

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin III

(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Messung der periprozeduralen Antikoagulation unter
Anwendung des Global Thrombosis Tests (GTT) während
der transfemorale Aortenklappenimplantation**

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

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

**vorgelegt von
Schaap, Bianca**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mahrholdt

Tag der Disputation: 11.03.2022

Für meine Eltern und Markus.

2.2.2.	Erhobene Patientendaten	37
2.2.3.	Probenentnahme	37
2.2.4.	Endpunkte	38
2.2.5.	Datenerhebung und Ethik	39
3.	Ergebnisse.....	40
3.1.	Patientencharakteristika	40
3.1.1.	Demographie	40
3.1.2.	Vorerkrankungen	41
3.1.3.	Antikoagulation/Medikation.....	43
3.2.	TAVI-Prozedur	45
3.2.1.	TAVI-Prothesen	45
3.2.2.	Perioperative Antikoagulation/Antiaggregation	46
3.2.3.	Perioperative und postoperative Komplikationen/Tod.....	46
3.3.	Medikation nach TAVI	48
3.4.	Messergebnisse des GTT Gerätes	49
3.4.1.	Occlusion Time (OT).....	49
3.4.2.	Lysis Time (LT)	50
3.5.	Korrelation zwischen OT und ACT	51
3.6.	Korrelation zwischen LT und ACT	51
4.	Diskussion	53
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis.....	62
7.	Erklärungen zum Eigenanteil	66
8.	Danksagung.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relative Häufigkeit erworbener Herzklappenfehler.....	15
Tabelle 2: Übersicht Aortenklappenstenose.....	16
Tabelle 3: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose.....	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika und Risikoscore der Untersuchungsgruppe	40
Tabelle 5: Baseline-Vorerkrankungen des Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 6: Laborwerte vor dem Eingriff.....	42
Tabelle 7: Baseline-Echo	43
Tabelle 8: Baseline-Medikamente	44
Tabelle 9: Komplikationen TAVI-Prozedur	47
Tabelle 10: Medikation nach TAVI.....	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Herzens	13
Abbildung 2: Lokalisation der Herzklappen	13
Abbildung 3: Klappenebene des Herzens	14
Abbildung 4: Vom Herzteam zu berücksichtigende Aspekte für die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko	23
Abbildung 5: TAVI über transfemorale Zugang	24
Abbildung 6: Schematischer Ablauf der sekundären Hämostase, der das Kaskadenmodell und das zellbasierte Modell berücksichtigt.....	27
Abbildung 7: Global Thrombosis Test – Technische Details	33
Abbildung 8: Global Thrombosis Test – Technisches Prinzip.....	34
Abbildung 9: Besondere Merkmale des GTT.....	36
Abbildung 10: Aufbau des Testgerätes	38
Abbildung 11: Aortenklappenprothesen	45
Abbildung 12: Verstorbene Patienten	46
Abbildung 13: Box-Plot Occlusion Time	49
Abbildung 14: Box-Plot Lysis Time.....	50
Abbildung 15: Korrelation ACT vs. OT	51
Abbildung 16: Korrelation ACT vs. LT	52

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACB-OP	Aorto-coronare-Bypassoperation
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACT	Activated Clotting Time
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AHT	arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMI	Body-mass-Index in kg/m ²
Ch.	Chanel
COX	Cyclooxygenasen
CW	Continuous wave
DAPT	duale Antiplättchen-Therapie/duale Plättchenaggregationshemmung
DM	Diabetes Mellitus

EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm/-grafie
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore	European system of cardiac operative risk evaluation
GE	Gefäßkrankung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GTT	Global Thrombosis Test
Hb	Hämoglobin
HLP	Hyperlipoproteinämie
HSM	Herzschrittmacher
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
Lig.	Ligamentum
LSB	Linksschenkelblock
LMWH	Niedermolekulares Heparin
LT	Lysis Time (Lysezeit)
LV	linker Ventrikel; linksventrikulär
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
M.	Musculus
MEA	Multiple electrode agrometry

NI	Niereninsuffizienz
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OAK/OAC	orale Antikoagulanzen
OT	Occlusion Time (Okklusionszeit)
OT-H	Hämolyse induziertes endogenes Thrombinpotenzial
P2Y12	Chemorezeptor für Adenosindiphosphat
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
pAVK	peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
Pmax	transvalvulärer Druckgradient (max)
Pmean	transvalvulärer Druckgradient (mean)
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PW	Pulsed wave
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
ST-T	ST-Strecke und T-Welle
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
Tr.	Truncus
TT	Triple-Therapie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern

VKA	Vitamin-K-Antagonisten
V.	Vena
Vv.	Venae
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

Diese Dissertation diskutiert die Fragestellung, ob das neue point-of-care Gerät Global-Thrombosis-Test (GTT) einen Vorteil bei der medikamentösen Antikoagulationstherapie während und nach der TAVI-Prozedur bringt. Gegenstand der Untersuchungen sind dabei im Spezifischen die gemessenen Werte des Testgerätes (GTT) im Vergleich zu den Testergebnissen bereits etablierten Messverfahren (ACT). Zudem wurden demographische Parameter, Medikationen, Vorerkrankungen betrachtet.

1.1. Anatomische Grundlagen

Das Herz (Cor) ist im Mediastinum lokalisiert, wiegt ca. 300 g und seine Herzachse verläuft von der Herzbasis aus betrachtet von dorsokranial rechts nach ventrokaudal links zur Herzspitze. Begrenzt wird das Herz dorsal vom Ösophagus und der Aorta sowie ventral vom Sternum. Das Endokard ist eine seröse Hautschicht, die das Herzinnere auskleidet. Sie wird bindegewebig vom Myokard getrennt. Das Myokard besteht aus quergestreifter Muskulatur. An diese Wand schließt sich das Epikard an. Das Epikard ist das viszerale Blatt des Herzbeutels es umschließt die Herzkranzgefäße und bildet so die Herzoberfläche. Das parietale Blatt des Herzbeutels wird Perikard genannt. Zwischen dem Epikard und dem Perikard befindet sich ein Spaltraum. Es gibt insgesamt vier Herzklappen. Die Herzklappen verhindern den Rückfluss des Blutes, sie sind Ein-Weg-Ventile. Es gibt je zwei Segel- und Taschenklappen. Die Segeltaschen, auch atrioventrikuläre Klappen genannt, liegen zwischen Atrium und Ventrikel. Links liegt die zweisegelige Mitralklappe, rechts die Trikuspidalklappe, welche drei Segel besitzt. Die Taschenklappen liegen am Abgang der arteriellen Abflüsse. Die Pulmonalklappe rechts zwischen Truncus pulmonalis und Ventrikel, die Aortenklappe links. (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 26 ff.)

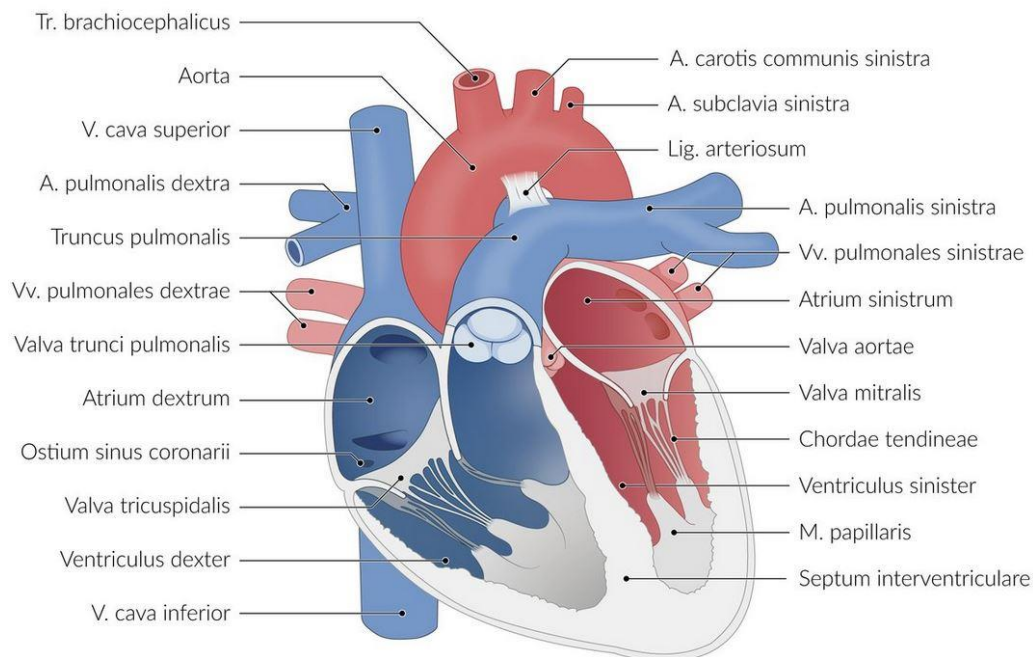


Abbildung 1: Anatomie des Herzens A. = Ateria, Lig. = Ligamentum, M. = Musculus, Tr. = Truncus, V. = Vena, Vv. = Venae (AMBOSS GmbH, 2020)

- I Aortenklappe
- II Pulmonalklappe
- III Trikuspidalklappe
- IV Mitralklappe

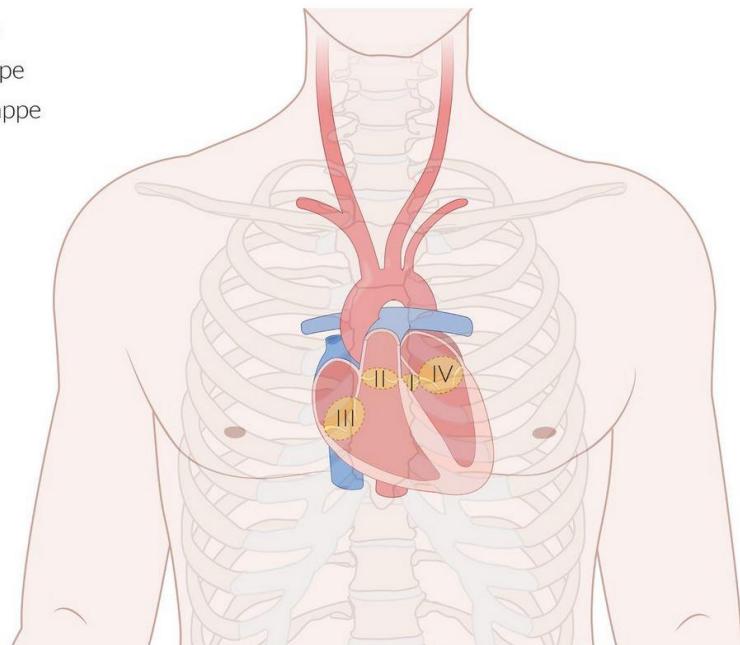


Abbildung 2: Lokalisation der Herzklappen (AMBOSS GmbH, 2020)

1.1.1. Aortenklappe (Valva aortae)

Die Aortenklappe ist eine der insgesamt vier Valvae cordis. Die Aortenklappe gehört zum Typ der Taschenklappen. Taschenklappen haben drei halbmondförmige Taschen aus Endothel, welche nach distal geöffnet sind. Lokalisiert ist die Valva aortae am Ursprung der Pars ascendens aortae am Ostium aortae (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 26 ff.; Aumüller *et al.*, 2014, p. 578 ff.).

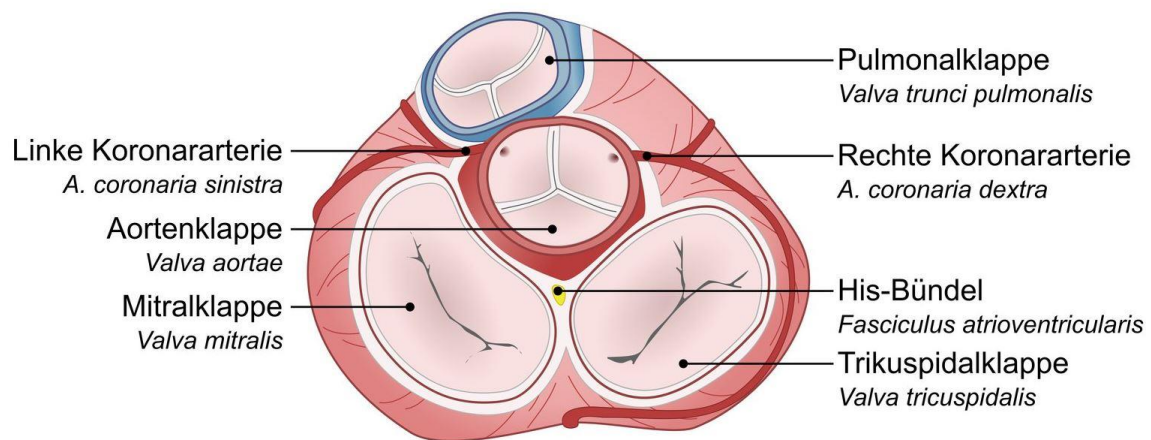


Abbildung 3: Klappenebene des Herzens A. = Arteria (AMBOSS GmbH, 2020)

1.1.2. Herzklappenfehler (Vitium)

Bei Herzklappenfehlern handelt es sich um angeborene oder erworbene Fehlfunktionen der Herzklappen. Man unterscheidet in Herzklappenstenose oder -insuffizienz. Bei einer Insuffizienz kann die betroffene Herzklappe nicht mehr richtig geschlossen werden. Die Folge ist ein Rückfluss des zuvor gepumpten Blutes. Es kommt zu einer Volumenbelastung der vorangehenden Strukturen. Anders ist es bei einer Stenose. Hier kann die betroffene Klappe nicht mehr vollständig geöffnet werden. Die Folge ist eine Druckbelastung, da das Blut gegen einen erhöhten Widerstand gepumpt werden muss. Es kommt zu einer Hypertrophie des vorherigen Herzabschnitts (Renz-Polster and Krautzig, 2012; Aumüller *et al.*, 2014). Ich möchte mich im folgenden Abschnitt auf die Aortenstenosen beschränken.

Tabelle 1: Relative Häufigkeit erworbener Herzklappenfehler (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 146)

Aortenvitien ca. 65%	Aortenstenose 50% Aorteninsuffizienz 20% Kombinierte Aortenvitien 30%
Mitralklappenvitien ca. 30%	Mitralstenose 30% Mitralinsuffizienz 15% Kombinierte Mitralvitien 55%
Kombinierte Mitral-/Aortenvitien ca. 5%	Abnehmende Tendenz für kombinierte Mitral-/Aortenklappenfehler, Mitralstenosen und kombinierte Mitralvitien Zunehmende Tendenz für Aortenvitien und Mitralinsuffizienz

1.1.3. Aortenklappenstenosen

Mit fast 50% aller Herzklappenfehler stellt die Aortenklappenstenose (AS) eine der häufigsten Klappenvitien dar (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 146). Männer im Alter von 60-75 Jahren sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Rund 5% aller Menschen über 65 Jahren leiden unter einer Aortenklappenstenose (Kuck et al., 2016).

Man unterscheidet drei Arten von Aortenklappenstenosen: die valvuläre, supra- und die subvalvuläre Aortenstenose. Ätiologisch betrachtet kann es sich um eine Spätfolge eines rheumatischen Fiebers handeln oder aber, und das ist die deutlich häufigere Form, um eine degenerative Veränderung. Hierbei kalzifiziert die Aortenklappe zunehmend. Aus einer anfänglichen Sklerose kann es mit zunehmender Kalzifizierung zu einer Stenose kommen.

Bei einer nicht behandelten Aortenklappenstenose kommt es zu einer konzentrischen, linksventrikulären Hypertrophie. Aufgrund der stetigen Druckbelastung kommt es im weiteren Verlauf zu einer Dilatation des linken Ventrikels und in der Folge zu einer Auswurfminderung. Im Verlauf treten vermehrt Zeichen einer Linksherzinsuffizienz auf. Es kommt zu einer dekompensierten Aortenklappenstenose.

Die Leitsymptome einer Aortenklappenstenose sind Schwindel, Synkopen, Angina pectoris, sowie Linksherzinsuffizienzzeichen (u.a. Dyspnoe, Lungenödem, Zyanose, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur) (Larsen, 2011; Renz-Polster and Krautzig, 2012; Aumüller et al., 2014).

Tabelle 2: Übersicht Aortenklappenstenose LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, LSB = Linksschenkelblock, ST-T Veränderungen = Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 147)

Vitium	Klinische Untersuchung	EKG	Röntgenthorax/ Echokardiografie
Aortenklappenstenose	Pulsus parvus et tardus (träger Pulsanstieg) Systolische Vibrationen über den Karotiden Verbreiteterter, evtl. hebender Herzstoß Raueres Austreibungsgeräusch im 2. ICR rechts Ausstrahlung zum Hals	LVH Evtl. LSB Links-präkordial ST-T-Veränderungen	Poststenotische Dilatation und Elongation der Aorta ascendens Prominenter LV ohne Dilatation Aortenklappenverkalkung Druckgradient über AK

1.1.4. Klassifikation der Aortenklappenstenose

Generell lässt sich die Aortenklappenstenose zum einen in ihren Schweregrad und zum anderen in ihre Ätiologie unterteilen. Den Schweregrad einer Aortenklappenstenose kann das Fachpersonal echokardiographisch über die Klappenöffnungsfläche und Flussgeschwindigkeit ermitteln.

Die Ätiologie lässt sich pathophysiologisch nach seniler, rheumatischer oder angeborener Form einteilen (AMBOSS GmbH, 2020). Eine alleinige Aortenklappenstenose als Folge eines rheumatischen Fiebers ist möglich, häufig sind jedoch noch weitere Herzklappen betroffen. Die senile Form findet sich häufig bei älteren Menschen und ist eine primär-degenerative Form (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 148 ff.).

Charakterisiert wird die Aortenklappenstenose durch eine Obstruktion. Dies führt zu einer erhöhten Flussgeschwindigkeit. Diese erhöhte Flussgeschwindigkeit lässt sich in der Echokardiografie als erhöhter Gradient messen.

Bei der echokardiographischen Evaluation wird mit Hilfe des CW-Dopplers die Geschwindigkeit des Jets über der Aortenklappe gemessen. Mittels Bernoulli-Gleichung wird aus der gemessenen Jet-Geschwindigkeit der Druckgradient berechnet. Über die Kontinuitätsgleichung wird aus dem Durchmesser des linksventrikulären Ausflustraktes (LVOT) und der Geschwindigkeit im LVOT (PW-Doppler) die Klappenöffnungsfläche (KÖF) berechnet. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt in fünf Graden (normal/trace, leicht, mittel, schwer, sehr kritisch) (Baumgartner et al., 2009)

Tabelle 3: Echokardiographische Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose

CW = Continuous wave, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, cm² = Quadratcentimeter, m/s = Meter pro Sekunde (Baumgartner *et al.*, 2009; AMBOSS GmbH, 2020)

Grad	Mittlerer systolischer Druckgradient (Bernoulli-Gleichung)	Klappenöffnungsfläche (Kontinuitäts-gleichung)	Max. Fluss-geschwindigkeit (CW-Doppler)	Symptome
normal	2-4 mmHg	3-4 cm ²	< 2,6 m/s	asymptomatisch
leicht	< 25 mmHg	1,5-2 cm ²	2,6-2,9 m/s	asymptomatisch
mittel	25-40 mmHg	1-1,5 cm ²	3-4 m/s	meist asymptomatisch
schwer	> 40 mmHg	< 1 cm ²	> 4 m/s	evtl. asymptomatisch
sehr kritisch	> 70 mmHg	< 0,6 cm ²	> 4 m/s	symptomatisch

Bei einer physiologischen Aortenklappe bleibt der systolische Druck im linken Ventrikel und der Aorta gleich. Bei einer pathophysiologisch veränderten Aortenklappe kommt es zu einer Verminderung der Klappenöffnungsfläche (KÖF). Durch die Verminderung kommt es zu einer Druckdifferenz zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Dadurch kommt es zu einem messbaren Druckgradienten. Bei einer schweren AS (high-gradient-AS) liegt die KÖF <1cm² und der mittlere Druckgradient bei > 40mmHg. Vergleiche hierzu Tabelle 1.

Unter bestimmten Umständen kann es, obwohl eine deutliche Aortenklappenstenose vorbesteht, vorkommen, dass kein erhöhter Gradient gemessen werden kann.

Diese Form der Aortenklappenstenose wird als low-flow/low-gradient AS bezeichnet und tritt normalerweise bei eingeschränkter linksventrikulären Ejektionsfraktion auf. Die low-flow AS zeichnet sich durch ein niedriges

Schlagvolumen und einen Druckgradienten $<40\text{mmHg}$ aus (Baumgartner et al., 2017).

Eine Sonderform der low-gradient-AS stellt die paradoxical low-flow/low-gradient-AS dar. Bei dieser Form ist die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels normal.

Sollte durch weitergehende Untersuchungen festgestellt werden, dass es sich um eine schwerwiegende Aortenklappenstenose handelt, wird auch im Falle einer low-flow/low-gradient-AS oder paradoxical low-flow/low-gradient-AS bei entsprechenden Symptomen ein Aortenklappenersatz durch die Leitlinien empfohlen (Baumgartner et al., 2017).

1.2. Therapie

Als Therapieformen lassen sich sowohl die konservative als auch die operative Therapie nennen. Eine konservative Therapie ist allerdings nur bei Patienten mit einer leichten Form der Aortenklappenstenose möglich. Die Prognose bei einer schweren Stenose ohne Aortenklappenersatz (AKE) ist sehr schlecht. Die medikamentöse Therapie richtet sich hier nach den vorliegenden Symptomen. So sollte beispielsweise eine vorliegende Herzinsuffizienz gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt werden (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019). Eine spezifische medikamentöse Therapie für die Aortenklappenstenose gibt es nicht. In diversen randomisierten Studien konnte keine Verbesserung des Outcomes eines Patienten mit Aortenklappenstenose durch Gabe von Statinen nachgewiesen werden (Baumgartner et al., 2017).

Da die Darstellung einer medikamentösen Therapie zu vernachlässigen ist, widme ich mich nun mit einer genaueren Betrachtung der operativen Therapie. Bei der operativen Therapie unterscheidet die Medizin zuallererst einen minimalinvasiven Eingriff von einem Eingriff am offenen Herzen. Ein kardiochirurgischer Eingriff ist eher bei jüngeren Patienten mit geringerem Operationsrisiko oder bei gleichzeitig vorgesehener Bypassoperation angezeigt.

Bei dieser Therapieform wird mittels einer Thorakotomie der operative Zugang zum Herzen geschaffen. Das Herz wird an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, welche über die Dauer der Operation hinweg die Aufgabe des Herzens und der Lunge übernimmt.

Das stillgelegte Herz kann nun operiert werden. Um die defekte Klappe austauschen zu können, wird die Aorta eröffnet und die Aortenklappen durch eine Prothese ersetzt. Als möglichen Ersatz bieten sich mechanische Klappen oder biologische Klappen aus tierischem Perikardgewebe an. Bei mechanischen Klappen ist nach der erfolgreichen Operation eine lebenslange Antikoagulation des Patienten notwendig, um mögliche Blutgerinnselbildungen und die damit einhergehende Gefahr von, im schlimmsten Fall, Schlaganfällen vorzubeugen. Bei biologischen Klappen ist keine Dauerantikoagulation notwendig, allerdings ist die Lebensdauer einer solchen Ersatzklappe begrenzt.

Eine weitere Operationsvariante ist der perkutane Klappenersatz. Diese Transcatheter Aortic Valve Implantation, kurz TAVI genannt, ist eine minimalinvasive Operationsmöglichkeit, bei der eine neue Aortenklappenprothese kathetergestützt platziert wird. Diese Operationsvariante wurde zunächst nur bei Patienten mit hohem Operationsrisiko angewendet. Mittlerweile wurde die TAVI Prozedur auch bei Patienten mit mittlerem und geringem Risiko etabliert (Smith et al., 2011; Leon et al., 2016; Mack et al., 2019). Im folgenden Kapitel möchte ich näher auf diese neuere Methode eingehen.

1.2.1. Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) stellt eine minimalinvasive Methode zum Aortenklappenersatz dar. Die erste dokumentierte katheterunterstützte Implantation einer biologischen Herzklappe wurde am 16. April 2002 von dem französischen Arzt Alain Cribier durchgeführt. Dank dieser bahnbrechenden neuen Methode konnte unzähligen Patienten geholfen werden (Cribier et al., 2002).

Die TAVI Prozedur kann im Gegensatz zur Operation am offenen Herzen bei schlagendem Herzen erfolgen. Der Brustkorb muss bei diesem Eingriff nicht eröffnet und auf den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine kann verzichtet werden.

Eine Vollnarkose ist ebenso nicht notwendig; der Eingriff kann in lokaler Anästhesie erfolgen. Zudem ist die Operationszeit bei einer TAVI deutlich kürzer als bei einem Eingriff am offenen Herzen. Daraus resultiert, dass sich gleichermaßen der nachfolgende Krankenhausaufenthalt wie auch die Rehabilitationszeit verkürzen. Demzufolge ermöglicht die TAVI-Methode gerade für Hochrisikopatienten neue Möglichkeiten in der Therapie.

Die im Jahr 2015 veröffentlichte PARTNER I Studie belegte, dass inoperable Patienten bei einer TAVI Operation eine signifikant höhere Überlebensrate aufwiesen als bei der konventionellen Operation (Mack et al., 2015). Auch die darauffolgenden PARTNER II und III Studien bestätigten die Überlegenheit der TAVI Prozedur (Leon et al., 2016; Mack et al., 2019). Bei der PARTNER II Studie wurden Patienten mit mittlerem und bei PARTNER III mit niedrigem Operationsrisiko evaluiert. Die stetig besser werdenden Klappenprothesen und der Zugewinn von Know-How der Operateure beeinflusste zusätzlich positiv das Ergebnis dieser Studie. Die höhere Expertise und der technische Fortschritt führten zu einer Verringerung der periprozeduralen Komplikationen und begünstigte die Genesung der Patienten (Baumgartner et al., 2017).

Die 2017 ESC/EACTS Richtlinien empfehlen die TAVI Prozedur für Patienten mit mittlerem Risiko und hohem Operationsrisiko, bei Patienten über 75 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren oder bei einem EuroScore I >10%. Vergleich dazu Abbildung 4 (Baumgartner et al., 2017). Der Euro-Score ist ein auf Punktzahlen basierendes Bewertungssystem um die Mortalitätsrate eines Patienten bei einem kardiovaskulären Eingriff vorherzusagen (Nashef, Samer A M et al., 2008).

	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
Klinische Charakteristika		
STS/EuroSCORE II < 4% (logistischer EuroSCORE I < 10%) ^a		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4% (logistischer EuroSCORE I ≥ 10%) ^a	+	
Schwere Komorbidität vorhanden (nicht adäquat im Score berücksichtigt)	+	
Alter < 75 Jahre		+
Alter ≥ 75 Jahre	+	
Früherer herzchirurgischer Eingriff	+	
Gebrechlichkeit ^b	+	
Eingeschränkte Mobilität und Umstände, die den Rehabilitationprozess nach dem Eingriff beeinträchtigen können	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
Anatomische und technische Aspekte		
Günstiger Zugang für eine transfemorale TAVI	+	
Ungünstiger Zugang (jeglicher) für eine TAVI		+
Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Vorhandensein intakter koronarer Bypassgrafts, die durch eine Sternotomie gefährdet sind	+	
Patienten-Prothesen mismatch wird erwartet	+	
Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose	+	
Geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappen-Annulus		+
Größe des Aortenklappen-Annulus out of range für eine TAVI		+
Aortenwurzel-Morphologie ungünstig für eine TAVI		+
Klappenmorphologie (bikuspid, Kalzifizierungsgrad und -muster) ungünstig für eine TAVI		+
Thromben in der Aorta oder dem LV vorhanden		+

¹  

© ESC 2017

¹   Ein Alter ≥ 75 Jahre alleine ohne zusätzliche Risikofaktoren stellt noch keine Indikation für TAVI dar.

	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
Herzerkrankungen zusätzlich zur Aortenstenose, für die eine gleichzeitige Intervention in Betracht zu ziehen sind		
Schwere KHK, die Revaskularisation mittels ACB-OP erfordert		+
Schwere primäre Mitralklappenerkrankung, die operativ behandelt werden könnte		+
Schwere Trikuspidalklappenerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septumhypertrophie, die eine Myektomie erfordert		+

©ESC 2017

^aSTS Score (Rechner: <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate>); EuroSCORE II (Rechner: <http://www.euroscore.org/calc.html>); logistischer EuroSCORE I (Rechner: <http://www.euroscore.org/calcege.html>); die Scores unterliegen im praktischen Einsatz in dieser Situation merklichen Einschränkungen, infolge unzureichender Berücksichtigung der Krankheitsschwere und fehlendem Einschluss wichtiger Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Thoraxbestrahlung etc. Der EuroSCORE I überschätzt die 30-Tage-Mortalität deutlich und sollte deshalb durch den in dieser Hinsicht besser abschneidenden EuroSCORE II ersetzt werden; er wird dennoch zum Vergleich wiedergegeben, da er in vielen TAVI-Studien/Registern genutzt wurde und noch nützlich sein kann, um Patientenuntergruppen für die Entscheidung zwischen den Interventionsmodalitäten zu identifizieren und die 1-Jahres-Mortalität vorherzusagen.

^bZur Beurteilung der Gebrechlichkeit siehe Abschnitt 3.3 der engl. Langfassung.

Abbildung 4: Vom Herzteam zu berücksichtigende Aspekte für die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko

STS = Society of Thoracic Surgeons, TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation, LV = linker Ventrikel; linksventrikulär, KHK = koronare Herzerkrankung, ACB-OP = aortokoronare Bypassoperation (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2017)

Die zuletzt durchgeführte PARTNER III Studie konnte zeigen, dass die TAVI Prozedur auch bei Patienten mit geringem Operationsrisiko besser geeignet ist. Bei der Auswertung der 1 Jahres Daten konnte gezeigt werden, dass das Todesrisiko und das Schlaganfallrisiko 3-fach geringer gegenüber der Operation am offenen Herzen ist (Mack et al., 2019).

1.2.2. Vorgehen bei der TAVI-Prozedur

Der TAVI Operationseingriff erfolgt meistens in einem Hybrid-Operationssaal. Dieser bietet sowohl die Ausstattung eines Operationssaals als auch die Ausstattung eines Herzkatheterlabors. Die Besonderheit bei dem TAVI Eingriff ist, dass auf eine Durchtrennung des Sternums und Anschluss an eine Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden kann. Grundsätzlich stehen zwei Zugangswege für die TAVI Operation zur Verfügung.

Zum einen transvaskulär über die großen Blutgefäße, zum anderen transapikal über die Herzspitze. Innerhalb der vorliegenden Dissertation wird das kardiologische Vorgehen anhand eines transvasalen Zugangs über die A. femoralis erläutert (Vgl. Abbildung 5).

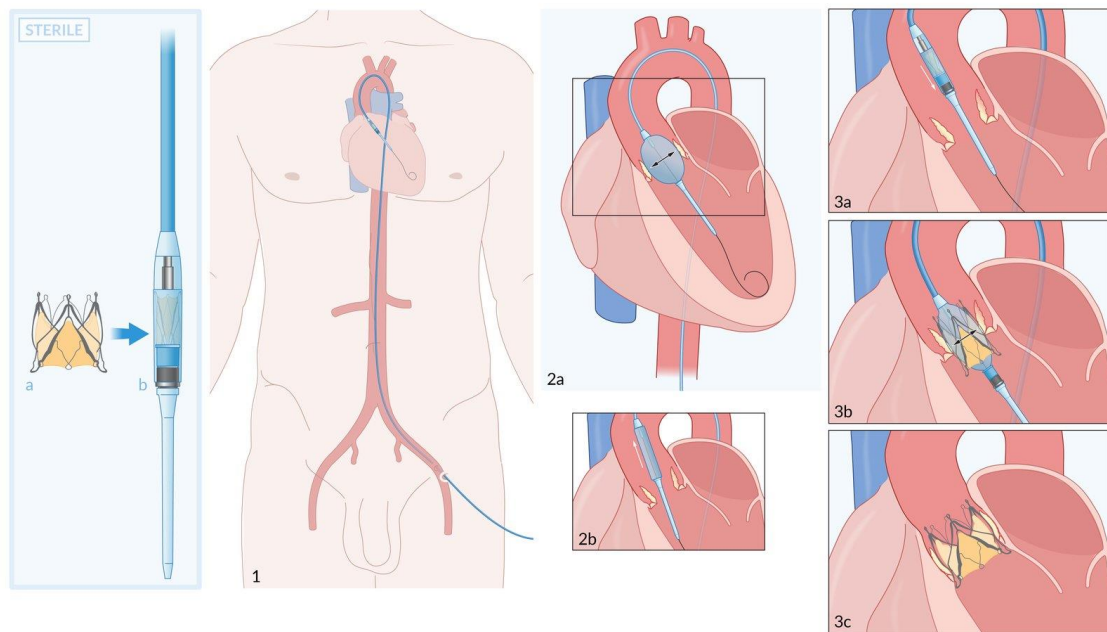


Abbildung 5: TAVI über transfemoralem Zugang , Illustrator*in Manon Zuurmond (AMBOSS GmbH, 2020)

Die neue, biologische Herzklappe (a) befindet sich, zusammengefoldet und steril verpackt, in einem speziellen Katheter (b) (Abb. 5, links). Zunächst wird ein Führungsdraht und Herzkatheter mit Ballon über einen der oben beschriebenen Zugänge in den linken Ventrikel geführt, in diesem Fall über die linke A. femoralis (Abb. 5 -1). Mit Hilfe des Ballons wird die sklerosierte Aortenklappe dilatiert (2a), dies schafft Platz für die neue Herzklappe. Über den im linken Ventrikel belassenen Führungsdraht kann nun der Katheter mit der neuen Herzklappe eingeführt werden (2b/3a). Mittels eines transvenös in den RV eingeschwenkten Schrittmachers kann das Herz für wenige Sekunden durch schnelle Ventrikelstimulation (rapid ventricular pacing) ausgesetzt werden;

dieses kleine Zeitfenster ist ausreichend, die im Katheter befindliche komprimierte Aortenklappe mit Hilfe einer erneuten Ballondilatation zu entfalten und in der Aortenwand zu fixieren (3b/3c). Die künstliche Herzklappe ersetzt nun die erkrankte Herzklappe und nimmt sofort ihre Funktion auf.

1.3. Physiologie der Blutstillung

Die Hämostase ist ein körpereigener Mechanismus der Blutstillung, welcher bei Gefäßverletzungen in Gang gesetzt wird, um so den Körper vor lebensbedrohlichen Situationen zu schützen. Bei der Hämostase wird mit Hilfe des Plasmaproteins Fibrin ein Thrombus gebildet, welcher die Blutung stoppt. Es kann zwischen der primären und sekundären Hämostase unterschieden werden. Die primäre Hämostase (zelluläre Hämostase) läuft innerhalb weniger Minuten ab. Durch Freisetzung von Serotonin, ADP und Thromboxan A₂ aus den Thrombozyten kommt es zunächst zu einer lokalen Vasokonstriktion und durch Adhäsion der Thrombozyten zur Bildung eines Plättchenthrombus.

Nach der Endothelverletzung bindet sich der von-Willebrand-Faktor aus dem Blut an die nun freiliegenden Gewebeproteine des Endothels. Die Oberfläche der Thrombozyten weist einen von-Willebrand-Faktor-Rezeptor auf, sodass sich im Verlauf Thrombozyten an die verletzte Stelle anlagern. Es kommt zur Aktivierung der Thrombozyten. Hierbei schütten die Thrombozyten ADP aus δ -Granula aus und weitere Thrombozyten binden sich an die schon vorhandenen. Dies führt zur Stimulation der Cyclooxygenase und die Thromboxan-A₂-Synthese steigt, wodurch es zur Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion kommt. Die Aktivierung weiterer Thrombozyten geschieht durch freigewordene Mediatorstoffe aus den Granula. Der letzte Schritt der primären Hämostase ist die Aggregation der Thrombozyten. Es kommt zu einer Konformitätsänderung der Thrombozytenmembran, sodass der Fibrinogen-Rezeptor Fibrinogen aus dem Blutplasma binden kann und ein Netzwerk aus Thrombozyten und Fibrinogen entsteht. Dieses dichte zelluläre Netzwerk wird auch weißer Thrombus genannt.

Die sekundäre Hämostase (plasmatische Hämostase) bewirkt die Gerinnung von Fibrin im Blut in einer bestimmten Reihenfolge. Plasmaproteine (Gerinnungsfaktoren) werden nach einer bestimmten Abfolge aktiviert, dieser präzise Prozess wird auch als Gerinnungskaskade bezeichnet. Grundsätzlich werden zwei Wege (extrinsisch und intrinsisch), welche in einer gemeinsamen Endstrecke enden, unterschieden.

Der extrinsische Weg wird durch exogene Auslöser (Gewebsverletzung) aktiviert. Der Faktor III (Tissue Factor) bekommt durch die Verletzung Kontakt zum Blut und kann somit den Faktor VII aktivieren. Es bildet sich ein gemeinsamer Enzym-Komplex (aus Faktor III + VII), welcher Faktor X aktiviert. Dieser aktiviert Faktor II (Prothrombin). Der nun aktivierte Faktor II (Thrombin) verbindet sich mit den Thrombozyten und kann dadurch die Faktoren V, VII, X des intrinsischen Weges aktivieren.

Der intrinsische Weg wird durch endogene Auslöser (z.B. Sepsis) aktiviert. Der aktivierte Faktor XII kann jetzt Faktor XI aktivieren, welcher wiederum Faktor IX aktiviert. Die Faktoren IX und VIII lassen sich auf der Oberfläche von Thrombozyten finden und bilden zusammen einen Komplex, welcher Faktor X aktivieren kann.

Die gemeinsame Endstrecke stellt die Schlüsselreaktion der Hämostase dar. Der zuvor aktivierte Faktor X bildet nun mit Faktor V einen Komplex (Prothrombinase). Der Prothrombinasekomplex aktiviert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Dies aktiviert die Umwandlung von löslichem Fibrinogen in unlösliches Fibrin zum Schutz vor vorzeitiger Fibrinolyse. Der Gerinnungsfaktor XIII bewirkt durch seine fibrinstabilisierende Eigenschaft eine Quervernetzung der einzelnen Fibrine. Es entsteht ein stabiles Gerinnsel aus Thrombozyten und Fibrin. Dieser stabilisierte Thrombus wird auch roter Thrombus genannt (Vgl Abbildung 6). (Renz-Polster and Krautzig, 2012, p. 304 ff.; Arastéh et al., 2013, p. 1291 ff; AMBOSS GmbH, 2020)

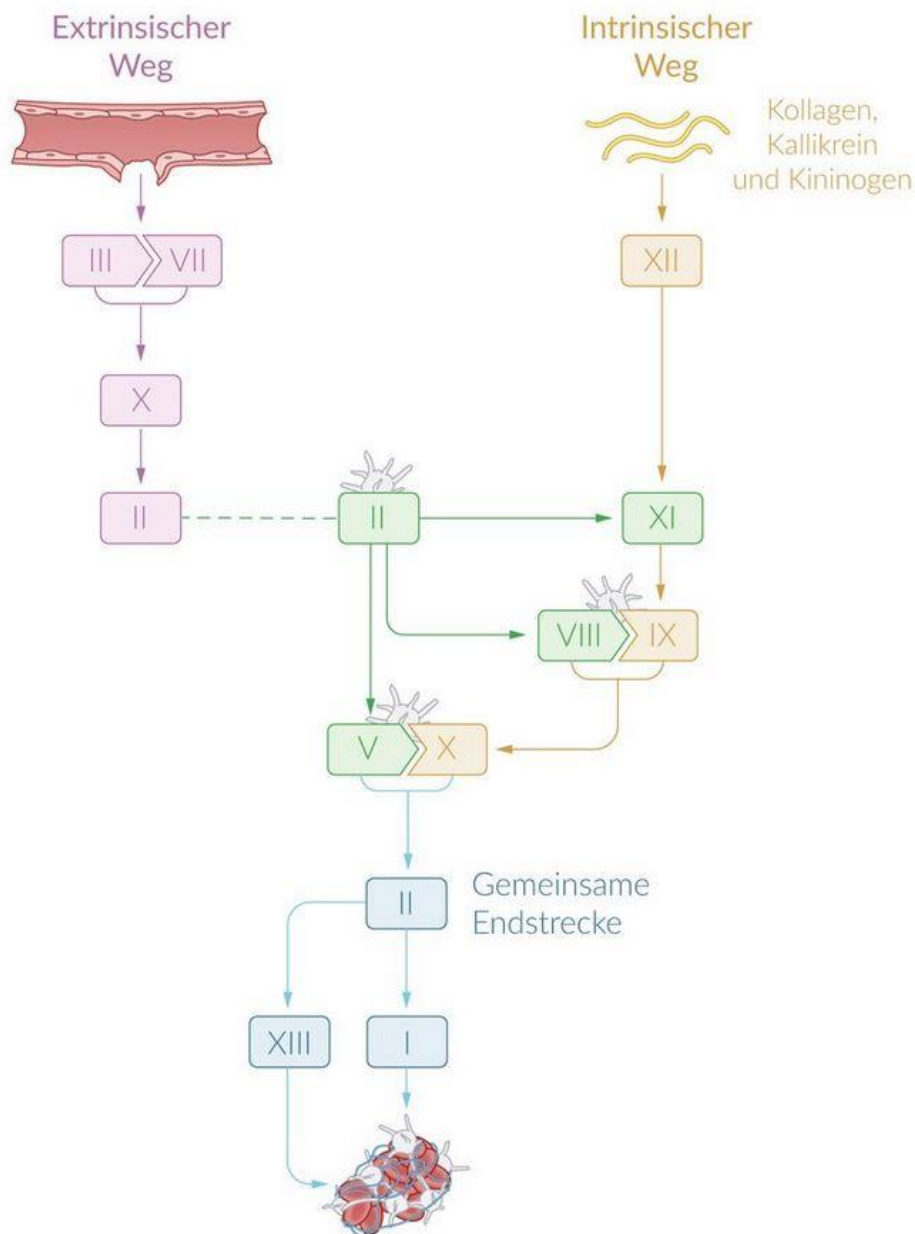


Abbildung 6: Schematischer Ablauf der sekundären Hämostase, der das Kaskadenmodell und das zellbasierte Modell berücksichtigt. Römische Zahlen = Faktoren. Der Einfachheit halber wurde in der Abbildung nicht zwischen aktivierten und inaktivierten Faktoren unterschieden. (AMBOSS GmbH, 2020).

1.3.1. Antithrombotische Therapie

Zur Verhinderung der thrombotischen Komplikationen werden die TAVI-Patienten sowohl peri- als auch postinterventionell antithrombotisch behandelt. Eine Standardtherapie bei TAVI Patienten gibt es diesbezüglich derzeit nicht. Aktuell laufen einige randomisierte Studien, um die beste Therapie nach TAVI

zu entwickeln. Die aktuellen Leitlinien sehen eine duale Plättchenaggregation vor.

1.3.2. Antikoagulanzen

Antikoagulanzen sind Medikamente, welche die natürliche Blutgerinnung hemmen. Dabei wird mit Hilfe des Medikamentes in die plasmatische Gerinnung eingegriffen. Dies kann entweder direkt oder indirekt geschehen. Bei der direkten Gerinnungshemmung werden, worauf der Name bereits Hinweis gibt, die Gerinnungsfaktoren direkt gehemmt. Bei den indirekten Gerinnungshemmern wird entweder ein Kofaktor der Gerinnungshemmung oder die Synthese der Gerinnungsfaktoren gehemmt. Hirudin als auch die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) gehören zu den direkten Antikoagulanzen. Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Acenocoumarol oder Warfarin gehören, genauso wie die Heparine, zu den indirekten Antikoagulanzen (Pötzsch, 2013, p. 108).

1.3.3. Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer sind keine Antikoagulanzen. Sie wirken, im Gegensatz zu den Antikoagulanzen, gegen den Thrombozyten vermittelten Mechanismus der Blutstillung (Hämostase).

Ein bekanntes Medikament, welches die primäre Hämostase beeinflusst ist Acetylsalicylsäure (Aspirin®). Durch Hemmung der COX I+II wird auch die Thromboxan A2 Produktion gehemmt wodurch die Thrombozytenaggregation eingeschränkt wird. Weitere Medikamente sind die ADP-Rezeptorblocker (Clopidogrel (Plavix®, Iscover®), Prasugrel (Efient®) und Ticagrelor (Brilique®). Häufig wird in der medikamentösen Therapie auf eine duale Plättchenhemmung (Aspirin® + Plavix®) gesetzt, hierbei werden direkt zwei Schritte im Mechanismus der Blutstillung gehemmt.

1.3.4. Antikoagulanzen und Aggregationshemmung bei TAVI Patienten

Grundsätzlich gibt es verschiedene Therapieansätze für die antithrombotische Therapie nach einem TAVI Eingriff. Die duale Plättchenaggregationshemmung (DAPT) aus Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel stellt momentan die gängigste Therapie dar. Die europäischen Leitlinien empfehlen eine lebenslange Gabe von ASS und eine 3-6-monatige Gabe von Clopidogrel nach TAVI. (Baumgartner et al., 2017) die American Heart Association und das American College of Cardiology (AHA/ACC) empfehlen 6-monatige Gabe von ASS und Clopidogrel, gefolgt von einer ASS Gabe auf unbestimmte Zeit (Bavaria et al., 2019). Eine Kombination von DAPT und Antikoagulanzen spielt gerade bei Patienten mit vorbestehendem oder neu aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF) eine wichtige Rolle. Die Gefahr bei einer Tripel Therapie (TT) aus ASS, einem ADP-Rezeptorblocker (z.B. Clopidogrel) und einer Antikoagulanze (Vitamin K Antagonisten oder NOAK) besteht in einem erhöhtem Blutungsrisiko. Verschiedene laufende Studien (POPULAR TAVI, ATLANTIS) beschäftigen sich aktuell mit der Fragestellung, ob die TT bei TAVI angebracht ist. Eine attraktive Alternative könnte auch eine Therapie mit NOAKs darstellen. Besonders ältere TAVI-Patienten profitieren von dem Sicherheitsprofil hinsichtlich intrakranieller Blutungen. In kontrolliert randomisierten Studien wurden hierbei Patienten mit VHF und VKA Therapie verglichen (Ruff et al., 2014). Geschätzt 50% aller TAVI Patienten leiden bereits unter VHF oder entwickeln dies und könnten somit von der Therapiealternative profitieren (Kirchhof et al., 2016).

Wie bei vielen operativen Eingriffen besteht auch bei der TAVI Prozedur die Gefahr eines thromboembolischen Ereignisses. Diese Komplikationen können sowohl periprozedural als auch postprozedural auftreten. Gerade bei der Einbringung der Klappenprothese kann es durch Lösen der Verkalkungen an der nativen Aortenklappe zu einem thromboembolischen Ereignis kommen. Um dieses Risiko zu minimieren, bekommen die Patienten periprozedural unfractioniertes Heparin. Zur Überwachung der Heparinisierung der Patienten,

wird derzeit ACT genutzt. Das neue Gerät (GTT), welches in dieser Arbeit vorgestellt wird, dient ebenfalls der Überwachung der Gerinnung des Patienten.

1.3.5. Messmethoden / Blutgerinnungstests (Labor / Direkttests)

Zu den im Labor durchgeführten Messmethoden gehören unter anderem die Thromboplastinzeit (Quick-Wert), der International Normalized Ratio (INR) sowie die partielle Thromboplastinzeit (PTT).

Um die Thromboplastinzeit zu bestimmen wird das Blutplasma zunächst mit Oxalat oder Citrat versetzt. Anschließend wird Gewebsthromboplastin und Kalziumchlorid hinzugefügt. Der Quickwert gibt die Verdünnung des Normplasmas in Prozent an. Da es sich bei dem Quickwert um einen methodenabhängigen Messwert handelt, der mit einer fehlenden Standardisierung einhergeht, wurde diese Messmethode vom International Normalized Ratio abgelöst. (Moll and Dietz, 1999; Schmidt, Lang and Heckmann, 2010, p. 498). Um den INR zu ermitteln, wird die beim Patienten gemessene Thromboplastinzeit durch eine standardisierte Gerinnungszeit eines Normalplasmas geteilt. Die so berechneten Werte sind nun unabhängig vom Labor miteinander vergleichbar. (Ärzteblatt, 1999). Bei diesen Messverfahren werden hauptsächlich die Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X, also das extrinsische System überprüft. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) hingegen lässt eine Aussage über das intrinsische System (Faktoren XII, XI, IX, VIII), Thrombin und Fibrinogen zu. Hierbei wird das Patientenplasma mit Citrat vermischt und nach Zugabe einer Thrombinlösung die Gerinnungszeit gemessen (AMBOSS GmbH, 2020).

Die oben genannten Testverfahren erfordern ein Zentrifugieren des Patientenblutes und sind deshalb zeitaufwendiger. Aus diesem Grund eignen sich solche Verfahren periprozedural nicht. Um dennoch eine schnelle Aussage über die Blutgerinnung zu erhalten, eignet sich das point-of-care-testing der aktivierten Blutgerinnungszeit (engl. Activated clotting time, ACT). Diese Art von Messung wurde 1966 zum ersten Mal von Hattersley beschrieben (Hattersley, 1976). Bei der ACT handelt es sich um einen Messwert, der angibt, nach

welcher Zeit mit Kaolin versetztes Vollblut anfängt zu gerinnen. Dieses patientennahe Testverfahren wird zur Überwachung heparinierter Patienten genutzt. Die gemessene Gerinnungszeitverlängerung ist direkt proportional zur Heparinkonzentration im Blut (Hattersley, 1976). Auch bei starker Heparinisierung, wenn aPTT bereits nicht mehr messbar ist, ist eine Messung der ACT noch möglich. Zusätzlich kann hier noch die Thrombozytenaggregometrie (multiple electrode aggregometry - MEA) genannt werden. Hierbei handelt es sich um ein Testverfahren, welches innerhalb von 10 Minuten unter Verwendung von Vollblut eine effiziente Thrombozytenfunktionsdiagnostik ermöglicht. Ein weiterer point-of-care Gerinnungsfunktionstest ist der Global Thrombosis Test (GTT), welcher im zweiten Kapitel näher beschrieben wird (Larsen, 2011; Zorn, 2011; Roche Diagnostics, 2020).

1.4. Fragestellung und Zielsetzung

Um schwerwiegende Komplikationen wie etwa Blutungen oder thromboembolische Ereignisse während der TAVI-Prozedur zu vermeiden, ist es notwendig die Gerinnungsparameter des Patienten zu überwachen. In dieser Arbeit wurden Patienten mit Aortenklappenstenose, welche mit TAVI behandelt wurden und bei denen die periinterventionelle Überwachung der Gerinnung mit dem neuartigen Global Thrombosis Testgerät (GTT) erfolgte, evaluiert. Bei dem Global Thrombosis Test (GTT) handelt es sich um ein point-of-care Testgerät, welches perioperativ eingesetzt innerhalb kürzester Zeit eine Aussage zum Gerinnungszustand des Patienten liefert. Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob sich dieses Gerät als neue Methode für die Überwachung der TAVI-Patienten eignet bzw. ob es die gängige Überwachung mit ACT-Messung ergänzen oder sogar ersetzen könnte.

2. Material und Methodik

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob das neue Global Thrombosis Messgerät sich für den klinischen Einsatz der Gerinnungsüberwachung bei TAVI Patienten eignet.

Im ersten Kapitel wird der grundlegende Aufbau des Global Thrombosis Messgeräts erklärt. Darauf folgt eine Beschreibung des Studienablaufs, in welchem das zuvor erläuterte GTT Gerät zum Einsatz kommt.

2.1. Das Gerät - Global Thrombosis Test (GTT)

Das Gerät wurde von MontoseDiagnostics erworben. In der Abbildung 7 und Abbildung 8 sieht man das Prinzip des Testes.

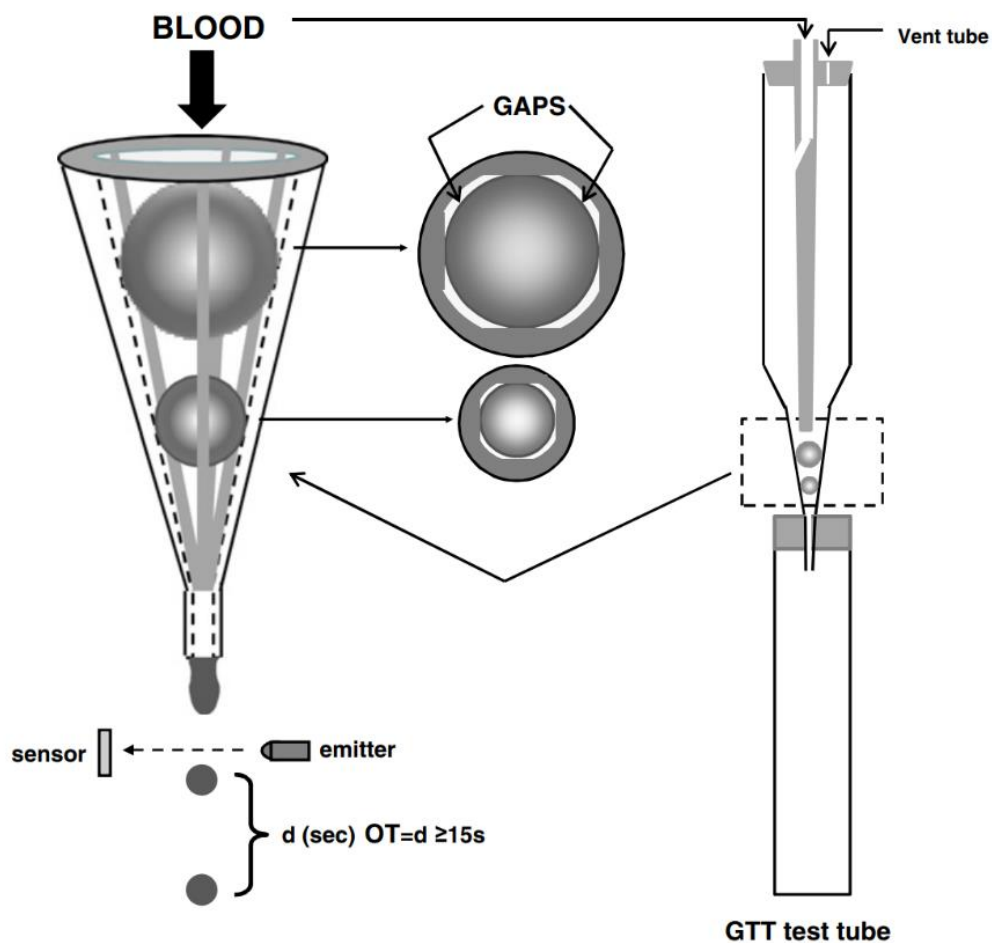


Abbildung 7: Global Thrombosis Test – Technische Details d = duration, Zeit zwischen zwei Tropfen, OT = Occlusion Time ("Global Thrombosis Test," 2018)

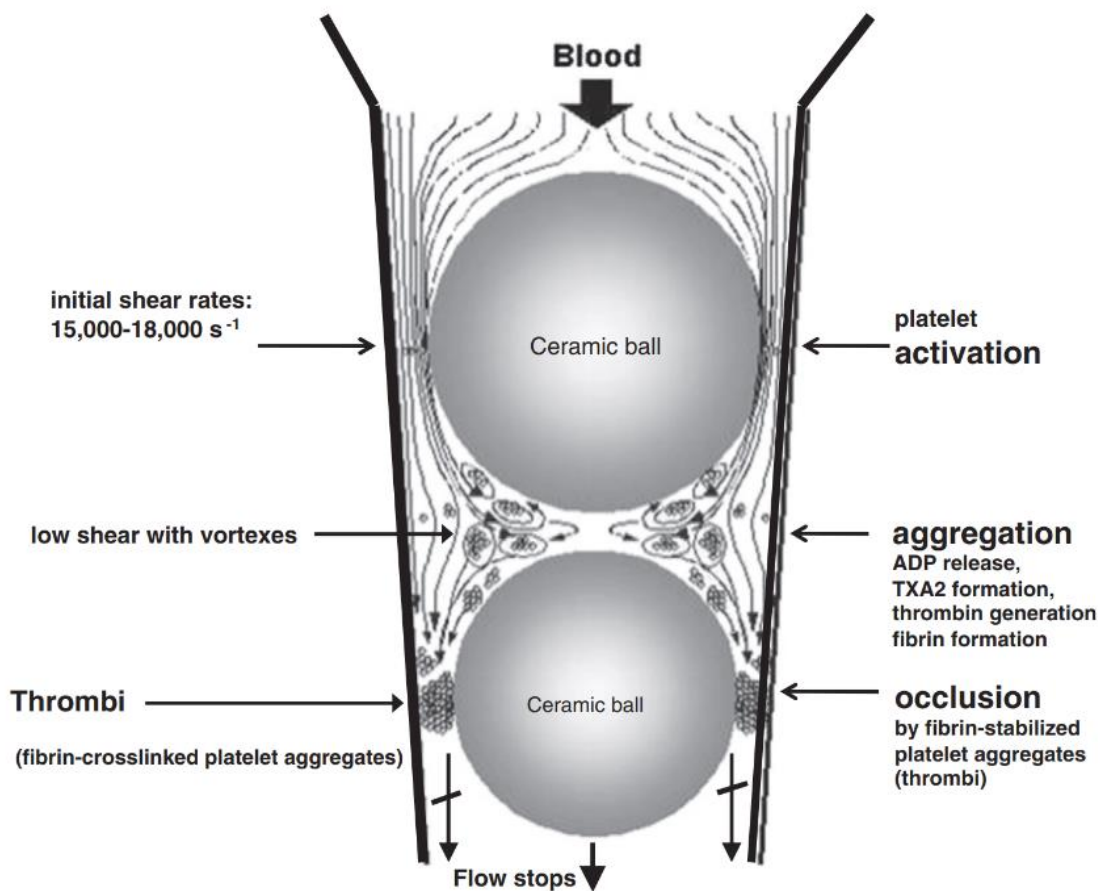


Abbildung 8: Global Thrombosis Test – Technisches Prinzip

ADP = Adenosindiphosphat, TXA2 = Thromboxan A2 ("Global Thrombosis Test," 2018)

Das Blut wird in einen trichterförmigen Testbehälter gegeben, welcher nach unten konisch zuläuft und in den zwei Keramikkugeln eingesetzt sind. Im Lumen befinden sich 4 Spalten (Gaps) (siehe Abbildung 7). Zugefügtes Blut kann nun durch diese Spalten an den Kugeln vorbeifließen und wird in einem Auffangbehälter gesammelt. Durch die obere, größere Keramikkugel werden die Blutplättchen beim Durchdringen der Spalten einer hohen Scherspannung ausgesetzt und somit aktiviert. Im Hohlraum zwischen der oberen und der unteren Kugeln können sich nun aufgrund der aktivierten Thrombozyten, welche Thrombin produzieren, Thrombozytenaggregate bilden. Die durch Fibrin stabilisierten Thromben erreichen nun die untere Keramikkugel und verschließen dadurch zunehmend die vier Spalten. Der Blutfluss wird dadurch verringert und kommt schlussendlich ganz zum Erliegen. Das Gerät ist in der

Lage das Zeitintervall (d, sek.) zwischen zwei Blutropfen, die in das Auffangbehältnis fallen, zu messen. Anfangs ist d sehr klein, weil noch keine Aggregation stattgefunden hat. Da die Durchflussrate zunehmend kleiner wird, wird d jedoch größer. Sobald $d \geq 15 \text{ sek.}$ ist, wird diese Zeit als Okklusionszeit (OT) angezeigt. Dieser Wert wird so lange aktualisiert, bis sich der Wert nicht mehr verändert. Die Messung wird nach Überschreitung der cut-off time von 900sek automatisch beendet. Wird die OT in hämolysiertem Blut gemessen, wird diese als OT-H bezeichnet. Nachdem die OT bestimmt wurde, ist das Gerät in der Lage die endogene thrombolytische Aktivität zu messen, in dem es die Zeit bis zum wieder eintretenden Blutfluss misst. (Lysezeit - LT). Die cut-off time beträgt hierbei 6000sek.

Der Vorteil des GTT gegenüber des herkömmlichen Gerinnungsfunktionstests liegt darin, dass natives, nicht-antikoaguliertes Blut verwendet werden kann. Die Calciumionenkonzentration wird nicht beeinflusst und liegt somit im physiologischen Bereich. Das stellt ein Alleinstellungsmerkmal dar. Alle bislang gängigen Laborverfahren nutzen Citratblut. Natives Blut wird bei dieser Methode mittels Natriumcitrat „ungerinnbar“ gemacht und anschließend im Labor mit Hilfe von Calciumchlorid wieder in seinen Urzustand versetzt. Dieses Verfahren ist jedoch anfällig für Fehler, wodurch es leicht zu Verfälschungen der Werte kommen kann. Des Weiteren ist der GTT als einziger Test in der Lage, die Thrombolysezeit zu messen. In Citratblut lässt sich die Thrombinbildung (wichtiger Teil der arteriellen Thrombogenese) nicht nachweisen. Nach der Plättchenaktivierung werden lediglich Plättchenaggregate gebildet und keine fibrinstabilisierten Thromben. Um eine Thrombose- oder Blutungsrisiko vorauszusagen oder ein Thrombozytenmedikament zu überwachen, ist bei herkömmlichen Tests der Einsatz von verschiedenen Thrombozytenagonisten nötig (Yamamoto et al., 2014, 2019; Otsui et al., 2015; Global Thrombosis Test, 2018).

Einzigartige Merkmale des Global Thrombosis Tests

- Der aktivierende Reiz ist eine pathologisch relevante Scherspannung. Bei der folgenden Thrombenadhäsion und -aggregation sind alle physiologischen Faktoren (TXA₂, ADP, Thrombin) beteiligt.
- Es wird die Thrombolyse gemessen.
- Das GTT misst die Zeit bis zum Beginn der Thrombusbildung.
- Das GTT kann die endogene thrombolytische Aktivität durch die Messung der Geschwindigkeit des Einsetzens der Thrombolyse beurteilen und die Rate der Thrombolyse messen.
- Die GTT Occlusion Time (OT) Messung kann Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin, P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten und orale Thrombinhemmer überwachen.
- Es werden 4,0ml Blutprobe pro Patienten benötigt.
- Vier unabhängig voneinander arbeitende Kanäle, die es ermöglichen, Patienten in schneller Folge zu testen.
- Die Messung sollte <15 Sekunden nach der Blutentnahme beginnen.
- Keine Kalibrierung oder interner Standard erforderlich.

Abbildung 9: Besondere Merkmale des GTT (*Global Thrombosis Test*, 2018).

2.2. Studienablauf

2.2.1. Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer schwergradigen Aortenklappenstenose, welche mittels einer transfemorale Aortenklappenimplantation therapiert wurden. Die Auswahl der Operationsmethode erfolgte durch das interdisziplinäre heart-Team. Leitlinienkonform wurden Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko gegenüber eine konventionelle Aortenklappenimplantation ausgewählt.

2.2.2. Erhobene Patientendaten

Es wurden folgende Patientencharakteristika erfasst: Baseline Charakteristika (Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen in der Anamnese, Risikofaktoren, Laborparameter, Medikamente, Risikoscore), periinterventionelle Charakteristika bei der TAVI (benutzte Technik, Klappentyp, Untersuchungsdauer, Komplikationen, Blutungen).

2.2.3. Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgte jeweils vor, während und nach der TAVI Operation. Bei den Proben handelte es sich um Vollblutproben, während der TAVI wurden diese direkt aus der arteriellen Schleuse abgenommen. Die Entnahme erfolgte als Baseline direkt nach der Schleusenanlage und somit vor der TAVI Prozedur. Während des TAVI-Eingriffes wurde die Probe ca. 5 Minuten nach der Heparinabgabe entnommen. Zeitgleich wurde auch die ACT-Messung durchgeführt. Eine weitere Probenentnahme erfolgte postoperativ auf der Station kurz vor Entlassung (in der Regel am 4-5. post-OP Tag). Hier wurde standardmäßig eine venöse Blutentnahme durchgeführt. Für jede Messung wurden den Patienten jeweils ca. 4ml Blut abgenommen. Die entnommenen Proben wurden unmittelbar nach der Entnahme in das Testgerät appliziert, die Messwerte abgelesen und dokumentiert. Vgl hierzu Abbildung 10.

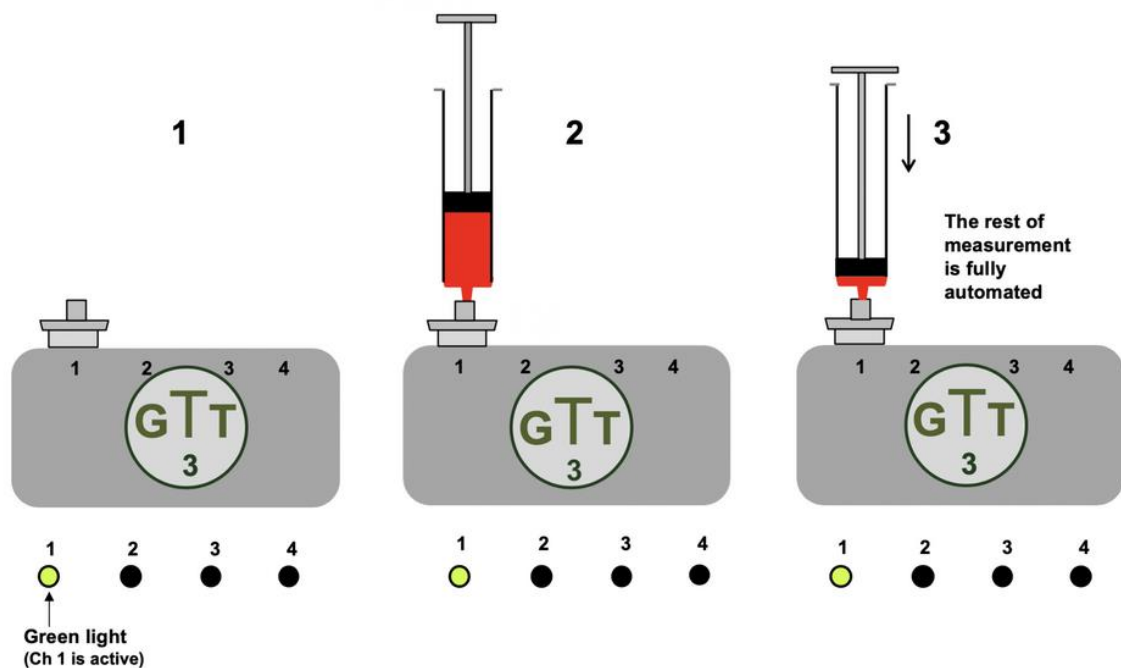


Abbildung 10: Aufbau des Testgerätes
Ch = Chanel (*Global Thrombosis Test*, 2018)

2.2.4. Endpunkte

Es wurden die Messwerte des neuen GTT-Gerätes analysiert. Hierbei wurde sowohl die Occlusion Time (OT) als auch die Lysis Time (LT) vor, während und nach der Prozedur ausgewertet. Weiter wurde eine Korrelation zwischen GTT und der ACT Messung dargestellt.

Außerdem wurden die klinischen Patientencharakteristika erfasst. Neben demographischen Werten, Vorerkrankungen, Laborwerten, Echo-Untersuchungen, prozedurbedingte Komplikationen und Prothesentypen wurden vor allem die benutzten Antikoagulanzen/Aggregationshemmer vor und nach dem Eingriff analysiert.

2.2.5. Datenerhebung und Ethik

Die Datenerhebung erfolgte durch Aufarbeitung vorhandener Patientendaten aus der elektronischen Patientenakte. Dieses Projekt wurde im Rahmen der TUEPIC Studie durchgeführt. Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat die Studie genehmigt (Arbeitsgruppe Prof. Dr. Geisler; Projektnummer: 474/2014BO2).

Die statistische Auswertung erfolgte durch eine explorativen Datenanalyse. Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm SPSS (Statistics software version 24.0 Armonk, NY. IBM Corporation) ausgewertet.

Kategoriale Größen wie Merkmale mit begrenzter Anzahl an Ausprägungen wurden in relativen (%) und absoluten Werten angegeben. Hierzu zählt zum Beispiel das Alter, Geschlecht oder Komorbiditäten. Kontinuierliche Größen hingegen, welche Merkmale mit vielen Ausprägungen und kontinuierlicher Eigenschaft zeigen, wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Hierzu zählen beispielsweise die Labor- und Echokardiogrammwerte.

Der Mann-Whitney-U-Test sowie der t-Test für unabhängige Stichproben wurde für die kontinuierlichen normal verteilten Variablen verwendet. Der genaue Fisher-Test wurde für die kategorialen Variablen verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

Zur graphischen Darstellung der Auswertung wurde die Software Excel (Version 365, Fa. Microsoft) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Die erhobenen Daten umfassen Patienten, die zwischen dem 01.05.2016 bis 09.05.2018 eine TAVI bekommen haben. Wir haben 61 Probanden in die Studie eingeschlossen.

3.1.1. Demographie

Das Patientenkollektiv weist ein mittleres Alter von $80,3 \pm 7,1$ auf. Der jüngste Patient war 56, der älteste Patient 95 Jahre. 50,8% der Patienten waren weiblich. Der mittlere Body-Maß-Index (BMI) betrug 27. Das niedrigste Euro-Score I Level betrug 2,85 das Höchste 63,34.

Tabelle 4: Patientencharakteristika und Risikoscore der Untersuchungsgruppe

BMI = Body-Mass-Index, kg/m^2 = Kilogramm pro Quadratmeter, Werte als Anzahl (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung

Variable		N (%) oder Mean \pm SD
Alter (zum Prozedurdatum)		$80,3 \pm 7,1$ Jahre
Geschlecht	männlich	30 (49,2%)
	weiblich	31 (50,8%)
BMI		$27,2 \pm 7,3 \text{ kg}/\text{m}^2$
Euro-Score I		$17,1 \pm 12,4$

3.1.2. Vorerkrankungen

Die Tabelle 5 zeigt die Vorerkrankungen des Patientenkollektivs. Unter einer Hypertonie litten 49 Personen, eine Hyperlipoproteinämie (HLP) hatten 42,6%, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 hatten 32,8% aller Patienten. Raucher waren sechs Probanden, 23 Patienten litten unter Vorhofflimmern (VHF), 52,5% litten an einer Niereninsuffizienz und fünf Patienten an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). 24,6 % aller Teilnehmer litten an einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Insgesamt 40 Teilnehmer litten unter einer koronaren Herzkrankheit mit unterschiedlich ausgeprägtem Schweregrad. Einen zuvor erlittenen Myokardinfarkt hatten 12 Patienten, 29,5% hatten bereits einen Stent oder eine perkutane koronare Intervention (PCI), 1 Patient hatte periinterventionel eine Bypass-OP.

Tabelle 5: Baseline-Vorerkrankungen des Patientenkollektivs

HLP = Hyperlipoproteinämie, DM = Diabetes mellitus, VHF = Vorhofflimmern, KHK = Koronare Herzkrankheit, GE = Gefäßerkrankung, PCI = Perkutane koronare Intervention, pAVK = peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, PAH = Pulmonal-arterielle Hypertension, RHK = Rechtsherzkatheteruntersuchung, Anzahl (%)

Variable	N (%)
Hypertonie	49 (80,3%)
HLP	26 (42,6%)
DM	20 (32,8%)
Nikotinabusus	6 (9,8%)
VHF	23 (37,7%)

Niereninsuffizienz		32 (52,5%)
KHK	ohne	21 (34,4%)
	1 GE	18 (29,5%)
	2 GE	6 (9,8%)
	3 GE	16 (26,2%)
Z.n. Myokardinfarkt		12 (19,7%)
Z.n. PCI/STENT		18 (29,5%)
Z.n. Bypass-OP		1 (1,6%)
pAVK		5 (8,2%)
PAH (PA mean > 25 mmHg in RHK)		15 (24,6%)

In Tabelle 6 werden die Laborwerte der Patientengruppe vor dem Eingriff dargestellt

Tabelle 6: Laborwerte vor dem Eingriff

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, Hb = Hämoglobin, Mittelwert ± Standardabweichung

Variable	Mean ± SD
GFR	58 ± 23,6
Hb	11,7 ± 2,2
Thrombozyten	200,3 ± 76,9

Die in Tabelle 7 dargestellten Werte der Echokardiographie zeigen eine durchschnittliche Ejektionsfraktion von 53,3 %, der maximale Druck der Aortenklappe (AK pmax) lag durchschnittlich bei 65,1 mmHg. Der mittlere Gradient war 40,6 mmHg. Die mittlere Klappenöffnungsfläche (KÖF) betrug 0,7 cm².

Tabelle 7: Baseline-Echo

EF = Ejektionsfraktion, AK = Aortenklappe, KÖF = Klappenöffnungsfläche, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, cm² = Quadratcentimeter, Mittelwert ± Standardabweichung

Variable	Mean ± SD
EF %	53,3 ± 15,3
AK Pmax (mmHg)	65,1 ± 27,5 mmHg
AK Pmean (mmHg)	40,6 ± 17,6 mmHg
AK KÖF (cm ²)	0,7 ± 0,2 cm ²

3.1.3. Antikoagulation/Medikation

Die in Tabelle 8 gezeigten kardiovaskulären Medikamente, stellt die Medikation des Patientenkollektivs bei der Aufnahme dar. 30 Patienten hatten bereits ASS als Dauermedikation. 10 Patienten nahmen einen P2Y12-Inhibitor ein und 7 Patienten ein NOAK.

Tabelle 8: Baseline-Medikamente

ASS = Acetylsalicylsäure, NOAK = Neue orale Antikoagulanzen, ACE = Angiotensin Converting Enzyme, AT1 = Angiotensin-II-Rezeptor Subtyp, P2Y12 = Chemorezeptor für Adenosindiphosphat, Werte als Anzahl (%)

n=61		
Variable	N (%)	
ASS	30 (49,2%)	
P2Y12-Inhibitor	Clopidogrel	9 (14,8%)
	Ticagrelor	1 (1,6%)
	Prasugrel	0 (0,0%)
Marcumar	6 (9,8%)	
NOAK	Rivaroxaban	3 (4,9%)
	Apixaban	3 (4,9%)
	Dabigatran	0 (0,0%)
	Edoxaban	1 (1,6%)
Betablocker	39 (63,9%)	
ACE-Hemmer	33 (54,1%)	
AT1-Blocker	14 (23%)	
Statin	40 (65,6%)	

3.2. TAVI-Prozedur

Die TAVI-Implantationen fanden alle im Hybrid-Operationssaal der Medizinischen Klinik III des Universitätsklinikum Tübingen statt. Die Implantationen erfolgten bei allen Patienten transfemorale in Lokalanästhesie wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben.

3.2.1. TAVI-Prothesen

Die Sapien 3 Prothese von Firma Edwards wurde bei 25 Patienten verwendet, die CoreValve Evolute R oder Pro-Prothese bei 24 Patienten, die Lotusprothese bei 2 Patienten und die Symetis-Prothese bei 10 Patienten.

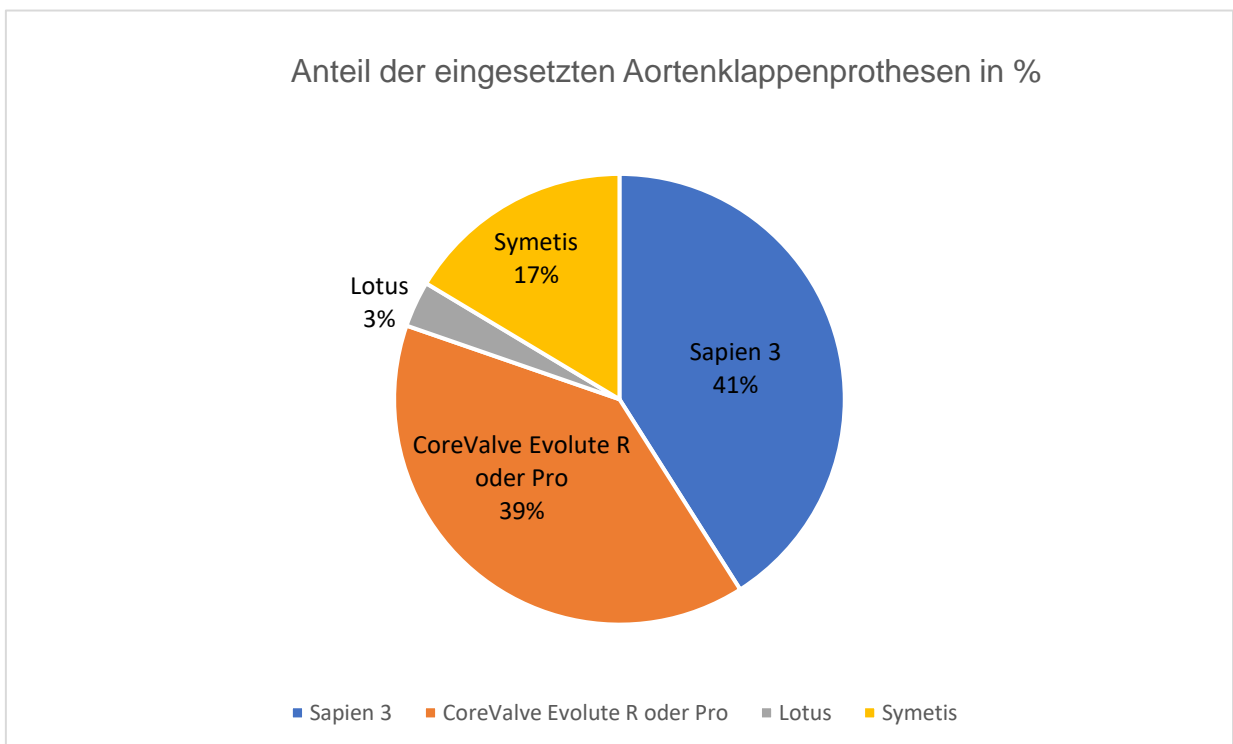


Abbildung 11: Aortenklappenprothesen

3.2.2. Perioperative Antikoagulation/Antiaggregation

Alle Patienten wurden für die Prozedur mit einer dualen Plättchentherapie behandelt. Falls diese nicht bereits in der Dauermedikation vorhanden war, erfolgte am Vortag ein Loading mit 500 mg ASS i.v. sowie 600 mg Clopidogrel p.o.. Während der TAVI-Implantation erfolgte für alle Patienten die Gabe von unfraktioniertem Heparin in der Dosis 70 UI pro Kg Körpergewicht. Ziel ACT war hierbei 250-300 Sekunden. Konnte die Ziel ACT nach erster Heparin-gabe nicht erreicht werden, erfolgte eine weitere Heparin-gabe von 1000-2000 UI.

3.2.3. Perioperative und postoperative Komplikationen/Tod

Während des Eingriffes gab es keine Todesfälle, insgesamt sind sechs Patienten während ihres Krankenhausaufenthaltes aufgrund unterschiedlicher Komorbiditäten verstorben. 3 Patienten entwickelten im Verlauf ein kardiogener Schock in Folge schwerer Herzinsuffizienz, 1 Patient verstarb bei septischem Schock und 2 Patienten verstarben bei respiratorischer Insuffizienz bzw. Pneumonie. Die Prozedur ist in keinem Fall als Todesursache anzusehen (siehe Diagramm, Abbildung 12).

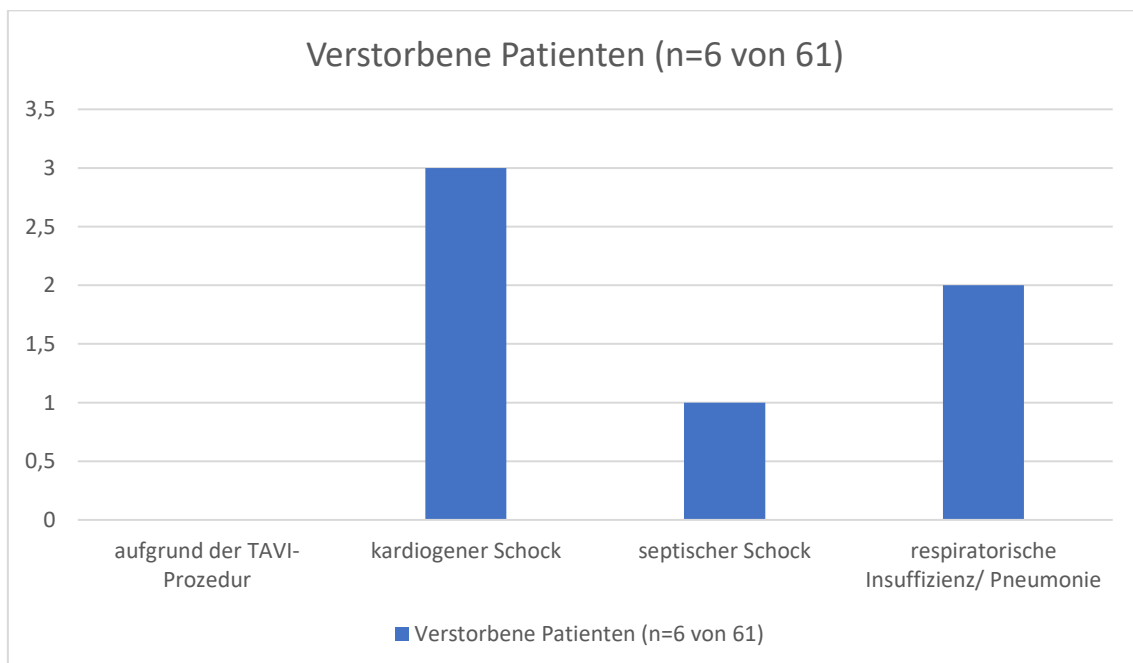


Abbildung 12: Verstorbene Patienten

Tabelle 9 zeigt die aufgetretenen Komplikationen. Periinterventionell als auch postinterventionell gab es keine Schlaganfälle, 18 Patienten benötigten postoperativ einen permanenten Herzschrittmacher. Größere vaskuläre Komplikationen sind bei sechs Patienten aufgetreten, kleinere Blutungen gab es bei einer Person. In keinem Fall musste die minimalinvasive Prozedur abgebrochen oder eine Operation am offenen Herzen durchgeführt werden. Bei allen Eingriffen wurde erfolgreich eine Prothese implantiert. Bei 75,4 % konnte periinterventionell keine Aortenklappeninsuffizienz (AI) festgestellt werden. 18% hatten eine Aortenklappeninsuffizienz Grad I und lediglich 3,3% einen Grad II.

Tabelle 9: Komplikationen TAVI-Prozedur

AI = Aortenklappeninsuffizienz, HSM = Herzschrittmacher, Werte als Anzahl (%)

n=61		
Variable		N (%)
AI periprozedural	Keine/trace	46 (75,4%)
	Grad I	11 (18%)
	Grad II	2 (3,3%)
	Grad III	0 (0,0%)
HSM-Abhängigkeit		18 (29,5%)
Schlaganfall		0 (0,0%)
Größere vaskuläre Komplikationen (n=50)		6 (9,8%)
Kleinere Blutungen		1 (1,6%)
Tod periinterventionell		0 (0,0%)
Tod Aufenthalt		6 (9,8%)
Tod prozedurbedingt		0 (0,0%)

3.3. Medikation nach TAVI

Die in der Tabelle 10 dargestellten Daten zeigt die Antikoagulationsmedikamente bei Entlassung / nach TAVI. Mit 96,7% erhalten fast alle Patienten Clopidogrel.

Tabelle 10: Medikation nach TAVI

ASS = Acetylsalicylsäure, OAK = Orale Antikoagulanzen, UFH = Unfraktioniertes Heparin, LMWH = Niedermolekulares Heparin, Werte als Anzahl (%)

n=60		
Variable		N (%)
ASS		34 (56,7%)
P2Y12-Inhibitor	Clopidogrel	58 (96,7%)
	Ticagrelor	0 (0,0%)
	Prasugrel	0 (0,0%)
OAK	Rivaroxaban	5 (8,3%)
	Apixaban	8 (13,3%)
	Dabigatran	1 (1,7%)
	Edoxaban	2 (3,3%)
	Marcumar	2 (3,3%)
	UFH	5 (8,3%)
	LMWH	1 (1,7%)

3.4. Messergebnisse des GTT Gerätes

3.4.1. Occlusion Time (OT)

Im Zuge der Studie wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten die Occlusion Time der Patienten bestimmt. Hierzu wurde die OT vor der Prozedur als baseline (N=53), während der Prozedur als periinterventionell unter Heparin (N=58), und bei Entlassung/ nach TAVI (N=51) bestimmt.

Die mittlere Occlusion Time der Probandengruppe beträgt in der baseline Erhebung $553,38 \pm 195,95$ Sekunden (mean \pm SD). In der periinterventionellen Messung unter der Heparintherapie zeigte sich ein signifikanter Anstieg von OT auf $716,19 \pm 182,20$ Sekunden (mean \pm SD, $P < 0,001$). Postinterventionell sank der OT wieder signifikant auf $563,66 \pm 152,90$ Sekunden (mean \pm SD, $P < 0,001$ im Vergleich zur periinterventionellem OT).

Aufgrund der cut of time des GTT Gerätes sind bei den baseline Daten vier Messungen, bei der periinterventionellen Untersuchung 17 und bei der Entlassungserhebung eine Messung nach 900sek gestoppt worden.

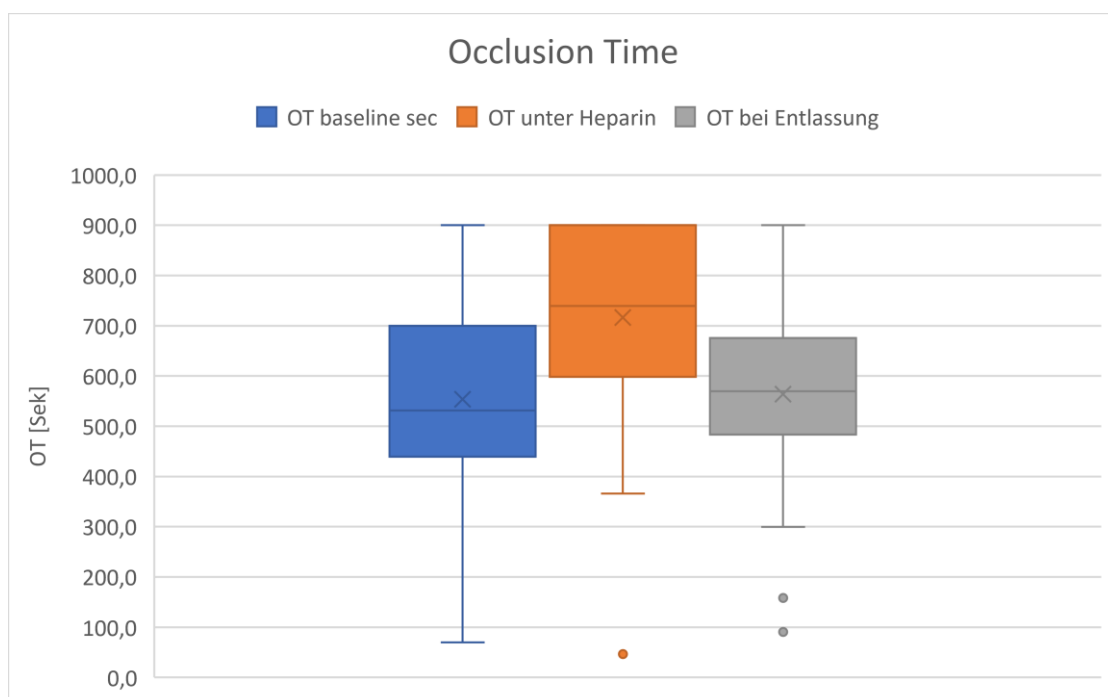


Abbildung 13: Box-Plot Occlusion Time

OT = Occlusion Time, $P < 0,001$ für Vergleich OT baseline vs. OT unter Heparin sowie OT unter Heparin vs. OT bei Entlassung

3.4.2. Lysis Time (LT)

Die Lysis Time wurde ebenfalls zu drei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Hierzu wurde die LT vor der Prozedur als baseline (N=51), während der Prozedur als periinterventionell unter Heparin (N=56), und bei Entlassung/ nach TAVI (N=52) bestimmt.

Die mittlere Lysis Time der Probandengruppe beträgt in der baseline Erhebung $3132,39 \pm 1608,95$ Sekunden (mean \pm SD). In der periinterventionellen Messung stieg die Zeit nicht signifikant auf $4021,48 \pm 2218,78$ Sekunden (mean \pm SD, P=0,16) und in der Entlassungs-/ nach TAVI-Erhebung $2459,02 \pm 1565,62$ Sekunden (mean \pm SD, P=0,002, signifikanter Abfall im Vergleich zur periinterventioneller LT).

Aufgrund der cut of time des GTT Gerätes sind bei den baseline Daten acht Messungen, bei der periinterventionellen Untersuchung 26 und bei der Entlassungserhebung sechs Messung nach 6000sek gestoppt worden.

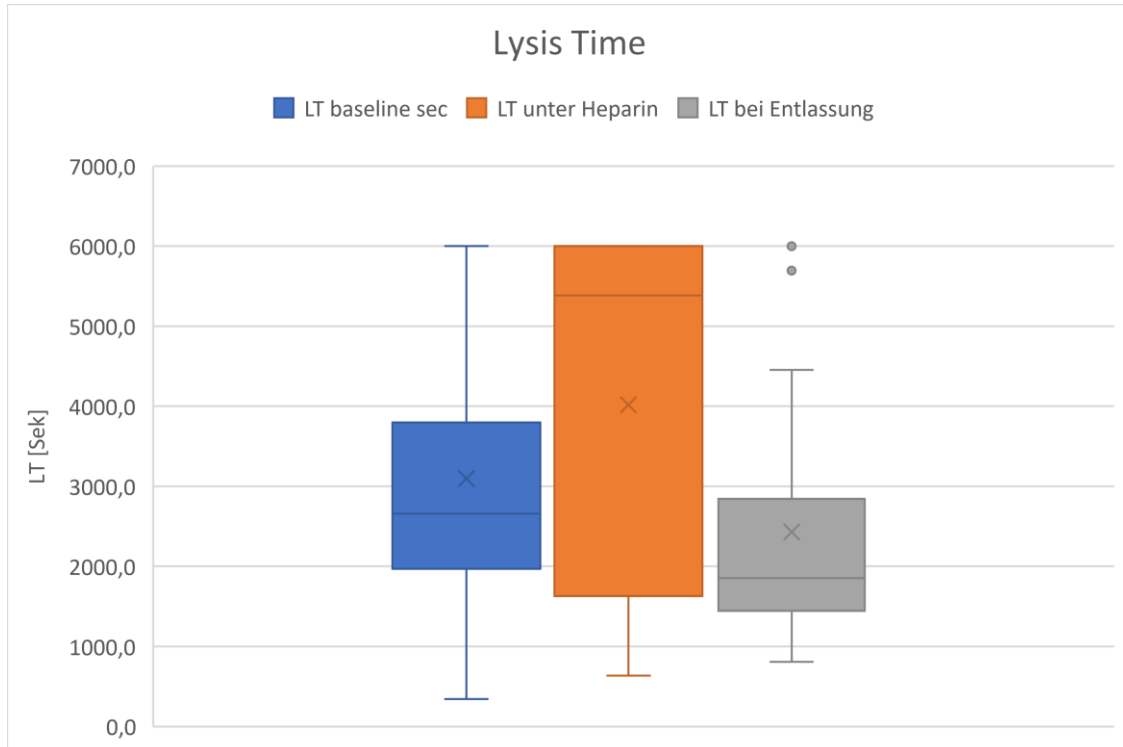


Abbildung 14: Box-Plot Lysis Time

LT = Lysis Time, P=0,16 für Vergleich LT baseline vs. LT unter Heparin, P=0,002 für LT unter Heparin vs. LT bei Entlassung, P=0,27 für LT baseline vs. LT bei Entlassung

3.5. Korrelation zwischen OT und ACT

Während der TAVI Prozedur wurde die Heparindosis standardmäßig mittels ACT Messung überwacht. Parallel hierzu erfolgte eine Messung mit dem neuartigen GTT Gerät.

Bei der untersuchten Patientenkohorte von 52 Personen ergab sich eine durchschnittliche ACT Zeit von $251,14 \pm 49,64$ Sekunden (mean \pm SD). Die parallel eingesetzte GTT Messung ergab bei 58 Patienten eine mittlere Occlusion Time von $716,19 \pm 182,20$ Sekunden.

Es zeigte sich eine milde Korrelation zwischen den beiden Messungen mit dem Pearson Korrelationskoeffizient von 0,312, $P=0,02$.

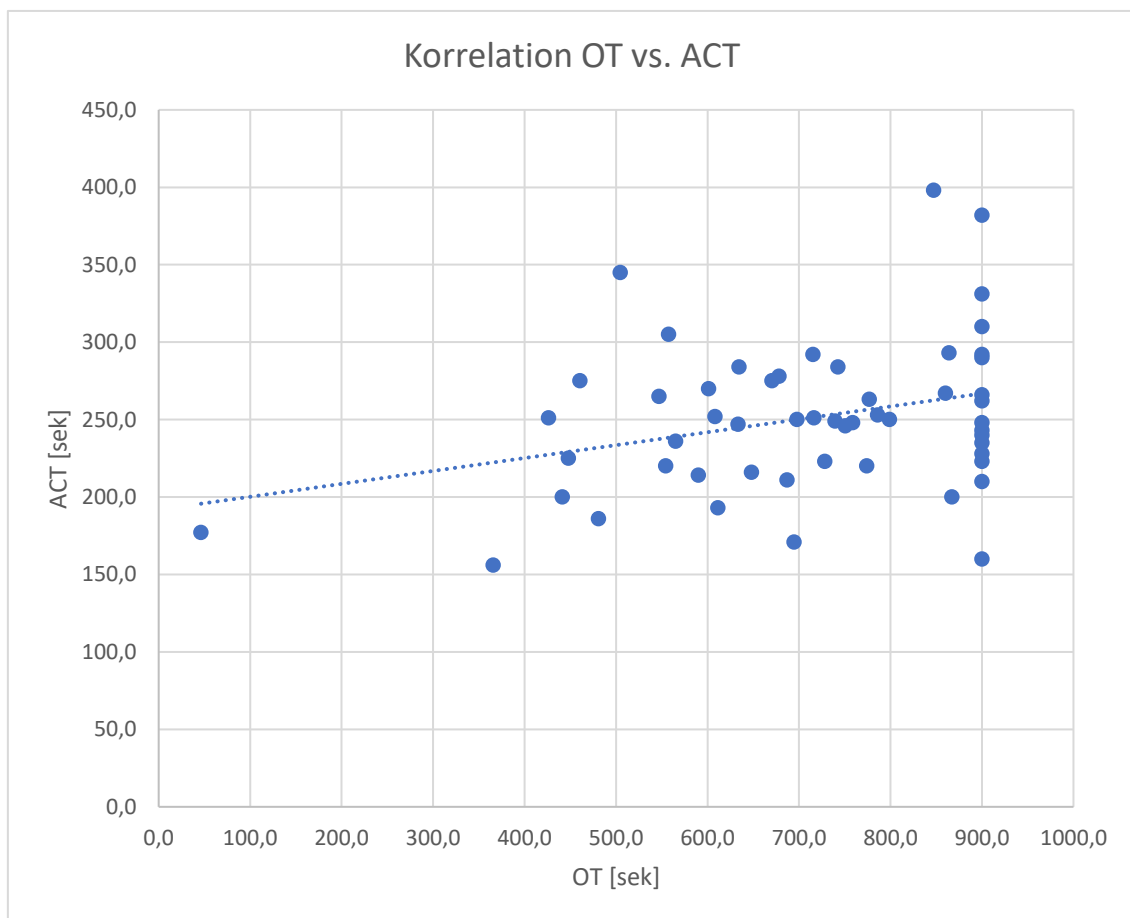


Abbildung 15: Korrelation ACT vs. OT OT = Occlusion Time, ACT = Activated Clotting Time, $r=0,312$, $P=0,02$ **Korrelation zwischen LT und ACT**

Bei der untersuchten Patientenkohorte von 52 Personen ergab sich eine durchschnittliche ACT Zeit von $251,14 \pm 49,64$ Sekunden (mean \pm SD). Die parallel eingesetzte GTT Messung ergab bei 58 Patienten eine mittlere Lysis Time von $4021,48 \pm 2218,78$ Sekunden (mean \pm SD).

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Lysis Time und ACT (P=0,45). Aus dem vorgenannten Diagramm lässt sich keine Korrelation ableiten.

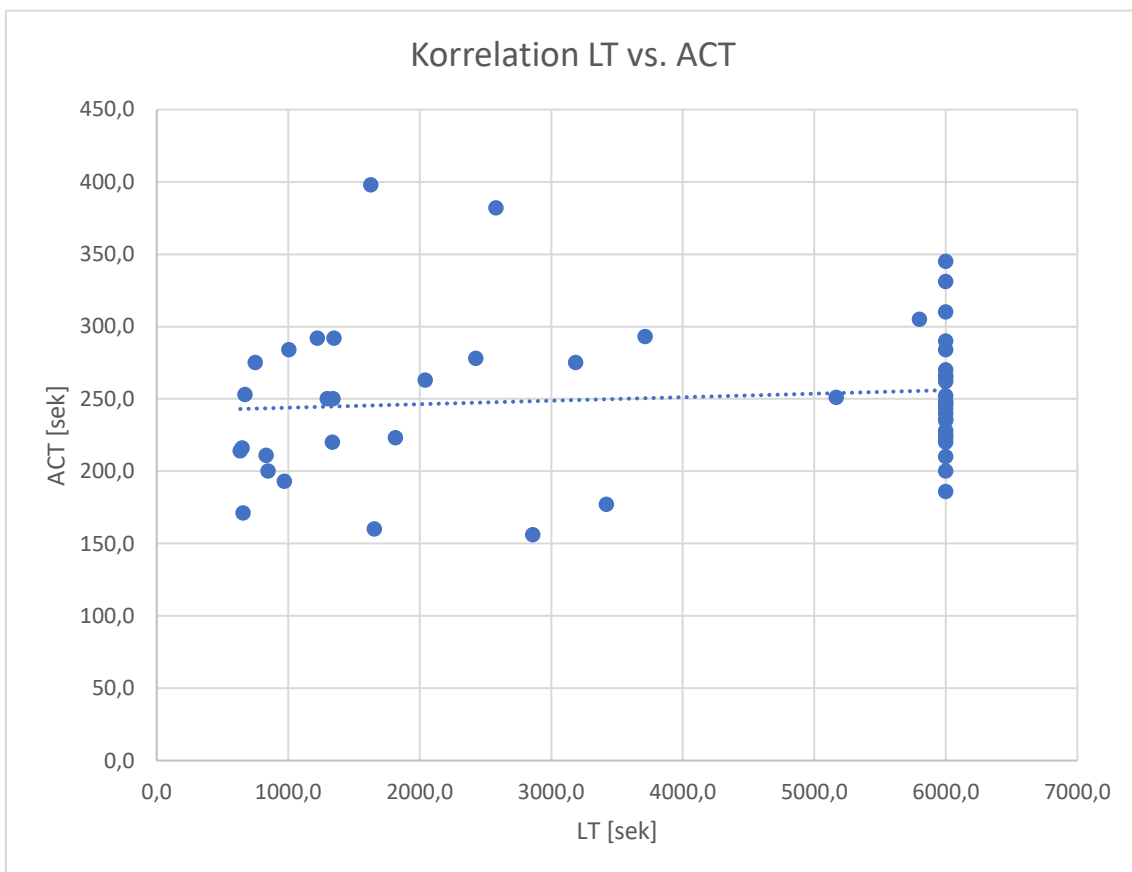


Abbildung 16: Korrelation ACT vs. LT LT = Lysis Time, ACT = Activated Clotting Time, P=0,45

4. Diskussion

In unserer Studie haben wir 61 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, welche mit einer TAVI behandelt wurden, eingeschlossen. Mit dem Global Thrombosis Test wurde die Gerinnung prä-, peri- und postinterventionell gemessen. Es handelte sich um eine Pilotstudie mit dem Ziel die neuartige Messungsmethode während der TAVI zu erproben.

Das Patientenkollektiv entspricht einer gewöhnlichen Hochrisikokohorte, welche in aktueller klinischer Praxis mit einer TAVI versorgt wird. Die untersuchte Patientengruppe wurde durch das interdisziplinäre Heart-Team, gemäß der derzeitigen Leitlinien, ausgewählt. Alle Patienten wiesen ein erhöhtes Risikoprofil sowie eine schwere Aortenklappenstenose auf. Für die Bewertung des Operationsrisikos stehen verschiedene Scores zur Verfügung. Hier sind der EUROscore I, EUROSCORE II und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) zu nennen. Der in dieser Arbeit verwendete und beschriebene EUROscore I, ist der von den 2017 ERC/EACTS Richtlinien bevorzugte Score. Der EUROSCORE II wird häufig zur Bewertung des Risikoprofils herangezogen, da er eine bessere Differenzierung zwischen high risk und low risk Patienten zulässt und eine genauere Voraussage zur 30 Tage Mortalität liefert. (Stähli et al., 2013; Baumgartner et al., 2017). Die Bewertung beider Scores (Euroscore I +II) basiert auf einem logarrhythmischen Regressionsmodell. Weitere Parameter, die zur Bestimmung des Risikos herangezogen werden, sind unter anderem: Lebenserwartung, Verbesserung der Lebensqualität, Alter (>75 Jahre), Mobilität, Gebrechlichkeit, Nierenfunktion, Beschaffenheit der Herzgefäße, anatomische Verhältnisse des Herzens, vorrausgegangene Herzoperationen. Über 50% der Patienten litten bereits unter einer Hypertonie, einem erhöhtem BMI, einer Niereninsuffizienz oder einer KHK. Das mittlere Durchschnittsalter lag mit 80,3 Jahren ebenfalls über dem in den Leitlinien festgelegten Grenzwert für den Einsatz einer TAVI-Operation. Hinzu kommt der Schweregrad der Aortenklappenstenose, welcher über die Echokardiographie ermittelt wurde. Wie in Tabelle 7: Baseline-Echo zu sehen ist, wiesen alle Patienten des Kollektivs eine schwere AS auf.

Die Komplikationsereignisse hielten sich in dieser Patientenkohorte in Grenzen. Die häufigsten Komplikationen nach der TAVI Prozedur sind thromboembolische Ereignisse, paravalvuläre Insuffizienzen oder Blutungsereignisse. Neu auftretende Störungen in der Reizweiterleitung im Herzen und daraus resultierende Herzschrittmacherabhängigkeit ist ebenfalls eine häufige Komplikation (Kuck et al., 2016; Hofer F, Siller-Matula J and Hengstenberg C, 2019). Die untersuchte Patientenkohorte zeigt mit 6 Patienten mit großen vaskulären Komplikationen und 18 Patienten mit einer Herzschrittmacherabhängigkeit genau diese Komplikationen. Die Inzidenz einer schweren Blutung wird auf 5-16% geschätzt (Smith et al., 2011; Gilard et al., 2012). Derartige Blutungsereignisse tragen zu einer erhöhten Mortalitätsrate bei (Piccolo et al., 2017).

Die anatomische Nähe des Reizleitungssystems zur Aortenklappe bedingt die Komplikation der Überleitungsstörung und die daraus resultierende Schrittmacherimplantation. Auch in dieser Arbeit weisen 29,5% aller Patienten der untersuchten Kohorte eine Schrittmacherabhängigkeit nach TAVI Prozedur auf. Da sich die Indikation für TAVI Operationen immer mehr ausweitet und auch für Patienten mit geringem Risikoprofil interessant wird, haben Dr. Phillippe J. van Rosendael und Kollegen untersucht, ob der Einsatz moderner Klappenprothesen dieses Risiko senkt und wie das Risiko einer Schrittmacherimplantation periprozedural beeinflusst werden kann. Hierbei wurden 17139 Patienten aus 40 Studien ausgewertet. Die Bedarfsrate einer Schrittmacherimplantation liegt bei der Sapiens 3 Klappe bei 4-24%, bei der CoreValve Evolute R zwischen 14,7-26,7%. Der Grund für die hohe Schwankungsbreite ist noch nicht vollständig geklärt. Eine vorbestehende Reizleitungsstörung oder Vorhofflimmern war in einigen Studien ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Prozedurbedingte Faktoren können die Implantationstiefe der Klappe oder eine nötige Ballonvalvuloplastie sein. Starke sklerotische Degenerationen im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) erhöhen ebenso das Risiko (van Rosendael et al., 2018). Dies lässt vermuten, dass zukünftig die Schrittmacherimplantationsrate gesenkt werden kann. Denn nicht nur die technischen, mechanischen Eigenschaften der Klappen

verbessern sich stetig, sondern auch die Implantationstechnik. Somit ist anzunehmen das zukünftige Studien genauer die Bedeutung der Implantationsstelle, die Auswahl der Klappe unter Berücksichtigung der patientenspezifischen anatomischen Gegebenheiten beleuchten werden.

Betrachtet man die Medikation zeigt sich, dass bei der vorliegenden Probandengruppe die derzeit leitlinienkonforme, gängige Medikation von ASS und Clopidogrel eingesetzt wurde. Aktuell wird die duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) zur Verhinderung der thromboembolischen Komplikationen als Therapie der Wahl nach TAVI angesehen (Baumgartner et al., 2017). Allerdings werden derzeit einige Therapiealternativen erprobt. Einen dieser neuen Therapieansätze verfolgt die zuletzt veröffentlichte POPularTAVI-Studie. Die Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob eine duale Plättchentherapie (DAPT) einen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit ASS bietet. Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel bei älteren Patienten die Rate kardiovaskulärer Ereignisse nicht reduzierte, sondern lediglich das Blutungsrisiko erhöhe. In einer ersten Patientenkohorte konnte gezeigt werden, dass die ASS Monotherapie bei älteren Patienten signifikante Vorteile im Gegensatz zur herkömmlichen DAPT bietet. Das Blutungsrisiko konnte bei gleichbleibender Wirksamkeit gesenkt werden. In der ASS/Clopidogrel- Gruppe war das Blutungsrisiko signifikant um 43% höher als in der ASS-Gruppe. In Bezug auf die Sicherheit konnte in zwei sekundären Endpunkten (Blutungen und thromboembolische Ereignisse und Blutungen und kardiovaskuläre Ereignisse) gezeigt werden, dass die ASS Monotherapie der DAPT nicht unterlegen ist. Bei dem Endpunkt Blutungen und thromboembolischen Ereignisse konnte zusätzlich eine Überlegenheit ($p=0,04$) der ASS Monotherapie gegenüber der befristeten DAPT ermittelt werden (Brouwer et al., 2020). Da das Durchschnittsalter bei dieser Studie bei 80 Jahren liegt, ist eine Aussage über die Vorteile einer alleinigen Monotherapie bei jüngeren Patienten nicht möglich. Ebenfalls nicht betrachtet wurde die alleinige Therapie mit Clopidogrel, da bereits viele Patienten der Studienkohorte ASS in der Vormedikation gehabt haben (Brouwer et al., 2020).

In der Studienkohorte dieser Arbeit bekommen 96,7% aller Patienten Clopidogrel und 56,7% ASS nach TAVI. Patienten ohne ASS wurden mit einer dualen Antikoagulation bei Vorhofflimmern behandelt (vgl. Tabelle 10). Bei Patienten mit VHF muss zur Schlaganfallprophylaxe eine orale Antikoagulation angesetzt werden. Aus diesem Grund wird die orale Antikoagulation in der Regel nur mit Clopidogrel kombiniert, eine Tripeltherapie mit OAK, Clopidogrel und ASS hätte eine deutliche Erhöhung des Blutungsrisikos zur Folge. Ob das bessere Sicherheitsprofil von NOAKs, welches bei Patienten mit VHF in vorausgegangenen Studien (RE-LY und ROCKET-AF) bestätigt werden konnte auch für TAVI Patienten gilt muss noch gezeigt werden. Das vielversprechende Sicherheitsprofil der NOAKs konnte bislang noch nicht für Patienten mit Klappenprothesen bestätigt werden, da bislang kaum Daten erhoben wurden. Die dazu durchgeführten Studien (RE-LY und ROCKET-AF) schlossen ebendiese Patienten aus (Connolly et al., 2009; Patel et al., 2012).

Zwischen Blutungs- und Ischämierisiko liegt nur ein schmaler Grat. Aus diesem Grund ist es notwendig die Blutgerinnung der Patienten während des Eingriffs genaustens zu überwachen, um unmittelbar auf Ereignisse reagieren zu können. Die Gerinnungskontrolle erfolgt mit verschiedenen Messmethoden. Die in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen befassen sich mit der Eignung des neuartigen Testgerätes GTT zur Gerinnungskontrolle. Aktuell kann die ACT Messung als die Standardmethode zur Gerinnungskontrolle bei kardialen Eingriffen angesehen werden. Ohne größeren technischen Aufwand lassen sich thromboembolische Ereignisse minimieren, Heparin-Nonresponder können erfasst und die Gerinnung kann fortlaufend kontrolliert werden. Dies lässt eine direkte Anpassung der Antikoagulation zu und ggf. nötige Antagonisierung des Heparins kann einfach gesteuert werden (Berlis and Schumacher, 1999). Es konnte belegt werden, dass unter anderem Thrombozyten, hohe Konzentration an Gerinnungsfaktoren, Medikamente, Sepsis und Operationsstress das Testergebnis beeinflussen können (Shore-Lesserson, 2005; Pappalardo et al., 2006). Das neuartige Global Thrombosis Gerät (GTT) ist ebenfalls ein point-of-care Gerät, welches auch die oben genannten Eigenschaften besitzt, jedoch

zusätzlich noch die Lysistime (LT) bestimmen kann und die Plättchenfunktion berücksichtigt. Die ACT Messung kann lediglich Heparin überwachen.

Die aufgestellte Hypothese, ob sich das Gerät zur Überwachung für Patienten eignet, kann bei Betrachtung der Messergebnisse „OT unter Heparin“ bestätigt werden. Die OT steigt unter Gabe von Heparin signifikant an. Grundsätzlich lässt sich anmerken, dass die untersuchte Patientenkohorte mit einer Patientenzahl von (N=61) nicht ausreicht, um aussagekräftige Grenzwerte festlegen zu können.

Das GTT Messgerät nutzt kein Citratblut. Es wird natives Vollblut verwendet. Dies hat den Vorteil, dass die Calciumkonzentration stets im physiologischen Bereich liegt. Im Gegensatz zum Citratblut muss hier nicht das zuvor durch Natriumcitrat „ungerinnbar“ gemachte Blut wieder durch Zugabe von Calciumchlorid in den Urzustand gebracht werden, wodurch prozessbedingte Messfehler reduziert werden. (Yamamoto et al., 2014, 2019; Otsui et al., 2015; Global Thrombosis Test, 2018). Die Aktivierung der Plättchen erfolgt durch Scherspannung, welche ausgelöst wird, sobald die Blutplättchen die Keramikugel des Testzylinders passieren. Hierbei müssen sie sich durch 4 Spalten „zwängen“. Dieser ausgeübte Druck aktiviert die Plättchen und ahmt so die physiologische Aktivierung nach. Daraufhin bilden sich fibrinstabilisierte Thrombozytenaggregate. Die Zeit zwischen der Bluteingabe in den Testzylinder und der Thrombozytenaggregation wird gemessen und als Occlusion Time (OT) beschrieben. Nach erfolgreicher Thrombozytenaggregation setzt die endogene Thrombolyse ein. Auch dies kann von dem Messgerät erfasst werden und wird als Lysis Time (LT) gemessen.

In der Eingangsuntersuchung wurde die OT Baseline in dieser Arbeit mit einem Mittelwert von $553,38 \pm 195,95$ Sekunden ermittelt. Vergleicht man dies mit der Studie von Yamamoto (Yamamoto et al., 2014) so kann festgestellt werden, dass sich die Occlusion Time bei nicht antikoagulierten Patienten im gleichen Zeitrahmen bewegt. Eine zweite Probenentnahme nach Heparingabe und

Untersuchung mittels GTT zeigt einen signifikanten Anstieg der Occlusion Time im Mittel von 162,81 Sekunden. Im Vergleich zur zweiten Probenentnahme kann bei letztmaliger Probenentnahme am Tag der Entlassung eine Verkürzung der OT festgestellt werden. Dabei besteht zwischen den Mittelwerten der beiden OT zwischen erster und letzter Probenentnahme nur eine absolute Differenz von 10,28 Sekunden. Jedoch kann festgestellt werden, dass bei Ermittlung der OT Baseline die Streuung der Messwerte höher ist als bei der Ermittlung der OT Entlassung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung noch nicht alle Patienten eine antithrombotische Dauermedikation erhielten. Zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung waren alle Patienten eine antithrombotische Therapie (vgl. Tabelle 10) unterzogen worden, wodurch eine Vereinheitlichung der Testkohorte in Bezug auf die Medikation anzunehmen ist und sich dies positiv auf die Streuung der Messergebnisse auswirkt.

Bei der Bestimmung der Occlusion Time wird die Messung nach einer maximalen Zeit von 900 Sekunden automatisch beendet. Dies führte dazu, dass bei der Bestimmung der OT 22 Proben von insgesamt 162 Messreihen die vorgenannte maximale Messzeit überschritten und damit nicht zu bewerten sind. Hierzu können vielfältigste Fehlerursachen in Frage kommen. Als mögliche Fehlerursachen kommen unter anderem in Betracht, dass das Vollblut zu spät appliziert wurde, die Blutprobe verunreinigt war oder eine generelle Gerätefehlbedienung vorlag. Jedoch kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass die maximale Zeit von 900 Sekunden zu kurz ist. Dies konnte in dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden und müsste in einer weiteren Untersuchung genauer spezifiziert werden.

Das GTT Gerät hat im Vergleich zur ACT Messung einen entscheidenden Unterschied zu verzeichnen. Mittels dieses Gerätes ist es neben der Bestimmung der OT auch möglich die Lysis time (LT) aus einer Vollblutprobe zu bestimmen.

Die LT als Parameter der intrinsischen Lyseaktivität hat sich während der Intervention nicht signifikant verändert. Lediglich der Vergleich der LT unter Heparin und der LT bei Entlassung weisen einen signifikanten Unterschied auf.

Auffällig ist, dass der Mittelwert aller LT-Messungen mit 3138,8 Sekunden deutlich von den in der Literatur genannten Werten abweichen. Der Hersteller gibt auf seiner Homepage eine mittlere Lysis time von 1437 Sekunden für gesunde, nicht antikoagulierte Patienten an ("Global Thrombosis Test," 2018). Eine vergleichbare wissenschaftliche Arbeit benennt ebenfalls für nicht antikoagulierte Probanden eine LT von $1409,8 \pm 100,7$ Sekunden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die LT unter antithrombotischer Therapie keine signifikante Veränderung aufwies (vgl. Otsui et al., 2015).

Unter Berücksichtigung der zuvor diskutierten Messergebnisse kann eine generelle Eignung des GTT Geräts auch zur Messung von Blutproben nach antithrombotischer Therapie eingesetzt werden. Während bei der ACT Messung bereits gerätespezifische Grenzwerte bekannt sind, liegen diese aktuell für das GTT Gerät noch nicht vor. Jedoch lassen sich und dies haben die vorgenannten Ergebnisse gezeigt, bereits erste signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Messverfahren ableiten.

So zeigt die im Abschnitt 3.5 dargestellte Abbildung 15 die Korrelation zwischen den beiden Messverfahren. Hierbei wird nur die OT berücksichtigt, da eine Korrelation zwischen ACT und LT pathophysiologisch keinen Sinn ergibt.

Ausblick: Bei der Auswertung der Daten dieser Patientenkohorte sowie bei der Sichtung anderer Studien zu diesem Thema wurde deutlich, dass eine Nutzung von GTT bei TAVI möglich erscheint. Die einfache Handhabung des GTT Gerätes und der geringe Inbetriebnahmeaufwand fallen positiv auf. Allerdings ist die deutlich längere Testzeit (Mittelwert der OT unter Heparin 716,19 Sekunden) im Vergleich zum ACT Gerät (Mittelwert ACT unter Heparin aus allen Testungen 251,13 Sekunden) nicht unerheblich.

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass das Gerät zu Gerinnungskontrolle geeignet sein könnte, allerdings momentan nur als Zusatz zur aktuell gängigen ACT Messung angesehen werden kann. Gerade in Bezug auf die Definition von Grenzwerten ist die Betrachtung einer größeren Probandengruppe nötig. Hier ist es meines Erachtens sinnvoll je nach durchgeführter antithrombotischer Therapie verschiedene Probandengruppen zu untersuchen, um eine genaue Grenzwertbestimmung ermitteln zu können. Ein zusätzlicher Nutzen des GTT Gerätes besteht in der gesamten Beurteilung der Gerinnung durch die OT, da hier auch der Effekt der Plättchenhemmung eine wichtige Rolle spielt. Dies könnte eine bessere Steuerbarkeit der Antikoagulation und mehr Sicherheit in Bezug auf mögliche Blutungskomplikationen bringen. Weitere Studien mit größeren Patientenkohorten und genauer Bestimmung von Grenzwerten und möglicherweise klinischen Endpunkten sind notwendig.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 61 Patienten eingeschlossen, die über einen Zeitraum vom 01.05.2016 bis 09.05.2018 in der Medizinischen Klinik III, Tübingen, aus klinischen Gründen eine Aortenklappenprothese mit der TAVI Methode eingesetzt bekommen haben und bei denen die Antikoagulation mittels des GTT Gerätes gemessen wurde. Ziel der Studie war es herauszufinden, in welchem Ausmaß der Einsatz des GTT Gerätes einen Nutzen für die Antikoagulationstherapie darstellt und ob es sich generell für den Einsatz bei TAVI Eingriffen eignet.

Das GTT Gerät ist ein Direkttest zur Gerinnungsbestimmung. Eine Kalibrierung ist nicht notwendig, das Gerät ist unmittelbar nach dem Einschalten bereit. Pro Messung werden 4 ml Vollblut benötigt, welches direkt nach Abnahme appliziert werden sollte. Das Gerät ist in der Lage neben der Occlusion Time auch die Lysis Time zu bestimmen. Bei der Datenerhebung wurde neben den eigentlichen Messungen mit dem GTT Gerät auch auf Vorerkrankungen und Details der TAVI Prozedur der Patientenkohorte eingegangen. Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse zeigte, dass sich das Gerät für den Einsatz eignen könnte. Allerdings sind die Testzeiten aktuell mit durchschnittlich 716,19 Sekunden im Vergleich zur aktuell gängigen Messmethode mittels ACT relativ lang. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um genaue Grenzwerte festzulegen.

6. Literaturverzeichnis

AMBOSS GmbH (2020) *Aortenklappenstenose*. Available at: <https://next.amboss.com/de/article/Zh0Zcf#Z9bb783273dd9d54a2f3f66f75c43abdf> (Accessed: 21 March 2020).

AMBOSS GmbH (2020) *Aufbau des Herzens*. Available at: <https://next.amboss.com/de/article/CL0q-g?q=herz#Zc3b94a856b2b79553d24224c129624c5> (Accessed: 30 May 2021).

AMBOSS GmbH (2020) *Blutgerinnung*. Available at: https://www.amboss.com/de/wissen/Blutgerinnung_und_h%25C3%25A4morrhagische_Diathesen (Accessed: 22 March 2020).

AMBOSS GmbH (2020) *Blutstillung und Blutgerinnung*. Available at: https://www.amboss.com/de/wissen/Blutstillung_und_Blutgerinnung#xid=_K05QS&anker=Z71c439f162eb9d36f0a65a27428312bb (Accessed: 15 August 2020).

Arastéh, K. *et al.* (2013) *Innere Medizin*. 3rd edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, pp. 1291–1294.

Aumüller, G. *et al.* (2014) in *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Thieme, pp. 578–622.

Baumgartner, H. *et al.* (2009) 'Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice', *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(1), pp. 1–23.

Baumgartner, H. *et al.* (2017) '2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease', *European Heart Journal*, 38(36), pp. 2739–2791.

Berlis, A. and Schumacher, M. (1999) 'Antikoagulationskontrolle bei neuroradiologisch interventionellen Eingriffen mit ACT (Activated clotting time)', *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 170(4), pp. 378–383.

Brouwer, J. *et al.* (2020) 'Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation', *New England Journal of Medicine*, 383(15), pp. 1447–1457.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-08-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. www.herzinsuffizienz.versorgungsleitlinien.de.

Connolly, S. J. *et al.* (2009) 'Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation', *The New England Journal of Medicine*, 361(12), pp. 1139–1151.

Cribier, A. *et al.* (2002) 'Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description', *Circulation*, 106(24), pp. 3006–3008.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2017) in *Pocket-Leitlinie: Management von Herzklappenerkrankungen (Version 2017)*. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH, pp. 31–32.

Gilard, M. *et al.* (2012) 'Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients', *The New England Journal of Medicine*, 366(18), pp. 1705–1715.

Global Thrombosis Test (2018). Available at: <https://www.thromboquest.com/> (Accessed: 9 October 2018).

Hattersley, P. G. (1976) 'Progress Report: The Activated Coagulation Time of Whole Blood (ACT)', *American Journal of Clinical Pathology*, 66(5), pp. 899–904.

Hofer F, Siller-Matula J and Hengstenberg C (2019) 'Antithrombotische Therapie nach TAVI', *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, (5-6/2019), pp. 126–131.

Kirchhof, P. *et al.* (2016) '2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS', *European Heart Journal*, 37(38), pp. 2893–2962.

Kuck, K.-H. *et al.* (2016) 'Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI): Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie', *Der Kardiologe*, 10(5), pp. 282–300.

Larsen, R. (2011) 'Herzklappenoperationen', in *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 8., aktualisierte u. überarb. Aufl. 2012. Berlin: Springer, pp. 179–229.

Leon, M. B. *et al.* (2016) 'Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients', *The New England Journal of Medicine*, 374(17), pp. 1609–1620.

Mack, M. J. *et al.* (2015) '5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial', *The Lancet*, 385(9986), pp. 2477–2484.

- Mack, M. J. *et al.* (2019) 'Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients', *New England Journal of Medicine*, 380(18), pp. 1695–1705.
- Moll, S. and Dietz, R. (1999) 'Quick-Wert und INR', *Deutsches Ärzteblatt*, 96, p. A-2902-2904.
- Nashef, Samer A M *et al.* (2008) *euroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*. Available at: http://euroscore.org/what_is_euroscore.htm (Accessed: 21 March 2020).
- Otsui, K. *et al.* (2015) 'Global Thrombosis Test– a possible monitoring system for the effects and safety of dabigatran', *Thrombosis Journal*, 13(39), pp. 1–5.
- Pappalardo, F. *et al.* (2006) 'Anticoagulation management in patients undergoing open heart surgery by activated clotting time and whole blood heparin concentration', *Perfusion*, 21(5), pp. 285–290.
- Patel, M. R. *et al.* (2012) 'Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation', *Indian Heart Journal*, 6401, pp. 108–117.
- Piccolo, R. *et al.* (2017) 'Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement', *Journal of the American College of Cardiology*, 10(14), pp. 1436–1446.
- Pöttsch, B. (2013) 'Antikoagulation', in *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, pp. 325–336. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0243-1> (Accessed: 1 October 2018).
- Renz-Polster, H. and Krautzig, S. (2012) *Basislehrbuch Innere Medizin*. 5th edn. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Roche Diagnostics, D. G. (2020) *Multiplate® Analyzer - Gerinnungsdiagnostik, Roche Diagnostics*. Available at: <https://www.roche.de/diagnostics/systeme/gerinnungsdiagnostik/multiplate-analyzer.html> (Accessed: 18 October 2020).
- Ruff, C. T. *et al.* (2014) 'Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials', *The Lancet*, 383(9921), pp. 955–962.
- Schmidt, R. F., Lang, F. and Heckmann, M. (2010) 'Blut und Immunabwehr', in *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Aufl. 2011. Berlin: Springer, pp. 477–502.
- Shore-Lesserson, L. (2005) 'Evidence Based Coagulation Monitors: Heparin Monitoring, Thromboelastography, and Platelet Function', *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 9(1), pp. 41–52.

Smith, C. R. *et al.* (2011) 'Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients', *New England Journal of Medicine*, 364(23), pp. 2187–2198.

Stähli, B. E. *et al.* (2013) 'Early and Late Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparison of the Novel EuroScore II with Established Risk Scores', *Cardiology*, 126(1), pp. 15–23.

Yamamoto, J. *et al.* (2014) 'Global Thrombosis Test (GTT) can detect major determinants of haemostasis including platelet reactivity, endogenous fibrinolytic and thrombin generating potential', *Thrombosis Research*, 133(5), pp. 919–926.

Yamamoto, J. *et al.* (2019) 'A point-of-care global thrombosis test measuring occlusion time and endogenous lysis time may indicate thrombotic status', *Future science OA*, 5(6), p. FSO402.

Zorn, H. (2011) 'Prinzipien der ACT-Messung', *Kardiotechnik*, (1), pp. 26–27.

7. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Innere Medizin III - Kardiologie und Angiologie der Universitätsklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Tobias Geisler durchgeführt. Herr Prof. Dr. med. Tobias Geisler war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat das Projekt betreut, das vorliegende Manuskript korrigiert. Literaturrecherche, Datenauswertung, Ergebnisdiskussion sowie Erstellung des Manuskripts wurden eigenständig von mir durchgeführt.

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

8. Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tobias Geisler für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Unterstützung bei der Durchführung. Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. Michal Droppa für die zahlreichen Hilfestellungen und gute Betreuung während des Dissertationsprojektes bedanken. Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie danken, die mich stets unterstützt, motiviert und erinnert hat.