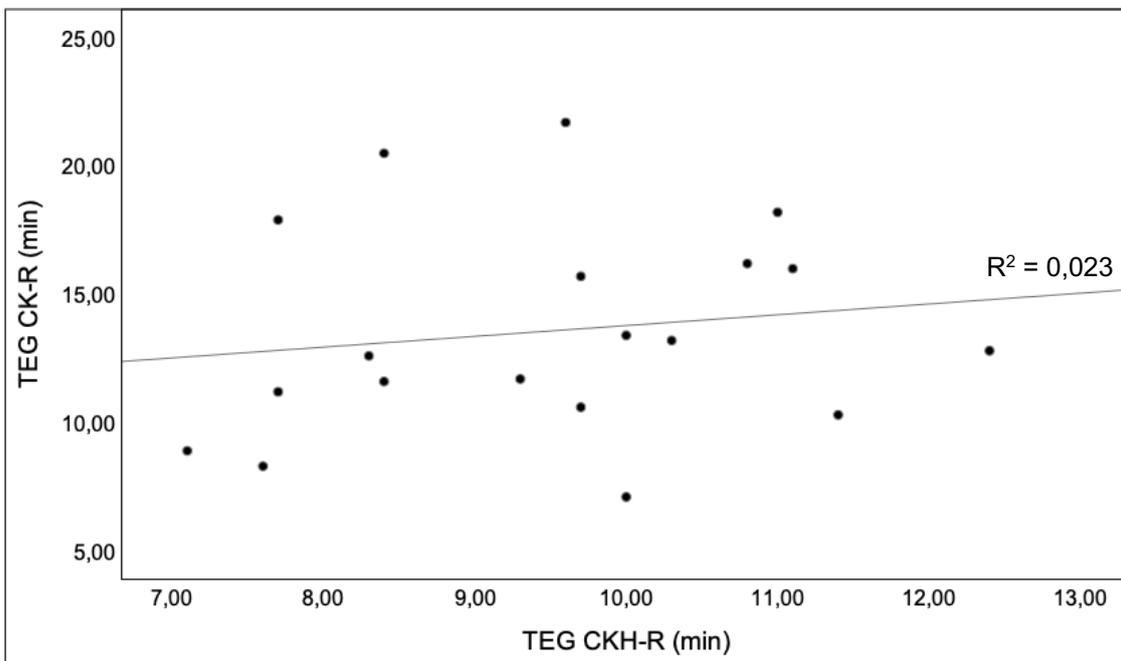


Abbildung 19: Vergleich CKH-R zu CK-R der Subgruppe als Streudiagramm

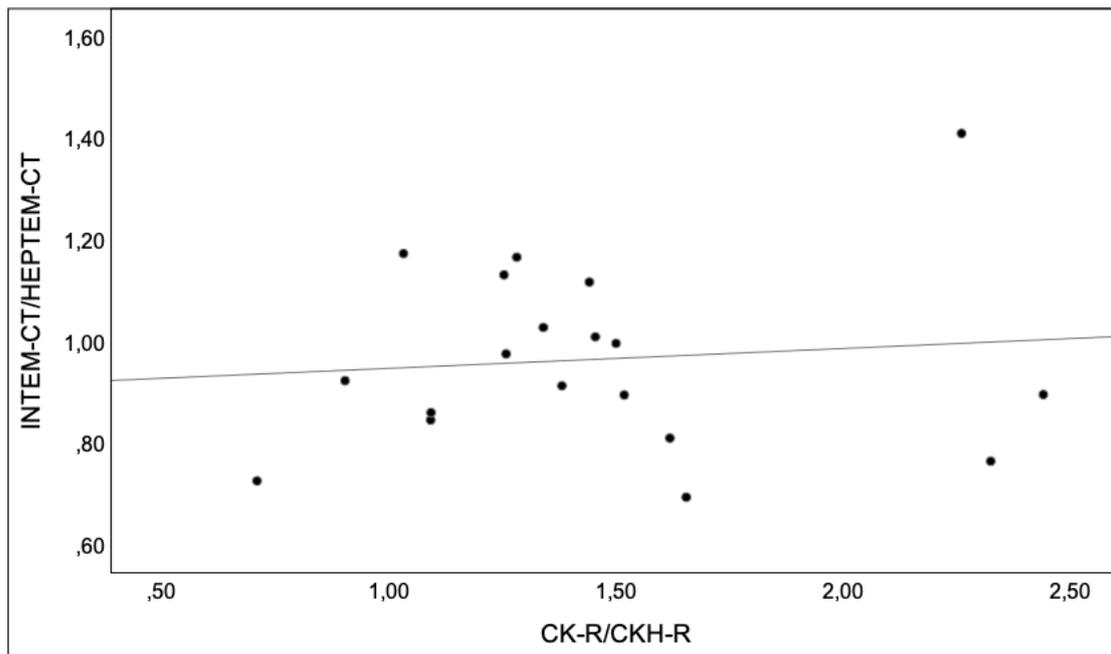


Abbildung 20: Vergleich der Quotienten von CK-R/CKH-R zu INTEM-CT/HEPTEM-CT

Tabelle 15: Vergleich der Quotienten von PTT, ACT sowie CK-R/CKH-R und deren Möglichkeit, in Relation zum INTEM/HETPTEM-CT Quotienten, eine Restheparinisierung anzuzeigen.

	INTEM/HEPTEM-CT ≤ 1 vollständige Antagonisierung	INTEM/HEPTEM-CT > 1 unvollständige Antagonisierung	Exakter Test nach Fisher
ACT Quotient ≤ 1 vollständige Antagonisierung	5	3	0,581
ACT Quotient > 1 unvollständige Antagonisierung	5	4	

PTT Quotient ≤ 1 vollständige Antagonisierung	2	3	0,237
PTT Quotient >1 unvollständige Antagonisierung	10	4	
CK/CKH-R ≤ 1 vollständige Antagonisierung	2	0	0,386
CK/CKH-R >1 unvollständige Antagonisierung	10	7	

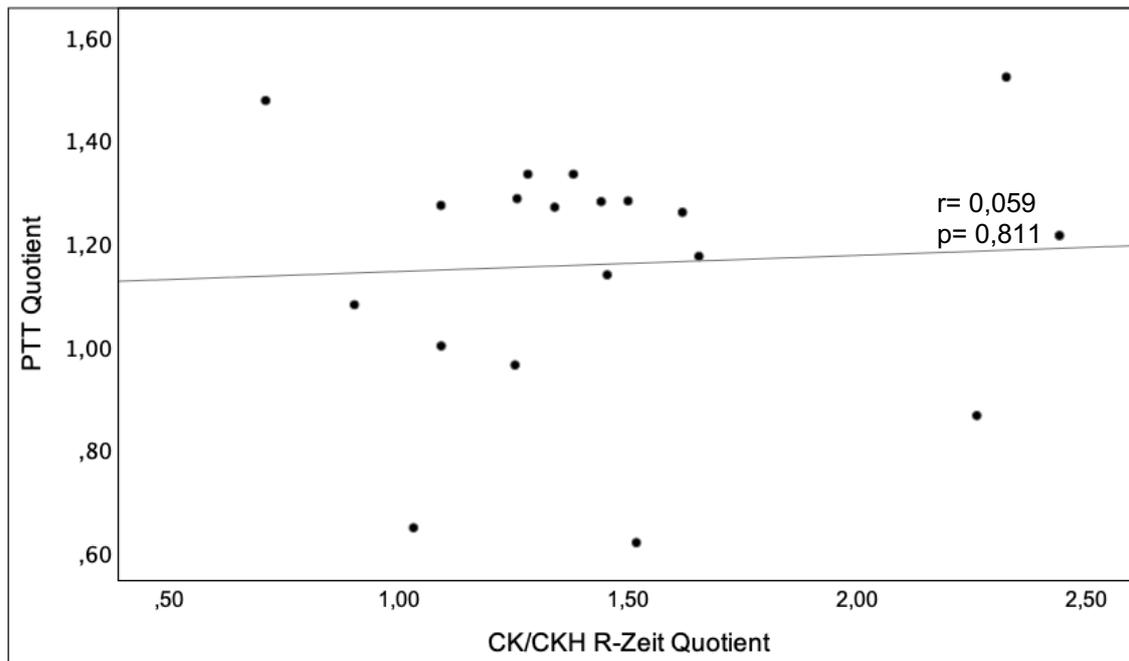


Abbildung 21: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

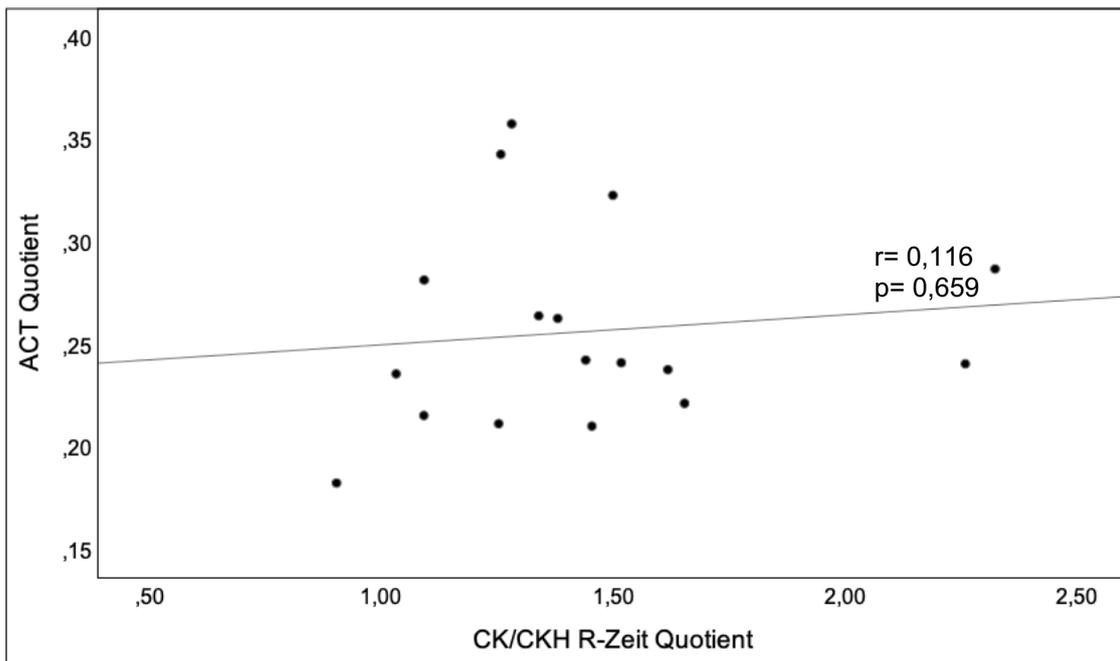


Abbildung 22: Vergleich der Quotienten von CK-R/CKH-R zu INTEM-CT/HEPTEM-CT

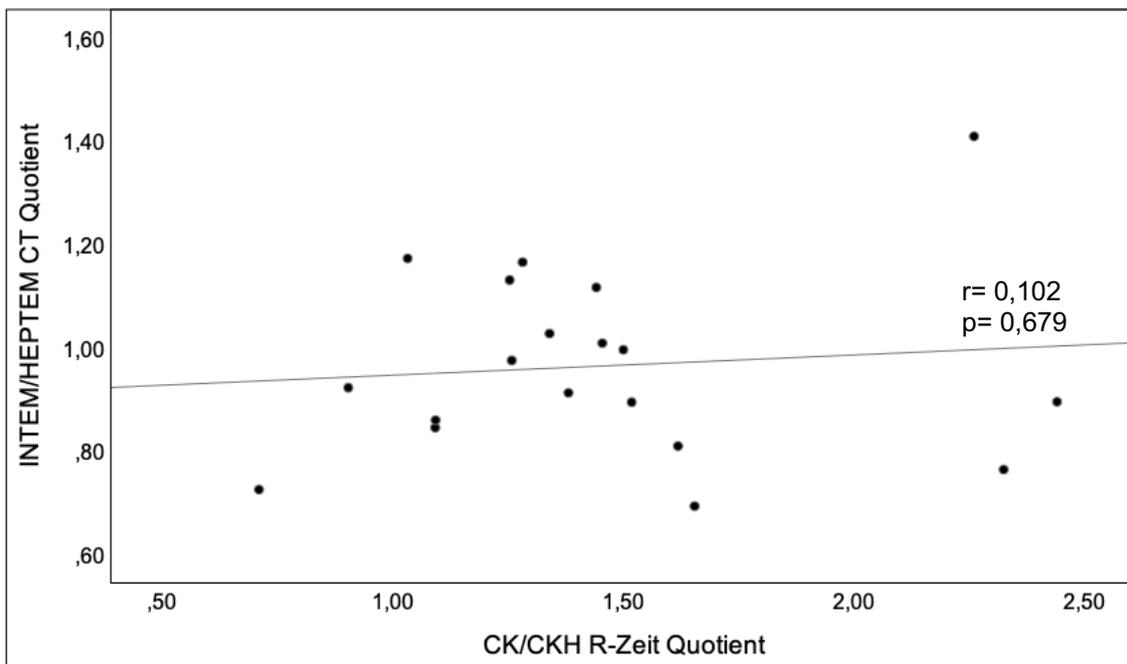


Abbildung 23: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem INTEM/HEPTEM CT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

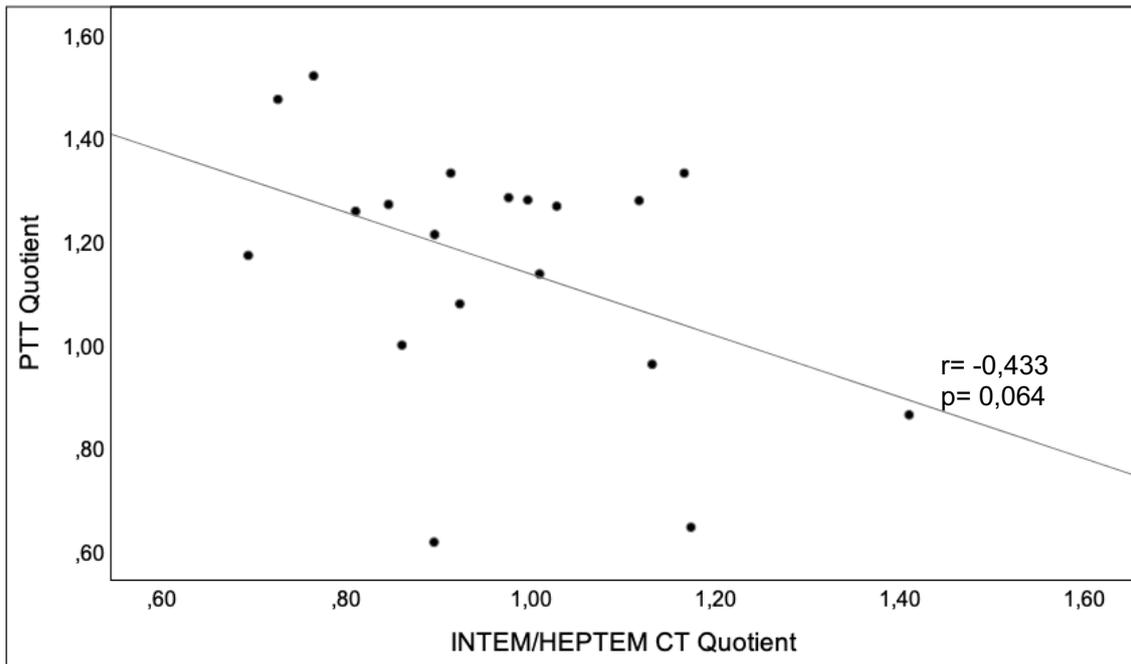


Abbildung 24: Korrelation des INTEM/HEPTEM CT Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

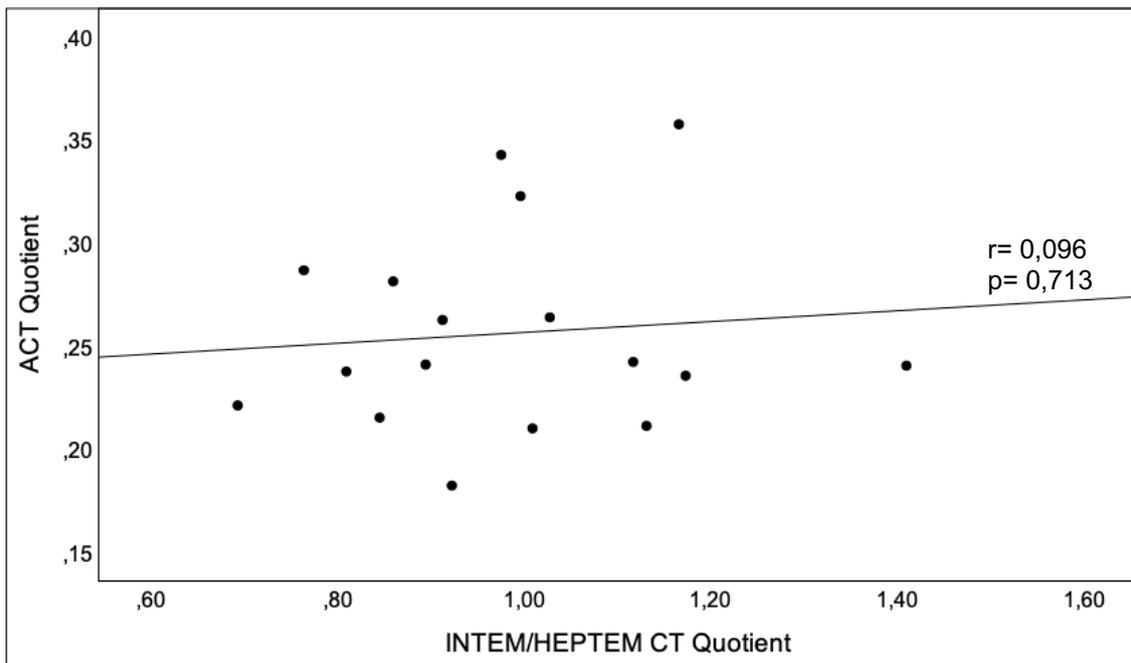


Abbildung 25: Korrelation des INTEM/HEPTEM CT Quotienten mit dem ACT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.

Es besteht keine Korrelation zwischen TEG®6s und den PPQ für ACT ($r = 0,116$; $p = 0,659$) und PTT ($r = 0,059$; $p = 0,81$). Ebenfalls keine Korrelation besteht zwischen TEG®6s CK/CKH-R und ROTEM®delta INTEM/HEPTEM-CT Quotienten ($r = 0,102$; $p = 0,679$). Der Phi-Koeffizient beträgt 0,193 (kein Zusammenhang) [22].

Es besteht außerdem keine Korrelation zwischen ROTEM®delta und den PPQ für PTT ($r = -0,433$; $p = 0,064$) und ACT ($r = 0,096$; $p = 0,713$).

3.8 Ergebnisse der Fibrinogenmessungen

Die Fibrinogenwerte nach Clauss aus dem Zentrallabor betragen 232mg/dl mit einer Standardabweichung von ± 85 mg/dl.

Die TEG-FLEV Messungen betragen 391mg/dl mit einer Standardabweichung von ± 98 mg/dl.

Die Gerinnselausprägung beträgt beim TEG-CFF-MA $21,4 \pm 5,4$ mm.

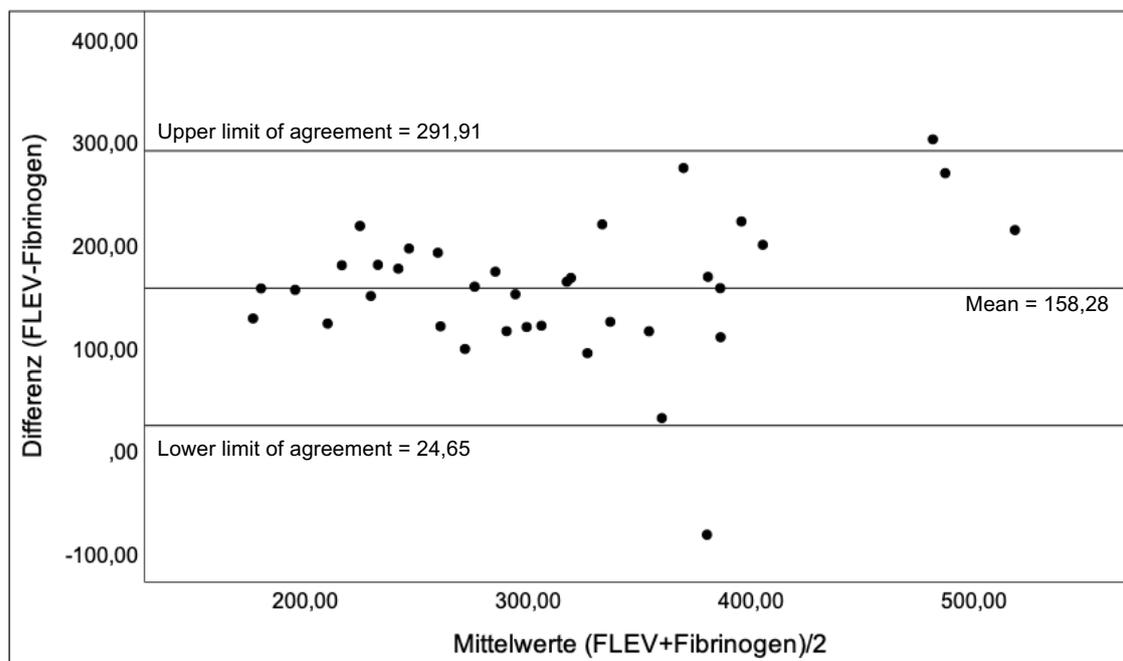


Abbildung 26: Bland Altman Plot. Vergleich von Fibrinogen nach Clauss und FLEV

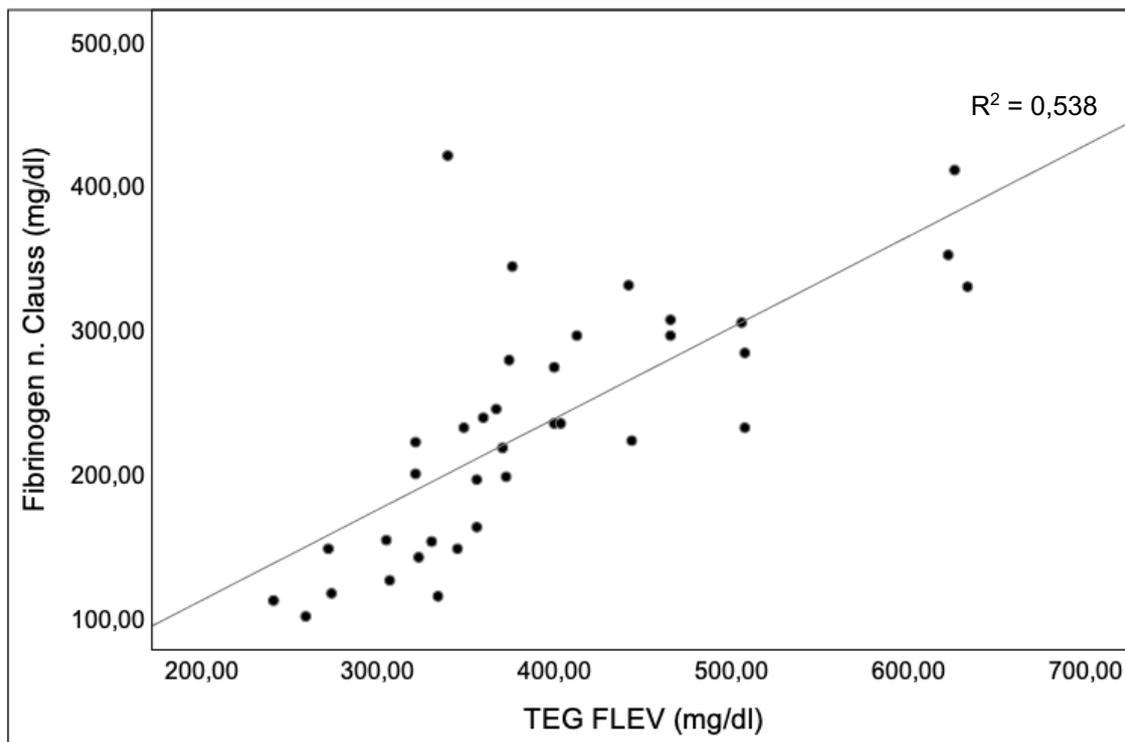


Abbildung 27: Vergleich TEG FLEV (mg/dl) und Fibrinogen nach Clauss (mg/dl) als Streudiagramm

Das TEG®6s System überschätzt in der Mehrheit der Fälle die Fibrinogenwerte im Vergleich zur Standardmethode nach Clauss im Mittel um 158,2mg/dl (SD ± 68,2 mg/dl). Die Werte korrelieren nur moderat ($R^2 = 0,538$) und zeigten ein „wide limit of agreement“ (Übereinstimmungsgrenzen) im Bland-Altman Plot, was bedeutet, dass die getesteten Messverfahren TEG FLEV und Fibrinogen nach Clauss keine gute Übereinstimmung zeigen. Upper LOA = 291,91; Lower LOA = 24,65; Mean = 158,28.

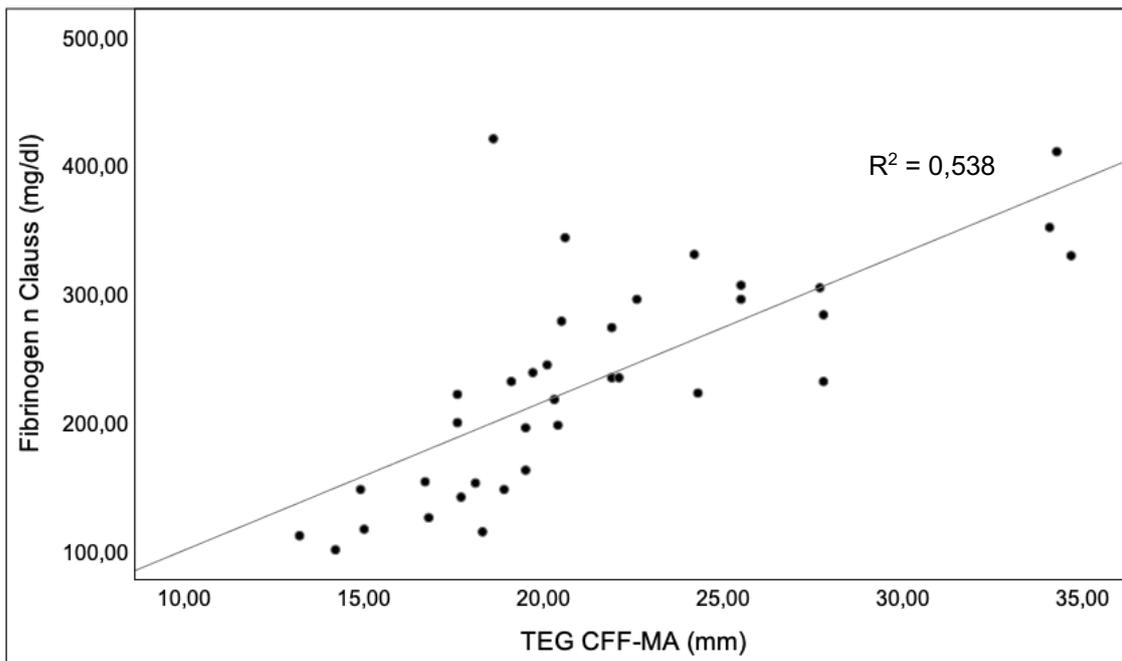


Abbildung 28: Vergleich von TEG CFF-MA (mm) und Fibrinogen nach Clauss (mg/dl) als Streudiagramm

Zwischen der Gerinnsausprägung CFF-MA des TEG®6s und der Messung des Fibrinogens nach Clauss besteht nur eine moderate Korrelation ($R^2 = 0,538$).

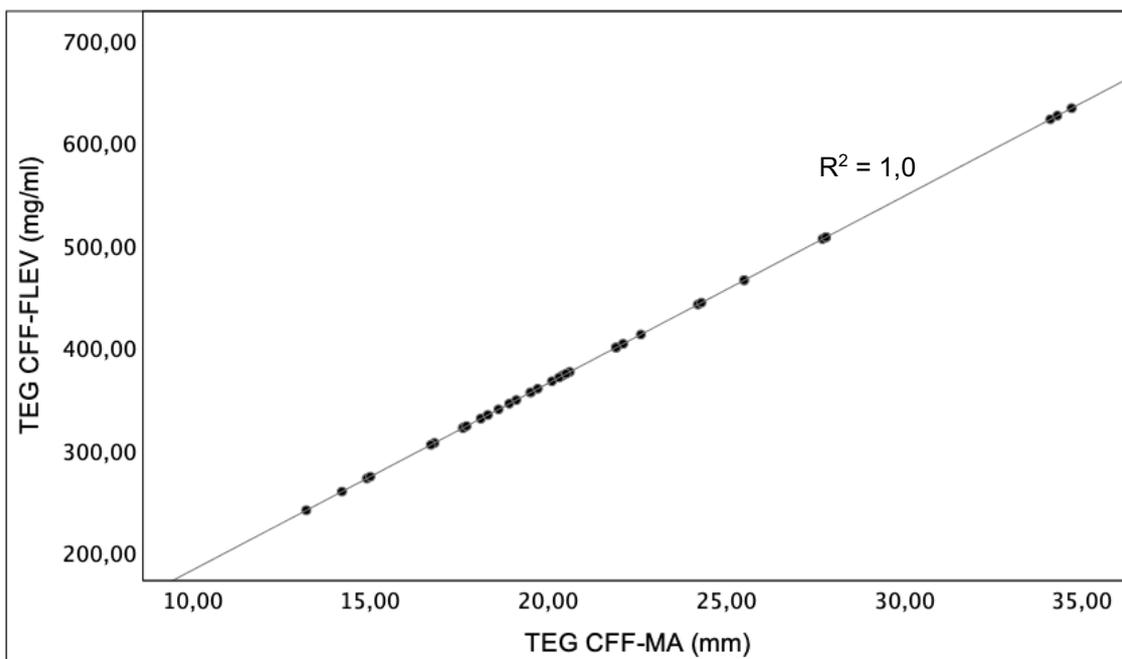


Abbildung 29: Streudiagramm von CFF-MA und FLEV

Die Beziehung von CFF-MA und FLEV ist absolut linear. Softwareseitig scheint beim TEG®6s ein Algorithmus implementiert zu sein, welcher die CFF-MA (mm) mit einem Faktor multipliziert und als Ergebnis das Funktionale Fibrinogenlevel (FLEV) in mg/dl ausgibt. Der Quotient von FLEV zu CFF-MA ergibt 18,25, was offensichtlich in den Geräten zur Umrechnung benutzt wird.

4. Diskussion

In der Kardiochirurgie zählen postoperative Blutungen zu den häufigsten Komplikationen. Bei ca. 20% der Patienten tritt eine relevante Blutung auf und bei 5% der Patienten wird eine erneute chirurgische Re-Evaluation notwendig [28]. Eine erneute Operation auf Grund einer Blutung führt zu einer erhöhten Morbidität, Mortalität und erhöhten Infektionsraten [29-31]. Mögliche Ursachen für diese Blutungskomplikationen sind unter anderem das Ausmaß des chirurgischen Traumas, Hypothermie, lang andauernder Kontakt zu einer Fremdoberfläche (Schläuche und Oxygenatoren der Herz-Lungen-Maschine) sowie Hämodilution [28, 32].

Neben den oben genannten Faktoren spielt auch Heparin eine wesentliche Rolle bei den Blutungskomplikationen. Mit Hilfe des Heparins wird sichergestellt, dass sich während der Operation keine Blutgerinnsel bilden, welche den Patienten durch Embolien oder verstopfen des CPB gefährden können.

Heparin wird weltweit am häufigsten eingesetzt, um während eines Eingriffs mit CPB eine ausreichende Antikoagulation zu erreichen. Jedoch ist es ebenso essentiell die Heparinwirkung nach der Operation in ausreichendem Maße zu antagonisieren, da sonst die oben genannten Blutungskomplikationen drohen.

Die Antagonisierung des Heparins wird mit Protamin erreicht, welches selbst wiederum antikoagulatorische Effekte haben kann [33, 34].

Um die Antikoagulation während und nach der Operation zu überwachen, wird in der Regel die ACT Messung herangezogen. Jedoch haben Studien gezeigt, dass die Messung der ACT unzureichend sein kann, um die Heparinantagonisierung festzustellen [32, 35].

Daher werden zunehmend POC Verfahren wie ROTEM® und TEG® eingesetzt, um eine Restheparinwirkung aufzuspüren. Diverse Studien konnten zeigen, dass die Verwendung von POC Verfahren wie ROTEM® und TEG® im OP-Saal, den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren sowie die Transfusionsrate senken und die Häufigkeit von Blutungskomplikationen reduzieren kann [36-38].

In dieser Arbeit wurde nun untersucht, ob es ein Verfahren gibt, welches am verlässlichsten eine Restheparinwirkung detektieren kann.

Fibrinogen, als wichtigster Bestandteil des Grundgerüsts der Thrombusgenerierung, war ebenfalls Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit.

Die übliche Messung nach Clauss und die Versendung der Proben in das Labor, mit einer turn-over Zeit von 30-45 Minuten, ist für einen dynamischen Prozess wie eine Operation mit CPB und konsekutiven Blutungen nur unzulänglich nutzbar. Mit dem TEG®6s steht ein Gerät zur Verfügung, mit dem man ebenfalls Fibrinogenmessungen durchführen kann. Ergebnisse liegen nach ca. 10 Minuten vor. In der vorliegenden Arbeit sollte die Übereinstimmung der TEG®6s Messungen mit der Standardmethode nach Clauss, bei Kindern nach kardiochirurgischer OP, analysiert werden.

4.1 Restheparinwirkung

4.1.1 PTT Messungen

Bei 77% der Patienten der vorliegenden Studie war die PTT postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Messungen verlängert [22]. Dies kann für eine Restheparinwirkung sprechen.

Taneja et al. führten eine Studie mit 30 Patienten nach CPB Operation durch bei denen sie 2, 4 und 6 Stunden nach der Aufnahme auf der Intensivstation Blutproben entnahmen. Es wurden jeweils die PTT, HMS Plus ACT, HMS Plus Heparinkonzentration sowie die Anti-Xa-Aktivitäten für unfraktioniertes Heparin bestimmt. Sie konnten zeigen, dass die Anti-Xa-UFH-Aktivitäten nur sehr schwach mit den PTT Messungen korrelierten. Im Gegensatz zu unserer Studie waren jedoch 82% der PTT Werte postoperativ nicht verlängert [39].

In einer weiteren Studie mit 46 Kindern die sich einer OP mit CPB unterziehen mussten, konnten Magunia et al. eine schwache positive Korrelation zwischen den PTT Messungen und Anti-Xa-Aktivität für UFH zeigen [40].

Der Ergebnisse bleiben also heterogen und möglicherweise liegt die Ursache von verlängerten PTT Werten nicht unbedingt an zirkulierendem Restheparin, sondern an einer unzureichenden Protamindosierung oder einem Defizit an Gerinnungsfaktoren. Durch den Kontakt mit großen Fremdoberflächen (CPB

Schläuche, Oxygenator) wird die intrinsische Gerinnung aktiviert. Dies führt vor allem zu einem Verbrauch von Faktor IX und VIII, welche postoperativ fehlen, um die Endstrecke der Gerinnung über Faktor X zu starten. So kann es zur einer Verlängerung der PTT kommen (vgl. Kapitel 1.1).

4.1.2 ACT Messungen

Bei den ACT Messungen mit dem HMS Plus zeigte sich bei 43,5% der untersuchten Patienten eine Restheparinwirkung [22].

In einer ähnlichen Studie von Magunia et al. konnte keine Korrelation der Anti-Xa-UFH-Aktivität mit den ACT Messungen hergestellt werden [40].

Guzzeta et al. verglichen in einer Studie mit 44 Kindern drei Geräte (unter anderem HMS Plus), welche die ACT messen können und verglichen sie mit Anti-Xa-UFH-Aktivitäten und Plasmaheparinkonzentrationen (HMS Plus und Labor) drei Minuten nach Applikation des Heparinbolus und unmittelbar vor Beendigung des CPB.

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den ACT Messungen und den Plasmaheparinkonzentrationen. Eine gute Korrelation zeigte sich jedoch zwischen den Messungen der Plasmaheparinkonzentration im Labor und mittels des HMS Plus Gerätes [41].

Für sich alleine scheint die ACT keine gute Messmethode zu sein, um eine Restheparinwirkung sicher ausschließen zu können, insbesondere bei Neugeborenen [42]. Daher sollten andere Verfahren wie die Messung der Plasmaheparinkonzentration und ggf. weitere POC Verfahren wie die Heparinase basierten Tests von ROTEM® oder TEG® zum Einsatz kommen. Hier wird potentiell noch zirkulierendes Heparin neutralisiert und es kann im Vergleich mit den intrinsischen ROTEM® oder TEG® Messungen eine Restheparinwirkung aufgespürt werden.

Dies zeigte auch die Studie von Galeone et al. Bei 40 kardiochirurgischen Patienten wurden TEG® Parameter sowie die ACT erfasst. Sie kamen zu dem Schluss, dass die ACT eine Restheparinisierung nicht nachweisen kann, das TEG® jedoch schon, sowohl mit als auch ohne Heparinase Test [32].

4.1.3 ACT (HMS Plus) im Vergleich zu TEG-ACT (TEG®6s)

Die ACT wird bei beiden Geräten in Sekunden ausgedrückt.

Beim Vergleich der Ergebnisse zeigte sich keine Korrelation sowie kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($r = 0,373$; $p = 0,116$).

Der Unterschied liegt zum einen möglicherweise in der unterschiedlichen Messmethode (Stempel vs. Resonanzmessung), zum anderen kommt beim TEG®6s zur Gerinnungsaktivierung Kaolin und Tissue Factor zum Einsatz, beim HMS Plus dagegen nur Kaolin.

Ein weiterer Unterschied liegt in der Aufbereitung der Blutprobe. Beim TEG®6s kommt Citratblut zum Einsatz, beim HMS Plus dagegen Nativblut.

Mit den vorliegenden Daten dieser Arbeit, lässt sich der Unterschied jedoch nicht suffizient erklären. Gegebenenfalls sollte hierzu in Folgestudien der Zusammenhang näher untersucht werden.

4.1.4 TEG®6s Messungen

Um eine Restheparinisierung zu detektieren, wurden Messungen mit dem TEG®6s durchgeführt. Der Quotient von CK-R und CKH-R wurde gebildet und die Ergebnisse zeigten eine Restheparinwirkung bei 92% der Patienten [22]. In der vorliegenden Studie war also die TEG®6s Messung am sensitivsten in Bezug auf die Feststellung einer Restheparinwirkung.

Im direkten Vergleich zeigte sich bei 13 Patienten im TEG®6s eine unvollständige Heparinantagonisierung, während laut ACT Messung die Heparinwirkung aufgehoben war. Im Vergleich TEG®6s mit PTT war bei 8 Patienten die Heparinwirkung laut PTT aufgehoben, laut TEG®6s jedoch nicht.

Schon 1994 zeigten Tuman et al., dass die Thrombelastographie in Bezug auf eine Restheparinisierung sensitiver ist als die ACT Messung. Sie führten eine Studie mit 51 CPB Patienten durch und bestimmten ACT sowie TEG®6s Werte, um eine Restheparinwirkung nachzuweisen. Bei 12 Patienten mit einer ACT $>140s$ zeigte das TEG® bei 6 dieser Patienten keinen Hinweis auf eine Heparinwirkung. Bei 21 von 39 Patienten mit einer ACT $< 140s$ zeigte das TEG®6s eine Heparinwirkung an [43].

Coppell et al. konnten zeigen, dass das TEG® bei geringen Heparinkonzentrationen zwischen 0,005-0,05 I.E./ml eine höhere Sensitivität hat als die Anti-Xa Aktivität [44]. In den beiden vorgenannten Studien wurden TEG® Geräte mit Stempelmessung verwendet. Die Übereinstimmung mit dem Resonanzverfahren im TEG®6s ist jedoch, abgesehen vom Lyseindex, sehr gut [14, 45].

Es ist bekannt, dass endogene Glycosaminoglykane wie Heparansulfat, Chondroitinsulfat und Dermatan-sulfat heparinähnliche Wirkungen (heparin like effect) auf Gerinnungstests haben. Diese Stoffe werden aus dem Gefäßendothel und den Mastzellen freigesetzt. Dies geschieht am ehesten durch den Kontakt mit der Fremdoberfläche der CPB Schläuche [46-48]. Daher ist natürlich eine Beeinflussung der Messergebnisse auch in der für diese Dissertation durchgeführten Studie denkbar.

Ob die vorliegenden Daten nun den Schluss zulassen, dass das TEG®6s am sensitivsten in Bezug auf eine Restheparinisierung ist, bleibt unklar.

Dias et al. konnten jedoch zeigen, dass sich das TEG®6s System dazu eignet eine Therapie mit UFH oder LWMH (low weight molecular heparin) zu überwachen und die Aktivität der Substanzen zu quantifizieren. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen TEG-ACT sowie CK-R und der Aktivität von UFH bzw. LWMH ($p < 0,001$).

Die Aktivität von UFH konnte im Bereich von 0,05 bis 0,8 I.E./ml und von LWMH im Bereich von 0,1 bis 1,5 I.E./ml präzise bestimmt werden [49].

4.1.5 TEG®6s im Vergleich zu ROTEM®delta

Bei 18 Patienten lag sowohl eine TEG®6s als auch ROTEM®delta Messung vor. Es wurde der Quotient aus intrinsischem Test (INTEM-CT bzw. CK-R) und Test mit Heparinase (HEPTEM-CT bzw. CKH-R) gebildet. Ein Quotient >1 wurde als Restheparinisierung gewertet.

Laut ROTEM®delta war bei 39,9% der Patienten eine Restheparinwirkung vorhanden und laut TEG®6s bei 94,4% [22].

Des Weiteren wurden die beiden POC Verfahren ebenfalls mit PTT und ACT verglichen. Es konnte keinerlei Korrelation gefunden werden (vgl. 3.7.6).

Rizoli et al. zeigten in ihrer Studie mit Traumapatienten, dass TEG® und ROTEM® keine beliebig gegeneinander austauschbaren Verfahren sind. Bei 33 schwerverletzten Patienten wurden insgesamt 74 ROTEM® und 74 TEG® Messungen durchgeführt. Sie konnten zeigen, dass zwischen den INTEM-CT und CK-R Zeiten kein signifikanter Zusammenhang besteht ($p = 0,167$). Sie führen die Unterschiede hauptsächlich auf die verschiedenen benutzten Gerinnungsaktivatoren zurück (TF im ROTEM® vs. Kaolin im TEG®) [50].

Auch Venema et al. zeigten, dass die CK-R und INTEM-CT Zeiten nicht vergleichbar sind, was in ihrer Studie mit 46 kardiochirurgischen Patienten, vor allem an einer breiten Variabilität der Messungen lag. Zusätzlich zu den Patienten untersuchten sie sieben, kurz hintereinander abgenommene, Blutproben von zwei gesunden Freiwilligen. Auch hier zeigte sich eine breite Variabilität der R und CT Zeiten ohne jeglichen Einfluss durch Medikamente oder CPB. Die R Zeiten reichten bei Proband Nr.1 von 198s bis 498s, die CT Zeit von 191s bis 348s. Bei Proband Nr.2 reichten die R Zeiten von 266s bis 420s und die CT Zeiten von 141s bis 370s [51].

In der Studie von Willems et al. mit 173 kardiochirurgischen Patienten wurde untersucht, ob ACT und ROTEM® Messungen gleichwertig eine Restheparinisierung nach Protaminapplikation aufdecken können. Sie bildeten die Quotienten aus INTEM-CT und HEPTEM-CT sowie ACT ohne Heparinase und ACT mit Heparinase. Es zeigten sich zwar bei 78,6% der Patienten übereinstimmende Ergebnisse, jedoch zeigte die weiterführende statistische

Analyse, dass kein wesentlicher Zusammenhang zwischen beiden Messungen herrscht (Cohens Kappa 0,79) [52].

Prakash et al. verglichen in ihrer Studie die PTT, ACT und ROTEM® zur Steuerung der Heparindosierung bei Patienten mit ECMO (extracorporeal membrane oxygenation). Es zeigte sich, dass nur eine schwache Korrelation zwischen den Messungen mit PTT ($r = 0,322$), ACT ($r = 0,228$) und INTEM-CT ($r = 0,364$) in Bezug auf die infundierte Heparindosis besteht. Zwischen PTT und INTEM-CT bestand ebenfalls nur eine schwache Korrelation ($r = 0,310$). ACT und PTT korrelierten moderat ($r = 0,40$) [53].

Die Ergebnisse decken sich mit denen dieser Dissertation. Aufgrund der schlechten Korrelation können die Ergebnisse der verschiedenen Messmethoden nicht einfach miteinander verglichen werden.

4.2 Fibrinogenmessungen

In der vorliegenden Arbeit wurde auch die Messung von Fibrinogen mittels TEG®6s untersucht und mit der Standardmethode nach Clauss verglichen.

TEG-FLEV und die Standardmethode nach Clauss korrelierten nur moderat ($R^2 = 0,538$) und zeigten auch im Bland-Altman Plot keine gute Übereinstimmung.

Die TEG®6s Messung überschätzt das vorhandene Fibrinogen im Mittel um 158,2mg/dl.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Agren et al. in ihrer Untersuchung. Sie verglichen TEG®6s basierte Fibrinogenmessungen (TEG functional fibrinogen) mit der Methode nach Clauss bei 63 nicht kardiochirurgischen Patienten und bei 38 gesunden Probanden. Es zeigte sich, dass das TEG®6s, bei Patienten und Gesunden, das Fibrinogen im Schnitt um 100mg/dl überschätzte [54].

Argawal et al. verglichen ebenfalls TEG-FLEV und TEG-CFF-MA mit der Methode nach Clauss. Sie bestimmten Fibrinogen bei 160 kardiochirurgischen Patienten vor dem CPB (vor Heparinapplikation) und 10 Minuten nach Protaminapplikation.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen TEG-FLEV und Fibrinogen nach Clauss, weder vor CPB ($R^2 = 0,106$) noch 10 Minuten nach Protaminapplikation ($R^2 = 0,025$). Zwischen TEG-CFF-MA und Fibrinogen nach

Clauss bestand ebenfalls weder vor CPB ($R^2 = 0,061$) noch 10 Minuten nach Protaminapplikation ($R^2 = 0,260$) eine Korrelation [55].

Wie in der vorliegenden Studie zeigte auch die Bland-Altman Analyse bei Argawal et al. keine signifikante Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden [55].

Ebenfalls eine nur moderate Korrelation ($r = 0,476$) fanden Fluger et al. in ihrer Studie mit 117 kardiochirurgischen Patienten, bei welchen sie TEG-CFF-MA mit den Fibrinogenleveln nach Clauss verglichen [56].

Gautam et al. führten eine ganz ähnliche Studie, wie die vorliegende, mit 105 Kindern mit kardiochirurgischem Eingriff durch und stellten fest, dass das TEG-FLEV im Durchschnitt im 133mg/dl höher lag als die Messung nach Clauss im Labor [57].

Fabbro und Kollegen kommen zu einem sehr ähnlichen Ergebnis. In ihrer Studie mit 51 Patienten untersuchen sie die Fibrinogenlevel mit dem TEG® und der Standardmethode nach Clauss vor dem CPB, während der Aufwärmphase und nach dem CPB. Auch hier zeigte sich eine Überschätzung der Fibrinogenlevel durch das TEG®. Vor dem CPB lag das TEG® im Schnitt 92,5mg/dl, in der Aufwärmphase 213,3mg/dl und nach dem CPB 332,8mg/dl höher als die Standardmethode nach Clauss [58].

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die untersuchten POCT in Bezug auf die Feststellung einer Restheparinwirkung nicht beliebig untereinander austauschbar sind [22]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die gemessenen Fibrinogenwerte des TEG®6s im Vergleich zur Standardmethode nach Clauss deutlich überschätzt werden.

Eine Limitation dieser Studie ist das Fehlen einer Standardmethode für die Feststellung einer Restheparinwirkung. Dies wäre die Messung der Anti-Xa-Aktivität für unfraktioniertes Heparin (Anti-Xa-UFH) oder die direkte Messung von Heparinspiegeln. Da diese Studie anhand retrospektiver Daten durchgeführt wurde, standen diese Messungen leider nicht zur Verfügung.

Es sind weitere Studien unter Einbezug des o.g. Anti-Xa-UFH notwendig, um die verwendeten Geräte und deren Vergleichbarkeit eingehender zu untersuchen. Bezüglich der Fibrinogenmessungen mittels TEG®6s kann aktuell keine klare Empfehlung zu dessen Verwendung gegeben werden. Der starre Algorithmus von CFF-MA x 18,25 scheint keine geeignete Methode zur Berechnung des Fibrinogenlevels zu sein.

Dennoch sind POCT in Zukunft unabdingbar für das intra- und perioperative Gerinnungsmanagement und bringen schon heute viele Vorteile mit sich.

5. Zusammenfassung

Blutungskomplikationen gehören in der Kardiochirurgie und Kinderkardiochirurgie zu den häufigsten Komplikationen. Neben Faktoren wie Hypothermie, Kontakt des Blutes zu Fremdoberflächen und chirurgischem Trauma, gehört das gerinnungshemmende Heparin zu den Hauptauslösern von Blutungen. Daher ist es essenziell die Wirkung des Heparins postoperativ ausreichend und effektiv zu antagonisieren und die vollständige Antagonisierung zu überwachen.

Um den Erfolg zu messen, stehen verschiedene Geräte und Messmethoden zur Verfügung. Einerseits sind dies Standardlaborparameter mit langer turn-over Zeit und andererseits Point of Care Tests, die nach wenigen Minuten erste Ergebnisse liefern. Diese Tests liefern neben Informationen über die Heparinwirkung auch Informationen über weitere Gerinnungsparameter, insbesondere dem Fibrinogen, einen essentiellen Bestandteil der Gerinnungsbildung.

In dieser retrospektiven Studie (Erfassungszeitraum 31.01.2017 bis 17.07.2017) mit 36 kinder-kardiochirurgischen Patienten, am Universitätsklinikum Tübingen, sollte untersucht werden, inwiefern verschiedene Messmethoden eine noch vorhandene Restheparinwirkung aufspüren.

Es konnte gezeigt werden, dass die verwendeten POC Geräte (TEG®6s, ROTEM®delta, HMS Plus) hinsichtlich ihrer Detektion einer Restheparinwirkung nicht vergleichbar sind und daher nicht beliebig gegeneinander ausgetauscht werden können. Die Tests zur Bestimmung des Fibrinogens überschätzen im Vergleich zur Standardmethode die Fibrinogenlevel und sind daher im täglichen Einsatz kritisch zu sehen.

6. Literaturverzeichnis

1. Deetjen, P., Speckmann E.J., Hescheler, J., *Physiologie*. 4 ed. 2004, München: Elsevier, Urban & Fischer. S. 368-369,373.
2. Huppelsberg, J., Walter,K., *Kurzlehrbuch Physiologie*. 4 ed. 2013, Stuttgart: Thieme. S. 28,35.
3. Silbernagl, S., Despopoulos, A., *Taschenatlas Physiologie*. 7 ed. 2007, Stuttgart: Thieme. S. 102,104.
4. Castoldi, E. und Hackeng, T.M., *Regulation of coagulation by protein S*. *Curr Opin Hematol*, 2008. **15**(5): S. 529-536.
5. Witt, I., *[Tissue factor pathway inhibitor: biochemistry, molecular biology, physiology and physiopathology]*. *Hamostaseologie*, 2002. **22**(2): S. 30-35.
6. *Medtronic HMS Plus Bedienungsanleitung*. [Zugriff 05.11.2017]; <https://bitmedical.ch/wp-content/uploads/2015/06/HMSplus-Bedienungsanleitung-Deutsch-2012.pdf>.
7. Larsen, R., *Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 9 ed. 2017 Berlin, Heidelberg: Springer S. 57.
8. Tübingen, U. *Leistungsverzeichnis und Referenzbereiche - Zentrallabor UKT*. [Zugriff 25.3.2018]; <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/Mitarbeiter/Kliniken/Medizinische+Klinik/Innere+Medizin+IV/Fachbereiche/Zentrallabor/Service.html>.
9. Mackman, N., *Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis*. *Blood Cells Mol Dis*, 2006. **36**(2): S. 104-107.
10. Siddiqui, F.A., Desai, H., Amirkhosravi, A., Amaya, M., und Francis, J.L., *The presence and release of tissue factor from human platelets*. *Platelets*, 2002. **13**(4): S. 247-253.
11. Weber, C.F. und Zacharowski, K., *Perioperative point of care coagulation testing*. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. **109**(20): S. 369-375.
12. Bolliger, D. und Tanaka, K.A., *Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery*. *Semin Thromb Hemost*, 2017. **43**(4): S. 386-396.
13. Luppä, P., Schlebusch, H., *POCT - Patientennahe Labordiagnostik*. 1 ed. 2008: Springer. S. 16.
14. Gurbel, P.A., Bliden, K.P., Tantry, U.S., Monroe, A.L., Muresan, A.A., Brunner, N.E., Lopez-Espina, C.G., Delmenico, P.R., Cohen, E., Raviv, G., Haugen, D.L., und Ereth, M.H., *First report of the point-of-care TEG:*

- A technical validation study of the TEG-6S system. Platelets*, 2016. **27**(7): S. 642-649.
15. Hartert, H., *Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren*. Klin Wochenschr, 1948. **26**: S. 577.
 16. Calatzis, A., Heesen, M., und Spannagl, M., [*Point-of-care testing of hemostatic alterations in anaesthesia and intensive care*]. Anaesthesist, 2003. **52**(3): S. 229-237.
 17. Calatzis, A.S., M.; Vorweg, M. *ROTEM(r) Analyse Zielgerichtete Behandlung aktueller Hämostasestörungen*. [Zugriff 25.3.2018]; https://www.rottem.de/wp-content/uploads/2016/06/ROTEM-Analysis-Booklet-DE_oa.pdf.
 18. Whiting, D. und DiNardo, J.A., *TEG and ROTEM: technology and clinical applications*. Am J Hematol, 2014. **89**(2): S. 228-232.
 19. *Produktportfolio Hämostase Reagenzien*. [Zugriff 25.3.2018]; https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@de/@lab/documents/download/mda1/ntc0/~edisp/ld-de-produktportfolio-haemostase-reagenzien-02547709.pdf.
 20. Clauss, A., [*Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen*]. Acta Haematol, 1957. **17**(4): S. 237-246.
 21. *Haemonetics TEG(R)6s Hämostase-Analysesystem* [Zugriff 25.03.2018]; https://teg.haemonetics.com/~/_media/sharepoint/devices/teg/marketing/brochures/teg6s_brochure/col-copy-000918-de_brochure_teg6s.pdf.ashx.
 22. Schenk, S., Nowak-Machen, M., Rosenberger, P., Magunia, H., *Different methods to detect incomplete heparin reversal are not interchangeable in children after congenital cardiac surgery*. Eur J Anaesthesiol, 2018. **35**(e-Suppl. 56): S. 173-174.
 23. Zaky, A., *Thromboelastometry Versus Rotational Thromboelastography in Cardiac Surgery*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. **21**(3): S. 206-211.
 24. Weber, C.F. und Zacharowski, K., [*Point of Care 2.0: Coagulation Monitoring Using Rotem(R) Sigma and Teg(R) 6S*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2018. **53**(6): S. 412-424.
 25. Ural, K. und Owen, C., *Pro: The Hepcon HMS Should Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time (ACT) to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016. **30**(6): S. 1727-1729.

26. Giavarina, D., *Understanding Bland Altman analysis*. Biochem Med (Zagreb), 2015. **25**(2): S. 141-151.
27. O'Brien, S.M., Clarke, D.R., Jacobs, J.P., Jacobs, M.L., Lacour-Gayet, F.G., Pizarro, C., Welke, K.F., Maruszewski, B., Tobota, Z., Miller, W.J., Hamilton, L., Peterson, E.D., Mavroudis, C., and Edwards, F.H., *An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(5): S. 1139-1153.
28. Paparella, D., Brister, S.J., and Buchanan, M.R., *Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review*. Intensive Care Med, 2004. **30**(10): S. 1873-1881.
29. Tambe, S.P., Kimose, H.H., Raben Greisen, J., and Jakobsen, C.J., *Re-exploration due to bleeding is not associated with severe postoperative complications*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2017. **25**(2): S. 233-240.
30. Ali, J.M., Wallwork, K., and Moorjani, N., *Do patients who require re-exploration for bleeding have inferior outcomes following cardiac surgery?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2019. **28**(4): S. 613-618.
31. Ohmes, L.B., Di Franco, A., Guy, T.S., Lau, C., Munjal, M., Debois, W., Li, Z., Krieger, K.H., Schwann, A.N., Leonard, J.R., Girardi, L.N., and Gaudino, M., *Incidence, risk factors, and prognostic impact of re-exploration for bleeding after cardiac surgery: A retrospective cohort study*. Int J Surg, 2017. **48**: S. 166-173.
32. Galeone, A., Rotunno, C., Guida, P., Bisceglie, A., Rubino, G., Schinosa Lde, L., and Paparella, D., *Monitoring incomplete heparin reversal and heparin rebound after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013. **27**(5): S. 853-858.
33. Mochizuki, T., Olson, P.J., Szlam, F., Ramsay, J.G., and Levy, J.H., *Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass*. Anesth Analg, 1998. **87**(4): S. 781-785.
34. Griffin, M.J., Rinder, H.M., Smith, B.R., Tracey, J.B., Kriz, N.S., Li, C.K., and Rinder, C.S., *The effects of heparin, protamine, and heparin/protamine reversal on platelet function under conditions of arterial shear stress*. Anesth Analg, 2001. **93**(1): S. 20-27.
35. Murray, D.J., Brosnahan, W.J., Pennell, B., Kapalanski, D., Weiler, J.M., and 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**(1): S. 24-28.
36. Wikkelso, A., Wetterslev, J., Moller, A.M., and Afshari, A., *Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM)*

- to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Anaesthesia, 2017. 72(4): S. 519-531.*
37. Wareing, A., *Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Int J Nurs Pract, 2017. 23(3).*
 38. Zetterberg, E. und Svensson, P.J., *[TEG and ROTEM--bedside and rapid coagulation assays. Reduces the need for transfusion during liver and heart surgery, but questions remain]. Lakartidningen, 2013. 110(27-28): S. 1276-1277.*
 39. Taneja, R., Marwaha, G., Sinha, P., Quantz, M., Stitt, L., Gao, R., Subramanian, S., Schaus, M., Keeney, M., Chin-Yee, I., und Murkin, J., *Elevated activated partial thromboplastin time does not correlate with heparin rebound following cardiac surgery. Can J Anaesth, 2009. 56(7): S. 489-496.*
 40. Magunia, H., Schenk, S., Schlensak, C., Icheva, V., Rosenberger, P., Straub, A., und Nowak-Machen, M., *Detection of early incomplete heparin reversal following congenital cardiac surgery: A single-center retrospective observational study. Thromb Res, 2019. 182: S. 33-38.*
 41. Guzzetta, N.A., Monitz, H.G., Fernandez, J.D., Fazlollah, T.M., Knezevic, A., und Miller, B.E., *Correlations between activated clotting time values and heparin concentration measurements in young infants undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Analg, 2010. 111(1): S. 173-179.*
 42. Gruenwald, C.E., Manlhiot, C., Crawford-Lean, L., Foreman, C., Brandao, L.R., McCrindle, B.W., Holtby, H., Richards, R., Moriarty, H., Van Arsdell, G., und Chan, A.K., *Management and monitoring of anticoagulation for children undergoing cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. J Extra Corpor Technol, 2010. 42(1): S. 9-19.*
 43. Tuman, K.J., McCarthy, R.J., Djuric, M., Rizzo, V., und Ivankovich, A.D., *Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase-modified thromboelastographic assay. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1994. 8(2): S. 144-149.*
 44. Coppell, J.A., Thalheimer, U., Zambruni, A., Triantos, C.K., Riddell, A.F., Burroughs, A.K., und Perry, D.J., *The effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thromboelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with conventional coagulation assays. Blood Coagul Fibrinolysis, 2006. 17(2): S. 97-104.*
 45. Lloyd-Donald, P., Churilov, L., Zia, F., Bellomo, R., Hart, G., McCall, P., Martensson, J., Glassford, N., und Weinberg, L., *Assessment of*

- agreement and interchangeability between the TEG5000 and TEG6S thromboelastography haemostasis analysers: a prospective validation study.* BMC Anesthesiol, 2019. **19**(45): S. 1-8.
46. MacLaren, G. und Monagle, P., *Endogenous glycosaminoglycan anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation.* Crit Care, 2014. **18**(6): S. 636.
 47. Senzolo, M., Coppell, J., Cholongitas, E., Riddell, A., Triantos, C.K., Perry, D., und Burroughs, A.K., *The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study.* Blood Coagul Fibrinolysis, 2007. **18**(3): S. 227-236.
 48. Ranucci, M., Baryshnikova, E., Isgro, G., Carlucci, C., Cotza, M., Carboni, G., und Ballotta, A., *Heparin-like effect in postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation patients.* Crit Care, 2014. **18**(5): S. 504.
 49. Dias, J.D., Lopez-Espina, C.G., Panigada, M., Dalton, H.J., Hartmann, J., und Achneck, H.E., *Cartridge-Based Thromboelastography Can Be Used to Monitor and Quantify the Activity of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins.* TH Open, 2019. **3**(3): S. e295-e305.
 50. Rizoli, S., Min, A., Sanchez, A.P., Shek, P., Grodecki, R., Veigas, P., und Peng, H.T., *In Trauma, Conventional ROTEM and TEG Results Are Not Interchangeable But Are Similar in Clinical Applicability.* Mil Med, 2016. **181**(5 Suppl): S. 117-126.
 51. Venema, L.F., Post, W.J., Hendriks, H.G., Huet, R.C., de Wolf, J.T., und de Vries, A.J., *An assessment of clinical interchangeability of TEG and RoTEM thromboelastographic variables in cardiac surgical patients.* Anesth Analg, 2010. **111**(2): S. 339-344.
 52. Willems, A., Savan, V., Faraoni, D., De Ville, A., Rozen, L., Demulder, A., und Van der Linden, P., *Heparin Reversal After Cardiopulmonary Bypass: Are Point-of-Care Coagulation Tests Interchangeable?* J Cardiothorac Vasc Anesth, 2016. **30**(5): S. 1184-1189.
 53. Prakash, S., Wiersema, U.F., Bihari, S., und Roxby, D., *Discordance between ROTEM(R) clotting time and conventional tests during unfractionated heparin-based anticoagulation in intensive care patients on extracorporeal membrane oxygenation.* Anaesth Intensive Care, 2016. **44**(1): S. 85-92.
 54. Agren, A., Wikman, A.T., Ostlund, A., und Edgren, G., *TEG(R) functional fibrinogen analysis may overestimate fibrinogen levels.* Anesth Analg, 2014. **118**(5): S. 933-935.

55. Agarwal, S., Johnson, R.I., und Shaw, M., *A comparison of fibrinogen measurement using TEG((R)) functional fibrinogen and Clauss in cardiac surgery patients*. *Int J Lab Hematol*, 2015. **37**(4): S. 459-465.
56. Fluger, I., Maderova, K., Simek, M., Hajek, R., Zapletalova, J., und Lonsky, V., *Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method*. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012. **156**(3): S. 260-261.
57. Gautam, N.K., Cai, C., Pawelek, O., Rafique, M.B., Cattano, D., und Pivalizza, E.G., *Performance of functional fibrinogen thromboelastography in children undergoing congenital heart surgery*. *Paediatr Anaesth*, 2017. **27**(2): S. 181-189.
58. Fabbro, M., 2nd, Gutsche, J.T., Miano, T.A., Augoustides, J.G., und Patel, P.A., *Comparison of Thrombelastography-Derived Fibrinogen Values at Rewarming and Following Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery Patients*. *Anesth Analg*, 2016. **123**(3): S. 570-577.

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerinnungskaskade [2]	13
Abbildung 2: Kartusche für TEG®6s	26
Abbildung 3: TEG®6s-Gerät im Zentral-OP des UKT	26
Abbildung 4: Heparinwirkung; Deutlich verlängerte Clotting Time (R) in CK im Vergleich zu CKH. Abbildung übernommen aus [22]	28
Abbildung 5: Heparinwirkung; Verlängerte (aber noch normale) Clotting Time (R) in CK im Vergleich zu CKH.	29
Abbildung 6: Küvette mit Halter für ROTEM®delta	32
Abbildung 7: Vier Messungen können mit ROTEM®delta gleichzeitig gemessen werden.....	32
Abbildung 8: Nomenklatur TEG® und ROTEM® Kurve [24].....	32
Abbildung 9: HMS Plus Gerät im Zentral-OP des UKT	33
Abbildung 10: HMS Plus; Berechnung der individuellen Heparindosis des Patienten	35
Abbildung 11: HR-ACT Kartusche (links) und HDR Kartusche (rechts) für HMS Plus	35
Abbildung 12: Vergleich PTT vor und nach dem CPB als Streudiagramm	47
Abbildung 13: Vergleich der ACT-Werte des HMS Plus vor und nach CPB als Streudiagramm.....	48
Abbildung 14: Vergleich der ACT (s), gemessen mit TEG®6s und HMS Plus..	49
Abbildung 15: Vergleich der R-Zeiten von CK und CKH als Streudiagramm....	50
Abbildung 16: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.....	52
Abbildung 17: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem ACT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.....	53
Abbildung 18: HEPTTEM-CT im Vergleich zu INTEM-CT als Streudiagramm ...	54
Abbildung 19: Vergleich CKH-R zu CK-R der Subgruppe als Streudiagramm .	54

Abbildung 20: Vergleich der Quotienten von CK-R/CKH-R zu INTEM-CT/HEPTEM-CT	55
Abbildung 21: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.....	56
Abbildung 22: Vergleich der Quotienten von CK-R/CKH-R zu INTEM-CT/HEPTEM-CT	57
Abbildung 23: Korrelation des TEG CK/CKH R-Zeit Quotienten mit dem INTEM/HEPTEM CT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.	57
Abbildung 24: Korrelation des INTEM/HEPTEM CT Quotienten mit dem PTT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.....	58
Abbildung 25: Korrelation des INTEM/HEPTEM CT Quotienten mit dem ACT Quotienten. Angegeben mit dem Pearsons Korrelationskoeffizienten („r“) und dem dazugehörigen p-Wert.....	58
Abbildung 26: Bland Altman Plot. Vergleich von Fibrinogen nach Clauss und FLEV	59
Abbildung 27: Vergleich TEG FLEV (mg/dl) und Fibrinogen nach Clauss (mg/dl) als Streudiagramm	60
Abbildung 28: Vergleich von TEG CFF-MA (mm) und Fibrinogen nach Clauss (mg/dl) als Streudiagramm	61
Abbildung 29: Streudiagramm von CFF-MA und FLEV	61

6.1.1 Bildrechte/Lizenzen

Abbildung 1: Thieme Lizenznummer: 4315500469427

Abbildung 4: Übernommen aus eigener Publikation (Poster) [22]

Abbildung 8: Thieme Lizenznummer: 4573080582993

Alle anderen Fotos, Tabellen und Abbildungen wurden von mir erstellt.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Gerinnungsfaktoren [1].....	6
Tabelle 2: Referenzwerte für Hämatokrit am UKT [8]	22
Tabelle 3: Referenzwerte für Thrombozyten am UKT [8].....	23
Tabelle 4: Referenzwerte für TEG®6s [14]	27
Tabelle 5: Referenzwerte für ROTEM® [17]	31
Tabelle 6: Alter, Größe und Gewicht der Patienten, angegeben in Median und Interquartilsabstand. Teilweise übernommen aus [22]. IQA = Interquartilsabstand.....	41
Tabelle 7: Einteilung in die STS-Kategorie in absoluten Zahlen [27]. STS = Society of Thoracic Surgeons	41
Tabelle 8: Durchgeführte Operationen, angegeben in absoluten Zahlen.....	42
Tabelle 9: Charakteristika der CPB. Dargestellt in Mittelwert und Standardabweichung, Median und Interquartilsabstand, sowie absoluten Zahlen und Prozentangaben. Teilweise übernommen aus [22].....	43
Tabelle 10: Laborergebnisse vor dem CPB, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand. Teilweise übernommen aus [22]	43
Tabelle 11: Laborergebnisse nach dem CPB, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand	44
Tabelle 12: Ergebnisse der TEG®6s Messungen, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand	45
Tabelle 13: Ergebnisse der ROTEM®delta Messungen, angegeben in Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Interquartilsabstand	46
Tabelle 14: Vergleich der Quotienten von PTT und ACT und deren Möglichkeit, in Relation zum CK-R/CKH-R Quotienten, eine Restheparinisierung festzustellen.	51
Tabelle 15: Vergleich der Quotienten von PTT, ACT sowie CK-R/CKH-R und deren Möglichkeit, in Relation zum INTEM/HETPTM-CT Quotienten, eine Restheparinisierung anzuzeigen.	55

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen, unter Betreuung von PD Dr. med. Martina Nowak-Machen, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Martina Nowak-Machen, Dr. med. Harry Magunia und mir.

Die Datenakquise sowie die Aufbereitung der Daten erfolgten durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch Inka Rösel vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen und nach Anleitung durch Dr. med. Harry Magunia, durch mich.

Die unter 8. genannte Veröffentlichung (Postervortrag) wurde inhaltlich durch mich erstellt, unter Anleitung von Dr. med. Harry Magunia und PD Dr. med. Martina Nowak-Machen. Das Layout sowie sämtliche Tabellen und Abbildungen wurden ebenfalls durch mich erstellt. Die Vorstellung auf dem Kongress „Euroanaesthesia 2018“ in Kopenhagen erfolgte durch mich.

Die wissenschaftliche Gesamtleitung hatte Prof. Dr. med. Peter Rosenberger.

Inhaltliche Übernahmen sind im Manuskript gekennzeichnet.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

8. Veröffentlichungen

Teile dieser Dissertationsschrift wurden im Rahmen eines Postervortrags auf dem Euroanaesthesia 2018 Kongress in Kopenhagen am 02.06.2018 veröffentlicht:

Schenk, S., Nowak-Machen, M., Rosenberger, P., Magunia, H., *Different methods to detect incomplete heparin reversal are not interchangeable in children after congenital cardiac surgery*. Eur J Anaesthesiol, 2018. **35**(e-Suppl. 56): S. 173-174.

9. Danksagung

Ich möchte mich als Erstes bei Frau PD Dr. med. M. Nowak-Machen und Dr. med. Harry Magunia für die Überlassung des Themas bedanken. Herzlichen Dank nochmals speziell an Dr. med. Harry Magunia für die hervorragende Betreuung während der Anfertigung dieser Arbeit sowie die zahlreichen Tipps und Anregungen.

Vielen Dank auch an meine Partnerin Angelika Rieger, die mich unermüdlich moralisch begleitet und unterstützt sowie das Manuskript wiederholt kritisch auf Orthographie geprüft hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer in meinem Tun bestärkt und mir dieses Studium ermöglicht haben, ohne das auch letztlich diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.