

Aus der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Vergleich von Point of Care (PoC) Gerinnungsmessverfahren
in der Kardiochirurgie bezüglich der Detektion von
Restheparin**

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

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

vorgelegt von

Krautter, Lisa-Christin

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Magunia

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Rath

Tag der Disputation: 20.08.2026

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung	1
1.1. Blutstillung.....	1
1.1.1. Primäre Hämostase	1
1.1.1.1. Thrombozytenadhäsion	1
1.1.1.2. Thrombozytenaggregation.....	2
1.1.2. Sekundäre Hämostase	3
1.1.2.1. Gerinnungsfaktoren.....	3
1.1.2.2. Aktivierungsphase	4
1.1.2.2.1. Exogener Mechanismus	5
1.1.2.2.2. Endogener Mechanismus.....	5
1.1.2.3. Koagulationsphase	5
1.1.2.4. Retraktionsphase	6
1.2. Herz-Lungen-Maschine	6
1.2.1. Aufbau und Funktion	6
1.2.2. Einfluss auf das Gerinnungssystem.....	7
1.3. Heparin	7
1.3.1. Struktur.....	8
1.3.2. Wirkmechanismus	8
1.3.3. Antagonisierung	9
1.3.4. Rebound-Phänomen	9
1.3.5. Monitoring	9
1.3.5.1. ACT	10
1.3.5.2. aPTT.....	10
1.3.5.3. Anti Xa	10
1.3.5.4. Thromboelastographie	11

1.3.5.4.1. Thromboelastographie mit Heparinase	12
1.3.5.4.2. Geschichte der Thromboelastographie	13
1.3.5.4.3. TEG® 6s	14
1.4. Ziel der Arbeit	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Votum der Ethikkommission	16
2.2. Patientenkollektiv	16
2.3. Datenerfassung	17
2.3.1. Patientendaten	17
2.3.2. Laborparameter	17
2.3.3. Intraoperativer Verlauf	17
2.3.4. Postoperativer Status und Verlauf	18
2.4. Laboranalytik	19
2.5. Messmethoden	19
2.5.1. ACT	19
2.5.2. aPTT	21
2.5.3. Anti Xa	21
2.5.4. TEG® 6s	22
2.5.4.1. Parameter	23
2.5.4.2. Global hemostasis cartridge	24
2.5.4.2.1. Referenzwerte	26
2.6. Detektion von Restheparin	26
2.7. Statistische Analyse	27
2.7.1. Beratung	28
2.7.2. Software	28
2.7.3. Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1 Patientenkollektiv	29
3.1.1 Demografische Daten	30
3.1.2 Art und Verteilung der Eingriffe	31
3.2 Klinischer Verlauf	32
3.2.1 Laborparameter	32

3.2.2	Messungen des TEG® 6s.....	34
3.2.3	Parameter der HLM	35
3.2.4	Postoperativer Verlauf.....	35
3.3	Zielparameter.....	36
3.3.1	ACT	36
3.3.1.1	Restheparinwirkung	37
3.3.2	aPTT.....	38
3.3.2.1	Restheparinwirkung	40
3.3.3	Anti Xa	41
3.3.3.1	Restheparinwirkung	42
3.3.4	TEG® 6s	43
3.3.4.1	CK-R	43
3.3.4.2	CKH-R.....	45
3.3.4.3	Restheparinwirkung	47
3.3.5	Vergleich der ACT mit der TEG® 6s Methode.....	49
3.3.6	Vergleich der aPTT-Bestimmung mit der TEG® 6s Methode.....	51
3.3.7	Vergleich der Anti Xa-Aktivität mit der TEG® 6s Methode	54
3.3.8	Vergleich der verschiedenen Methoden und ihrer Ergebnisse	56
3.3.9	Einfluss der Vormedikation auf die Zielparameter	59
3.3.9.1	Thrombozytenaggregationshemmer	59
3.3.9.2	Direkte Orale Antikoagulanzen	61
3.3.10	Postoperativer Blutverlust	63
4.	Diskussion.....	68
4.1	Restheparinwirkung	69
4.2	Einfluss der Vormedikation auf die Analyse	71
4.3	Postoperativer Blutverlust	72
4.4	Mögliche Fehlerquellen und Limitationen	74
4.5	Ausblick zu den POC-Verfahren	77
4.5.1	Nachteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s.....	77
4.5.2	Vorteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s.....	77
4.5.3	Ausblick	77
5.	Zusammenfassung	78

6.	Literaturverzeichnis	79
7.	Erklärung zum Eigenanteil	89
8.	Veröffentlichung	90
9.	Danksagung	91

Abkürzungsverzeichnis

HLM	Herz-Lungen-Maschine
vWF	von-Willebrand-Faktor
GP	Glykoprotein
TF	<i>tissue factor</i>
CPB	cardiopulmonaler Bypass
i.E./kg KG	internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht
UFH	Unfraktioniertes Heparin
AT	Antithrombin
t-PA	Tissue-Plasminogenaktivator
aPTT	<i>activated partial thromboplastin time</i>
ACT	<i>activated clotting time</i>
s	Sekunde
Anti Xa	Anti-Faktor Xa
cm ³	Kubikzentimeter
ECLS	<i>Extracorporeal Life Support</i>
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
THG	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
ZVK	Zentraler Venenkatheter
nm	Nanometer
PPSB	Prothrombinkomplex
LAE	Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
FFP	<i>frozen Freshplasma</i>
TK	Thrombozytenkonzentrat
MAT	Maschinelles Autotransfusat
SOFA-Score	<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment Score</i>
GCS	Glasgow-Koma-Skala
bzw.	Beziehungsweise
MAP	mittlerer arterieller Druck
EDTA	Ethylendiamintetraacetat

ml	Milliliter
µl	Mikroliter
Hz	Hertz
min	Minuten
MA	Maximum Amplitude
CK	Kaolin TEG
CKH	Kaolin TEG mit Heparinase
CRT	RapidTEG™
CFF	TEG Functional Fibrinogen
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
OPCAB	<i>Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass</i>
IQR	Interquartilsabstand, <i>Interquartil Range</i>
MW	Mittelwert
SD	Standardabweichung
i.E./ml	internationale Einheiten pro Milliliter
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
DOAK	Direkte Orale Antikoagulanzen
PoC	Point of Care
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 –	Gerinnungsfaktoren	4
Tabelle 2 –	Einschlusskriterien	16
Tabelle 3 –	Referenzwerte TEG® 6s [36]	26
Tabelle 4 –	Demografische Daten der eingeschlossenen Patienten	30
Tabelle 5 –	Art und Verteilung der Eingriffe	32
Tabelle 6 –	prä- und intraoperative Laborparameter; intraoperativ zur Zeit der TEG-Messung	33
Tabelle 7 –	intraoperative Messungen des TEG® 6s	34
Tabelle 8 –	Parameter der HLM.....	35
Tabelle 9 –	postoperative SOFA-Scores und Drainageverluste.....	35
Tabelle 10 –	Vergleichsparameter ACT und TEG® 6s	49
Tabelle 11 –	Vergleichsparameter aPTT und TEG® 6s.....	51
Tabelle 12 –	Vergleichsparameter Anti Xa-Aktivität und TEG® 6s	54
Tabelle 13 –	Vergleich der ACT und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH	56
Tabelle 14 –	Vergleich der ACT und der Differenz der R-Werte von CK/CKH	56
Tabelle 15 –	Vergleich des Quotienten der aPTT und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH	57
Tabelle 16 –	Vergleich des Quotienten der aPTT und der Differenz der R-Werte von CK/CKH	57
Tabelle 17 –	Vergleich von Anti Xa und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH .	58
Tabelle 18 –	Vergleich von Anti Xa und der Differenz der R-Werte von CK/CKH	58
Tabelle 19 –	Postoperativer Blutverlust	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Bildung eines weißen Thrombus an einer verletzten Gefäßwand [8]	2
Abbildung 2 – Sekundäre Hämostase [8]	3
Abbildung 3 – schematischer Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine (links: partieller Bypass; rechts: totaler Bypass) [12]	6
Abbildung 4 – Spezifische Pentasaccharidsequenz von Antithrombin-III-Aktivatoren [19]	8
Abbildung 5 – Schematischer Aufbau des ersten Thromboelastographen [35]	12
Abbildung 6 – Schematische Darstellung des TEG® 6s [35]	22
Abbildung 7 – TEG® 6s Messkurve [35]	23
Abbildung 8 – Verteilung der Operationsarten	31
Abbildung 9 – Verteilung der ACT aufgeteilt nach dem Geschlecht	36
Abbildung 10 – Verteilung der ACT aufgeteilt nach dem Alter	37
Abbildung 11 – Verteilung der aPTT aufgeteilt nach dem Geschlecht; links präoperativ, rechts intraoperativ	38
Abbildung 12 – Verteilung der aPTT aufgeteilt nach dem Alter; links präoperativ, rechts intraoperativ	39
Abbildung 13 – Vergleich der prä- und intraoperativ gemessenen aPTT	40
Abbildung 14 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität aufgeteilt nach dem Geschlecht	41
Abbildung 15 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität (UFH) aufgeteilt nach dem Alter	42
Abbildung 16 – Verteilung des CK-R-Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht	43
Abbildung 17 – Verteilung des CK-R-Wertes aufgeteilt nach dem Alter	44
Abbildung 18 – Verteilung des CKH-R-Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht	45
Abbildung 19 – Verteilung des CKH-R-Wertes aufgeteilt nach dem Alter	46
Abbildung 20 – Vergleich der R-Werte von CK und CKH	48
Abbildung 21 – Korrelationsanalyse ACT und TEG® 6s	49
Abbildung 22 – Korrelationsanalyse ACT und TEG® 6s	50
Abbildung 23 – Korrelationsanalyse aPTT und TEG® 6s	52
Abbildung 24 – Korrelationsanalyse aPTT und TEG® 6s	53

Abbildung 25 – Korrelationsanalyse Anti Xa-Aktivität und TEG [®] 6s	54
Abbildung 26 – Korrelationsanalyse Anti Xa-Aktivität und TEG [®] 6s	55
Abbildung 27 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität, aufgeteilt nach der Einnahme von TAH.....	59
Abbildung 28 – Verteilung des Quotienten von CK und CKH, aufgeteilt nach der Einnahme von TAH.....	60
Abbildung 29 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität, aufgeteilt nach der Einnahme von DOAK/Vitamin-K-Antagonisten.....	61
Abbildung 30 – Verteilung des Quotienten von CK und CKH, aufgeteilt nach der Einnahme von DOAK/Vitamin-K-Antagonisten.....	62
Abbildung 31 – Verteilung des Drainagenverlustes aufgeteilt nach dem Geschlecht...	64
Abbildung 32 – Verteilung des Drainagenverlustes aufgeteilt nach dem Alter.....	65
Abbildung 33 – Verteilung der postoperativen Flüssigkeitsverluste über die Drainagen, aufgeteilt nach den Ergebnissen der TEG [®] 6s-Messung.....	66
Abbildung 34 – Verteilung der postoperativen Flüssigkeitsverluste über die Drainagen, aufgeteilt nach der Anti Xa-Aktivität.....	67

Bildrechte und Lizenzen:

- Abbildung 1: Lizenznummer 6091360484572
- Abbildung 2: Lizenznummer 6041941462073
- Abbildung 3: Lizenznummer 6091361438200
- Abbildung 4: Lizenznummer 6022030428327
- Abbildung 5: lizenziert nach Creative Commons Attribution 4.0 International
- Abbildung 6: lizenziert nach Creative Commons Attribution 4.0 International
- Abbildung 7: lizenziert nach Creative Commons Attribution 4.0 International

1. Einleitung

Im Jahr 2018 wurden laut dem im November 2020 veröffentlichten Herzbericht 2019 der deutschen Herzstiftung 174.902 Herzoperationen mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine (HLM) in den 78 Fachabteilungen für Herzchirurgie durchgeführt [1]. Dabei sind Herzoperationen mit einem hohen Risiko an perioperativem Blutverlust und einer daraus folgenden Fremdbluttransfusion assoziiert [2]. Sowohl der Blutverlust als auch die Gabe von Blutprodukten können einen negativen Einfluss auf das Patientenoutcome bis hin zu einer erhöhten Mortalität haben [3, 4]. Daraus folgt eine große Bedeutung des Gerinnungs- und Blutungsmanagements während der Operation.

1.1. Blutstillung

Für ein adäquates Gerinnungs- und Blutungsmanagement ist es unerlässlich, dass die Prinzipien der Hämostase bekannt sind. Unter diesem Begriff werden alle Vorgänge zusammengefasst, die für die Blutstillung von Bedeutung sind. Unterschieden werden dabei zwei Phasen, die nacheinander ablaufen: die primäre Hämostase und die sekundäre Hämostase.

1.1.1. Primäre Hämostase

1.1.1.1. Thrombozytenadhäsion

Wird die Endothelwand verletzt, wird der sogenannte von-Willebrand-Faktor (vWF) freigesetzt. Der vWF kann entweder in das zirkulierende Blut oder in die subendotheliale Matrix sezerniert werden. Seine Bindungsdomäne A1 bindet unter anderem an Glykoprotein (GP) Ib α auf der Thrombozytenoberfläche. Die Bindungsdomäne A3 bindet an Kollagen Typ I und III. Damit fungiert der vWF als Bindeglied zwischen Thrombozyten und Endothel [5].

Gleichzeitig bindet das durch die Endothelverletzung freigelegte Kollagen direkt an GP Ia/IIa und GP VI, die sich ebenfalls auf der Thrombozytenoberfläche befinden.

Insgesamt führen diese Prozesse zu einem Anhaften der Thrombozyten an der Gefäßwand.

1.1.1.2. Thrombozytenaggregation

Die Bindung des vWF an GP Ib α und vor allem die Kollagenbindung an GP VI führen zur Aktivierung der Thrombozyten [6].

Dadurch ändert sich die Form ebendieser. Sie bilden Pseudopodien aus und verlieren so ihre Form als bikonkave Scheibe, können dadurch aber besser aneinander und am Endothel haften [7]. Des Weiteren kommt es durch die Auflösung der Form zu einer Verlagerung der negativ geladenen Phospholipide nach außen, welche ein wichtiger Cofaktor für die sekundäre Hämostase sind [7].

Darüber hinaus setzen aktivierte Zellen bestimmte Mediatoren wie Fibrinogen, Thromboxan A₂, ADP, Fibronectin oder die Gerinnungsfaktoren VIII und V frei [6, 7].

Der wichtigste Schritt ist aber die Aktivierung des GP IIb/IIIa-Rezeptors, welche zur Bindung von Fibrinogen und damit zur Vernetzung der Thrombozyten führt [6].

Zusammen führen Thrombozytenadhäsion und -aggregation zur Bildung eines so genannten weißen Thrombus.

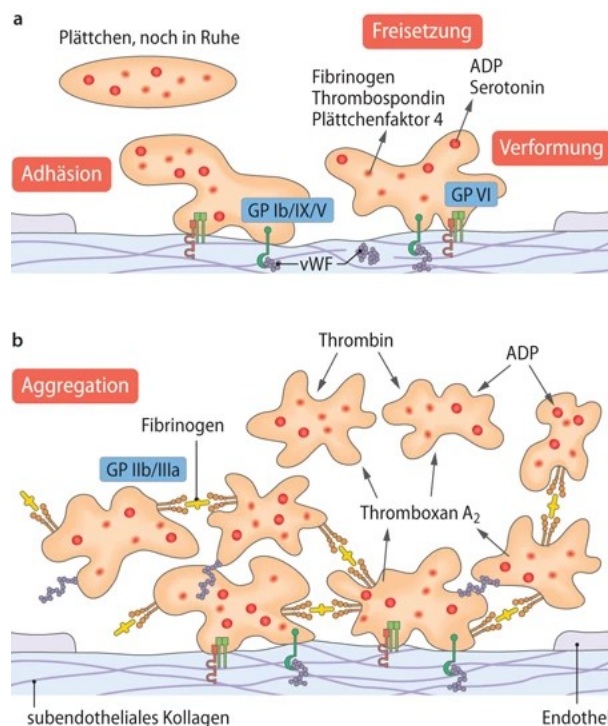


Abbildung 1 – Bildung eines weißen Thrombus an einer verletzten Gefäßwand [8]

1.1.2. Sekundäre Hämostase

Auf die primäre Hämostase und damit dem vorübergehenden Wundverschluss folgt mit Aktivierung der Gerinnungskaskade die sekundäre Hämostase.

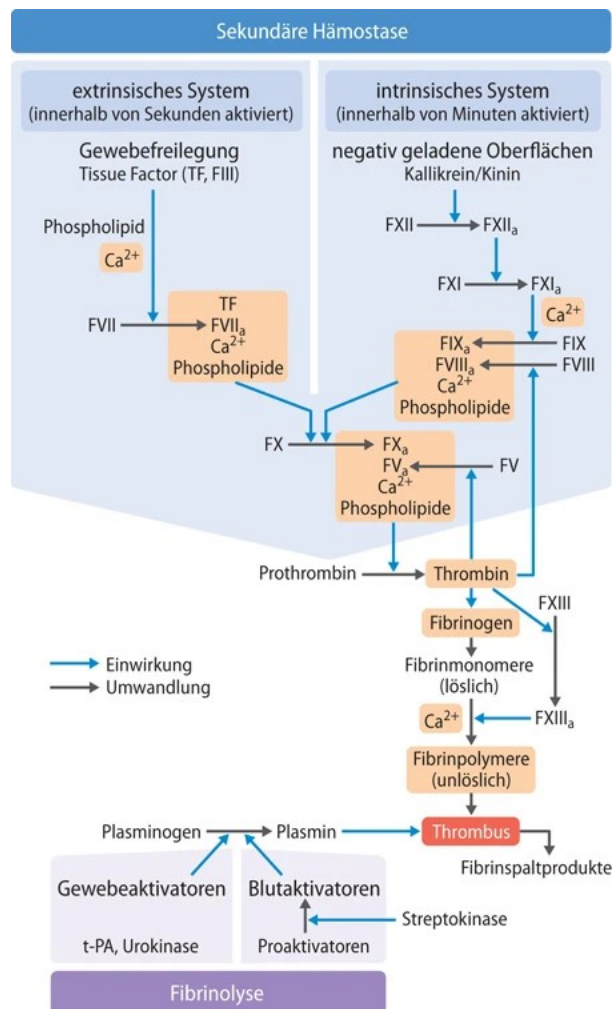


Abbildung 2 – Sekundäre Hämostase [8]

1.1.2.1. Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktoren sind Plasmaproteine. Die meisten sind Serin-Proteasen, die sich kaskadenartig durch proteolytische Spaltung aktivieren. Die aktivierten Formen werden durch ein indexiertes „a“ gekennzeichnet. Einige haben keine eigene enzymatische Aktivität und fungieren als Cofaktor [7, 9].

Tabelle 1 – Gerinnungsfaktoren

Gerinnungsfaktor		Funktion
I	Fibrinogen	Vorstufe des Fibrins
II	Prothrombin	Vorstufe des Thrombins, Serin-Protease
III	Gewebethromboplastin	Kofaktor
IV	Ca ²⁺	Kofaktor
V	Akzeleratorglobulin	Bestandteil der Prothrombinase
VII	Proconvertin	aktiviert als Bestandteil des Gewebethromboplastin-VIIa-Ca ²⁺ -P-Lip-Komplexes den Faktor X, Serin-Protease
VIII	Antihämophiles Globulin A	Kofaktor bei der Aktivierung von Faktor X
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor)	Kontaktfaktor, aktiviert als Bestandteil des IXa-VIIIa-Ca ²⁺ -P-Lip-Komplexes den Faktor X, Serin-Protease
X	Stuart-Power-Faktor	Bestandteil der Prothrombinase
XI	Plasma-Thromboplastinantecedent	Kontaktfaktor, aktiviert Faktor IX, Serin-Protease
XII	Hageman-Faktor	Kontaktfaktor (wird durch Kallikrein aktiviert), aktiviert Faktor XI, Serin-Protease
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Transglutaminase

1.1.2.2. Aktivierungsphase

Die Blutgerinnung wird durch einen exogenen Mechanismus aktiviert, dessen Faktoren sich außerhalb des Gefäßes befinden und durch einen intrinsischen Mechanismus weiter verstärkt, dessen Faktoren sich innerhalb des Gefäßes befinden [7].

1.1.2.2.1. Exogener Mechanismus

Kommt es zu einer Verletzung von Gewebe und Zellen des Subendothels und deren Membranproteine liegen frei, kommen die im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren mit Bestandteilen in Berührung, zu denen sie normalerweise keinen Kontakt haben. Insbesondere dem Gewebethromboplastin (*tissue factor*, TF) wird dabei eine wichtige Rolle zu teil. Er geht eine Bindung mit Faktor VII ein, welcher dadurch aktiviert wird. Zusammen binden sie Ca^{2+} -vermittelt an Phospholipide, die sich auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten befinden. Dieser Komplex aktiviert wiederum Faktor X.

1.1.2.2.2. Endogener Mechanismus

Durch den Kontakt von Faktor XII mit Präkallikrein und hochmolekularem Kininogen kommt es zur Aktivierung von Faktor XI und IX. Daraufhin bildet Faktor IXa gemeinsam mit Faktor VIIIa, Phospholipiden und Ca^{2+} einen Komplex, welcher Faktor X aktiviert [7, 9]. Faktor Xa wiederum führt zur Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin.

Die gemeinsame Endstrecke des extrinsischen und intrinsischen Weges und somit das Ende der Aktivierungsphase ist eben diese Aktivierung von Prothrombin. Durch Thrombin werden auch Faktor V, Faktor VIII, Faktor XI und Faktor XIII aktiviert, was die Gerinnung verstärkende Rückkopplungsschleifen auslöst.

1.1.2.3. Koagulationsphase

Während der Koagulationsphase spielte die Proteaseaktivität des Thrombins eine große Rolle. Durch diese werden kurze Peptidketten (Fibrinopeptide) von Fibrinogen abgespalten, die dann Fibrinmonomere bilden, welche sich über nicht kovalente Bindungen zusammenlagern und ein Fibrinpolymer bilden. Die Transaminasefähigkeit von Faktor XIIIa führt dazu, dass die Monomere sich untereinander kovalent verbinden. Das stabilisiert den Thrombus, in welchem Zellen wie z.B. Leukozyten oder Erythrozyten hängen bleiben. Deswegen wird er auch roter Thrombus genannt.

1.1.2.4. Retraktionsphase

In einem Zusammenspiel zwischen weißem und rotem Thrombus, also zwischen Thrombozyten und Fibrinfäden kommt es zu einem Zusammenziehen des Fibrinnetzes und somit zu einem Annähern der Wundränder.

1.2. Herz-Lungen-Maschine

Nicht alle Operationen lassen sich am schlagenden Herzen bzw. unter Aufrechterhaltung des Blutflusses durch das Herz und die Lungen durchführen. Für diese Operationen werden Herz und Lungen durch einen kardiopulmonalen Bypass (CPB) umgangen [10, 11].

1.2.1. Aufbau und Funktion

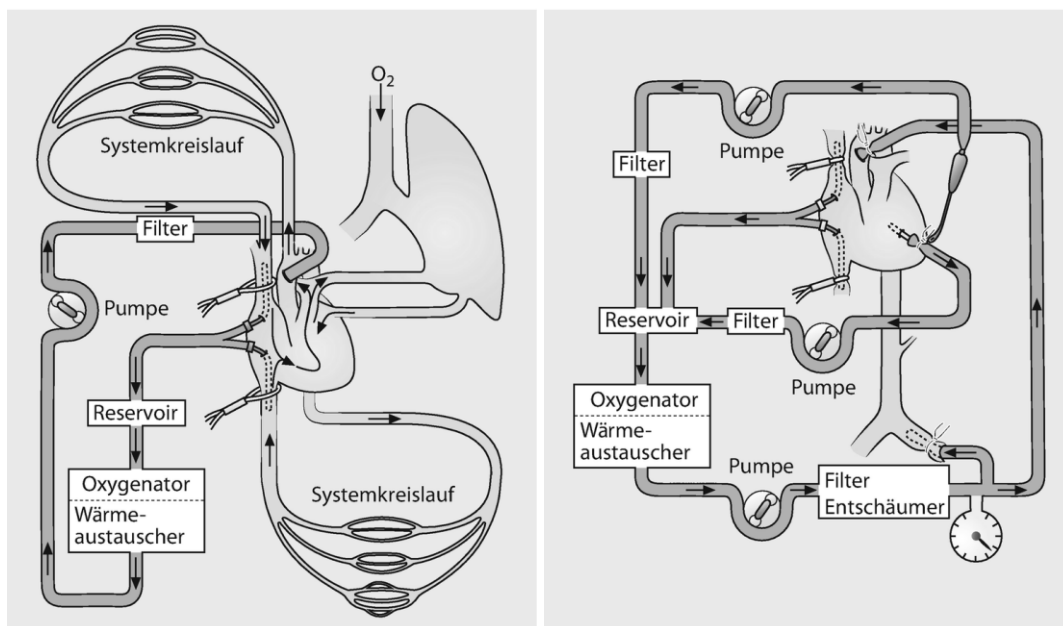


Abbildung 3 – schematischer Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine (links: partieller Bypass; rechts: totaler Bypass) [12]

Mittels der HLM wird der CPB ausgeführt und übernimmt die Funktion von Herz und Lungen. Dabei erfolgt eine Drainage der beiden Hohlvenen oder des rechten Vorhofes. Das venöse Blut folgt der Schwerkraft oder einem Sog und fließt über Kanülen und Schläuche in ein Reservoir der HLM. Von dort wird es über den Oxygenator geleitet, wo der Gasaustausch stattfindet, also das Blut mit Sauerstoff angereichert und

Kohlenstoffdioxid eliminiert wird. Dann wird das Blut mittels Rollerpumpe über die arterielle Kanüle zurück in den Körper gepumpt [11].

Über die HLM wird auch die Blut- und somit die Körpertemperatur gesteuert. Mittels eines Wärmetauschers kann eine milde Hypothermie induziert werden. Durch das Herabsetzen der Körpertemperatur und somit des gesamten Stoffwechsels wird der Sauerstoffbedarf gesenkt [10]. Diese Hypothermie reduziert als zusätzlichen Effekt auch die Blutviskosität [11, 13]. Zur Verbesserung der Rheologie und auch um die Organperfusion zu verbessern wird meistens eine Hämodilutionsperfusion durchgeführt [10]. Dafür werden am UKT kristalloide Infusionslösungen verwendet [11]. Mit diesen werden die HLM und das Schlauchsystem vor Beginn des CPB aufgefüllt. Das sogenannte Primevolumen sorgt für einen Ausgleich des vergrößerten Volumens durch die HLM. Da bei Kleinkindern das Blutvolumen im Verhältnis zum HLM-Volumen vergleichsweise klein ist, wird in diesen Fällen auch Spenderblut als Teil des Primevolumen verwendet [10]. Der Ziel-Hb dabei ist um die 10 g/dl.

1.2.2. Einfluss auf das Gerinnungssystem

Der großflächige Kontakt mit den Fremdmaterialien der HLM führt zu einer Aktivierung des intrinsischen Weges der plasmatischen Gerinnung, während gleichzeitig TF freigesetzt wird und somit der extrinsische Weg aktiviert wird [14, 15]. Dies führt zu einem erhöhten Verbrauch der Gerinnungsfaktoren im Blutplasma [11, 15]. Die Hämodilution führt nicht nur zu einem niedrigeren Hämatokrit, sondern gleichzeitig auch zu einer Verdünnung der im Blutplasma gelösten Gerinnungsfaktoren und die Hypothermie mindert die Aktivität der Blutgerinnung [10, 16].

1.3. Heparin

Da das Blut in der HLM durch den Kontakt mit den Schlauchoberflächen unbehandelt zeitnah koagulieren würde, gibt man den Patienten vor Einbringen der Kanülen 300-400 i.E./kg KG unfraktioniertes Heparin (UFH), um die Gerinnung aufzuheben [11]. Die adäquate Wirkung des Heparins wird anhand der Verlängerung der aktivierten Gerinnungszeit (*activated Clotting Time*, ACT) bestätigt. Ziel-Werte sind hierbei über

400s [11] bzw. über 500s am UKT. Bei Herzoperation am schlagenden Herzen und damit ohne Einsatz der HLM liegt die Ziel-ACT über 350s. Diese erreicht man in der Regel mit 200-300 i.E./kg KG.

1.3.1. Struktur

Heparine sind eine heterogene Gruppe von Glycosaminoglykanen, die ähnliche sich wiederholende Saccharideinheiten und funktionelle Gruppen mit einer hohen Dichte an negativen Ladungen haben. In den Molekülen lassen sich 3 verschiedene chemische Einheiten abgrenzen: lange Mucopolysaccharidketten, Polypeptide und eine spezifische Sequenz von Sacchariden [17].

UFH wird aus Lungengewebe von Rindern oder aus Darmmukosa vom Schwein gewonnen [17, 18].

1.3.2. Wirkmechanismus

Heparine wirken nicht direkt gerinnungshemmend. Sie bilden einen Komplex mit Antithrombin (AT) [18, 19]. AT ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein, das vornehmlich Thrombin (Faktor II) und Faktor Xa hemmt. Natürlicherweise ist die Wirkung von AT alleine nicht sonderlich effizient [19].

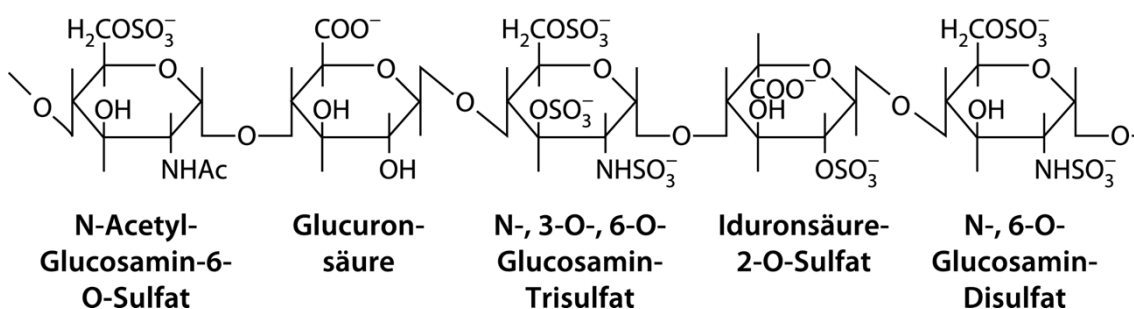


Abbildung 4 – Spezifische Pentasaccharidsequenz von Antithrombin-III-Aktivatoren [19]

Heparine bilden über eine charakteristische Pentasaccharidsequenz (vgl. Abbildung 3) mit einem 3-O-sulfatierten Sulfatrest einen Komplex mit AT, induzieren dadurch eine Konformationsänderung und steigern dessen antikoagulatorische Wirkung, indem

ebendieser Komplex Thrombin und die Gerinnungsfaktoren XIIa, XIa, IX und Xa hemmt [17-19]. Nach der Inhibierung werden Heparine unverändert freigegeben und können mit weiteren AT-Molekülen interagieren [17].

Durch UFH wird auch die Thrombozytenaggregation inhibiert und der Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) freigesetzt [18].

1.3.3. Antagonisierung

Um die Wirkung des Heparins aufzuheben, wird Protaminsulfat bzw. Protamin genutzt. Protamin besteht aus 32 Aminosäuren und ist stark positiv geladen. Auf Grund der gegenteiligen Ladung reagieren die kationischen Arginin-Gruppen des Protamins schnell mit dem anionischen Heparin und bilden innerhalb von Sekunden Aggregate, so dass sich die Komplexe, die Heparin mit AT gebildet hat, auflösen [20-22].

Dabei antagonisiert Protamin Heparin im Verhältnis 1:1 – also z.B. 1400 i.E. Protamin antagonisieren 1400 i.E. Heparin [20]. Die Wirkung tritt üblicherweise nach 5-15 min ein [20, 21].

1.3.4. Rebound-Phänomen

Unter dem sogenannten „Heparin Rebound“ versteht man im Allgemeinen die späte postoperative Freisetzung von Heparin nach einer scheinbar adäquaten Antagonisierung mit Protamin – genauer gesagt das Wiedereinsetzen einer antikoagulatorischen Wirkung und somit Auffälligkeiten in Gerinnungstests [23].

Zur späten Freisetzung kommt es z.B. durch Lösen der Eiweißbindungen an Plasmaproteine oder aus dem Interstitium bzw. aus Kapillaren, welche postoperativ wieder besser durchblutet sind [23].

1.3.5. Monitoring

Nicht antagonisiertes und somit aktives Heparin im Blut während und nach einem herzchirurgischen Eingriff gilt als großer Risikofaktor für intra- und postoperative Blutungen. Deswegen und auch um eine Koagulation während des CPB zu verhindern ist das Monitoring bzw. Überwachung dieser Heparinaktivität ein wichtiger Baustein des

Blutungs- und Gerinnungsmanagements während einer herzchirurgischen Operation [15, 24, 25].

1.3.5.1. ACT

Hauptsächlich wird die ACT zur Steuerung der Heparinaktivität und -dosierung während und nach einem CPB verwendet [10, 11, 26], obwohl die ACT nicht spezifisch für die Heparinaktivität ist [25]. Gründe dafür sind unter anderem die einfache Durchführung des Tests und die schnelle Verfügbarkeit des Ergebnisses [27]. Zur Bestimmung von Restheparin ist die ACT allerdings weniger geeignet [28].

Während des Testes wird der intrinsische Mechanismus vollständig durch Kaolin aktiviert und die Zeit gemessen, die benötigt wird, bis sich ein Fibrinthrombus gebildet hat. [26, 27].

1.3.5.2. aPTT

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) ist die Zeit, die von der Aktivierung Faktor XII bis zur Bildung eines Fibrinthrombus vergeht und bildet somit die Funktion des endogenen Mechanismus ab. Diese Zeit verlängert sich in Anwesenheit von Heparinen und wird deshalb häufig zur Steuerung einer Heparintherapie in niedriger Dosierung genutzt [29, 30].

Zur Steuerung einer hochdosierten Heparintherapie, wie sie bei einem CPB verwendet wird, ist die aPTT allerdings nicht von Nutzen, da sie bei den benötigten Dosierungen nicht mehr messbar wäre [10].

1.3.5.3. Anti Xa

Ein spezifischer Test für die Heparinaktivität ist die Bestimmung des Anti-Faktor Xa (Anti Xa) [30]. Im klinischen Alltag ist dieser Test aber nicht angekommen: die Reagenzien sind kostenintensiver und mit vorheriger Erstellung einer Standardkurve ist der Test auch aufwendiger als die weitläufig genutzte Bestimmung der aPTT bzw. ACT [30] und in kleineren Laboren auch gar nicht erst verfügbar [31].

Ein wichtiger Grund für das Präferieren anderer Messmethoden kann die aufwendige und somit kostspielige Qualitätssicherung sein: jedes Labor muss selbst eine Standardkurve anfertigen, indem gepooltes Normalplasma mit variierenden Heparin-Dosen versetzt wird. Gepooltes Normalplasma kann käuflich erworben oder aus den Spenden von verschiedenen gesunden Personen selbst hergestellt werden. Eine bekannte Menge an Faktor Xa wird hinzugegeben und nach Inkubation kommt das zu kalibrierende Verfahren zum Einsatz, um die verbliebene Menge an Faktor Xa zu bestimmen [32].

Des Weiteren sind Ringversuche erforderlich, um die Anforderungen nach ISO/IEC 17025 § 7.7.2 zu erfüllen [33]. Auch die Bundesärztekammer schreibt eine externe Qualitätssicherung vor [34]. Dafür meldet sich ein Labor bei einem Anbieter bzw. Organisator von Ringversuchen und bekommt dann eine Probe zugeschickt, die untersucht werden soll. Diese Probe wird an mehrere unterschiedliche Labore geschickt. Die ermittelten Ergebnisse melden die Labore zurück und erhalten daraufhin den Referenzwert, die Abweichungen dazu und ggf. ein Zertifikat [33].

1.3.5.4. Thromboelastographie

In dem Fall der Thromboelastographie nutzt man die Tatsache, dass Blut an sich ein visköses Material ist, im Rahmen der Koagulation aber einen elastischen Thrombus bildet [35]. Unter Viskoelastizität versteht man die Eigenschaft eines Materials, sich unter Stress sowohl permanent zu verformen, sich also viskös zu verhalten, als auch vorübergehend zu verformen, also elastisch zu verhalten.

Das erste Messinstrument dieser Art (aus dem Jahr 1948, vgl. Kapitel 1.3.5.4.2) bestand aus einer 0,15cm³ großen Mikroküvette, die die Blutprobe aufnahm, einem in das Blut eintauchenden, zylindrischen Stift und einer Spiegeleinrichtung (vgl. Abbildung 5). Die Blutprobe wurde mit Paraffin bedeckt und anschließend wurde die Küvette in eine Drehpendelbewegung versetzt. Blut als visköses Material bedingte keine Bewegung des Stiftes. Erst mit Einsetzen der Gerinnung bildeten sich Fibrinfäden zwischen dem Stift und der Küvettenwand, die dann dafür sorgten, dass der Stift in eine Torsionsbewegung gebracht wurde. Diese Bewegungen wurden über die Spiegeleinrichtung mittels eines

Photokymographien aufgezeichnet. Auch die später entwickelten Geräte wie das TEG® 5000 oder das ROTEM® sigma folgen diesem Prinzip [35, 36]. Aktuelle Geräte wie das TEG® 6s oder das Quantra® nutzen eine Resonanzmethode [35].

Wird ein System von außen durch Schwingung angeregt und beginnt dann selbst zu schwingen, spricht man von Resonanz. Dieses Phänomen machen sich neuere Thromboelastographen zu Nutze, indem sie die Frequenzen herausfiltern, mit denen der Thrombus mitschwingt [36, 37].

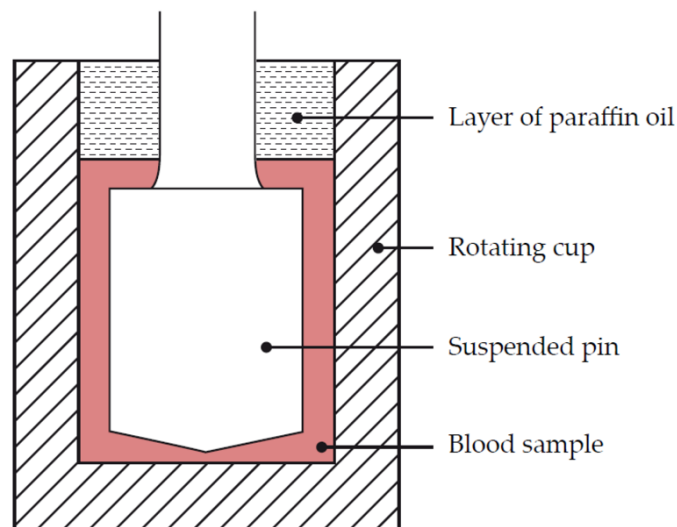


Abbildung 5 – Schematischer Aufbau des ersten Thromboelastographen [35]

1.3.5.4.1. Thromboelastographie mit Heparinase

Der Einsatz des Enzyms Heparinase, das aus dem Flavobakterium heparinum gewonnen wird, sorgt dafür, dass die Wirkung von Heparin aufgehoben wird und die Prothrombinzeit und die partielle Prothrombinzeit im Normbereich liegen, obwohl die Proben bekannterweise Heparin enthalten [38]. Dadurch lässt sich unterscheiden, ob eine intrinsische Koagulopathie vorliegt oder die Probe bzw. der Patient Heparin ausgesetzt ist [38]. Heparinase kommt auch in der Thromboelastographie zum Einsatz, um eine Heparintherapie zu steuern oder Restheparin zu detektieren [39].

1.3.5.4.2. Geschichte der Thromboelastographie

Die Forschung zu viskoelastischen Methoden zur Evaluation von Gerinnungsparametern geht bis in das Jahr 1948 zurück. Damals beschrieb Dr. Hellmut Hartert als erster ein Verfahren, dass auf der Messung sowohl der Thrombuselastizität also auch der Fibrinviskosität in gerinnendem Vollblut beruht [40]. Durch Bestimmung ebendieser und der kontinuierlichen Aufzeichnung der Retraktionsvorgänge und der Fibrinolyse folgt die Erkennbarkeit „kritischer Zeitpunkte des Gerinnselbildungsvorganges aus dem Kurvenverlauf“ [40].

Mit Einführung der Lebertransplantation in den 60er-Jahren, währenddessen Gerinnungsstörungen und große Blutverluste beschrieben wurden, wurde das Interesse an dieser Technik größer, da sie schnelle und genaue Ergebnisse versprach [41]. 1966 beschrieben Kaulla et al. [41], wie sie mit Hilfe eines Thromboelastograms während einer Lebertransplantation Fibrinolyse erkennen und behandeln konnten. Howland et al. [42] wendeten das Verfahren an, um Hyperkoagulabilität während großer Leberoperationen zu diagnostizieren und adäquat zu therapieren.

Mit vermehrter Durchführung und der damit verbundenen Weiterentwicklung dieser Operationstechniken wurde auch die Thromboelastographie öfter eingesetzt. In ihrer Studie stellten Kang et al. [43] 1985 zwar nur einen schwachen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Thromboelastographie und der konventionellen Gerinnungsanalyse fest, aber auch, dass der Einsatz von Blutprodukten mit Hilfe der Thromboelastographie signifikant reduziert werden konnte.

Mit vermehrtem Einsatz in der Leberchirurgie fand die Thromboelastographie ihren Einzug auch in andere Disziplinen. 1987 befanden Spiess et al. [44, 45], dass die Thromboelastographie bei Patienten nach einem CPB eine postoperative Blutung und eine Notwendigkeit der Re-Operation besser voraussagen konnte als die sonstigen Tests und Kang et al. [45] folgerten in einer eigenen Arbeit, dass mit Hilfe der Thromboelastographie unnötige Transfusionen auch während der Operation vermieden werden können. Spiess et al. [46] bestätigten diese Vermutung 1995.

Seither erfreut sich die Thromboelastographie immer größere Einsatzmöglichkeiten auch in der Traumatologie, in der interventionellen Kardiologie, in der Geburtshilfe und im Monitoring einer Antikoagulationstherapie [35].

1.3.5.4.3. TEG® 6s

Das TEG® 6s der Firma Haemonetics ist eines der modernsten Geräte, die heutzutage im Einsatz sind. Dieses Gerät ist eine Weiterentwicklung seines Vorgängers, des TEG® 5000. Während das TEG® 5000 noch nach dem „Cup-Pin-Prinzip“ des ersten Thromboelastographen funktioniert, ist die Grundlage des TEG® 6s eine Resonanzmethode. Beide bestimmen die gleichen Parameter, allerdings geschieht das im TEG® 6s mittels einer einzigen automatisch befüllbaren Kartusche. Dadurch entfällt das kontrollierte Pipettieren der Proben und Reagenzien. Außerdem muss der Analysator nicht regelmäßig händisch kalibriert werden, sondern nur alle 6 Monate, was im Rahmen der Wartung durch das Firmenpersonal geschieht. Zur Qualitätssicherung wird einmal die Woche eine Kontrollmessung durchgeführt. Das alles und die intuitive Bedienung des Gerätes machen das TEG® 6s zu einem sehr benutzerfreundlichen Produkt [36].

Moynihan et al. [47] stellten in einer Studie über Kinder mit *extracorporeal Life Support* (ECLS) einen positiven Zusammenhang zwischen der Heparindosis und den Parametern des TEG® 6s bzw. der Anti Xa-Aktivität fest. Allerdings sei der Zusammenhang nur schwach und zeige eine Beeinflussung durch das Patientenalter und die Länge des Zeitraums der ECLS-Therapie.

Auch Magunia et al. [48] untersuchten die Heparinantagonisierung nach CPB im Rahmen kongenitaler Herzoperationen bei pädiatrischen Patienten. Allerdings konnten sie keine Korrelation der TEG® 6s-Parameter mit den Gerinnungswerten im konventionellen Labor feststellen und folgerten daraus, dass mit dem TEG® 6s allein noch keine Aussage über den Erfolg der Heparinantagonisierung getroffen werden könne.

In einer weiteren Studie verglichen Dias et al. [49] die bekannten Heparinkonzentrationen in Blutproben gesunder Probanden mit den Ergebnissen des TEG® 6s

und kamen zu dem Schluss, dass damit die Aktivität von Heparin aufgezeichnet und quantifiziert werden könne.

Im Hinblick auf die Diagnose einer inkompletten Aufhebung der Heparinwirkung nach einem CPB ist die Studienlage zum TEG® 6s noch nicht ausreichend, um eine eindeutige Aussage diesbezüglich zu tätigen. Dafür sind weitere Studien zu diesem Gerät notwendig.

1.4. Ziel der Arbeit

Das TEG® 6s wurde 2015 eingeführt – 2017 in Deutschland. Allerdings wurden seitdem nur wenige Studien bezüglich der Detektion von Restheparin veröffentlicht und diese Studien wurden auch nur mit kleinen Patienten- bzw. Probandengruppen durchgeführt. Das grundlegende Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwiefern die Ergebnisse des TEG® 6s dafür geeignet sind, eine inkomplette Heparinantagonisierung zu diagnostizieren. Zur Diskussion steht, ob die Testgüte des Gerätes ausreicht, um nur anhand der Ergebnisse des TEG® 6s eine Diagnose zu stellen und darauf beruhend intraoperative Entscheidungen zu treffen.

Des Weiteren stellt sich die Frage, inwiefern die Messergebnisse des TEG® 6s von bestimmten Vormedikationen vor allem von Thrombozytenaggregations- und Gerinnungshemmern beeinflusst werden.

Und zum Schluss wird untersucht, ob die im TEG® 6s detektierte inkomplette Heparinantagonisierung eine Voraussage über eventuelle Blutungen zulässt, in dem man diese Werte mit den postoperativen Blutverlusten über die Drainagen vergleicht.

2. Material und Methoden

2.1. Votum der Ethikkommission

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer Analyse retrospektiv erhobener Daten von kardiochirurgischen Patienten, die im Rahmen der Operation und der damit einhergehenden Narkose und Intensivbehandlung erfasst wurden.

Dem Antrag auf Sammlung und Auswertung dieser Daten wurde unter dem Aktenzeichen 400/2018BO2 von der Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität und des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) stattgegeben.

2.2. Patientenkollektiv

Alle Patienten, die zwischen dem 01.04.2018 und dem 18.09.2018 an der Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (THG) Tübingen am Herzen operiert wurden, wurden bezüglich einer Aufnahme in diese retrospektive Datenanalyse gescreent.

Einschlusskriterien für diese Studie waren die Durchführung einer Untersuchung mit dem TEG® 6s (Haemonetics® Corporation, Braintree, USA) und eine zeitlich korrespondierende Durchführung eines Gerinnungslabors mit Bestimmung der Anti-Xa-Spiegel für UFH. Dabei wurden sowohl Erwachsene als auch Kinder jeden Alters aufgenommen. Jeder Patient wurde nur einmal aufgenommen, das heißt weitere Operationen desselben Patienten mit vorhandener TEG® 6s Messung wurden nicht berücksichtigt. Außerdem wurde auch nur die erste Messung miteinbezogen, weitere Messungen während derselben Operation wurden also auch nicht berücksichtigt.

Tabelle 2 – Einschlusskriterien

Kriterium			
Alter	0 - ∞		
Messung	TEG® 6s	plus	Anti-Xa-Spiegel (zeitlich korrespondierend)
Doppelaufnahme	nein		

2.3. Datenerfassung

Für die Erfassung der Patientendaten wurden archivierte Arztbriefe, OP-Protokolle der Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie und Anästhesieaufklärungsbögen eingesehen. Die Archivierung ebendieser erfolgte im SAP-System (SAP i.s.h.med, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) der Universitätsklinik Tübingen. Mit Hilfe des ebenfalls dort einsehbaren OP-Plans konnten die TEG® 6s-Messungen den jeweiligen Patienten zugeordnet werden. Die Laborparameter wurden dem klinikinternen Laborprogramm LAURIS (Nexus AG, Donaueschingen, Deutschland) entnommen. Dem Anästhesieprotokoll und der elektronischen Kurve der Intensivstation im ICCA (Philips GmbH Market DACH, Hamburg, Deutschland) wurden die intraoperativ gegebenen Medikamente, Transfusionen und postoperativ erhobene Parameter entnommen.

2.3.1. Patientendaten

Folgende Daten wurden erfasst: Art und Dauer der Operation, Haupt- und Nebendiagnosen, Vormedikation insbesondere Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen, Körpergewicht und -größe, Körpertemperatur vor, während und nach dem CPB sowie die Zeiten (Bypass, Klemmung der Aorta, Reperfusion und eventueller Kreislaufstillstand).

2.3.2. Laborparameter

Folgende Daten wurden präoperativ erfasst: Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Quick, aPTT und ATIII. ACT sowie die BGA-Werte pH und Calcium wurden dem Anästhesieprotokoll entnommen.

Folgende Daten wurden intraoperativ erfasst: Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Quick, aPTT, Fibrinogen, ATIII, FXIII und Anti Xa (UFH). ACT sowie die BGA-Werte pH und Calcium wurden dem Anästhesieprotokoll entnommen.

2.3.3. Intraoperativer Verlauf

Die intraoperative Gabe folgender Medikamente wurde erfasst: Heparin, Protamin, kolloidaler Plasmavolumenersatz (Gelafundin®, B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG,

Melsungen, Deutschland), humanes Fibrinogen (Haemocomplettan®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humanes ATIII (Kybernin®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humaner Prothrombinkomplex (PPSB, Beriplex®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humaner vWF/Faktor VIII (Haemate®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), Humanplasmafraktion mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (Feiba®, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Lexington, MA, USA), humaner Faktor XIII (Fibrogammin® CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven®, Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland), Tranexamsäure und Desmopressin. Des Weiteren wurden die Transfusionen von Leukozytenarmen Erythrozytenkonzentraten (LAE), gefrorenem Frischplasma (*Fresh Frozen Plasma*, FFP) und von Thrombozytenkonzentraten (TK) sowie des maschinellen Autotransfusats (MAT) erfasst.

2.3.4. Postoperativer Status und Verlauf

Um den Status direkt nach der Operation beurteilen zu können, wurde der Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) erhoben. Da die kardiochirurgischen Patienten nach der Operation noch sediert sind und somit die Glasgow-Koma-Skala (GCS) nicht angewandt werden kann, wurde der SOFA-Score modifiziert und beruht auf folgenden Parametern, die bei Aufnahme auf der Intensivstation erhoben wurden: Horovitz-Quotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient) zur Beurteilung der Atmung bzw. Oxygenierung, mittlerer arterieller Druck (MAP) bzw. Dosierung der Katecholamine zur Beurteilung des Kreislaufes, Gesamtbilirubin zur Beurteilung der Leberfunktion, Thrombozytenzahl zur Beurteilung der Gerinnung und Kreatinin zur Beurteilung der Nierenfunktion. Pro Kategorie wurden 0 bis 4 Punkte vergeben, insgesamt konnten also 20 Punkte erreicht werden.

Im Rahmen des postoperativen Verlaufes wurde festgehalten, ob der Patient Transfusionen von LAE, FFP und TK erhalten hat, wieviel Flüssigkeit er über die Drainagen verloren hat und ob er bestimmte Gerinnungsfaktoren erhalten hat. Folgende Medikamente wurden berücksichtigt: humanes Fibrinogen (Haemocomplettan®, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humanes ATIII

(Kybernin[®], CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humaner Prothrombinkomplex (PPSB, Beriplex[®], CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), humaner vWF/Faktor VIII (Haemate[®], CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland), Humanplasmafraktion mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität (Feiba[®], Takeda Pharmaceutical Company Limited, Lexington, MA, USA), humaner Faktor XIII (Fibrogammin[®] CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland) und rekombinanter Faktor VIIa (NovoSeven[®], Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland). Der postoperative Verlauf wurde bis 6 Uhr des Folgetages aufgezeichnet.

2.4. Laboranalytik

Alle Proben wurden im Zuge der klinischen Versorgung entnommen, die wie folgt beschrieben durchgeführt wurde:

Präoperativ wurden während der Aufnahmeuntersuchungen bzw. der Notfalldiagnostik durch die Punktion einer Vene Blutproben gewonnen. Damit wurden unter anderem ein EDTA-Röhrchen für das Blutbild und ein Citrat-Röhrchen für das Gerinnungslabor befüllt, die dann im klinikinternen Zentrallabor untersucht wurden.

Im Rahmen der intraoperativen Kontrollen wurden mittels eines EDTA-Röhrchens und zwei Citrat-Röhrchen Blutproben aus einem arteriellen Zugang oder einem zentralen Venenkatheter (ZVK) abgenommen. Das EDTA-Röhrchen für das Blutbild und ein Citrat-Röhrchen für ein Gerinnungslabor wurden im Zentrallabor untersucht. Das zweite Citrat-Röhrchen war für die Gerinnungsanalyse im TEG[®] 6s.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine zusätzlichen Blutentnahmen oder Laboranalysen durchgeführt, es wurden lediglich die gewonnen Ergebnisse gesammelt und zusammen getragen.

2.5. Messmethoden

2.5.1. ACT

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit wurde am UKT das HMS Plus Hämostasemanagementsystem (Medtronic GmbH, Meerbusch, Deutschland) für die ACT-Messung eingesetzt. Die ACT

wird regelhaft bestimmt, um die Antikoagulation während des CPB zu überwachen. Zielwert ist währenddessen eine ACT über 500s.

Für das Gerät werden spezielle Kartuschen mit unterschiedlichen Anzahlen an Kanälen verwendet. Jeder Kanal besteht aus einer Reagenzkammer, einer Reaktionskammer und aus einem Kolbenaggregat. Mit einer speziellen Spritze wird eine Blutprobe des Patienten entnommen, mit welcher dann ein bestimmtes Probenvolumen in die Reaktionskammer pipettiert wird. Die Reagenzien gelangen zu Testbeginn in die Kammer und werden vom Kolbenaggregat mit der Probe vermischt. Gerinnt die Probe, kann sich das Aggregat wegen des sich bildenden Fibrinnetzes nicht mehr vollumfänglich bewegen. Diese Änderung des Bewegungsausmaßes wird fotooptisch registriert. Die Erkennung einer Gerinnselbildung signalisiert das Ende des Tests. Neben der auf diese Weise gemessenen Gerinnungszeit benötigt das Gerät noch Körpergröße und -gewicht des Patienten sowie die gewünschte ACT zur Berechnung der gesuchten Parameter [50].

Folgende Messungen werden durchgeführt:

- Aktivierte Gerinnungszeit (HR-ACT):

Die HR-ACT-Kartusche besteht aus 2 Kanälen, in die jeweils 400µl Vollblut gegeben werden. Die Gerinnung wird mit Kaolin aktiviert und anschließend die Zeit in s gemessen, die vergeht, bis die Koagulation einsetzt [50].

- Reaktion auf die Heparin-Dosis (*Heparin Dose Response*, HDR):

Dieser Test wird durchgeführt, um zu ermitteln welche Heparinkonzentration (in E/kg, in E/ml und in mg/kg) notwendig ist, um eine bestimmte ACT zu erreichen. Dies geschieht mittels einer modifizierten HR-ACT-Kartusche. Zwei der sechs Kanäle enthalten 2,84 I.E./ml Heparin, zwei weitere enthalten 1,7 I.E./ml Heparin und die letzten zwei kein Heparin, aber in allen sechs Kanälen befindet sich das gleiche Kaolinreagenz. Es werden jeweils 350µl Vollblut benötigt [50].

- Heparinbestimmung (Heparin-Protamin-Titration, HPT):

Für diesen Test gibt es Vier- und Sechskanalkartuschen. In jedem Kanal befindet sich eine andere Menge an Protamin, aber stets die gleiche Menge an Thromboplastin. Es werden jeweils 240µl der Probe benötigt. Beruhend auf dem Prinzip der Heparin-Protamin-Titration wird nun die Quantität des Heparins in der Probe bestimmt. Daraus lässt sich berechnen, wie viel Heparin zusätzlich notwendig ist, um die zuvor ermittelte Heparinkonzentration aufrecht zu halten bzw. wie viel Protamin, um das vorhandene Heparin zu antagonisieren [50].

2.5.2. aPTT

Am UKT wird die aPTT mit dem Dade® Actin® FS Reagenz (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) im Hämostase-System Sysmex® CS-5100 (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) gemessen [51]. Das Plasma der entnommenen Probe wird mit der „optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator“ inkubiert. Das Ergebnis davon ist die Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsmechanismus. Anschließend werden Calcium-Ionen zugefügt, was den Übergang in die Koagulationsphase induziert. Die aPTT wird gemessen, indem die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels genommen wird [52].

2.5.3. Anti Xa

Für die Bestimmung der Anti Xa-Aktivität am UKT wird das INNOVANCE® Heparin Assay (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) im Gerinnungsanalyser Sysmex® CS-5100 (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) genutzt [51]. Dieses Kit besteht aus zwei Komponenten: das Reagenz, welches Xa enthält, und das für den Faktor Xa spezifische, chromogene Substrat [53]. Die beiden Komponenten werden gemischt, wobei das Substrat von Xa in zwei verschiedene Produkte umgewandelt wird. Eines davon ist Paranitroanilin [53]. Die Bildung von Paranitroanilin kann durch Lichtabsorption bei einer bestimmten Wellenlänge (405nm) quantifiziert werden. Enthält die Probe Heparin, verläuft die Umwandlung langsamer, da Xa durch den Heparin/AT-Komplex inhibiert

wird. Die Heparinaktivität kann durch Vergleich mit einer Referenzkurve bestimmt werden [53].

2.5.4. TEG® 6s

Das TEG® 6s (Haemonetics, Boston, MA, USA) ist vollautomatisiert. Vom Bediener wird lediglich eine Citratblutprobe von ungefähr 0,3-0,4ml in die Öffnung der Testkassette pipettiert. Daraufhin übernimmt das Gerät die Kontrolle [36, 37]. Es gibt 4 verschiedene Analyse-Kanäle, auf die die Blutprobe aufgeteilt wird. Darin befinden sich getrocknete Reagenzien und Calcium, mit denen die Blutprobe vermischt wird [37]. Danach werden 4 verschiedenen Proben von jeweils 20 µl in ebenfalls 4 verschiedene Testzellen überführt. Der Rest der Blutprobe wird in einem Abfallbehälter entsorgt [36, 37].

In den Testzellen bildet das Blut einen ringförmigen Meniskus am Boden der Zelle. Die Probe wird bestimmten Frequenzen von 20-500 Hz ausgesetzt und dadurch zur Vibration angeregt [36, 37]. Da der Blutmeniskus das Licht einer LED-Quelle blockt, kann ein Photodetektor diese Vibrationsbewegungen messen. Mit einer schnellen Fourier Transformation lassen sich Frequenzen herausfiltern, die zu Resonanz führen und dann in eine anzeigbare Äquivalenzeinheit umrechnen. Mit dem Voranschreiten der Koagulation werden die Resonanzfrequenzen größer, da der Thrombus steifer und stärker wird [36, 37].

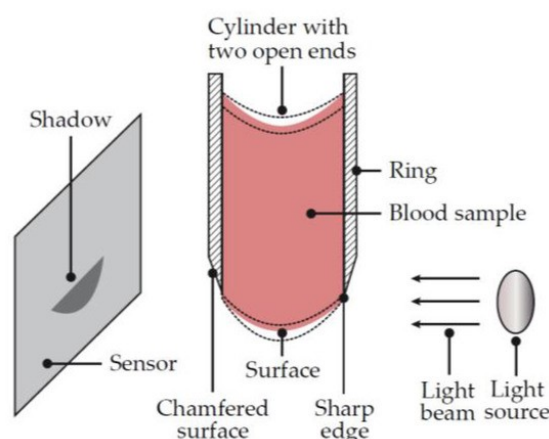


Abbildung 6 – Schematische Darstellung des TEG® 6s [35]

2.5.4.1. Parameter

Bei der Vermessung der viskoelastischen Eigenschaften des Thrombus durch die Thromboelastographie werden folgende Parameter bestimmt:

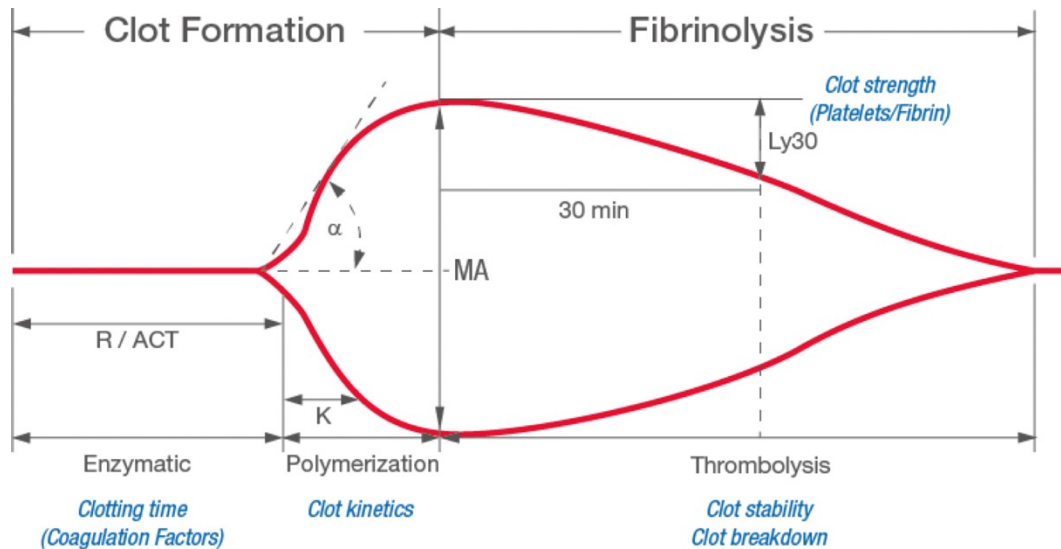


Abbildung 7 – TEG® 6s Messkurve [35]

- R (in min): Das ist die Zeit, die seit Beginn der Messung vergeht, bis ein Gerinnsel entstanden ist, das stabil genug ist, um eine Amplitude mit der Höhe von 2mm auf der Anzeige des TEG-Gerätes zu produzieren [36, 37]. Ein verlängertes R zeigt eine verlangsamte Thrombusbildung an [36].
- ACT (in s): Die ACT wird nur beim RapidTEG™-Assay bestimmt. Sie beschreibt die Zeit, die vergeht, bis es zu einer ersten Gerinnelbildung kommt. Auch hier zeigt eine Verlängerung eine langsamere Gerinnelbildung an [36, 37].
- Maximum Amplitude (MA, in mm): Die größtmögliche Amplitude wird erreicht, wenn das Gerinnsel am festesten ist. Sie beschreibt den finalen Punkt der maximalen Interaktion von Fibrin und Thrombozyten über den GP IIb/IIIa-Rezeptor [36, 37].

- K (in s): Das ist die Zeit, die es benötigt, bis die Amplitude von 2mm auf 20mm anwächst [36, 37].
- α -Winkel (in °): Dieser Winkel wird von einer Tangente, die an die Messkurve in der Mitte von R und K angelegt wird, und einer zentralen Linie gebildet. Er ist ein Abbild der Geschwindigkeit der Gerinnungsbildung [36, 37]
- LY30 (in %): Dieser Wert gibt die prozentuale Amplitudenreduktion, 30min nachdem MA erreicht wurde, an [36, 37]. Die Amplitude und somit die Gerinnungsfestigkeit nehmen auf Grund der Fibrinolyse ab. Die bildet dieser Parameter ab.

2.5.4.2. Global hemostasis cartridge

Bis zu 4 Assays können im TEG® 6s gleichzeitig untersucht werden. Die *Global hemostasis cartridge*, die am UKT verwendet wird und „ein vollständiges Bild des Gerinnungsstatus eines Patienten“ [54] liefern soll, enthält folgende Assays:

- Kaolin TEG (CK):
Das ist der Standardtest. Der Kanal enthält Calcium und Kaolin, das die Blutgerinnung aktiviert. Die sich daraus ergebende Messkurve gibt die Zeit, bis zur ersten Gerinnungsbildung an und bildet die Kinetik der Gerinnungsbildung, die Stärke des Thrombus und die Fibrinolyse ab und gibt damit Aufschluss über die allgemeine Gerinnungsfunktion und somit über das Blutungs- bzw. Thromboserisiko [36, 54, 55].
- Kaolin TEG mit Heparinase (CKH):
Neben Calcium und Kaolin enthält der Kanal zusätzlich noch Heparinase, die den Effekt von im Patientenblut vorliegendem Heparin bzw. Heparinoiden aufheben soll. Damit gibt dieser Test in Zusammenschau mit CK Aufschluss darüber, ob und wie viel Heparin bzw. Heparinoide im Patientenblut vorhanden ist bzw. sind [36, 37, 54, 55]. Die R-Zeit ist im CK bei Vorhandensein nämlich verlängert. Auf die anderen Parameter des TEG hat die Heparinase keinen Einfluss [56].

- RapidTEG™ (CRT):

Zur Beschleunigung und zur zusätzlichen Bestimmung der ACT, enthält der Kanal neben Calcium und Kaolin noch TF. Dadurch werden beide Mechanismen der Gerinnungsaktivierung getriggert [36, 37, 54, 55].

- TEG Functional Fibrinogen (CFF):

Der Kanal enthält neben Calcium und Kaolin noch TF und den starken GPIIb/IIIa-Inhibitor Abciximab. Durch die Hemmung der Thrombozytenfunktion kann der Anteil des funktionellen Fibrinogens an der Festigkeit des Gerinnsels bestimmt werden. Dies erlaubt in Zusammenschau mit CK oder CRT, eine Beurteilung der jeweiligen Anteile von Fibrinogen und Thrombozyten zur Gesamtstärke des Gerinnsels [36, 37, 54, 55]

2.5.4.2.1. Referenzwerte

Tabelle 3 – Referenzwerte TEG® 6s [36]

Global hemostasis cartridge		
Assay	Parameter	Min - Max
CK	R	4,6 – 9,1
	K	0,8 – 2,1
	α -Winkel	63 – 78
	MA	52 – 69
	LY30	0,0 – 2,6
CKH	R	4,3 – 8,3
	K	0,8 – 1,9
	α -Winkel	64 – 77
	MA	52 – 69
CRT	TEG-ACT	83 – 152
	K	0,8 – 2,7
	α -Winkel	60 – 78
	MA	52 – 70
	LY30	0,0 – 2,2
CFF	MA	15 – 32

2.6. Detektion von Restheparin

Die nach Ende des CPB bestimmten Gerinnungsparameter wurden miteinander verglichen, um die Sensitivität dieser Methoden zur Detektion von inkomplett antagonisiertem Heparin („Restheparin“) zu bestimmen.

- ACT:

Analog zur aPTT (s.u.) würde eigentlich auch hier ein Quotient der intra- und präoperativen Werte gebildet werden. Allerdings stand auf Grund des retrospektiven Charakters der Arbeit und der damit nicht ganz einheitlichen Dokumentationspraxis nicht bei allen Patienten ein Ausgangswert der ACT zur Verfügung. Darum wird angenommen, dass bei einer ACT $<140s$ das Heparin vollständig neutralisiert wurde.

- aPTT:

Der Quotient der zwei aPTT-Werte intra- und präoperativ (intra-aPTT/prä-aPTT) wird bestimmt. Ein Quotient von <1 gilt als komplette Heparinantagonisierung, ein Quotient >1 spricht für das Vorhandensein von Restheparin.

- Anti Xa (UFH):

Eine Anti Xa-Aktivität von $<0,1$ i.E./ml wird als erfolgreiche Heparinantagonisierung angesehen.

- TEG® 6s:

Analog zur aPTT wird der Quotient der R-Werte der zwei Assays CK und CKH (CK-R/CKH-R) gebildet. Ein Quotient von <1 gilt als komplette Heparinantagonisierung, ein Quotient >1 spricht für das Vorhandensein von Restheparin. Zusätzlich wird die Differenz dieser zwei Werte bestimmt (ΔR).

2.7. Statistische Analyse

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektiv angelegte Studie. Auf Grund dessen wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt. Aufgenommen wurde alle Daten, die im entsprechenden Zeitraum erhoben wurden und den Einschlusskriterien entsprachen.

2.7.1. Beratung

Die Beratung für die statistische Analyse fand mit Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen statt.

2.7.2. Software

Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS® Statistics (*Statistical Package for the Social Sciences*) in der Version 29.0.1.0 der IBM Corp., Armonk, New York, USA durchgeführt.

Zur Erstellung der Diagramme wurde mit Microsoft® Excel für Mac in der Version 16.92 der Microsoft® Corporation, Redmond, Washington, USA gearbeitet.

2.7.3. Auswertung

Am Anfang der statistischen Auswertung wurden die Daten mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test sowie mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. In der Mehrzahl der Fälle lag keine Normalverteilung vor. Diese Daten werden daher mit Median und Interquartilsabständen (*Interquartil Range*, IQR) angegeben. Die einzelnen normalverteilten Daten werden mit Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben.

Das Verhältnis bzw. die zentralen Tendenzen für die aPTT, die Anti Xa-Aktivität und die R-Werte des CK und des CKH sowie für die postoperativen Drainageverluste in den Gruppen der männlichen und weiblichen bzw. der minder- und volljährigen Patienten wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Wurden die Patientengruppen nach einer bestimmten Vormedikation (Thrombozytenaggregationshemmer oder Direkte Orale Antikoagulanzen) aufgeteilt wurden die Unterschiede bezüglich der Anti Xa-Aktivität und des Quotienten der R-Werte von CK und CKH ebenfalls mit diesem Test untersucht.

Um das Ausmaß des Zusammenhangs der Feststellung von Restheparinisierung der verschiedenen Messmethoden wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt und der Vierfelderkoeffizient ϕ berechnet.

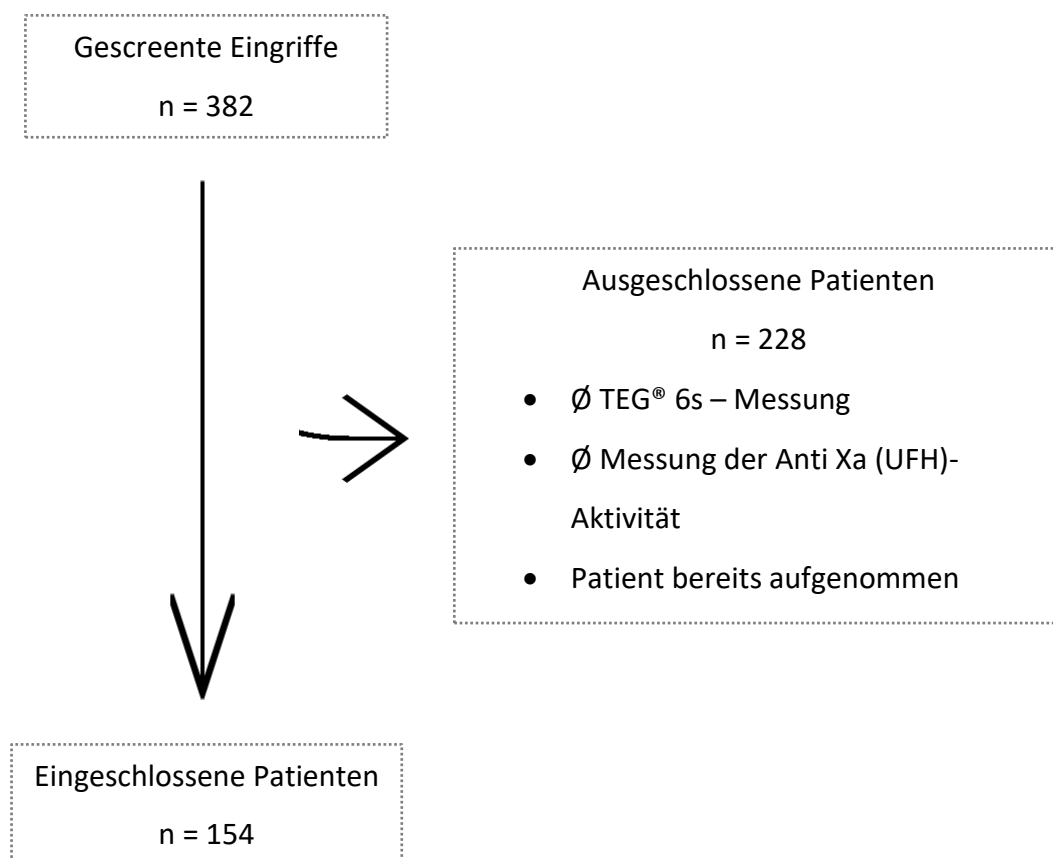
Als Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Test 5% ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im untersuchten Zeitraum vom 1.4.2018 bis zum 19.9.2018 fanden insgesamt 382 herzchirurgische Eingriffe an Kindern und Erwachsenen statt. Davon entsprachen 154 Patienten und Messungen den Einschlusskriterien. Folgende Gründe sprachen gegen die Aufnahme:

- Fehlende Messungen des TEG® 6s (199 Patienten)
- Fehlende Messungen der Heparinaktivität im Zentrallabor (28 Patienten)
- Der Patient wurde im Rahmen einer früheren Operation bereits aufgenommen (1 Patient)



3.1.1 Demografische Daten

Die demografischen Patientendaten sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Von den 154 eingeschlossenen Patienten waren 53 (34,4%) weiblich und 101 (65,6%) männlich.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation reicht von 0 bis 86 Jahre. Der Median liegt bei 59,5 Jahren mit einem IQR von 6 bis 73 Jahren. Insgesamt waren 43 (27,9 %) Patienten unter 18 Jahre alt.

Das Gewicht der Patienten liegt in einem Bereich zwischen 2,9 und 125 kg. Der Median beträgt 71 kg mit einem IQR von 19,6 bis 85 kg.

Die Größe erstreckt sich von 45 bis 192 cm. Der Median liegt bei 168 cm mit einem IQR von 112 bis 175 cm.

Sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test als auch der Shapiro-Wilk-Test ergeben für diese Parameter keine Normalverteilung.

Tabelle 4 – Demografische Daten der eingeschlossenen Patienten

Charakteristikum	Wertebereich	Median	IQR
Alter in Jahren	0 - 86	59,5	6 - 73
Gewicht in kg	2,9 - 125	71	19,6 - 85
Größe in cm	45 - 192	168	112 - 175
Geschlecht	Weiblich 53 (34,4 %)	Männlich 101 (65,6 %)	

3.1.2 Art und Verteilung der Eingriffe

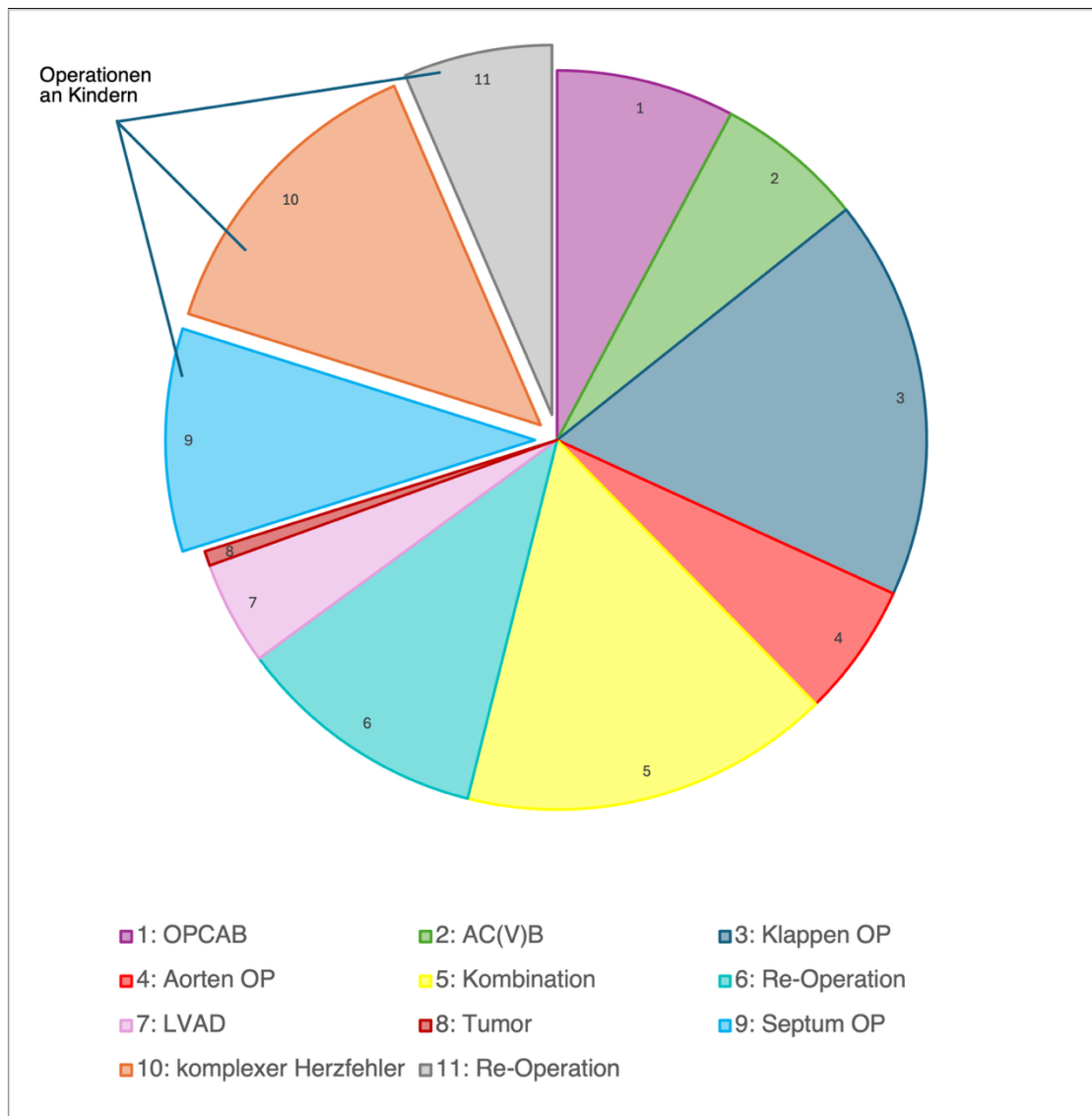


Abbildung 8 – Verteilung der Operationsarten

Die durchgeführten Operationen wurden eingruppiert. Diese Gruppen sowie die Verteilung der Häufigkeiten sind in Tabelle 4 beschrieben.

Die überwiegende Zahl der Operationen wurde mit 108 (70,1 %) Eingriffen im Rahmen der Erwachsenen-Herzchirurgie durchgeführt. Die Mehrzahl dieser Eingriffe und auch die Mehrzahl der gesamten Operationen wurden an den Herzklappen durchgeführt. 16 (10,4 %) der Operationen wurden ohne Beteiligung der HLM durchgeführt.

Tabelle 5 – Art und Verteilung der Eingriffe

Operation	Anzahl n	Prozent
<i>Eingriffe bei Erwachsenen</i>	108	70,1 %
1 Myokardrevaskularisation ohne Einsatz der HLM (OPCAB, Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass)	12	7,7 %
2 Myokardrevaskularisation	10	6,4 %
3 Klappenersatz/-rekonstruktion	27	17,5 %
4 Ersatz der Aorta Ascendens	9	5,8 %
5 Kombination von Eingriffen (z.B. ACB und Klappenersatz in einer OP, Ersatz von zwei Klappen, etc.)	25	16,2 %
6 Operation nach vorangegangenem herzchirurgischem Eingriff	17	11,0 %
7 Implantation eines Linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD)	7	4,5 %
8 Operation bei einem kardialen Tumor	1	0,6 %
<i>Korrekturen angeborener Herzfehler (typischerweise bei Kindern)</i>	46	29,9 %
9 Verschluss eines Ventrikelseptumdefektes (VSD)/Atriumseptumdefektes (ASD)	15	9,7 %
10 Korrektur komplexer angeborener Herzfehler	21	13,6 %
11 Operation nach vorangegangenem herzchirurgischem Eingriff	10	6,4 %

3.2 Klinischer Verlauf

3.2.1 Laborparameter

Tabelle 5 sind die Blutwerte zu entnehmen, die im Rahmen der klinischen Versorgung präoperativ und während der Operation, also zur gleichen Zeit wie die Parameter des TEG® 6s, bestimmt wurden.

Von den bestimmten Parametern ist nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nur der präoperativ bestimmte Hämatokrit-Wert normalverteilt.

Tabelle 6 – prä- und intraoperative Laborparameter; intraoperativ zur Zeit der TEG-Messung

Laborparameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median/ MW	IQR/ SD
<i>präoperativ</i>				
Hämatokrit in %	153	20,6 - 73,4	37,44	±5,93
Hämoglobin in g/dl	151	6,9 - 19,7	13,2	11,8 - 14,5
Thrombozyten in 10 ³ /µl	152	15,1 - 733	15,1	175,25 - 276
Quick-Wert in %	151	12 - 127	92	24 - 26
aPTT in s	150	18 - >160	26	24 - 30
ATIII in %	131	44 - 145	92	83 - 101
ACT in s	53	96 - 553	136	124 - 147,5
pH	153	7,06 - 7,62	7,41	7,37 - 7,44
Calcium in mmol/l	153	0,66 - 1,41	1,19	1,15 - 1,23
Körpertemperatur in °C	146	30,2 - 37,8	36,4	35,8 - 36,7
<i>Intraoperativ nach Gabe von Protamin</i>				
Hämatokrit in %	154	19,4 - 50,2	28,4	25,5 - 32,65
Hämoglobin in g/dl	154	6,6 - 16,5	10,2	9 - 10,2
Thrombozyten in 10 ³ /µl	154	48 - 354	130	102 - 165,25
Quick-Wert in %	154	31 - 142	56	47 - 67,5
aPTT in s	154	10 - >160	30	26 - 34
ATIII in %	153	36 - >150	72	57,5 – 90
Faktor XIII-Aktivität in %	154	50 - 188	91,5	77,75 - 111
Anti Xa (UFH) in i.E./ml	154	<0,10 - 1,33	0,17	0,1 - 0,37
ACT in s	113	92 - 755	115	107 - 134,5
pH	154	7,21 - 7,55	7,4	7,34 - 7,44
Calcium in mmol/l	154	0,6 - 2,0	1,16	1,08 - 1,22
Körpertemperatur in °C	144	22 - 39	36,8	36,5 - 37,1

3.2.2 Messungen des TEG® 6s

Die in Tabelle 6 dargestellten Messungen des TEG® 6s-Analysegerätes sind allesamt nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nicht normalverteilt.

Tabelle 7 –intraoperative Messungen des TEG® 6s

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
CK-R in min	150	4,5 - 63,4	10,3	8,675 - 12,7
CK-K in s	148	0,8 - 7,8	2,1	1,6 - 2,8
CK- α -Winkel in °	150	36,9 - 79,4	66	57,65 - 69,8
CK-MA in mm	142	2,6 - 69,2	57,2	50,975 - 61,125
CK-LY30 in %	119	0 - 41,3	0,7	0 - 1,5
CRT-R in min	154	0,2 - 303,1	0,7	0,5 - 0,7
CRT-K in s	154	0,6 - 8,3	1,3	1 - 1,8
CRT- α -Winkel in °	154	1,3 - 81,8	74,75	71,575 - 77,3
CRT-MA in mm	150	27,4 - 72,3	58,95	54,175 - 64,2
CRT-LY30 in %	137	0 - 62,7	0,4	0 - 1
CRT-ACT in s	154	0 - 209,5	116	97,3 - 116
CKH-R in min	154	3,9 - 35,2	9,7	8,175 - 9,7
CKH-K in s	154	0,8 - 6,8	1,85	1,3 - 2,7
CKH- α -Winkel in °	154	38 - 97,30	66,95	59,275 - 71,475
CKH-MA in mm	147	30,3 - 69,2	56,9	51,4 - 61,9
CFF-MA in mm	150	6,2 - 55,8	21,45	18 - 26,575

3.2.3 Parameter der HLM

In Tabelle 7 sind die Werte, des CPB beschrieben. Diese sind nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nicht normalverteilt.

Tabelle 8 –Parameter der HLM

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
Bypasszeit in min	138	24 - 644	130	94 - 174,25
Klemmzeit in min	125	7 - 292	91	64 - 120,5
Reperfusionzeit in min	125	5 - 177	25	15 - 41
Stillstand des Körper- kreislaufs mit selektiver Kopfperfusion in min	3	18 - 49	31	18 - 31

3.2.4 Postoperativer Verlauf

Die Parameter des postoperativen Verlaufs, also der modifizierte SOFA-Score bei Aufnahme und Intensivstation und der Drainageverlust bis 6 Uhr des Folgetages, sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test als auch der Shapiro-Wilk-Test ergeben für diese Datensätze keine Normalverteilung.

Tabelle 9 –postoperative SOFA-Scores und Drainageverluste

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
SOFA-Score	140	0 - 12	6	4 - 7
Drainageverluste in ml	154	9 - 2400	262,5	100,75 - 522,5

3.3 Zielparameter

3.3.1 ACT

Die ACT wurde dem Patientendatenmanagementsystem entnommen. Nach untersuchten Werte nach Protamingabe liegen zwischen 92 und 755 s mit einem Median von 115 bei einem IQR von 107 bis 134,5 s.

Nach Aufteilung nach dem Geschlecht ergibt sich für männliche Patienten ein Median von 115 s bei einem IQR von 105,75 - 136,25 s und für weibliche Patienten ein Median von 117 s bei einem IQR von 108 - 128 s.

Für diese zwei Gruppen gibt es nach Mann-Whitney-U keinen signifikanten Unterschied ($U = 1419,5$, $Z = -0,142$, $p = 0,887$).

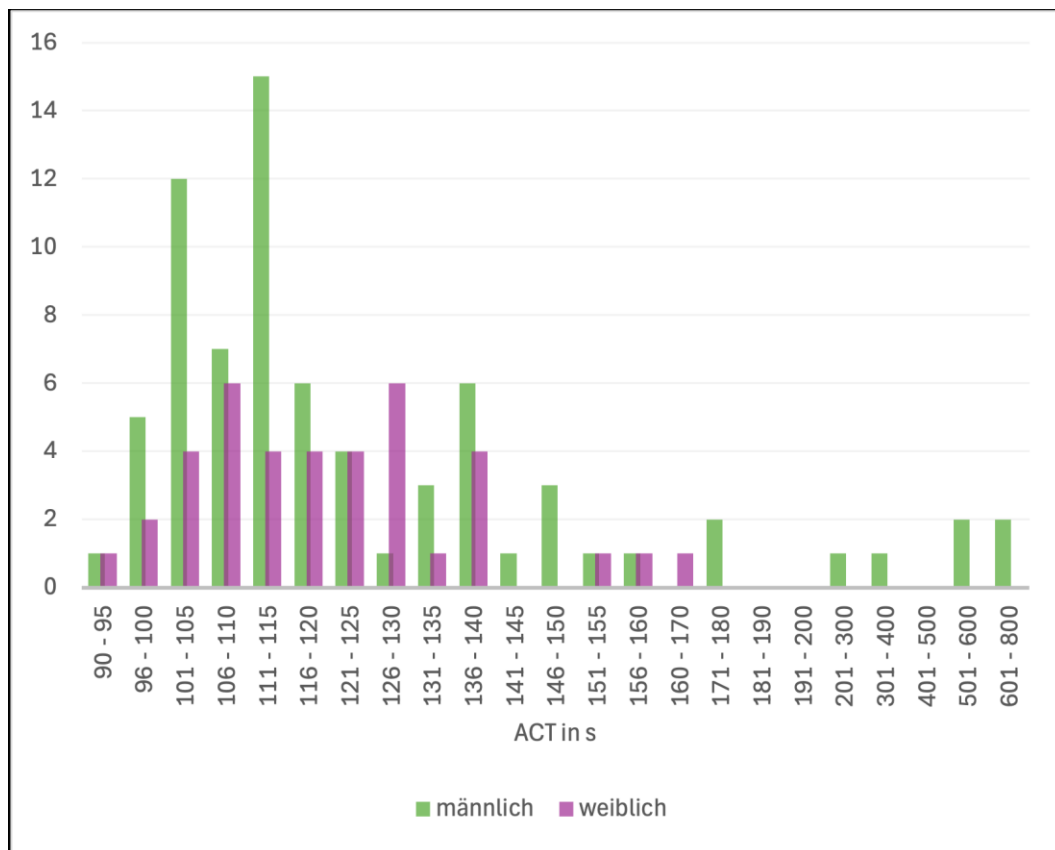


Abbildung 9 – Verteilung der ACT aufgeteilt nach dem Geschlecht

Teilt man die Werte nun nach dem Alter der Patienten auf, ist der Median für erwachsene Patienten 115 s bei einem IQR von 106,5 - 135,75 s und für Minderjährige 119 s bei einem IQR von 107 - 131,5 s.

Auch hier ergibt der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($U = 1253$, $Z = -0,423$, $p = 0,672$).

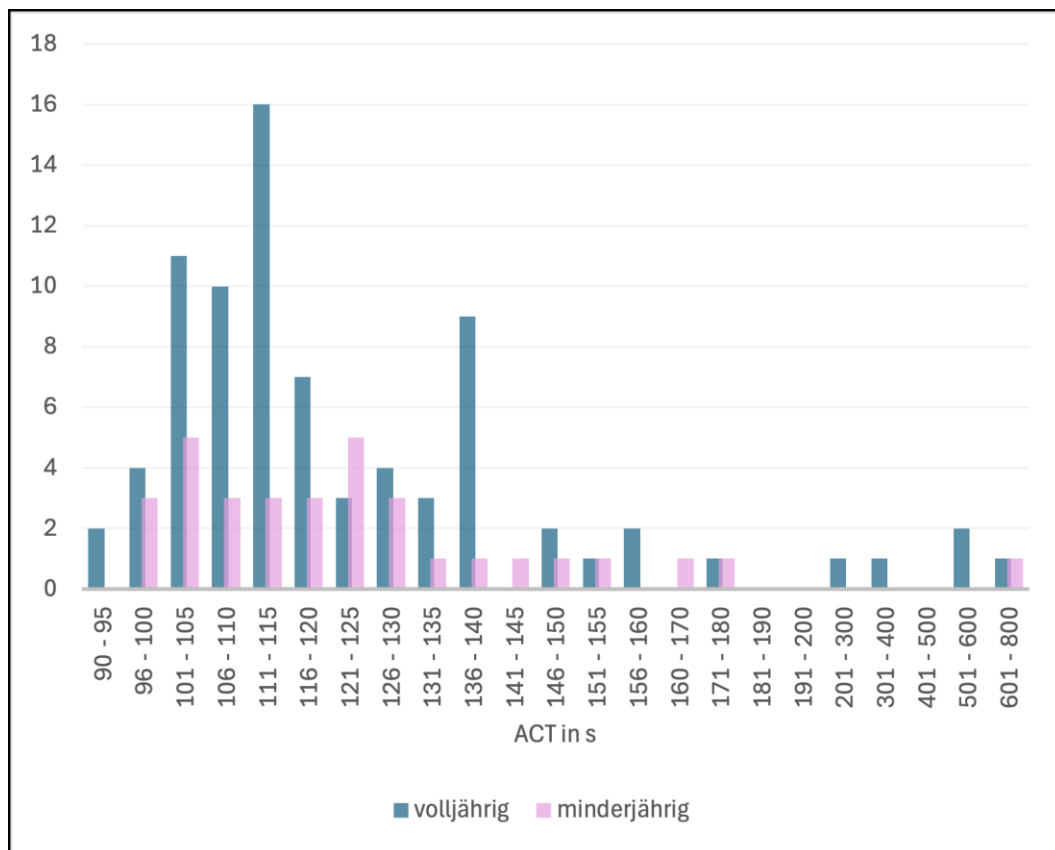


Abbildung 10 – Verteilung der ACT aufgeteilt nach dem Alter

3.3.1.1 Restheparinwirkung

Eine verlängerte ACT zeigt eine ungenügende Neutralisierung des Heparins an. Dies wird ab einer Dauer von > 140 s angenommen. In 18 von 113 Fällen (16%) konnte man nach Messung der ACT eine Restheparinisierung annehmen.

3.3.2 aPTT

Die aPTT wurde dem prä- und intraoperativen Laborbefund entnommen. Die Werte liegen präoperativ zwischen 18 und mehr als 160 s. Der Median beträgt 26 s bei einem IQR von 24 s bis 30 s. Intraoperativ nach dem CPB liegen die Werte zwischen 10 und mehr als 160 s. Der Median beträgt 30 s bei einem IQR von 26 bis 34 s.

Teilt man die präoperativen Werte nach den Geschlechtern auf ergibt sich als Median 25,5 s bei einem IQR von 24 – 29 s für die weiblichen Patienten und 26 s bei einem IQR von 24 bis 31,5 s für die männlichen Patienten.

Für die intraoperativen Werte beträgt in der Gruppe der weiblichen Patienten der Median 31 s bei einem IQR von 26,5 bis 35 s und in der Gruppe der männlichen Patienten 30 s bei einem IQR von 26 bis 33 s.

Laut dem Mann-Whitney-U-Test gibt es zwischen diesen zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied (präoperativ: $U = 2348$, $Z = 0,793$, $p = 0,428$ / intraoperativ: $U = 2436$, $Z = -0,917$, $p = 0,359$).

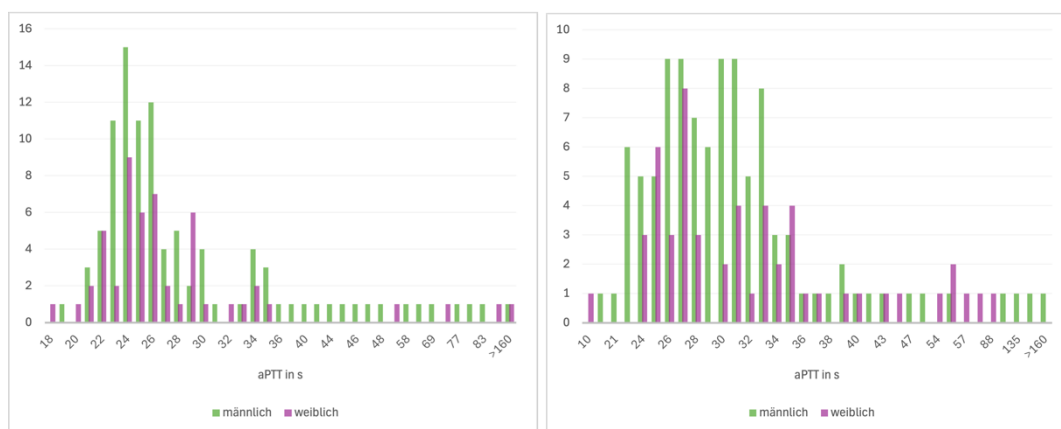


Abbildung 11 – Verteilung der aPTT aufgeteilt nach dem Geschlecht; links präoperativ, rechts intraoperativ

Aufgeteilt nach dem Alter beträgt der Median präoperativ 25 s bei einem IQR von 23 bis 29 s für die erwachsenen Patienten, also für die über 18-Jährigen, und 28 s bei einem IQR von 26 bis 32 s für die minderjährigen Patienten.

Für die intraoperativ erhobenen Werte beträgt der Median 30 s bei einem IQR von 26 bis 33 s für die volljährigen Patienten und 31 s bei einem IQR von 27 bis 35 s für die minderjährigen Patienten.

Präoperativ haben volljährige Patienten gegenüber minderjährigen Patienten eine signifikant kürzere aPTT ($U = 1376,5$, $Z = -3,857$, $p = <0,001$). Intraoperativ gibt es nach dem Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Gruppen ($U = 2438$, $Z = 0,793$, $p = ,428$).

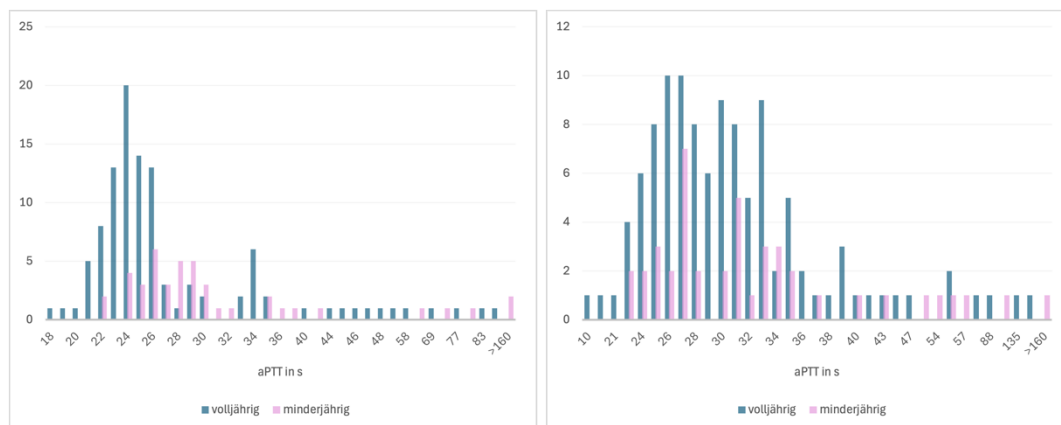


Abbildung 12 – Verteilung der aPTT aufgeteilt nach dem Alter; links präoperativ, rechts intraoperativ

3.3.2.1 Restheparinwirkung

Eine verlängerte aPTT nach Antagonisierung des Heparins hat verschiedene Gründe. Am wahrscheinlichsten zeigt eine Verlängerung eine Wirkung des Restheparins an. Um das herauszufinden wird der Quotient der präoperativen zur intraoperativen aPTT gebildet. Dieser ist in 101 von 150 Fällen (67%) größer als 1 und zeigt somit eine Restheparinwirkung an.

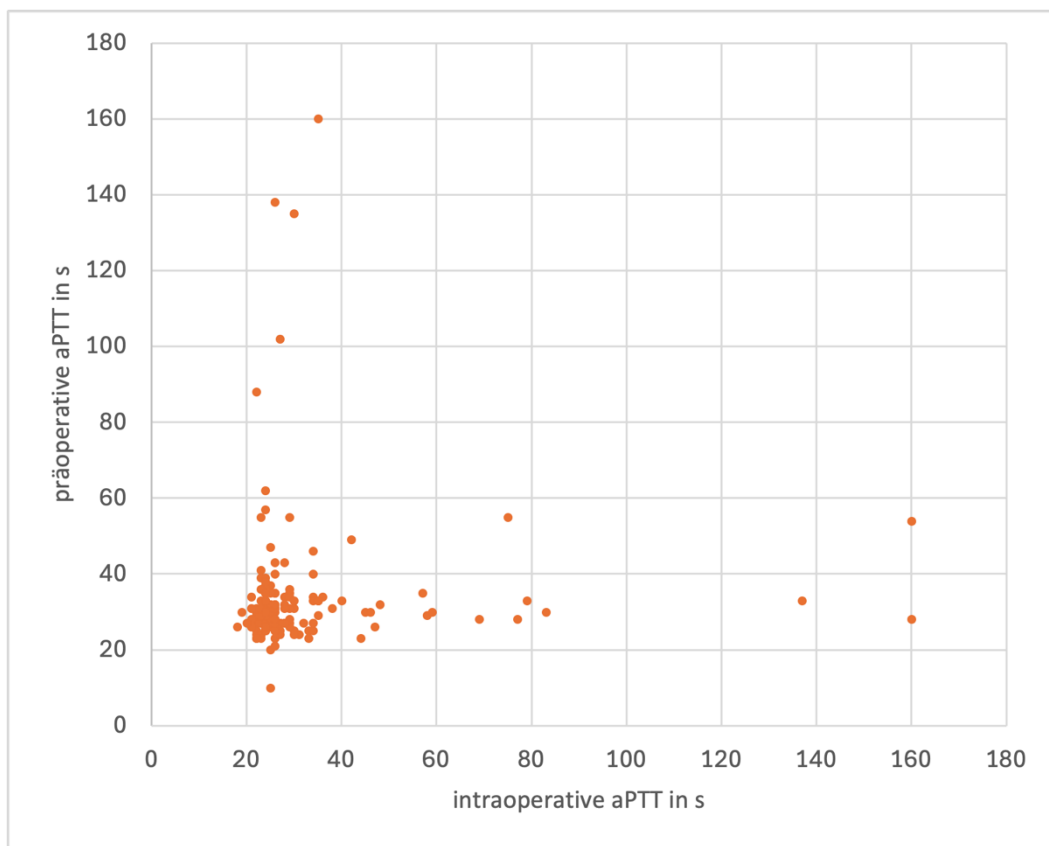


Abbildung 13 – Vergleich der prä- und intraoperativ gemessenen aPTT

3.3.3 Anti Xa

Die Anti Xa-Aktivität für UFH wurde intraoperativ bestimmt. Die Blutprobe wurde gleichzeitig mit der Blutprobe für die TEG-Analyse abgenommen und anschließend ins Zentrallabor transportiert. Der Transport nahm ungefähr 10-20 min in Anspruch, so dass die Analyse dieser Probe etwas später beginnt als die im TEG® 6s. Ein Messunterschied ist aber aufgrund der Stabilität der Probe nicht zu erwarten.

Die Anti Xa-Aktivitäten liegen in einem Bereich von <0,1 bis 1,33 i.E./ml. Der Median beträgt 0,17 i.E./ml mit einem IQR von <0,1 bis 0,37 i.E./ml.

Wird dieser Wert nach dem Geschlecht aufgeteilt beträgt der Median für weibliche Patienten 0,19 i.E./ml mit einem IQR von <0,1 bis 0,37 i.E./ml und für männliche Patienten 0,15 i.E./ml mit einem IQR von <0,1 bis 0,33 i.E./ml.

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt für diese zwei Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($U = 2513$, $Z = -0,633$, $p = 0,527$).

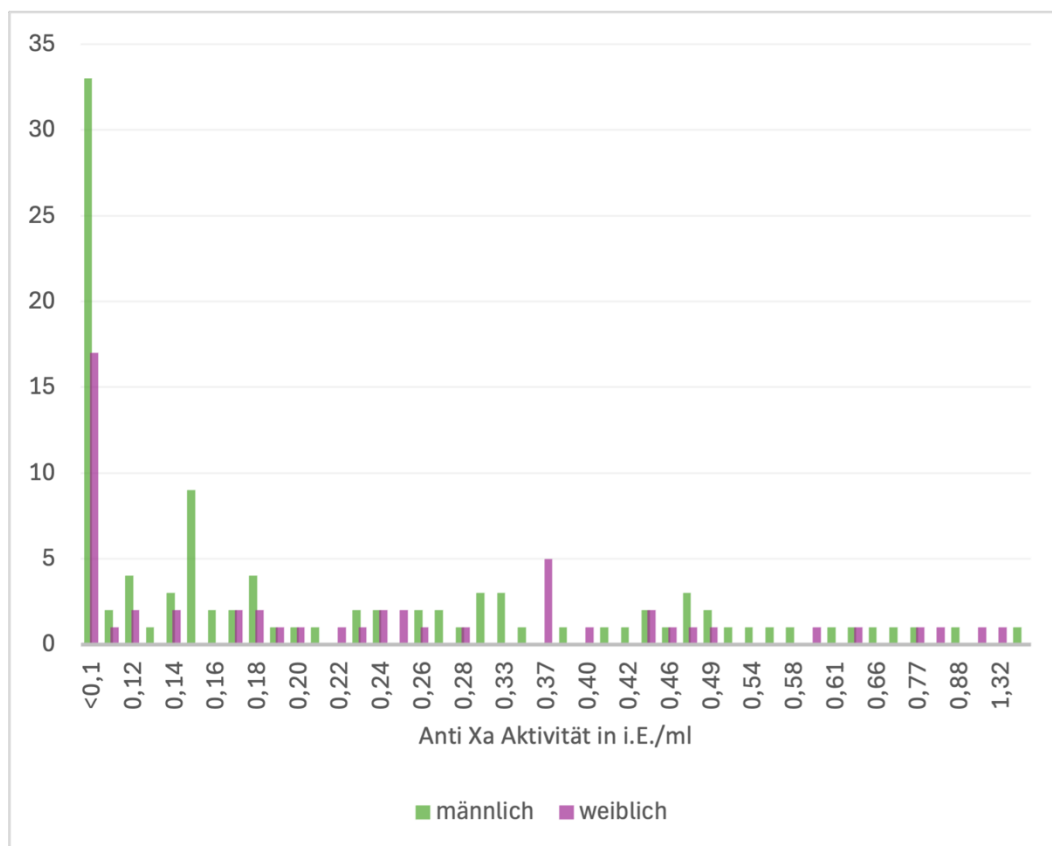


Abbildung 14 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität aufgeteilt nach dem Geschlecht

Wird der Wert wiederum nach dem Alter aufgeteilt ergibt sich für die volljährigen Patienten ein Median von 0,17 i.E./ml mit einem IQR von <0,1 i.E./ml bis 0,36 i.E./ml und für die Minderjährigen ein Median von 0,15 i.E./ml mit einem IQR von <0,1 i.E./ml bis 0,37 i.E./ml.

Auch hier ergibt der Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied (U = 2303, Z = 0,342, p = 0,732).

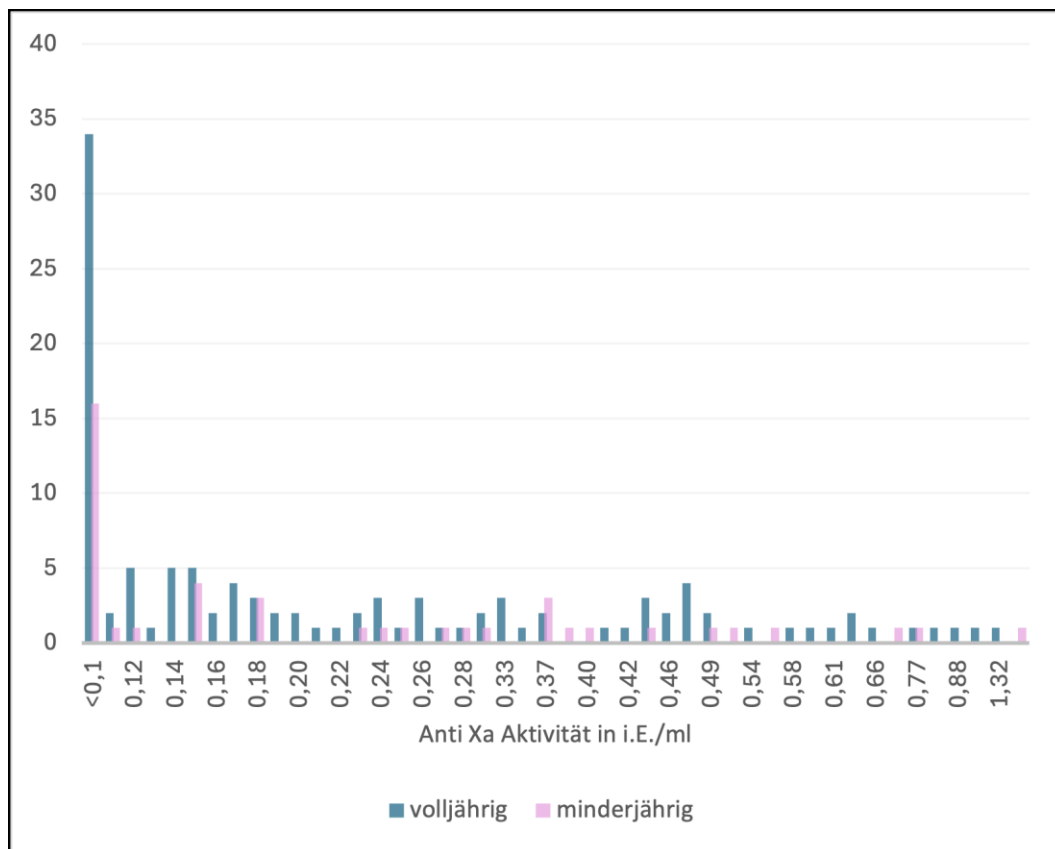


Abbildung 15 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität (UFH) aufgeteilt nach dem Alter

3.3.3.1 Restheparinwirkung

Eine Aktivität des Anti Xa größer als 0,1 weist auf eine ungenügende Antagonisierung des Heparins hin. Das traf in 104 von 154 Fällen (68%) zu.

3.3.4 TEG® 6s

Der Messwerte wurden dem TEG-Manager entnommen. Über die Uhrzeit und den Operationssaal ließ sich die Messung retrospektiv den Patienten zuordnen.

3.3.4.1 CK-R

Die CK-R-Werte reichen von 4,5 bis 62,4 min. Der Median beträgt 10,3 min bei einem IQR von 8,675 bis 12,7 min.

Die Verteilung anhand des Geschlechts ergibt einen Median von 10,7 min bei einem IQR von 8,6 bis 13,7 min für weibliche Patienten und einen Median von 10,3 min bei einem IQR von 8,6 bis 12,6 min für männliche Patienten.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($U = 2470,5$, $Z = -0,306$, $p = 0,760$).

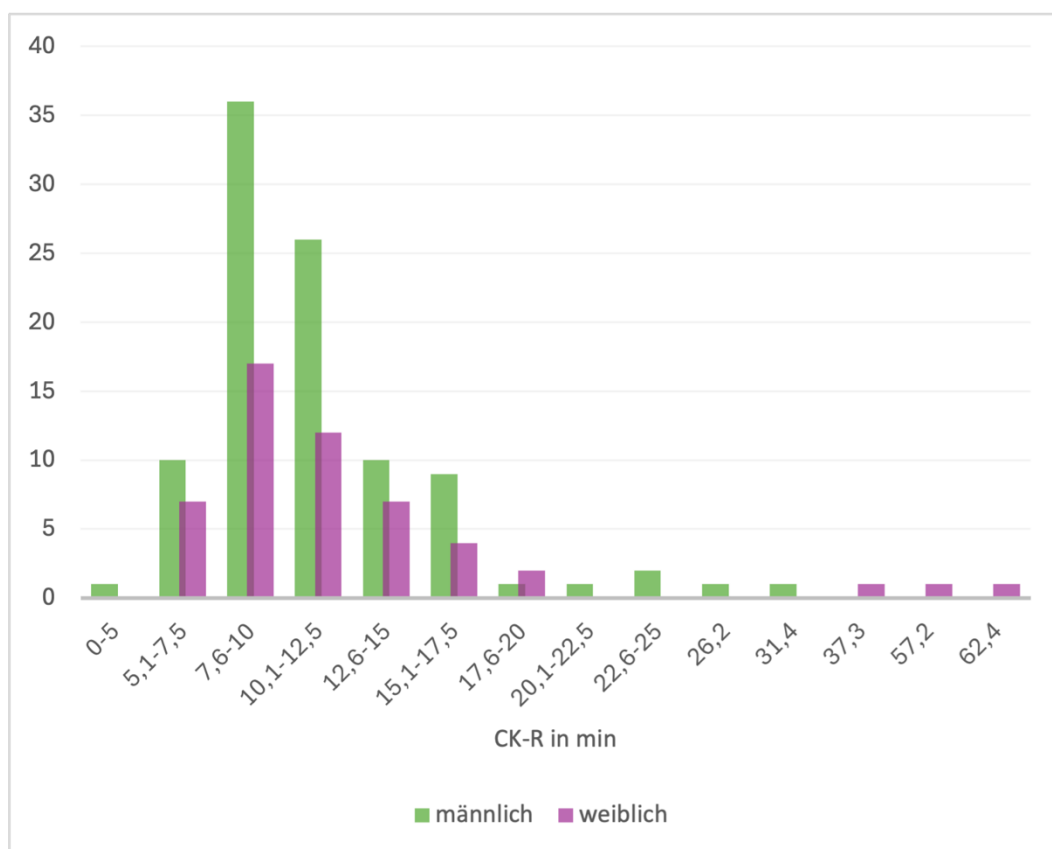


Abbildung 16 – Verteilung des CK-R-Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht

Bei der Verteilung nach Alter beträgt in der Gruppe der volljährigen Patienten der Median 10 min bei einem IQR von 8,55 bis 12,8 min und bei den Minderjährigen 11,4 min bei einem IQR von 9,6 bis 13,3 min.

Zwischen den Gruppen gibt es laut Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($U = 1842$, $Z = -1,656$, $p = 0,98$).

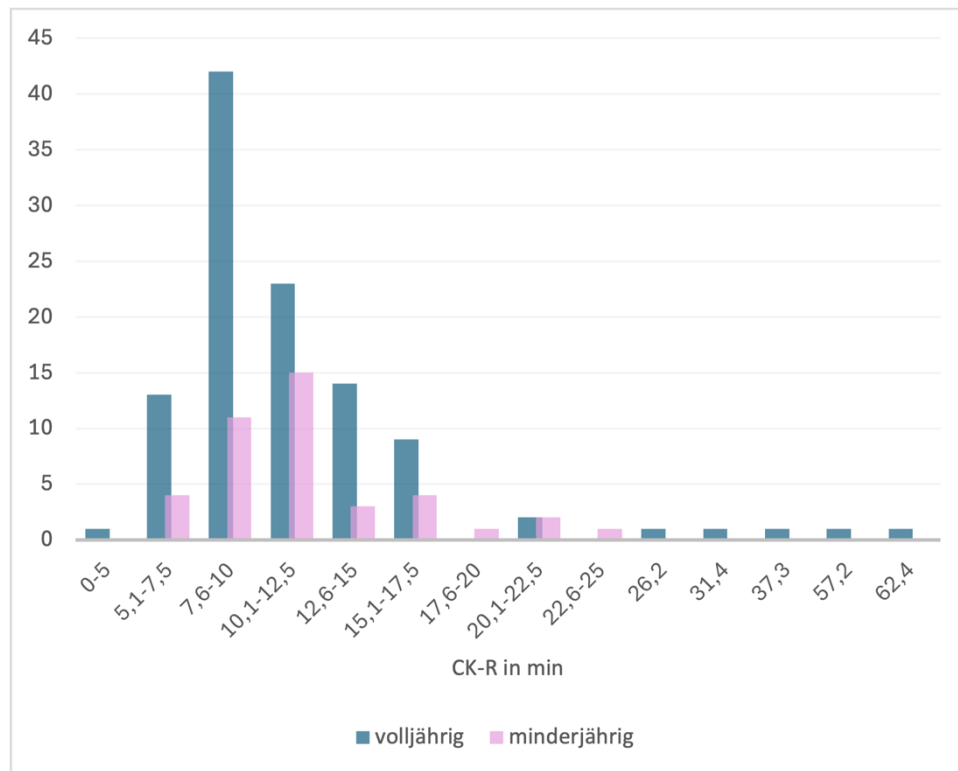


Abbildung 17 – Verteilung des CK-R-Wertes aufgeteilt nach dem Alter

3.3.4.2 CKH-R

Die CKH-R-Werte erstrecken sich von 3,9 bis 35,2 min. Der Median liegt bei 9,7 min bei einem IQR von 8,175 bis 9,7 min.

Werden diese Werte anhand des Geschlechts aufgeteilt beträgt der Median 9,9 min bei einem IQR von 7,85 bis 12,15 min für die weiblichen Patienten und für die männlichen Patienten 9,7 min bei einem IQR von 8,4 bis 11,9 min.

Zwischen den zwei Gruppen gibt es laut Mann-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied ($U = 2627,5$, $Z = -0,186$, $p = 0,852$).

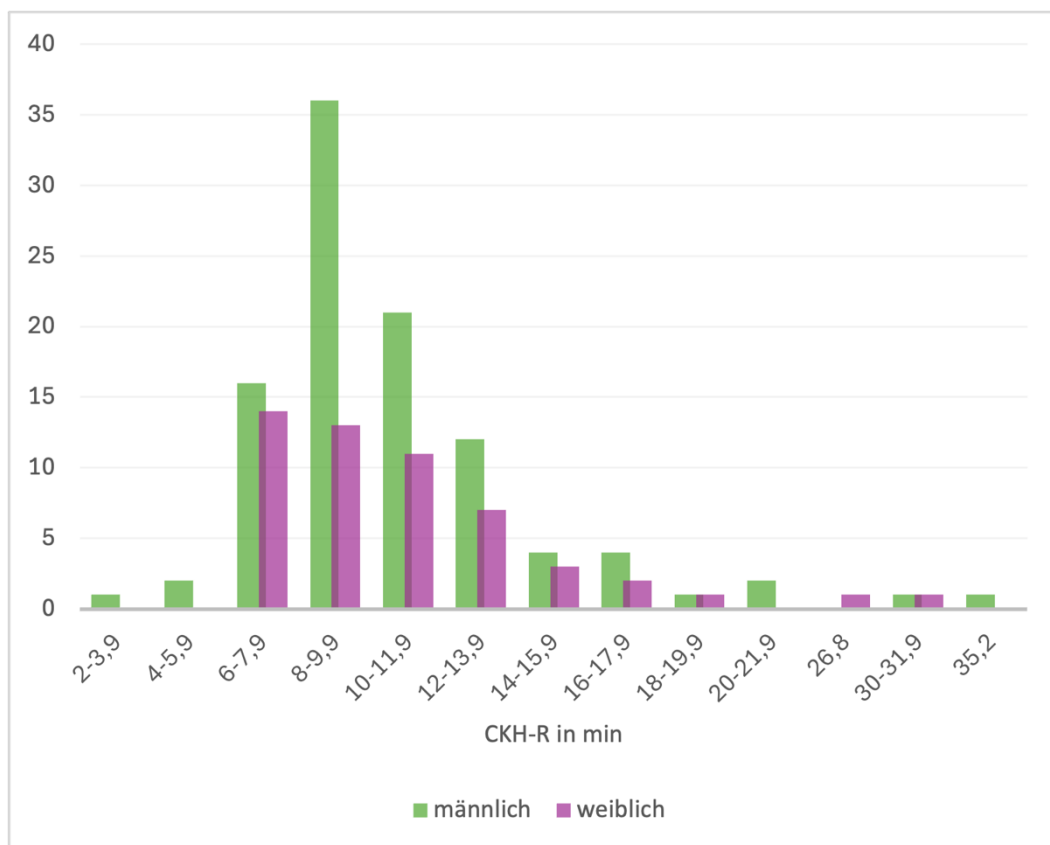


Abbildung 18 – Verteilung des CKH-R-Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht

Aufgeteilt anhand des Alters ergibt sich für volljährige Patienten ein Median von 9,6 min bei einem IQR von 7,9 bis 11,4 min und für minderjährige Patienten ein Median von 10,7 min bei einem IQR von 9,2 bis 13,3 min.

Volljährige Patienten haben gegenüber minderjährigen Patienten einen signifikant niedrigeren CKH-R-Wert ($U = 1746,5$, $Z = -2,578$, $p = 0,01$, $r = 0,208$). Nach Cohen ist dieser Unterschied klein.

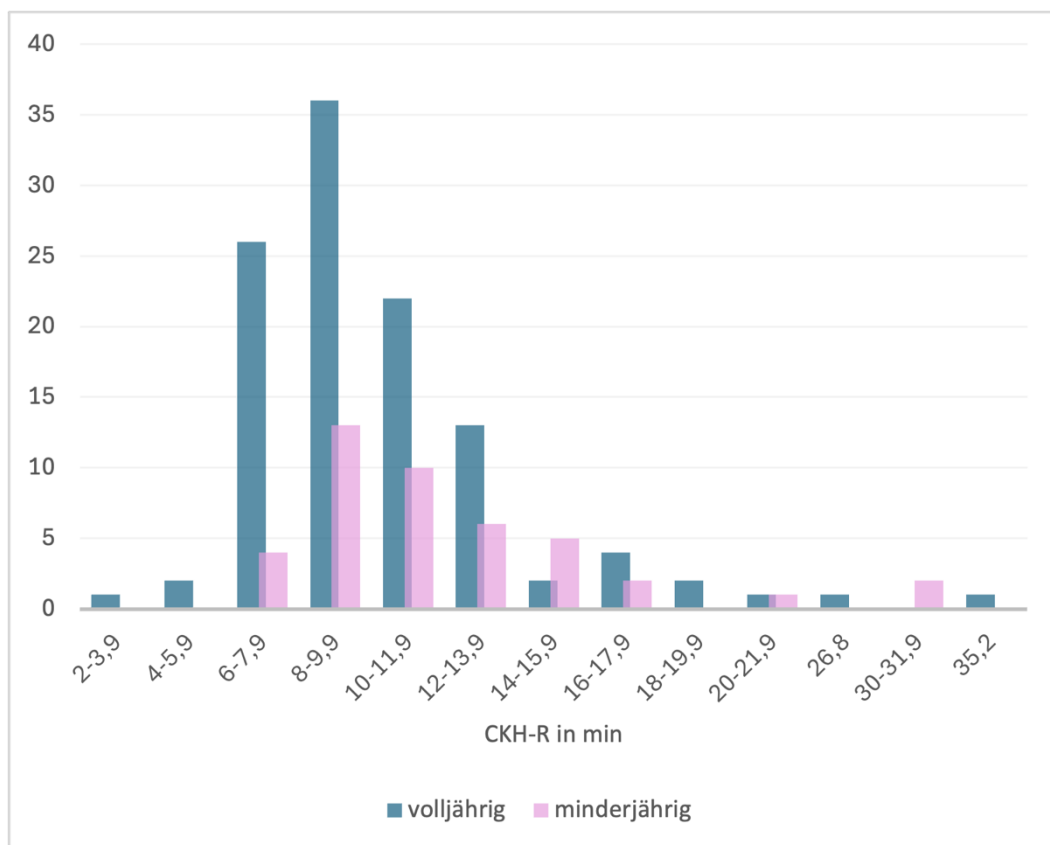


Abbildung 19 – Verteilung des CKH-R-Wertes aufgeteilt nach dem Alter

3.3.4.3 Restheparinwirkung

Vergleicht man die CK-R-Zeit mit der CKH-R-Zeit des TEG® 6s deutet eine verlängerte CK-R-Zeit auf eine Wirkung des Restheparins hin. Auch hier wurde der Quotient ΔR beider Parameter gebildet. Ein Wert größer als 1 zeigt die Restheparinwirkung an. Das griff in 87 von 150 Fällen (58%). Viermal wurde die CK-R-Zeit nicht gemessen und somit konnte der Quotient nicht gebildet werden.

Zusätzlich wurde die Differenz der beiden Parameter gebildet. Ist diese größer als 0, ist auch das ein Hinweis auf eine Restheparinwirkung. Das war auch in 87 von 150 Fällen (58%) zutreffend.

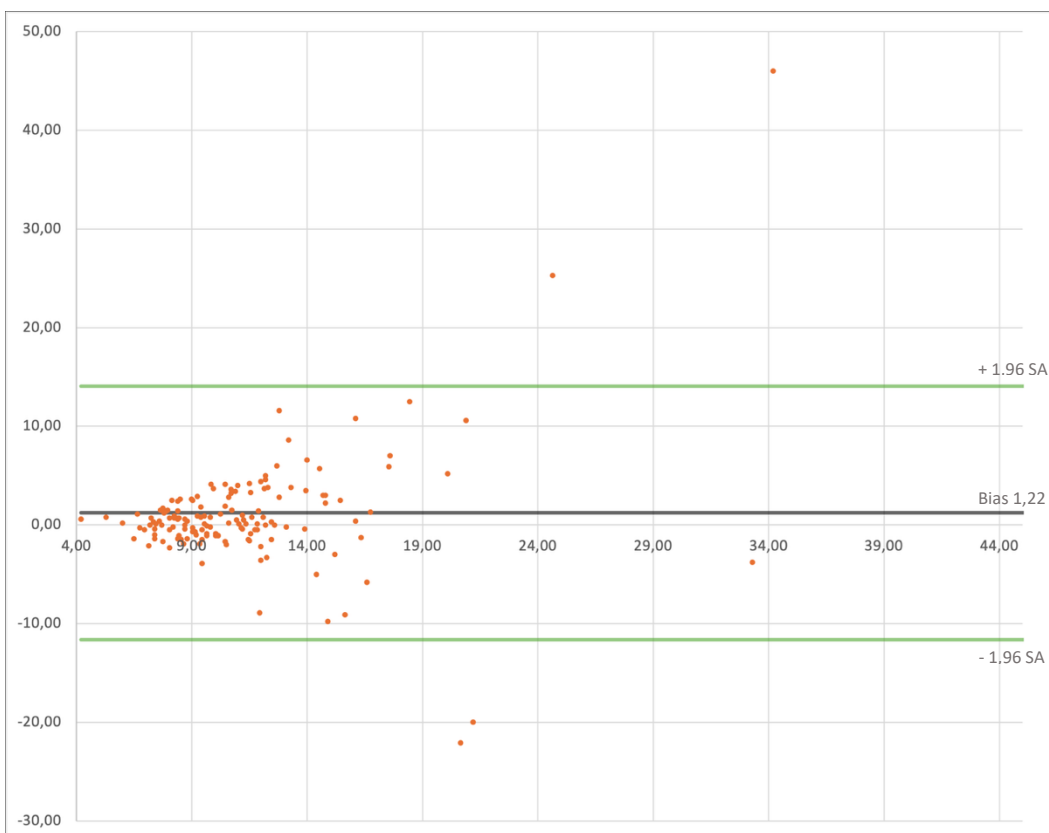
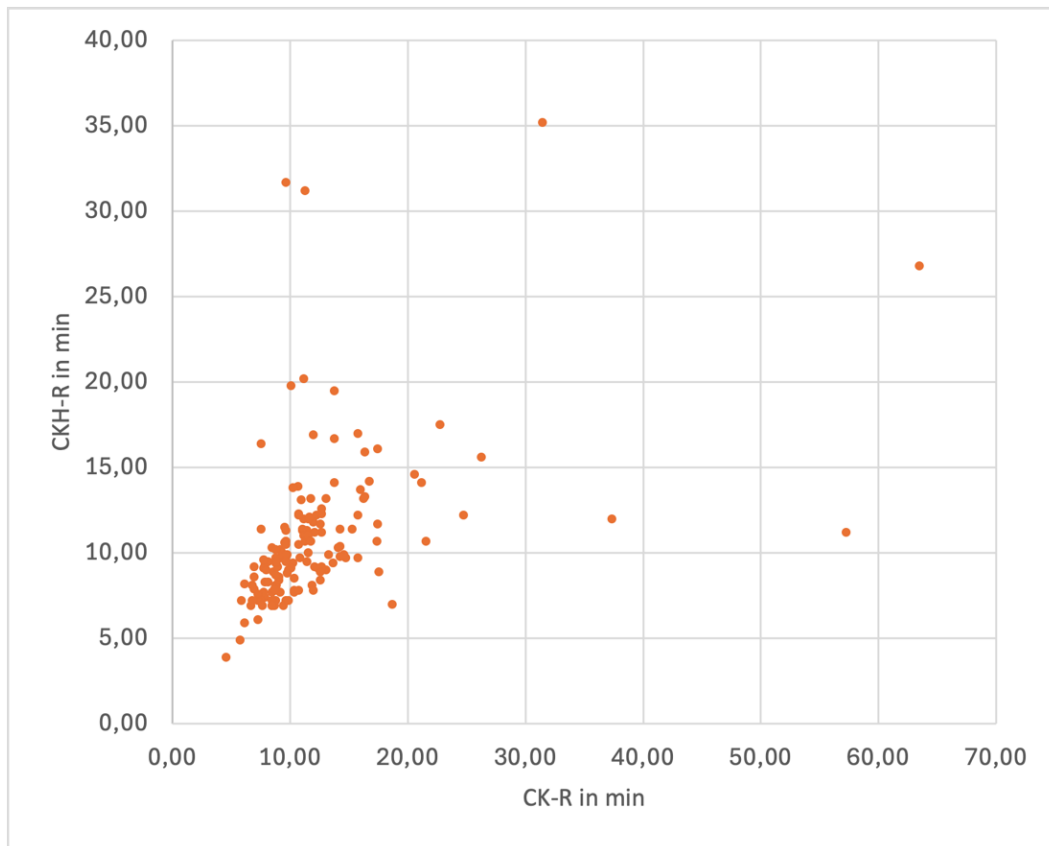


Abbildung 20 – Vergleich der R-Werte von CK und CKH

3.3.5 Vergleich der ACT mit der TEG® 6s Methode

In Tabelle 10 sind die Variablen ACT, der Quotient der CK-R- und CKH-R-Werte und die Differenz des CK-R- und des CKH-R-Wertes zu finden.

Tabelle 10 – Vergleichsparameter ACT und TEG® 6s

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
ACT	113	92 - 755	115	107 - 134,5
CK-R/CKH-R	113	0,3 - 5,11	1,05	0,91 - 1,26
ΔR	113	-22,1 - 46	0,45	-0,93 - 2,53

Zwischen der ACT und den Quotienten der R-Werte gibt es nach Pearson keinen statistischen Zusammenhang ($r = 0,129$, $p = 0,180$).

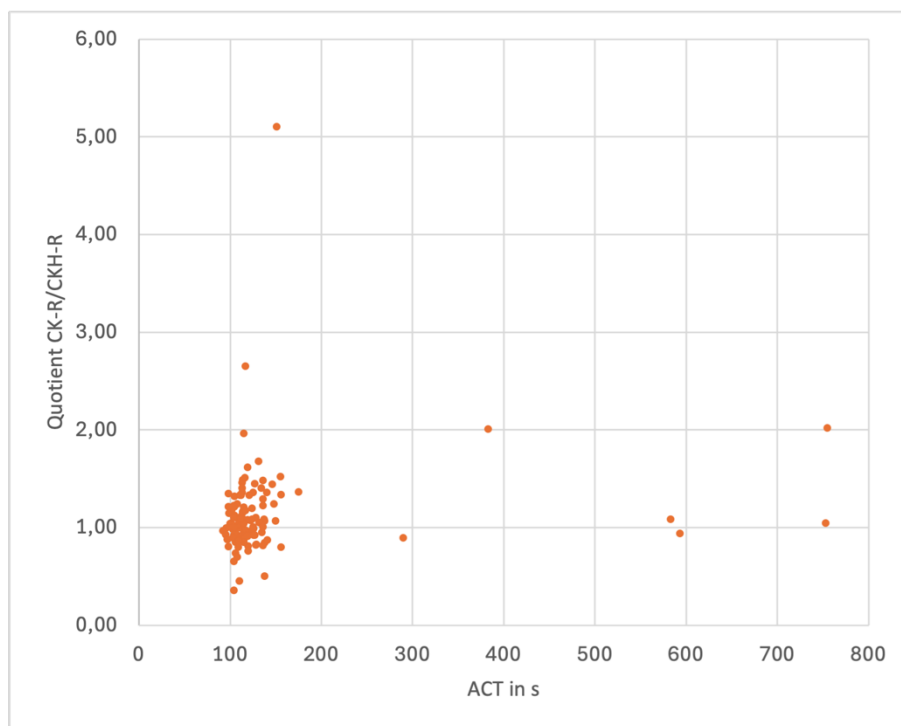


Abbildung 21 – Korrelationsanalyse ACT und TEG® 6s

Auch für die ACT und die Differenzen der CK- und CKH-R-Werte ergibt sich nach Pearson keine Korrelation ($r = 0,148$, $p = 0,122$).

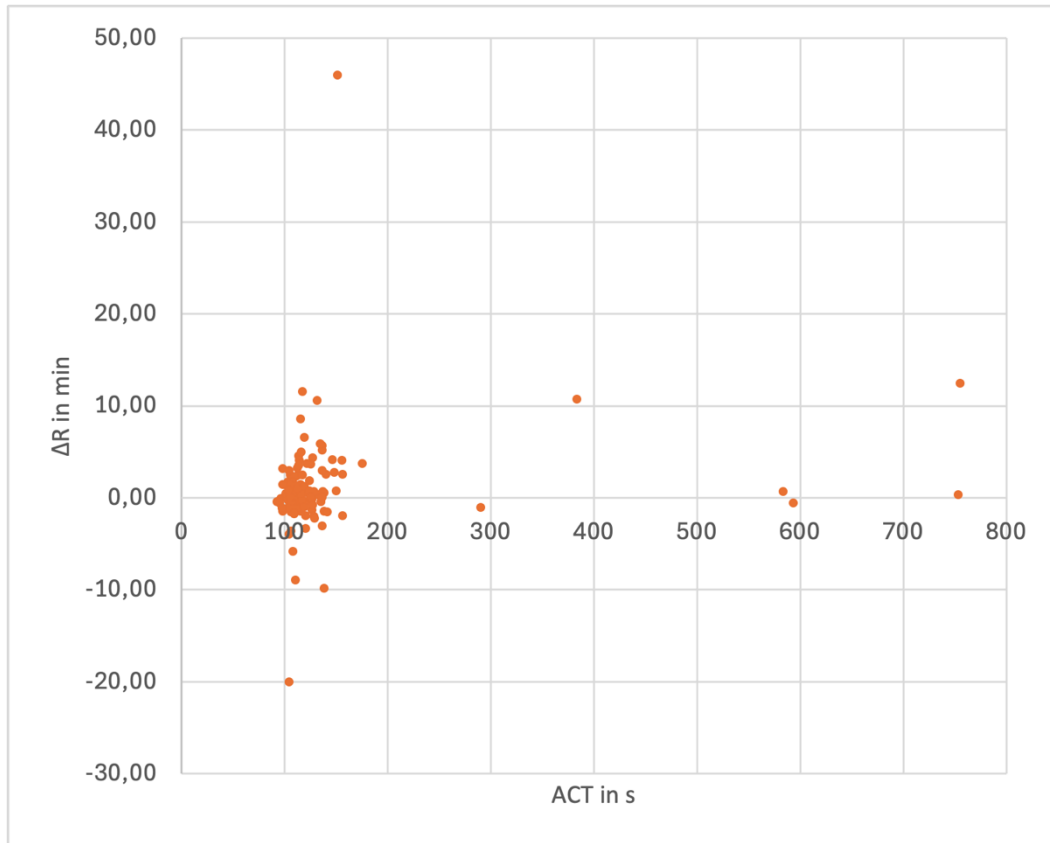


Abbildung 22 – Korrelationsanalyse ACT und TEG[®]6s

3.3.6 Vergleich der aPTT-Bestimmung mit der TEG® 6s Methode

In Tabelle 9 findet man die Parameter, die zum Vergleich der zwei Messmethoden herangezogen werden. Diese setzen sich aus den Quotienten der nach dem CPB bestimmten bzw. der intraoperativen und der präoperativen aPTT, aus den Quotienten der CK-R- und CKH-R-Werte und der Differenzen des CK-R- und des CKH-R-Wertes zusammen.

Tabelle 11 – Vergleichsparameter aPTT und TEG® 6s

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
intra-aPTT/prä-aPTT	150	0,18 - 5,31	1,11	0,94 - 1,35
CK-R/CKH-R	150	0,3 - 5,11	1,05	0,91 - 1,26
ΔR (CK-R - CKH-R)	150	-22,1 - 46	0,45	-0,93 - 2,53

Die Verteilung anhand des Geschlechts ergibt einen Median von 10,7 min bei einem IQR von 8,6 bis 13,7 min für weibliche Patienten und einen Median von 10,3 min bei einem IQR von 8,6 bis 12,6 min für männliche Patienten.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($U = 2470,5$, $Z = -0,306$, $p = 0,760$).

Die Quotienten der intra- und der präoperativen aPTT und der R-Werte der CK und CKH haben nach Pearson einen schwachen positiven Zusammenhang ($r = 0,297$, $p = <0,001$).

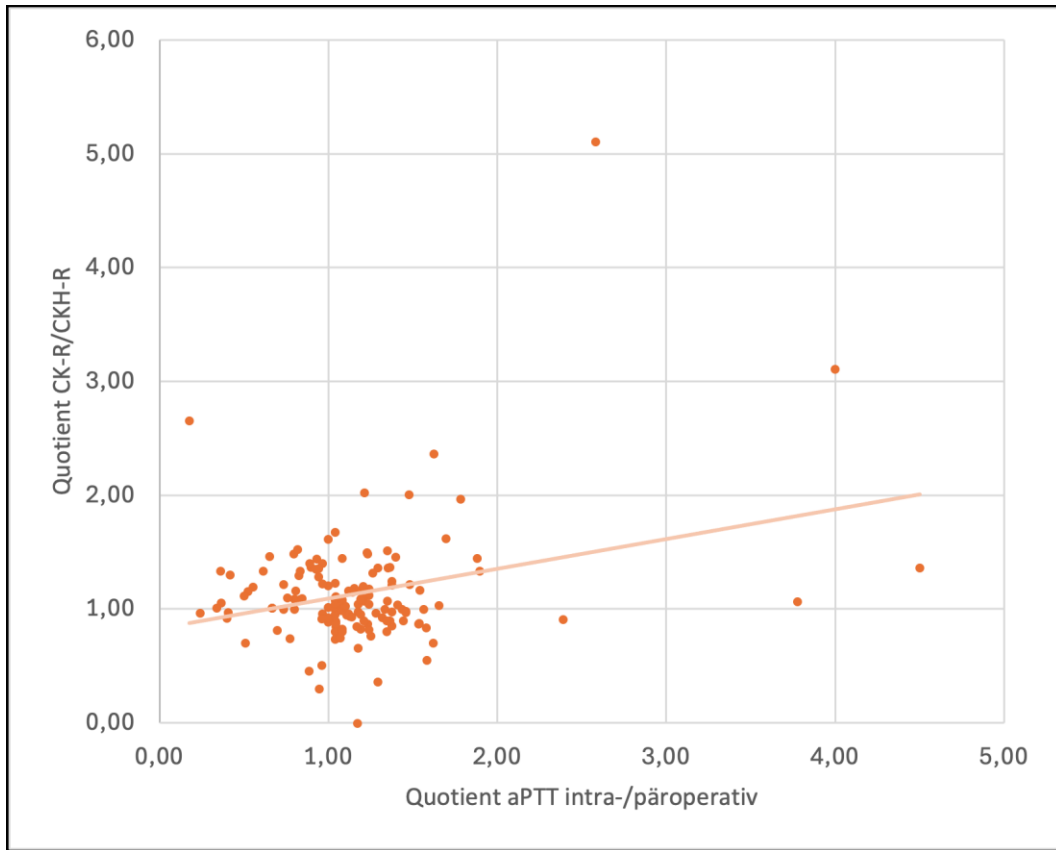


Abbildung 23 – Korrelationsanalyse aPTT und TEG[®] 6s

Auch die Quotienten der intra- und der präoperativen aPTT und die Differenzen der R-Werte der CK und CKH haben nach Pearson einen schwachen positiven Zusammenhang ($r = 0,289$, $p = <0,001$).

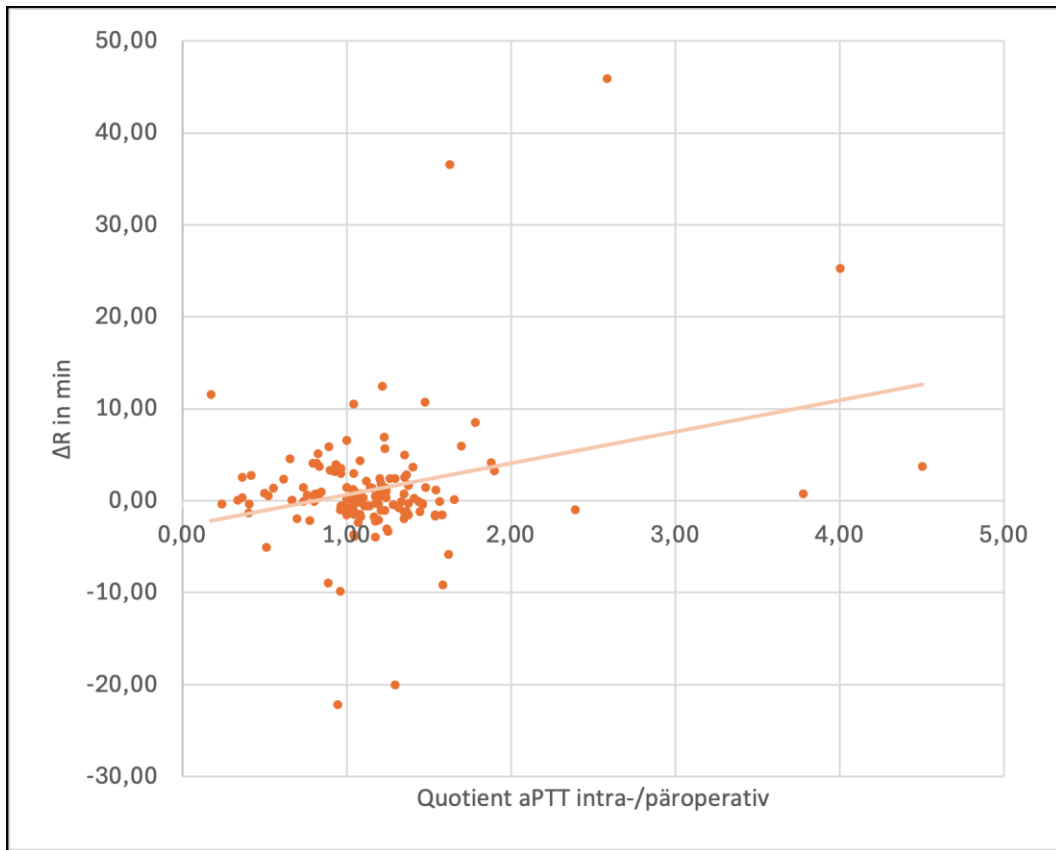


Abbildung 24 – Korrelationsanalyse aPTT und TEG ®6s

3.3.7 Vergleich der Anti Xa-Aktivität mit der TEG® 6s Methode

Die zu vergleichenden Parameter sind in Tabelle 11 beschrieben. Die Variablen sind die Anti Xa-Aktivität für UFH, der Quotient der CK-R- und CKH-R-Werte und die Differenz des CK-R- und des CKH-R-Wertes.

Tabelle 12 – Vergleichsparameter Anti Xa-Aktivität und TEG® 6s

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
Anti Xa (UFH)	154	<0,1 - 1,33	0,17	<0,1 - 0,37
CK-R/CKH-R	150	0,3 - 5,11	1,05	0,91 - 1,26
ΔR	150	-22,1 - 46	0,45	-0,93 - 2,53

Zwischen der Anti Xa-Aktivität und den Quotienten der CK-R- und CKH-R-Werte herrscht nach Pearson ein schwacher positiver Zusammenhang ($r = 0,205$, $p = 0,012$).

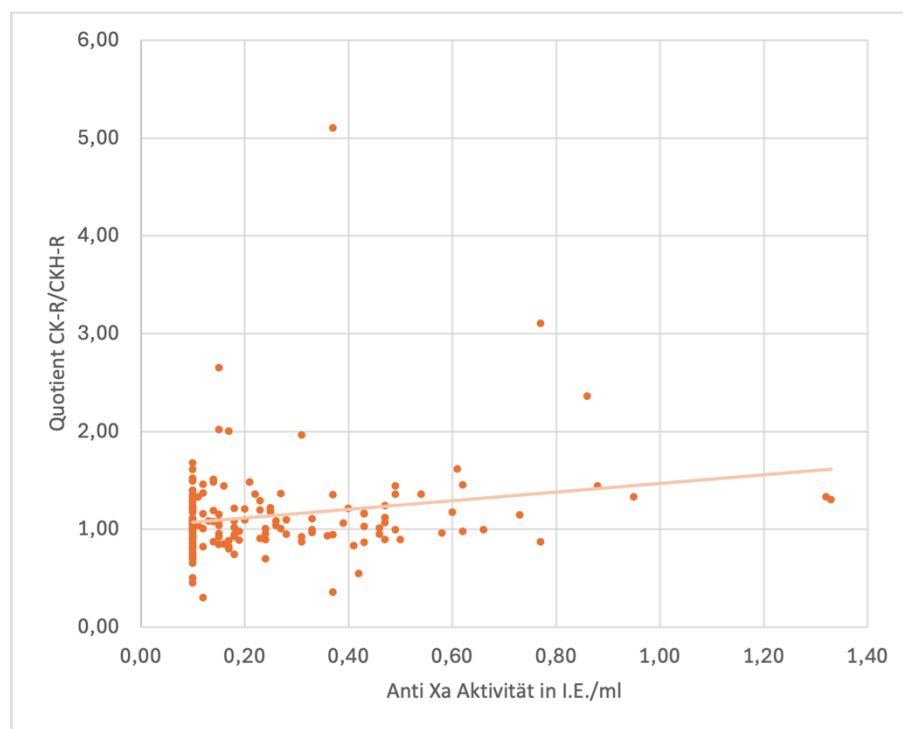


Abbildung 25 – Korrelationsanalyse Anti Xa-Aktivität und TEG® 6s

Für die Anti Xa-Aktivität und die Differenzen der R-Werte der CK und CKH ergibt sich nach Pearson auch ein schwacher positiver Zusammenhang ($r = 0,226$, $p = 0,005$).

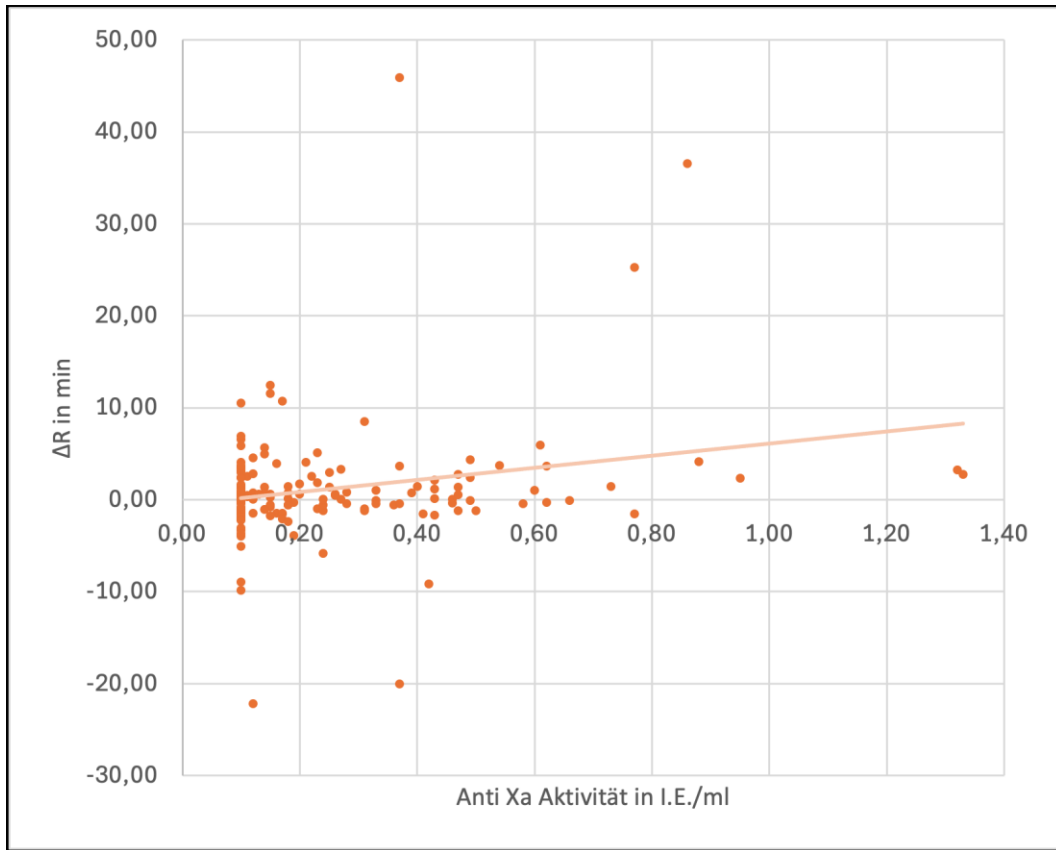


Abbildung 26 – Korrelationsanalyse Anti Xa-Aktivität und TEG [®]6s

3.3.8 Vergleich der verschiedenen Methoden und ihrer Ergebnisse

Die dichotomisierten Werte der zu vergleichenden Parameter wurden in den Tabellen 12 bis 17 aufgetragen.

Tabelle 13 – Vergleich der ACT und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH

	Quotient R- Wert CK/CKH ≤ 1	Quotient R- Wert CK/CKH > 1	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
ACT < 140 s	38	56	94	1,378
ACT > 140 s	4	12	16	
	42	68	110	

Tabelle 14 – Vergleich der ACT und der Differenz der R-Werte von CK/CKH

	Differenz R-Wert CK/CKH ≤ 0	Differenz R-Wert CK/CKH > 0	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
ACT < 140 s	38	56	94	1,378
ACT > 140 s	4	12	16	
	42	68	110	

Ein Chi-Quadrat-Test wurde durchgeführt, um die Unterschiede in den Häufigkeiten der Detektion einer Restheparinwirkung durch die verschiedenen Methoden auf Signifikanz zu überprüfen.

Keine Zelle hat eine kleinere erwartete Häufigkeit als fünf. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,11. Hier liegt kein signifikanter Zusammenhang vor ($\chi^2(1) = 1,378$, $p = 0,240$, $\phi = -0,112$)

Tabelle 15 – Vergleich des Quotienten der aPTT und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH

	Quotient R- Wert CK/CKH ≤ 1	Quotient R- Wert CK/CKH > 1	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
Quotient intra- aPTT/prä-aPTT $\leq 0,1$	16	33	49	2,526
Quotient intra- aPTT/prä-aPTT $> 0,1$	45	52	97	
	61	85	146	

Tabelle 16 – Vergleich des Quotienten der aPTT und der Differenz der R-Werte von CK/CKH

	Differenz R-Wert CK/CKH ≤ 0	Differenz R-Wert CK/CKH > 0	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
Quotient intra- aPTT/prä-aPTT $\leq 0,1$	16	33	49	2,526
Quotient intra- aPTT/prä-aPTT $> 0,1$	45	52	97	
	61	85	146	

Auch hier wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Alle erwarteten Zellhäufigkeiten sind größer als fünf. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 20,47. Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($X^2(1) = 2,526$, $p = 0,112$, $\phi = -0,132$).

Tabelle 17 – Vergleich von Anti Xa und des Quotienten der R-Werte von CK/CKH

	Quotient R- Wert CK/CKH ≤ 1	Quotient R- Wert CK/CKH > 1	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
Anti Xa (UFH) $\leq 0,1$	25	25	50	1,970
Anti Xa (UFH) $> 0,1$	38	62	100	
	63	87	150	

Tabelle 18 – Vergleich von Anti Xa und der Differenz der R-Werte von CK/CKH

	Differenz R-Wert CK/CKH ≤ 0	Differenz R-Wert CK/CKH > 0	Gesamt	Chi-Quadrat- Test
Anti Xa (UFH) $\leq 0,1$	25	25	50	1,970
Anti Xa (UFH) $> 0,1$	38	62	100	
	63	87	150	

Keine Zelle hat eine erwartete Häufigkeit kleiner als fünf. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 21,00. Es konnte hier ebenfalls kein Zusammenhang gezeigt werden ($\chi^2(1) = 1,970$, $p = 0,160$, $\phi = -0,115$).

3.3.9 Einfluss der Vormedikation auf die Zielparameter

Wie bei Patienten mit kardialen Erkrankungen typisch, nahmen einige gerinnungshemmende Medikamente ein. 59 Patienten (38%) nahmen Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) wie ASS, Ticagrelor und/oder Clopidogrel ein. In der Vormedikation von 22 Patienten (14%) fanden sich Direkte Orale Antikoagulanzen (DOAK) wie Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban.

3.3.9.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Werden die Messungen der Anti Xa-Aktivität auf die Patientengruppen mit und ohne vorherige Einnahme von TAH aufgeteilt, ergibt sich für die Gruppe ohne TAH in der Vormedikation ein Median von 0,17 IE/ml mit einem IQR von 0,1 - 0,37 IE/ml. Für die Gruppe mit TAH erhält man einen Median von 0,16 IE/ml mit einem IQR von 0,1 - 0,37 IE/ml.

Nach Mann-Whitney-U ergibt sich für die beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($U = 2736,5$, $Z = -0,25$, $p = 0,803$).

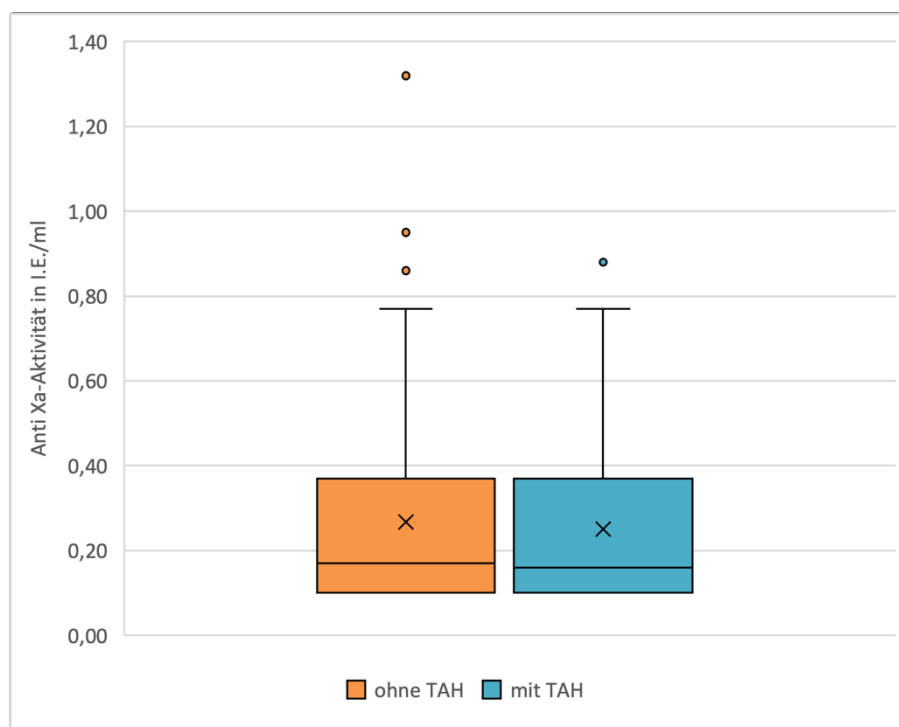


Abbildung 27 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität, aufgeteilt nach der Einnahme von TAH

Werden die Quotienten der R-Werte von CK und CKH wiederum auf diese Gruppen aufgeteilt, erhält man für Gruppe ohne vorherige Einnahme von TAH einen Median von 1,05 mit einem IQR von 0,91 - 1,3.

Mit TAH in der Vormedikation ist der Median 1,07 mit einem IQR von 0,92 - 1,23.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($U = 2575$, $Z = -0,292$, $p = 0,77$).

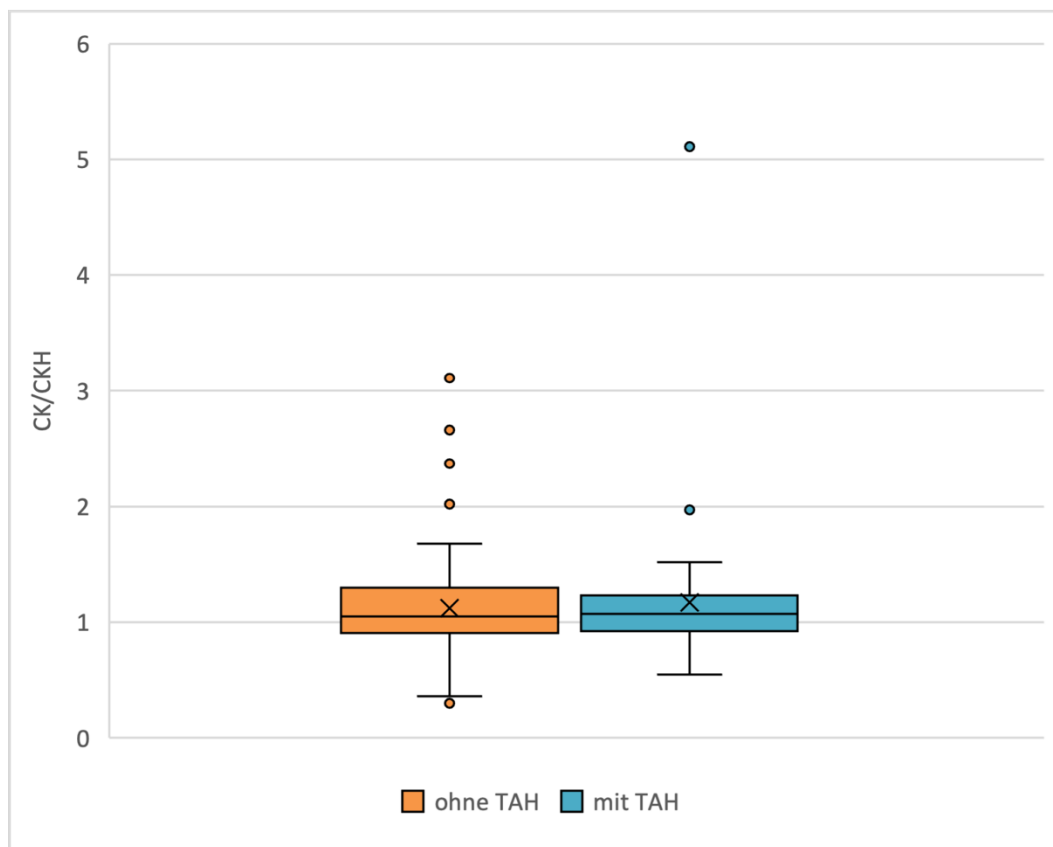


Abbildung 28 – Verteilung des Quotienten von CK und CKH, aufgeteilt nach der Einnahme von TAH

3.3.9.2 Direkte Orale Antikoagulanzen

In der Gruppe ohne vorherige Einnahme von DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten erhält man für die Anti Xa-Aktivität einen Median von 0,17 IE/ml mit einem IQR von 0,1 - 0,37 IE/ml.

Für die Gruppe, die in der Vormedikation DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten erhalten hat, ergibt sich ein Median von 0,16 IE/ml mit einem IQR von 0,1 - 0,27 IE/ml.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen ($U = 1402$, $Z = -0,263$, $P = 0,793$).

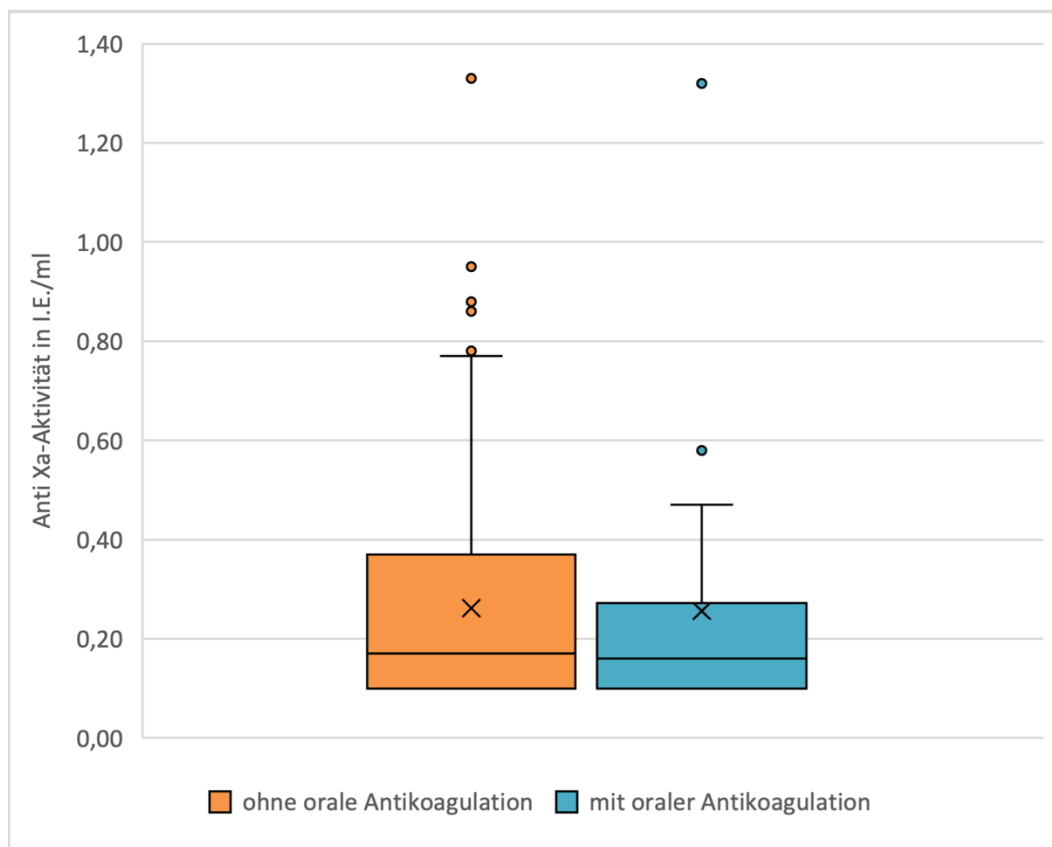


Abbildung 29 – Verteilung der Anti Xa-Aktivität, aufgeteilt nach der Einnahme von DOAK/Vitamin-K-Antagonisten

Für den CK/CKH-Quotienten erhält man in der Gruppe, die keine DOAK/Vitamin-K-Antagonisten eingenommen hatten, einen Median von 1,05 mit einem IQR von 0,91 - 1,27.

Mit DOAK oder Vitamin-K-Antagonisten in der Vormedikation ist der Median 1,00 mit einem IQR von 0,93 - 1,29.

Nach Man-Whitney-U gibt es keinen signifikanten Unterschied in den zwei Gruppen ($U = 1278$, $Z = -0,414$, $p = 0,679$).

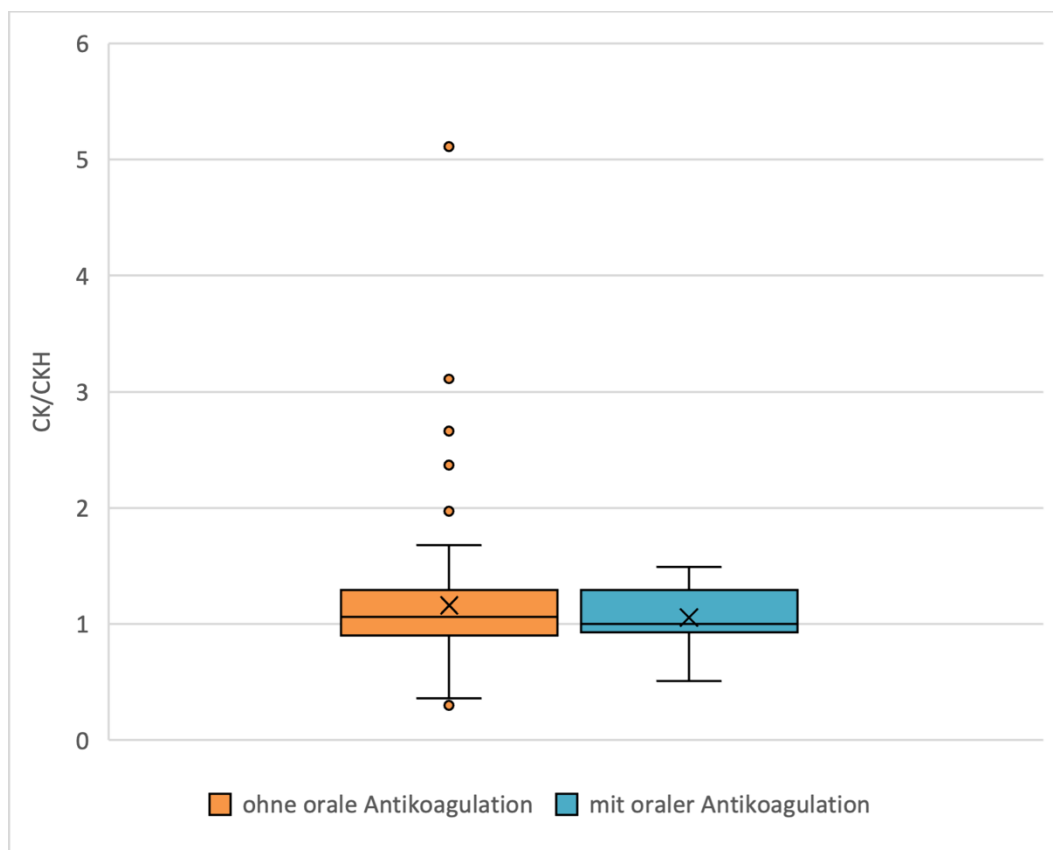


Abbildung 30 – Verteilung des Quotienten von CK und CKH, aufgeteilt nach der Einnahme von DOAK/Vitamin-K-Antagonisten

3.3.10 Postoperativer Blutverlust

Um den postoperativen Blutverlust abschätzen zu können, ist die einfachste Methode, den Flüssigkeitsverlust über die einliegenden Drainagen zu beobachten. Auf der Intensivstation 39 des UKT wird dieser um 6 Uhr morgens abgelesen. Auf Grund dieser Dokumentationspraxis wird der Flüssigkeitsverlust als Volumenmenge in ml definiert, die sich zu diesem Zeitpunkt am ersten postoperativen Tag in den Drainagen befand.

Um diese Werte besser beurteilen zu können, werden diese in Relation zum Körpergewicht des Patienten gesetzt und in ml/kg KG angegeben. Diese Werte sind nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nicht normalverteilt.

Tabelle 19 – Postoperativer Blutverlust

Parameter	Anzahl der Messungen	Wertebereich	Median	IQR
Drainagenverlust in ml/kg KG	153	0,94 - 36,36	5,48	3,2 - 8,26

Die Verteilung anhand des Geschlechts ergibt einen Median von 5,16 ml/kg KG bei einem IQR von 3,23 bis 8,14 ml/kg KG für männliche Patienten und einen Median von 5,89 ml/kg KG bei einem IQR von 3,17 bis 8,71 ml/kg KG für weibliche Patienten.

Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($U = 2584$, $Z = -0,162$, $p = 0,871$).

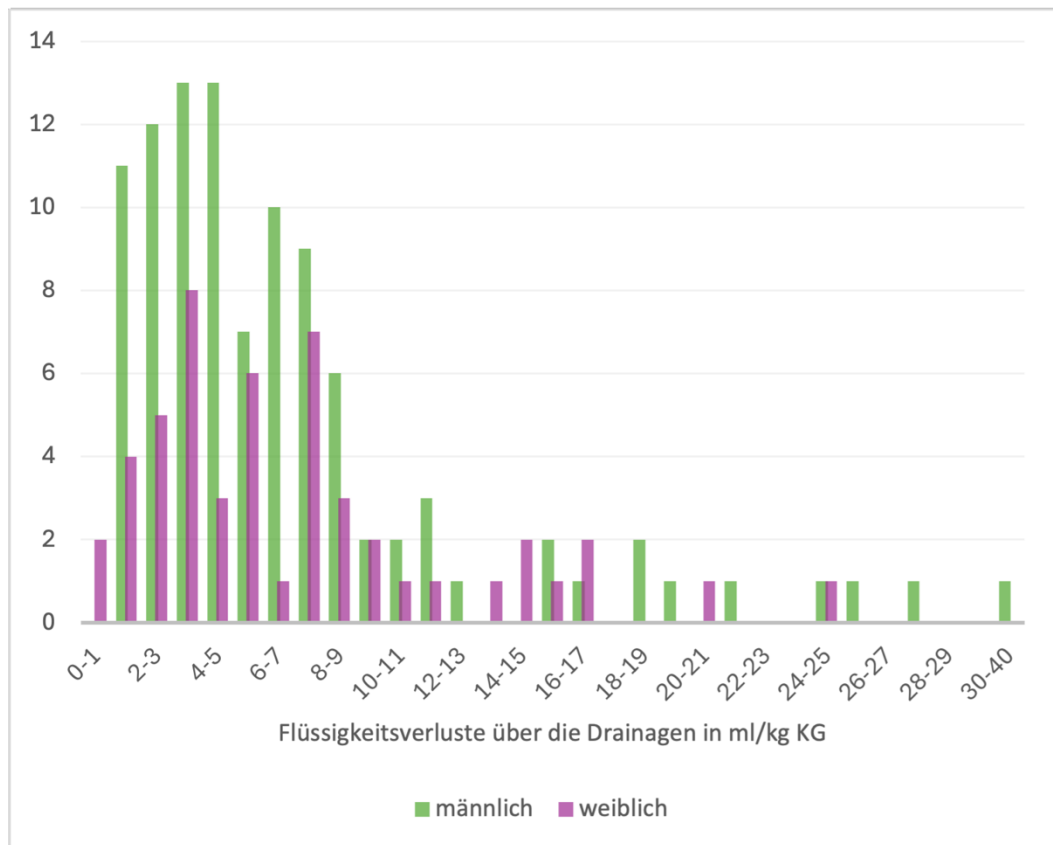


Abbildung 31 – Verteilung des Drainagenverlustes aufgeteilt nach dem Geschlecht

Der Median für volljährige Patienten ist 5 ml/kg KG bei einem IQR von 2,99 - 7,49 ml/kg KG und für Minderjährige 7,63 ml/kg KG bei einem IQR von 4,17 - 11,5 ml/kg KG.

Nach Mann-Whitney-U haben minderjährige Patienten gegenüber Volljährigen einen signifikant höheren Drainageverlust ($U = 1789,5$, $Z = -2,336$, $p = 0,019$).

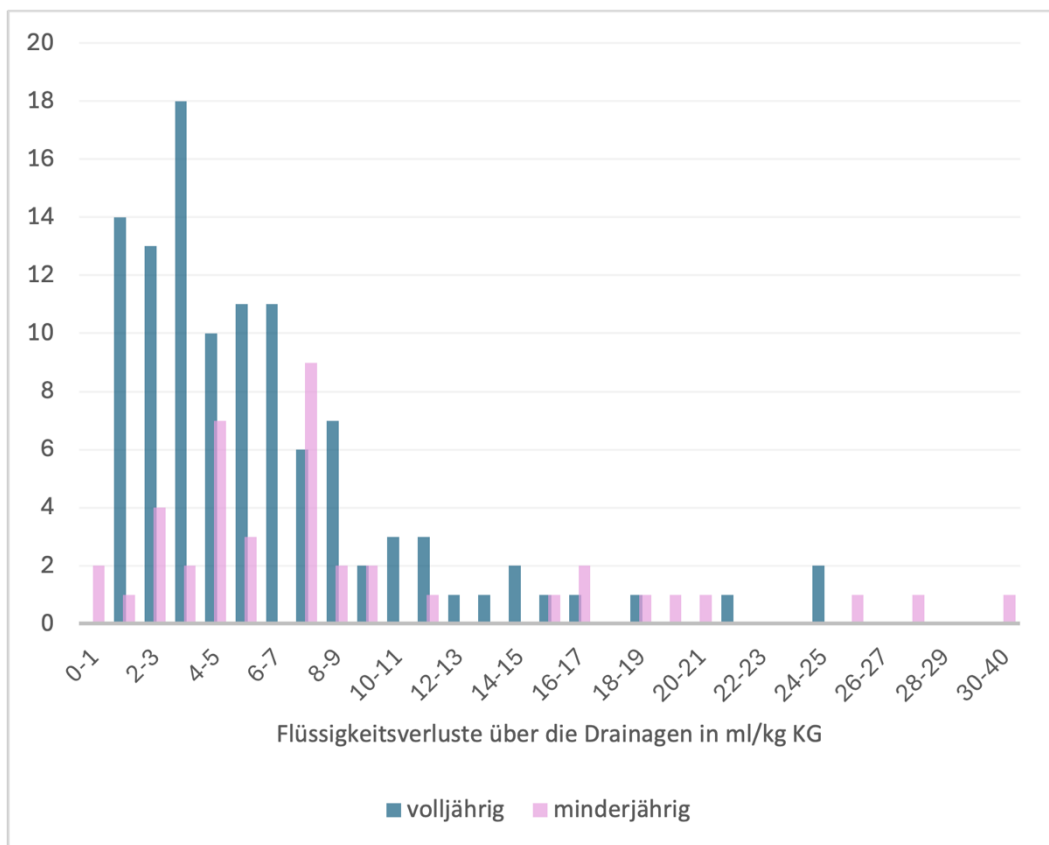


Abbildung 32 – Verteilung des Drainagenverlustes aufgeteilt nach dem Alter

Werden die Messungen danach aufgeteilt, ob in der TEG® 6s-Messung eine Restheparinwirkung festgestellt wurde, erhält man für die Gruppe mit einem CK/CKH-Quotienten kleiner oder gleich 1 einen Median von 4,7 ml/kg KG bei einem IQR von 2,77 - 8,08 ml/kg KG.

Der Mann-Whitney-U-Test ergibt keinen signifikanten Unterschied ($U = 2278,5$, $Z = -1,612$, $p = 0,107$).

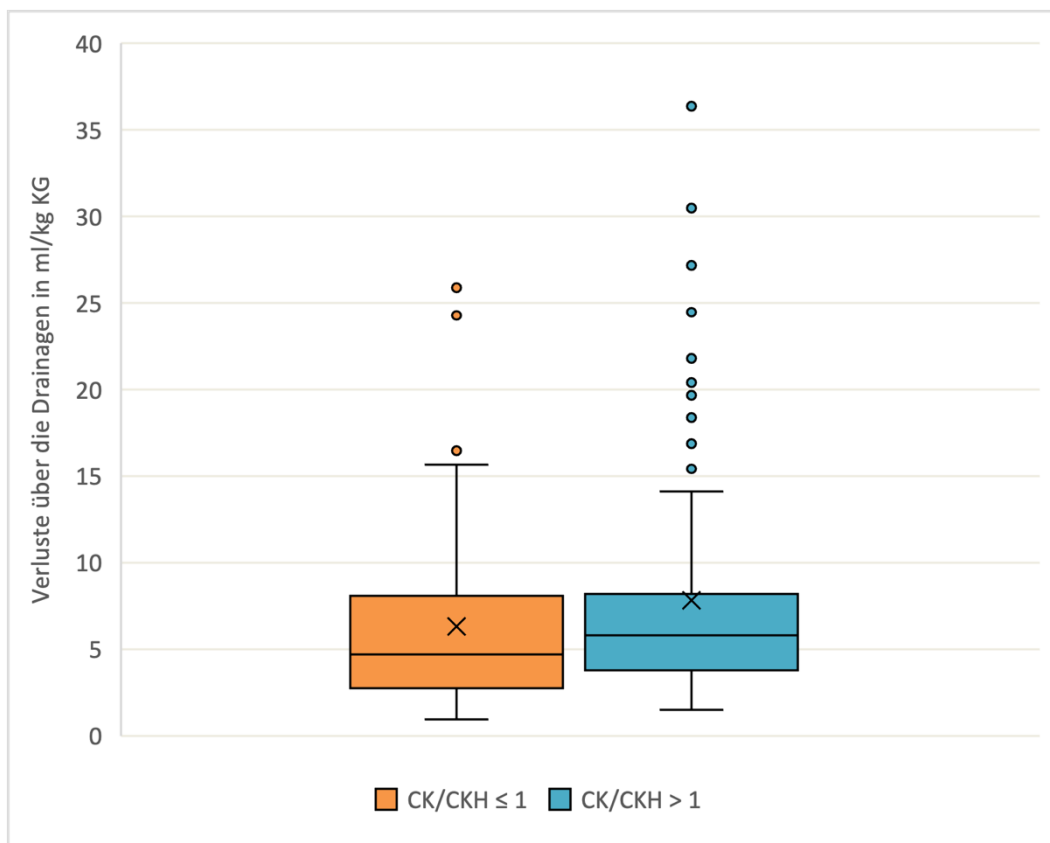


Abbildung 33 – Verteilung der postoperativen Flüssigkeitsverluste über die Drainagen, aufgeteilt nach den Ergebnissen der TEG® 6s-Messung

Teilt man die Messungen wiederum nach der Anti Xa-Aktivität auf erhält man einen Median von 5,25 ml/kg KG mit einem IQR von 3,21 – 7,94 ml/kg KG bei einer Anti Xa-Aktivität von kleiner oder gleich 0,1 und einen Median von 5,97 ml/kg KG mit einem IQR von 3,11 - 9,37 ml/kg KG bei einer Aktivität größer als 0,1.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test kann auch hier kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($U = 2369,5$, $Z = -0,799$, $p = 0,424$).

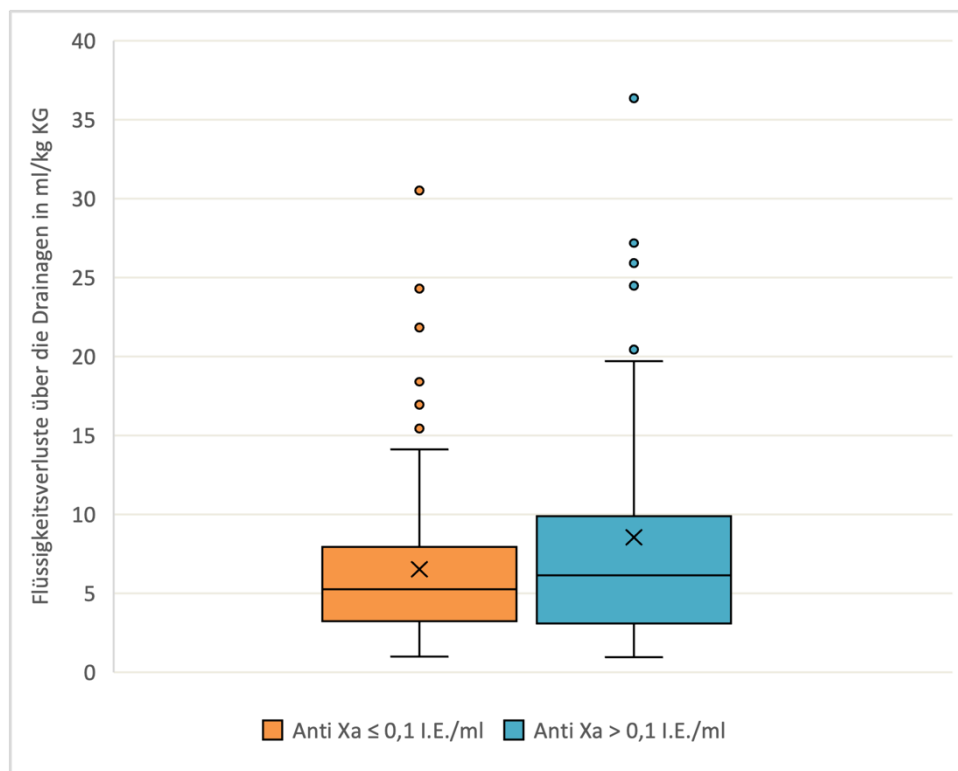


Abbildung 34 – Verteilung der postoperativen Flüssigkeitsverluste über die Drainagen, aufgeteilt nach der Anti Xa-Aktivität

4. Diskussion

Herzoperationen - speziell auch die, die mit einem CPB durchgeführt werden - gehen mit gewissen Risiken einher. Neben Minderperfusion, Embolisierungen, Entzündungsreaktionen und Endorganstörungen zählen vor allem auch Koagulopathien und damit einhergehende schwere Blutungen dazu [14]. 10-20% der Patienten sind von relevanten Blutungen betroffen und bei 5% wird eine erneute chirurgische Intervention notwendig [14, 57], was wiederum zu erhöhten Raten von Mortalität, Morbidität und Infektionen führt [57-59]. In etwa der Hälfte dieser Fälle wird eine chirurgische Ursache für die Blutungen gefunden [57], was aber auch bedeutet, dass in der anderen Hälfte der Fälle andere Faktoren ursächlich sind und somit behandelt werden müssen. Zu postoperativen Gerinnungsstörungen können das Trauma der Operation an sich, eine perioperative Hypothermie, der Kontakt mit körperfremden Oberflächen wie die Schläuche der HLM und natürlich auch die hohen Dosen an Heparin beitragen [57]. Heparin ist zwar nötig, damit während der Operation keine Thromben entstehen, die für den Patienten durch Verstopfen von Blutgefäßen oder von Schläuchen der HLM gefährlich werden können, jedoch ist es genau so wichtig, die Heparinwirkung nach Beenden des CPB wieder aufzuheben, um die erwähnten Blutungskomplikationen auf ein Minimum zu beschränken.

Die Antikoagulation während und nach dem CPB wird regelhaft durch die Messung der ACT überwacht. Allerdings gibt es begründete Zweifel daran, ob dieses Verfahren ausreichend genug ist, um eine Restwirkung des Heparins festzustellen [28, 39].

Aus diesem Grund werden nun mit steigender Tendenz die Ergebnisse von anderen Point-of-Care (PoC) Verfahren zu Rate gezogen, wenn es darum geht, eine unzureichende Aufhebung der Heparinwirkung nachzuweisen. Bekannt ist durch diverse Studien, dass die Verwendung von PoC Verfahren während einer Operation im Saal sowohl Gerinnungsfaktoren und die Transfusionsrate senken als auch das Auftreten von Komplikationen durch Blutungen reduzieren kann [60-63].

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit das TEG® 6s geeignet ist, eine Restheparinwirkung zu detektieren. Dafür wurden 154 herzchirurgische Patienten eingeschlossen, wobei in bis zu 68 % der Fälle eine Restheparinwirkung festgestellt

wurde. Verschiedene Messmethoden (ACT, aPTT, Anti-Xa, TEG® 6s) zeigten teils schwache Korrelationen, aber keinen signifikanten Zusammenhang.

4.1 Restheparinwirkung

Um eine Restheparinisierung mit Hilfe des TEG® 6s nachzuweisen, wurde der Quotient zwischen CK-R und CKH-R gebildet. Dabei war der R-Wert der CK im Vergleich zur CKH-R in 58% der Fälle verlängert (der Quotient also > 1) und zeigte somit eine Restheparinwirkung an. In der vorliegenden Studie war also nur die ACT-Messung, welche lediglich in 16% der Fälle eine ungenügende Antagonisierung des Heparins anzeigte (vgl. Kapitel 3.3.1.1), weniger sensitiv.

Die Feststellung, dass die Thromboelastographie eine höhere Sensitivität bezüglich der Restheparinwirkung aufweist als die ACT-Messung wird auch von anderen Studien gestützt.

Tuman et al. untersuchten 51 Fälle von Patienten, die während einer Herz-OP einen CPB erhielten und bestimmten im Anschluss die ACT und führten eine Thromboelastographie durch. In 21 von 39 Fällen zeigte diese eine Restheparinisierung an, obwohl die ACT $< 140s$ war. So konnten sie zeigen, dass die Thromboelastographie sensitiver ist als die Bestimmung der ACT [56].

Galeone et al. kamen in ihrer Studie sogar zu dem Schluss, dass die ACT eine Restheparinwirkung gar nicht nachweisen kann, eine Thromboelastographie allerdings schon. Dafür erfassten sie bei 41 kardiochirurgischen Patienten sowohl ACT und Parameter der Thromboelastographie als auch die Heparinkonzentration im Blutplasma [28].

Mit den hier vorliegenden Daten konnte mit TEG® 6s im direkten Vergleich mit der aPTT in 45 Fällen keine unzureichende Heparin-Antagonisierung festgestellt werden, während mit der aPTT-Messung noch eine Restwirkung vorhanden war – vorausgesetzt, die verlängerte aPTT hat keine andere Ursache wie z.B. Mangel an Gerinnungsfaktoren.

Umgekehrt konnte mit dem TEG® 6s in 33 Fällen eine Restwirkung festgestellt werden, die mit der aPTT-Messung nicht erfasst wurde.

Peterson et al. führten eine Studie mit 44 neonatologischen Patienten, bei denen eine kardiochirurgische Operation mit CPB durchgeführt wurde, durch. Blutproben wurden vor und nach der Operation gewonnen und unter anderem wurde jeweils die aPTT und die Anti Xa Aktivität bestimmt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die aPTT-Messungen nur sehr schwach mit den Messungen der Anti Xa Aktivität korrelieren [64].

Dies bestätigten Magunia et al. in einer ähnlichen Studie [48]. Auch sie verglichen die Gerinnungsparameter von 40 Kindern, bei denen eine kongenitale Herzoperation durchgeführt wurde. Die Bestimmung der Parameter erfolgte nach Abgang von der HLM. In einer Studie von Taneja et al. mit 30 erwachsenen Patienten nach CPB wurden 2, 4 und 6 Stunden nach der Operation bzw. nach Aufnahme auf der Intensivstation Blut entnommen und ebenfalls die aPTT mit der Anti Xa Aktivität verglichen. Auch sie konnten nur einen schwachen Zusammenhang zeigen [65].

In einer Untersuchung von 17 gefäßchirurgischen und 29 herzchirurgischen Patienten konnten Murray et al. zeigen, dass zumindest im Vergleich mit der ACT sowohl die Messung der aPTT als auch die Bestimmung von Gerinnungsparametern mittels Thromboelastographie jeweils sensitiver in Bezug auf eine Restheparinwirkung sind [39].

In der vorliegenden Arbeit zeigte das TEG® 6s im Vergleich mit der Anti Xa Aktivität in 38 Fällen die Wirkung von unzureichend antagonisiertem Heparin fälschlicherweise nicht an. Dafür konnte mit dem TEG® 6s in 25 Fällen eine Restwirkung festgestellt werden, jedoch nicht mit der Anti Xa Aktivität.

Buckley et al. untersuchten die Korrelation von Anti Xa Aktivität und den R-Werten des TEG® 5000 bei kritisch kranken COVID-Patienten und fanden eine hohe Diskordanz der R-Werte bei therapeutischen Ergebnissen der Anti Xa Aktivität [66].

Coppell et al. konnten zeigen, dass die Thromboelastographie bei sehr niedrigen Heparinkonzentrationen eine höhere Sensitivität aufweist als die Anti Xa Aktivität [67].

Schon früh konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Thromboelastographie mit den Heparinkonzentrationen korreliert und zur Therapiesteuerung mit UFH und/oder niedermolekularem Heparin eingesetzt werden kann [67, 68].

In den vorgenannten Studien kamen ältere TEG®-Systeme zum Einsatz. Jedoch ist die Übereinstimmung der Geräte in nahezu allen Parametern sehr gut [69-71].

In einer Studie untersuchten Demailly et al. 27 Blutproben von 16 kardiochirurgischen Patienten und konnten feststellen, dass das TEG® 6s in 80% der Fälle eine Anti Xa Aktivität $>0,1$ und somit eine Restheparinisierung erkennt [72].

Die Ergebnisse bleiben somit heterogen. Eine abschließende Aussage darüber, ob das TEG® 6s geeignet ist, eine Restheparinisierung zu erkennen, lassen auch die vorliegenden Daten nicht zu.

4.2 Einfluss der Vormedikation auf die Analyse

Um eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse des TEG® 6s durch eine gerinnungshemmende bzw. gerinnungsmodulierende Vormedikation zu untersuchen, wurde erhoben, welche Patienten TAH und/oder DOAK bzw. Vitamin-K-Antagonisten eingenommen hatten und die Ergebnisse miteinander verglichen. Laut den vorliegenden Daten gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen. Entweder kann also angenommen werden, dass es bezüglich der Detektion von Restheparin keinen Unterschied macht, ob die Patienten vorher TAH und/oder orale Antikoagulation als Medikation hatten oder aber die Wirkspiegel der Dauermedikation waren zu gering, um detektierbare Veränderungen hervorzurufen. Zu dieser Fragestellung gibt es bisher keine Studie.

Es konnte allerdings von Artang et al. gezeigt werden, dass die Ergebnisse des TEG® 5000 unter Einsatz der geeigneten Aktivatoren Ecarin (Gift der Schlange *Echis carinatus*) und humaner Faktor Xa und die Ergebnisse des TEG® 6s mit den DOAK-Konzentrationen im Blut korrelieren und das System somit geeignet wäre, die Therapie zu überwachen [73, 74].

Sahli et al. kamen bei einer systematischen Überprüfung der Studienlage allerdings zu dem Schluss, dass die PoC-Systeme im Vergleich zur Messung der Anti Xa Aktivität für die Überwachung der DOAK-Therapie nicht sensitiv genug sind [75].

Dass die Vormedikation keinen Einfluss auf die Analyse hat, würde zu einer guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse führen und wäre ein durchaus vorteilhaftes Ergebnis.

4.3 Postoperativer Blutverlust

Um den postoperativen Blutverlust abschätzen zu können, wurde der gesamte Flüssigkeitsverlust über die Drainagen um 6 Uhr morgens am ersten Tag postoperativ erfasst. Diese Flüssigkeit enthält neben Blut allerdings auch Spülflüssigkeit und seröse Sekrete, so dass die erfassten Volumina nur ein indirekter Marker für den Blutverlust sind. Des Weiteren werden zwar die Volumina zum selben Zeitpunkt dokumentiert, der Zeitpunkt der Anlage der Drainage variiert allerdings sehr stark und somit auch die Zeitspannen, über die die Flüssigkeitsverluste stattgefunden haben.

Der Flüssigkeitsverlust könnte auf einen stündlichen Wert umgerechnet werden, dabei würde die abnehmende Heparinwirkung, welche zum Teil mehrere Stunden nach der letzten Gabe kaum noch vorhanden sein dürfte, jedoch nicht genug berücksichtigt.

Den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach zu urteilen, gibt es keinen signifikanten Unterschied des postoperativen Blutverlustes zwischen Männern und Frauen.

Dieses Resultat widerspricht der Review von Lopes et al., in welcher 17 Studien auf potentielle Risikofaktoren für postoperative Blutungen nach herzchirurgischen Eingriffen untersucht wurden und u.a. das männliche Geschlecht als einer von ihnen herausgearbeitet werden konnte [76]. Auch Lawrence et al. fanden bei der Analyse von 9 Studien im Rahmen eines Übersichtsartikels heraus, dass das weibliche Geschlecht zu einem geringeren Risiko führt, nach einer chirurgischen Versorgung einer Typ-A-Dissektion aufgrund einer Nachblutung noch einmal operiert werden zu müssen [77]. Diese Resultate würden die Schlussfolgerung, dass das weibliche Geschlecht mit einer verstärkten Gerinnungsaktivität assoziiert wird, von Roeloffzen et al. [78] stützen. Diese Arbeit kann dies allerdings nicht bestätigen.

Minderjährige Patienten haben laut den vorliegenden Ergebnissen einen höheren postoperativen Blutverlust als Erwachsene.

Williams et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass der postoperative Blutverlust in der kongenitalen Herzchirurgie mit zunehmendem Alter abnimmt. Allerdings untersuchten sie nur minderjährige Patienten zwischen 0 und 18 Jahren [79]. Ebenso wie Savan et al., die zeigen konnten, dass ein niedriges Körpergewicht zu einem höheren Risiko der postoperativen Blutung führt [80].

Neben dem männlichen Geschlecht identifizierten Lopes et al. auch einen niedrigeren *Body Mass Index* und einen präoperativ höheren Hämoglobinwert als positiven Prädiktor für postoperative Blutungen [76].

Diese Ergebnisse würden wiederum zu der gerinnungsfördernden Tendenz passen, die Roeloffzen et al. auch bei höherem Alter und niedrig-normalen Hämatokritwerten gefunden haben [78].

Kinder haben generell ein niedrigeres Körpergewicht und in den meisten Altersspannen einen höheren Referenzwert für das Hämoglobin als Erwachsene. Ob diese Variablen nun der Grund für diesen Unterschied sind, wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Mit den vorliegenden Daten wurde untersucht, ob eine vorhandene Restheparinisierung mit dem postoperativen Blutverlust korreliert. Zwischen der Gruppe der Patienten mit vorhandenem Restheparineffekt und der ohne wurde allerdings kein signifikanter Unterschied gefunden.

Martin et al. untersuchten 42 Patienten nach einer Herzoperation und kamen zu dem Schluss, dass sich der Blutverlust von Patienten mit einer Restheparinwirkung nicht sonderlich von dem unterscheidet, den Patienten ohne Restheparinisierung erleiden [81]. Auch Galeone et al. konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Heparinkonzentration bzw. den Parametern der Thromboelastographie und Blutungen nach Operationen mit CPB herstellen [28]. In einem Übersichtsartikel von 21 Studien durch Rijpkema et al. fanden auch diese einen eher vernachlässigbaren Effekt einer

Restheparinwirkung auf den postoperativen Blutverlust [82]. Zu dieser Studienlage passen also auch die Ergebnisse dieser Arbeit.

4.4 Mögliche Fehlerquellen und Limitationen

Diese Arbeit erhebt nicht den Anspruch, frei von möglichen Fehlern oder Unvollständigkeiten zu sein.

Mögliche Fehlerquellen können schon bei der Blutentnahme, bei der Probenverarbeitung und bei Bedienung der Testgeräte entstehen.

Die Verarbeitung der Proben für die PoC-Analysen funktioniert nahezu vollautomatisch. Für die ACT-Messung muss nur die Spritze in das Gerät eingelegt werden und dieses pipettiert dann die entsprechenden Volumina in die Kartusche, die schon mit dem Reagenz seitens des Herstellers befüllt wurde. Im Gegensatz zum Vorgängermodell muss beim TEG® 6s nur Blut in die Öffnung der Testkassette pipettiert werden, die Verteilung der Probe auf die Testkanäle übernimmt das Gerät. Dadurch werden Fehler durch den Bediener auf ein Minimum reduziert.

Da die Kartuschen schon im Herstellungsprozess mit Reagenzien bestückt werden, kann eine inkorrekte Lagerung der Kartuschen sowie Überschreiten des Haltbarkeitsdatums die Funktionalität der Reagenzien und somit der Kartuschen möglicherweise beeinträchtigen.

So ist zu beachten, dass die Lagerungsbedingungen und Haltbarkeitsdaten, die auf jeder Box einer Kartusche für das HMS plus aufgedruckt sind, eingehalten werden [83].

Die Testkassetten für das TEG® 6s können während des Transportes für sieben Tage bei Temperaturen von 22 bis 35°C aufbewahrt werden, in der Klinik sind sie bei Lagerung zwischen 2 und 8°C 24 Monate haltbar und eine schon mit der Probe befüllte Kartusche ist für 2 Stunden bei Raumtemperatur stabil [84].

Auch Veränderungen am Gerät selbst bzw. an den Messsensoren können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Darum wird gemäß der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ einmal wöchentlich eine Kontrollmessung durchgeführt [85].

Des Weiteren kann auch die Umgebung des Gerätes eine Rolle spielen. So wurde schon gezeigt, dass eine Bewegung des Gerätes während der Analyse die Messergebnisse beeinflusst [86]. Eine spätere Studie fand heraus, dass diese Probleme durch Hardware- und Software-Updates behoben werden konnten [87]. Diese Fehlerquelle kann so oder so hier ausgeschlossen werden, da das Gerät am UKT im OP-Bereich auf einem festen Untergrund platziert wurde und sich auch jederzeit dort befunden hat. Auch Temperaturschwankungen scheinen keinen Einfluss auf die Analyse zu haben [87].

Weiterhin weist die in dieser Arbeit untersuchte Studienpopulation teilweise viele Komorbiditäten auf und nimmt dementsprechend viele Medikamente ein – darunter auch einige, die die Gerinnung beeinflussen. Auch wenn die Ergebnisse dieser Arbeit eine Beeinflussung durch TAH und DOAK bzw. Vitamin-K-Antagonisten zumindest bezüglich der Restheparinwirkung weitestgehend ausschließen konnten, ist doch bekannt, dass DOAK die erhobenen Gerinnungsparameter beeinflussen [88] und dass die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin auch durch TEG-Analysen erkannt werden kann [89]. Als Fehlerquelle ist die gerinnungshemmende Vormedikation also nicht sicher auszuschließen. Es konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass Kolloid-Infusionen die Messergebnisse der Thromboelastographie beeinflussen [90, 91]. In der untersuchten Gruppe erhielten sechs Patienten intraoperativ Gelatine, was Auswirkungen auf die Messergebnisse gehabt haben kann. Näher untersucht wurde dieser Einfluss hier nicht.

Eine verlängerte aPTT kann an einer Restheparinisierung liegen, die Ergebnisse zeigen allerdings weiterhin eine gewisse Variabilität und es liegt im Bereich des Möglichen, dass eine ungenügende Protamindosis oder ein Mangel an Gerinnungsfaktoren ursächlich dafür ist. Das Blut kommt während des CPB in Kontakt mit Fremdmaterialien wie den Schläuchen und dem Oxygenator und trotz Antikoagulation kommt es zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade [92]. Der Verbrauch vor allem der Faktoren IX und VIII während des CPB fehlen danach, um die Endstrecke der Gerinnung einzuleiten (vgl. Kapitel 1.1). Der Kontakt mit den körperfremden Oberflächen führt auch zur Freisetzung

von endogenen Glykosaminoglykanen wie Dermatansulfat, Heparansulfat und Chondroitinsulfat aus dem Gefäßendothel und den Mastzellen [93, 94]. Diese haben einen heparinähnlichen Einfluss auf Gerinnungstests [95] und können somit auch Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit gehabt haben.

Weiterhin gibt es in dieser Arbeit einige Limitationen, die berücksichtigt werden müssen. Die Analyse erfolgte retrospektiv. Dem retrospektiven Charakter geschuldet ist zum Beispiel das Fehlen einiger Werte - besonders Messungen der ACT, die in der klinischen Dokumentation nicht immer durchgängig vorhanden war. Diese konnten dann aber auch nicht berücksichtigt werden. Ob die Blutentnahmen für ACT-Messung auch wirklich zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wurden wie die für die TEG® 6s Analyse und die Messung der Anti Xa Aktivität, konnte nicht mit Sicherheit nachvollzogen werden. Zudem konnten die TEG® 6s Analyse und die Standardlabortests nicht zum selben Zeitpunkt gestartet werden, da die Proben zum Zentrallabor eine gewisse Transportzeit benötigten. Es ist davon auszugehen, dass von der Blutabnahme bis zum Beginn der Analyse im Zentrallabor, 10-15min vergehen.

Die für diese Studie ausgewählte Patientengruppe ist sehr heterogen. Zum einen wurden sowohl Erwachsene als auch Kinder inkludiert. Diese unterscheiden sich mit Hinblick auf die Komorbiditäten und Vormedikationen sehr. Trotz der Begrenzung auf die Kardiochirurgie ist die Variationsbreite der durchgeführten Eingriffe nicht zu unterschätzen. Stark unterschiedliche Operations- und CPB-dauern und auch Einbeziehung von Fällen, die ohne Einsatz der HLM durchgeführt wurden, führen dazu, dass nicht alle Patienten den gleichen Bedingungen ausgesetzt waren. Auch wurden Patienten inkludiert, die notfallmäßig versorgt wurden, was die Anamnese vor allem bezüglich der Vormedikation (wie zum Beispiel auch Gabe von Heparin und ASS durch den Notarzt) erschwerte. So bestanden viele unterschiedliche Ausgangssituationen für die Patienten und ihre Gerinnungssysteme.

4.5 Ausblick zu den POC-Verfahren

4.5.1 Nachteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s

Zum einen ist das Verfahren relativ kostenintensiv. Nicht nur muss das Gerät an sich angeschafft werden, sondern es kommen auch noch Fixkosten für die wöchentliche Messung zur Qualitätssicherung und für die Lizenz der TEG Manager® Software hinzu. Zum anderen existiert noch kein Therapiealgorithmus besonders für die Frage nach der Restheparinisierung [96].

4.5.2 Vorteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s

Allgemein für PoC-Verfahren spricht vor allem das zeitnahe Erhalten der Ergebnisse. Gerade in kritischen Blutungssituationen kann solch eine Zeitersparnis sehr wichtig sein. Speziell das TEG® 6s gibt mehrere Parameter heraus. Daraus folgt eine zielgerichtete Therapie und keine blinde Substitution, welche in der Zusammenschau mit dem sparsameren Einsatz von Gerinnungsprodukten und dem Vorteil für den Patienten die Mehrkosten rechtfertigen würde oder sogar wirtschaftlicher ist.

Außerdem zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Einnahme von TAH die Ergebnisse der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s nicht zu beeinflussen scheint. TAH werden häufig verschrieben – gerade bei kardiochirurgischen Patienten.

4.5.3 Ausblick

Auf Grund der Benutzerfreundlichkeit und vor allem der Schnelligkeit sollten PoC-Verfahren stärker etabliert werden. Bezüglich der Restheparinisierung kann allerdings keine klare Empfehlung zum Einsatz des TEG® 6s gegeben werden. Dafür sollten zusätzlich zu den bereits durchgeführten retrospektive Datenanalysen auch prospektive Studien mit einer homogenen Studienpopulation durchgeführt werden.

Ein Ansatz könnte auch sein, in einer zukünftigen Studie die Ergebnisse des TEG® 6s mit den direkt gemessenen Heparin-Konzentrationen mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (*high performance liquid chromatography*, HPLC) zu vergleichen.

5. Zusammenfassung

Postoperative Blutungen gehören in der Herz- und Kinderherzchirurgie zu den häufigsten Komplikationen. Viele Faktoren begünstigen diese – unter anderem intra- und postoperative Hypothermie, chirurgische Verletzungen oder der Kontakt des Blutes mit körperfremden Oberflächen. Ein großer Faktor ist aber auch die Gerinnungshemmung mittels Heparin. Die ausreichende Antagonisierung muss sichergestellt und überwacht werden.

Dafür stehen in der Klinik mehrere Verfahren zu Verfügung. Einige davon wie z.B. die Bestimmung der Anti Xa-Aktivität benötigen eine gewisse Zeit, während PoC-Tests ihre Ergebnisse innerhalb weniger Minuten bereitstellen können.

Diese Arbeit setzt sich mit der Frage auseinander, inwieweit das PoC-Gerät TEG® 6s dafür geeignet ist, eine Restheparinwirkung zu detektieren. Dafür wurden insgesamt 154 Messungen mit dem TEG® 6s retrospektiv analysiert und mit anderen etablierten Messverfahren zur Bestimmung der Heparin-Wirkung verglichen (Anti Xa-Aktivität, aPTT und ACT). Darüber hinaus wurden die Vormedikation mit Medikamenten, die die Hämostase beeinflussen, und die postoperativen Flüssigkeitsverluste über die Drainagen als Marker für postoperative Blutungen festgehalten.

Die mit dem TEG® 6s bestimmten Parameter zeigten sich in der untersuchten Population unbeeinflusst von gerinnungshemmenden Medikamenten.

Allerdings zeigten diversen Messmethoden teils nur schwache Korrelationen und keinen signifikanten Zusammenhang. Diese Studie lässt also keine Aussage darüber zu, ob und inwieweit das TEG® 6s für das Feststellen einer Restheparinwirkung eingesetzt werden kann.

Des Weiteren lässt sich anhand dieser Daten keine Vorhersage darüber treffen, ob eine unzureichende Antagonisierung des Heparins zu einem erhöhten Risiko der postoperativen Blutung führt.

Die Thromboelastographie ist auf Grund der schnellen Bereitstellung der Ergebnisse ein vielversprechendes Verfahren. Es sind jedoch weitere systematische Studien erforderlich, um den generellen Einsatz der Technik zur Detektion von Restheparin zu überprüfen.

6. Literaturverzeichnis

1. Herzbericht 2019.
2. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;**96**(2):478-85 doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015 [published Online First: 2013/05/16].
3. Stone GW, Clayton TC, Mehran R, et al. Impact of major bleeding and blood transfusions after cardiac surgery: analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial. *Am Heart J* 2012;**163**(3):522-9 doi: 10.1016/j.ahj.2011.11.016 [published Online First: 2012/03/20].
4. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost After Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation* 2007;**116**(22):2544-52 doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977.
5. REININGER AJ. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia* 2008;**14**(s5):11-26 doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01848.x>.
6. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *Biomed Res Int* 2016;**2016**:9060143 doi: 10.1155/2016/9060143 [published Online First: 20160615].
7. Hoth M, Wischmeyer E. Hämostase. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et al., eds. *Duale Reihe Physiologie*. 4., unveränderte Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG, 2021.
8. Jelkmann W. Allgemeine Eigenschaften des Blutes. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, eds. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019:285-305.
9. Walzog B, Fandrey J. Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG, 2019.
10. Herz-Lungen-Maschine: Aufbau und Funktion. In: Larsen R, ed. *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009:71-104.

11. Bein B, Tonner P. Extrakorporale Zirkulation (EKZ) – kardiopulmonaler Bypass (CPB). In: Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, eds. *Duale Reihe Anästhesie*. 4. Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG, 2011.
12. Busch C, Heck M, Fresenius M. Anästhesie in der Kardiochirurgie. In: Heck M, Fresenius M, Busch C, eds. *Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2023:645-65.
13. Chen RY, Chien S. Hemodynamic functions and blood viscosity in surface hypothermia. *Am J Physiol* 1978;**235**(2):H136-43 doi: 10.1152/ajpheart.1978.235.2.H136.
14. Bartoszko J, Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2021;**19**(3):617-32 doi: 10.1111/jth.15195 [published Online First: 20201217].
15. Koster A, Fischer T, Praus M, et al. Hemostatic Activation and Inflammatory Response during Cardiopulmonary Bypass: Impact of Heparin Management. *Anesthesiology* 2002;**97**(4):837-41 doi: 10.1097/0000542-200210000-00014.
16. Ranucci M, Baryshnikova E, Ciotti E, Ranucci M, Silvetti S. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2017;**31**(5):1588-94 doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.04.014>.
17. Schwartz BS. Heparin: what is it? How does it work? *Clin Cardiol* 1990;**13**(4 Suppl 6):Vi12-5.
18. Spannagl M, Harenberg J. Unfraktioniertes und niedermolekulares Heparin, Fondaparinux. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, et al., eds. *Duale Reihe Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG, 2018.
19. Offermanns S. Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2020:469-99.
20. Fachinformation Protaminsulfat LEO Pharma 1400 Heparin-Antidot I.E./ml. Secondary Fachinformation Protaminsulfat LEO Pharma 1400 Heparin-Antidot I.E./ml. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/009997/protaminsulfat-leo-pharma-1400-heparin-antidot-i-e-ml>.
21. Boer C, Meesters MI, Veerhoek D, Vonk ABA. Anticoagulant and side-effects of protamine in cardiac surgery: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 2018;**120**(5):914-27 doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.01.023>.

22. Rossmann P, Matoušovic K, Horáček V. Protamine-heparin aggregates. *Virchows Archiv B* 1982;**40**(1):81-98 doi: 10.1007/BF02932853.
23. Stone ME, Vespe MW. Heparin Rebound: An In-Depth Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2023;**37**(4):601-12 doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.12.019>.
24. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;**23**(5):410-15 doi: 10.1177/1076029616675970 [published Online First: 20161026].
25. Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;**37**(Suppl 2):241-47 doi: 10.1007/s12055-021-01176-3 [published Online First: 20210323].
26. Hoffmann RF, Horsten S, Mariani MA, de Vries AJ. Clinical monitoring of activated clotting time during cardiothoracic surgery: comparing the Hemochron(®) Response and Hemochron(®) Signature Elite. *Perfusion* 2023;**38**(2):285-91 doi: 10.1177/02676591211049316 [published Online First: 20211001].
27. Horton S, Augustin S. Activated Clotting Time (ACT). In: Monagle P, ed. *Haemostasis: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 2013:155-67.
28. Galeone A, Rotunno C, Guida P, et al. Monitoring Incomplete Heparin Reversal and Heparin Rebound After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;**27**(5):853-58 doi: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.10.020>.
29. Ignjatovic V. Activated Partial Thromboplastin Time. In: Monagle P, ed. *Haemostasis: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 2013:111-20.
30. Vandiver JW, Vondracek TG. Antifactor Xa levels versus activated partial thromboplastin time for monitoring unfractionated heparin. *Pharmacotherapy* 2012;**32**(6):546-58 doi: 10.1002/j.1875-9114.2011.01049.x [published Online First: 20120424].
31. Newall F. Anti-factor Xa (Anti-Xa) Assay. In: Monagle P, ed. *Haemostasis: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press, 2013:265-72.
32. Laffan MA, Manning RA. 20 - Laboratory Control of Anticoagulant, Thrombolytic and Antiplatelet Therapy. In: Bain BJ, Bates I, Laffan MA, eds. *Dacie and Lewis Practical Haematology (Twelfth Edition)*: Elsevier, 2017:425-38.

33. Beschreibung eines Ringversuchs. Secondary Beschreibung eines Ringversuchs.
<https://www.compalab.org/de/seiten/was-ist-ein-ringversuch/beschreibung-eines-ringversuchs.html>.
34. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2023.
35. Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care—A Review of Established and Emerging Technologies. *Diagnostics* 2020;**10**(2):118.
36. Corporation H. Introducing TEG6s - White Paper, 2015.
37. Dias JD, Haney EI, Mathew BA, Lopez-Espina CG, Orr AW, Popovsky MA. New-Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation of Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables. *Arch Pathol Lab Med* 2017;**141**(4):569-77 doi: 10.5858/arpa.2016-0088-OA [published Online First: 20170228].
38. Hutt ED, Kingdon HS. Use of heparinase to eliminate heparin inhibition in routine coagulation assays. *J Lab Clin Med* 1972;**79**(6):1027-34.
39. Murray DJ, Brosnahan WJ, Pennell B, Kapalski D, Weiler JM, Olson J. Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;**11**(1):24-8 doi: 10.1016/s1053-0770(97)90247-0.
40. Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift* 1948;**26**(37):577-83 doi: 10.1007/BF01697545.
41. Von Kaulla KN, Kaye H, von Kaulla E, Marchioro TL, Starzl TE. Changes in blood coagulation. *Arch Surg* 1966;**92**(1):71-9 doi: 10.1001/archsurg.1966.01320190073016.
42. Howland WS, Castro EB, Fortner JB, Gould P. Hypercoagulability: Thrombelastographic Monitoring During Extensive Hepatic Surgery. *Archives of Surgery* 1974;**108**(4):605-08 doi: 10.1001/archsurg.1974.01350280205034.
43. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985;**64**(9):888-96.

44. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987;**3**(1):25-30 doi: 10.1007/bf00770880.
45. Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth* 1992;**69**(3):307-13 doi: 10.1093/bja/69.3.307.
46. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;**9**(2):168-73 doi: 10.1016/s1053-0770(05)80189-2.
47. Moynihan K, Johnson K, Straney L, et al. Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support. *Perfusion* 2017;**32**(8):675-85 doi: 10.1177/0267659117720494 [published Online First: 20170711].
48. Magunia H, Schenk S, Schlensak C, et al. Detection of early incomplete heparin reversal following congenital cardiac surgery: A single-center retrospective observational study. *Thromb Res* 2019;**182**:33-38 doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.008 [published Online First: 20190818].
49. Dias JD, Lopez-Espina CG, Panigada M, Dalton HJ, Hartmann J, Achneck HE. Cartridge-Based Thromboelastography Can Be Used to Monitor and Quantify the Activity of Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins. *TH Open* 2019;**3**(3):e295-e305 doi: 10.1055/s-0039-1696658 [published Online First: 20190912].
50. Medtronic HMS Plus Bedienungsanleitung. Secondary Medtronic HMS Plus Bedienungsanleitung. <https://www.bitmedical.com/wp-content/uploads/2020/09/HMSplus-Bedienungsanleitung-Deutsch-2012.pdf>.
51. Lehmann PDnR. Persönliche Mitteilung vom stellvertretenden Institutsleiter des Zentrallabors am UKT.
52. Dade® Actin® FSL Reagenz zur Bestimmung der APTT. Secondary Dade® Actin® FSL Reagenz zur Bestimmung der APTT [PDF] 2016. <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=851054>.
53. Innovance Heparin aFXa. Secondary Innovance Heparin aFXa 2017. <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=851351>.
54. Corporation H. Global Hemostasis-Assay - Broschüre, 2015.
55. Corporation H. Hämostase-Analysesystem, 2015.

56. Tuman KJ, McCarthy RJ, Djuric M, Rizzo V, Ivankovich AD. Evaluation of coagulation during cardiopulmonary bypass with a heparinase-modified thromboelastographic assay. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994;**8**(2):144-9 doi: 10.1016/1053-0770(94)90052-3.
57. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004;**30**(10):1873-81 doi: 10.1007/s00134-004-2388-0 [published Online First: 20040724].
58. Ali JM, Wallwork K, Moorjani N. Do patients who require re-exploration for bleeding have inferior outcomes following cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2019;**28**(4):613-18 doi: 10.1093/icvts/ivy285.
59. Fröjd V, Jeppsson A. Reexploration for Bleeding and Its Association With Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 2016;**102**(1):109-17 doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.006 [published Online First: 20160326].
60. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**2016**(8):Cd007871 doi: 10.1002/14651858.CD007871.pub3 [published Online First: 20160822].
61. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019;**72**(4):297-322 doi: 10.4097/kja.19169 [published Online First: 20190517].
62. Sharp G, Young CJ. Point-of-care viscoelastic assay devices (rotational thromboelastometry and thromboelastography): a primer for surgeons. *ANZ J Surg* 2019;**89**(4):291-95 doi: 10.1111/ans.14836 [published Online First: 20180925].
63. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, 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):519-31 doi: 10.1111/anae.13765 [published Online First: 20170104].
64. Peterson JA, Maroney SA, Zwifelhofer W, et al. Heparin-protamine balance after neonatal cardiopulmonary bypass surgery. *J Thromb Haemost* 2018;**16**(10):1973-83 doi: 10.1111/jth.14245 [published Online First: 20180816].
65. Taneja R, Marwaha G, Sinha P, et al. Elevated activated partial thromboplastin time does not correlate with heparin rebound following cardiac surgery. *Can J*

- Anaesth 2009;**56**(7):489-96 doi: 10.1007/s12630-009-9098-6 [published Online First: 20090502].
66. Buckley MS, Benanti GE, Gilbert B, Meckel J, Dzierba AL, MacLaren R. Correlation between heparin anti-Xa activity and thromboelastography in adult critically ill COVID-19 patients. *Pharmacotherapy* 2023;**43**(8):795-803 doi: 10.1002/phar.2829 [published Online First: 20230531].
 67. Coppel JA, Thalheimer U, Zambruni A, et al. 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):97-104 doi: 10.1097/01.mbc.0000203859.62739.25.
 68. Klein SM, Slaughter TF, Vail PT, et al. Thromboelastography as a perioperative measure of anticoagulation resulting from low molecular weight heparin: a comparison with anti-Xa concentrations. *Anesth Analg* 2000;**91**(5):1091-5 doi: 10.1097/00000539-200011000-00009.
 69. Chandel A, Desai M, King CS, et al. Agreement Between the TEG 6s and TEG 5000 Analyzers in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Asaio j* 2022;**68**(1):73-78 doi: 10.1097/mat.0000000000001398.
 70. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US, et al. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets* 2016;**27**(7):642-49 doi: 10.3109/09537104.2016.1153617 [published Online First: 20160411].
 71. Lloyd-Donald P, Churilov L, Zia F, et al. Assessment of agreement and interchangeability between the TEG5000 and TEG6S thromboelastography haemostasis analysers: a prospective validation study. *BMC Anesthesiol* 2019;**19**(1):45 doi: 10.1186/s12871-019-0717-7 [published Online First: 20190330].
 72. Demailly Z, Wurtz V, Barbay V, et al. Point-of-Care Viscoelastic Hemostatic Assays in Cardiac Surgery Patients: Comparison of Thromboelastography 6S, Thromboelastometry Sigma, and Quantra. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023;**37**(6):948-55 doi: 10.1053/j.jvca.2023.02.015 [published Online First: 20230222].
 73. Artang R, Anderson M, Nielsen JD. Fully automated thromboelastograph TEG 6s to measure anticoagulant effects of direct oral anticoagulants in healthy male volunteers. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;**3**(3):391-96 doi: 10.1002/rth2.12206 [published Online First: 20190512].

74. Artang R, Brod C, Nielsen JD. Application of Activators Ecarin and Factor Xa in Thrombelastography for Measurement of Anticoagulant Effect of Direct Oral Anticoagulants Using TEG 5000. *Semin Thromb Hemost* 2022;**48**(7):808-13 doi: 10.1055/s-0042-1756699 [published Online First: 20220929].
75. Sahli SD, Castellucci C, Roche TR, Rössler J, Spahn DR, Kaserer A. The impact of direct oral anticoagulants on viscoelastic testing - A systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2022;**9**:991675 doi: 10.3389/fcvm.2022.991675 [published Online First: 20221107].
76. Lopes CT, Dos Santos TR, Brunori EH, Moorhead SA, Lopes Jde L, Barros AL. Excessive bleeding predictors after cardiac surgery in adults: integrative review. *J Clin Nurs* 2015;**24**(21-22):3046-62 doi: 10.1111/jocn.12936 [published Online First: 20150807].
77. Lawrence KW, Yin K, Connelly HL, et al. Sex-based outcomes in surgical repair of acute type A aortic dissection: A meta-analysis and meta-regression. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2024;**167**(1):76-85.e13 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.02.005>.
78. Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJ, Bosman L, de Wolf JT. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesth Analg* 2010;**110**(4):987-94 doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d31e91.
79. Williams GD, Bratton SL, Riley EC, Ramamoorthy C. Association between age and blood loss in children undergoing open heart operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998;**66**(3):870-75 doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(98\)00600-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(98)00600-6).
80. Savan V, Willems A, Faraoni D, Van der Linden P. Multivariate model for predicting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery: a preliminary study. *Br J Anaesth* 2014;**112**(4):708-14 doi: 10.1093/bja/aet463 [published Online First: 20140106].
81. Martin P, Horkay F, Gupta NK, Gebitekin C, Walker DR. Heparin rebound phenomenon– much ado about nothing? *J Blood Coagulation & Fibrinolysis* 1992;**3**(2):183-92.
82. Rijpkema M, Vlot EA, Stehouwer MC, Bruins P. Does heparin rebound lead to postoperative blood loss in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass? *Perfusion* 2024;**39**(8):1491-515 doi: 10.1177/02676591231199218 [published Online First: 20230921].

83. HMS Plus Product Brochure. Secondary HMS Plus Product Brochure.
https://asiapac.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/products/cardiovascular/blood-management-diagnostics/hms-plus/documents/hms_plus_prod_brochure.pdf.

84. 510(k) SUBSTANTIAL EQUIVALENCE DETERMINATION DECISION SUMMARY ASSAY AND INSTRUMENT COMBINATION. Secondary 510(k) SUBSTANTIAL EQUIVALENCE DETERMINATION DECISION SUMMARY ASSAY AND INSTRUMENT COMBINATION.
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K183160.pdf.

85. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Secondary Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen 2022.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Qualitaetssicherung/_Bek_BAEK_RiLi_QS_laboratoriumsmedizinischer_Untersuchungen.pdf.

86. Gill M. The TEG®6s on Shaky Ground? A Novel Assessment of the TEG®6s Performance under a Challenging Condition. J Extra Corpor Technol 2017;**49**(1):26-29.

87. Meledeo MA, Peltier GC, McIntosh CS, Voelker CR, Bynum JA, Cap AP. Functional stability of the TEG 6s hemostasis analyzer under stress. J Trauma Acute Care Surg 2018;**84**(6S Suppl 1):S83-s88 doi: 10.1097/ta.0000000000001810.

88. Simeon L, Nagler M, Wuillemin WA. Neue orale Antikoagulanzen - Einfluss auf Gerinnungstests. Dtsch Med Wochenschr 2014;**139**(03):94-99 doi: 10.1055/s-0033-1359920.

89. Schmidt DE, Holmström M, Majeed A, Näslin D, Wallén H, Ågren A. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. Thromb Res 2015;**135**(5):1007-11 doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.022 [published Online First: 20150226].

90. Butwick A, Carvalho B. The effect of colloid and crystalloid preloading on thromboelastography prior to Cesarean delivery. Can J Anaesth 2007;**54**(3):190-5 doi: 10.1007/bf03022639.

91. Sawhney C, Subramanian A, Kaur M, et al. Assessment of hemostatic changes after crystalloid and colloid fluid preloading in trauma patients using standard coagulation parameters and thromboelastography. Saudi J Anaesth 2013;**7**(1):48-56 doi: 10.4103/1658-354x.109809.

92. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH, Jr. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996;**93**(11):2014-8 doi: 10.1161/01.cir.93.11.2014.
93. MacLaren G, Monagle P. Endogenous glycosaminoglycan anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2014;**18**(6):636 doi: 10.1186/s13054-014-0636-4 [published Online First: 20141121].
94. Ranucci M, Baryshnikova E, Isgrò G, et al. Heparin-like effect in postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation patients. *Crit Care* 2014;**18**(5):504 doi: 10.1186/s13054-014-0504-2 [published Online First: 20140905].
95. Senzolo M, Coppel J, Cholongitas E, et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;**18**(3):227-36 doi: 10.1097/MBC.0b013e328010bd3d.
96. Weber CF, Zacharowski K. Point of Care 2.0: Gerinnungsdiagnostik mit ROTEM® sigma und TEG® 6s. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018;**53**(06):412-24 doi: 10.1055/s-0043-107755.

7. Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Harry Magunia durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Harry Magunia und mich, Lisa-Christin Krautter.

Die retrospektive Datenerhebung aus dem Zentralsystem der Universitätsklinik Tübingen und die Erstellung des Datensatzes erfolgte durch mich, Lisa-Christin Krautter.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Frau You-Shan Feng vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie durch mich, Lisa-Christin Krautter.

Der für diese Arbeit erfasste Datensatz wurde im Rahmen der unter 8. genannten Publikation mit weiteren Datensätzen zusammengefasst und verwendet.

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

Ich, Lisa-Christin Krautter, versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bonn, den 1. September 2025

8. Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

- Harry Magunia, Emily Azizy, Lisa Krautter, Peter Rosenberger, Andreas Straub
Detection of hypofibrinogenemia during cardiac surgery: a comparison of resonance-based thrombelastography with the traditional Clauss method.
Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2020 Dec;31(8):551-557.
doi: 10.1097/MBC.0000000000000962. PMID: 33141779.

9. Danksagung

Ich möchte mich bei allen Menschen, die mich bei der Entstehung dieser Doktorarbeit unterstützt haben, ganz herzlich bedanken.

Allen voran meinem Betreuer Prof. Dr. med. Harry Magunia danke ich für die Überlassung des Themas, für die hervorragende Betreuung, die sehr gute Erreichbarkeit und vor allem für seine Geduld.

Auch danke ich Frau Dr. You-Shan Feng vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen für ihre hilfreiche statistische Beratung.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir in schwierigen Situationen den Rücken freihielten, womit sie mir das Studium und somit diese Arbeit erst ermöglichten.