

Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Vergleich eines viskoelastischen Point of Care
Verfahrens mit der konventionellen Labordiagnostik
zur Bestimmung des Fibrinogenspiegels in humanem
Vollblut**

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

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

vorgelegt von

Azizy, Emily

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Straub

2. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Krajewski

Tag der Disputation: 25.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	9
1.1 Fragestellung	21
2 Patienten und Methoden	22
2.1 Votum der Ethikkommission	22
2.2 Studiendesign und Studienpopulation	22
2.3 Messmethoden	24
2.4 Fallzahlplanung.....	29
2.5 Statistische Analyse.....	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Patientenkollektiv	32
3.2 Zielparameter.....	38
3.3 Bestimmung möglicher Cut-off-Werte zur Substitution von Fibrinogenkonzentrat anhand der TEG Messung.....	42
3.4 Analyse der klinischen erfolgten Fibrinogensubstitution basierend auf dem Cut-off-Wert	45
3.5 Einfluss der Vormedikation auf die Gerinnungsanalyse	47
3.6 Einfluss der Plättchenzahl auf die Gerinnungsanalyse.....	51
3.7 Postoperative Drainagenverluste.....	53
4 Diskussion	57
5 Zusammenfassung	72
6 Literaturverzeichnis	73
7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	79
8 Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ATIII	Antithrombin III
AUC	area under curve
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristics
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CFF	citrated functional fibrinogen (TEG Funktionelles Fibrinogen)
CK	citrated kaolin (Kaolin TEG)
CKH	citrated kaolin with heparinase (Kaolin TEG mit Heparinase)
cm	Zentimeter
CRT	Citrated RapidTEG
dl	Deziliter
ECLS	Extracorporeal Life Support
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FFP	Fresh Frozen Plasma
FLEV	Fibrinogen Level
GP	Glykoprotein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LAE	Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
LVAD	left ventricular assist device
MA	Maximum Amplitude
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol

µl	Mikroliter
OP	Operation
OPCAB	off-pump coronary artery bypass
PoC	Point of Care
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PT	Prothrombinzeit
(a)PTT	(Aktivierte) Partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
s	Sekunden
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEG	Thrombelastographie
THG	Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
TF	tissue factor
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKT	Uniklinikum Tübingen
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerinnungskaskade	11
Abbildung 2: TEG® Hämostase Gerinnungskurve.....	27
Abbildung 3: Verteilung der OP-Typen der 351 dokumentierten OPs.....	33
Abbildung 4: Verteilung der intraoperativen Fibrinogenkonzentrationen (mg/dl), aufgeteilt nach dem Geschlecht	39
Abbildung 5: Verteilung der intraoperativen TEG CFF-MA Werte (mm), aufgeteilt nach dem Geschlecht	40
Abbildung 6: Lineare Regressionskurve der Abhängigkeit des Fibrinogenwertes vom Parameter CFF-MA	41
Abbildung 7: ROC-Kurve für den Parameter CFF-MA in Bezug auf die Erkennung einer Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl.....	41
Abbildung 8: Statistik verschiedener Cut-off-Werte für CFF-MA in Bezug auf die Erfassung einer Fibrinogen-konzentration ≤ 150 mg/dl.....	43
Abbildung 9: Streudiagramm für die Verteilung der Fibrinogenkonzentrationen, wobei alle Messungen links der Bezugslinie durch einen Cut-off von CFF-MA \leq 19,8 mm erfasst werden würden	45
Abbildung 10: Gruppiertes Streudiagramm für die Gruppen ohne bzw. mit TAH in der Vormedikation	49
Abbildung 11: Boxplots für die Verteilung der Fibrinogenkonzentration und CFF- MA der Gruppen ohne bzw. mit TAH in der Vormedikation	49
Abbildung 12: ROC-Kurven für den Parameter CFF-MA in Bezug auf die Testung eines Fibrinogenspiegels nach Clauss (≤ 150 mg/dl) für die Gruppen ohne TAH (links) bzw. mit TAH (rechts) in der Vormedikation	50
Abbildung 13: Streudiagramm für die Verteilung der Thrombozytenzahlen in Abhängigkeit der Fibrinogenkonzentration (links) bzw. des Wertes CFF-MA (rechts)	52
Abbildung 14: Boxplots für die Verteilung der Fibrinogenkonzentration und der Variable CFF-MA in den Gruppen mit hohen ($> 100.000/\mu\text{l}$) bzw. niedrigen (\leq $100.000/\mu\text{l}$) Thrombozytenzahlen.....	52

Abbildung 15: Gruppiertes Streudiagramm für die Parameter Fibrinogenkonzentration und CFF-MA, aufgeteilt nach den Thrombozytenzahlen (> bzw. $\leq 100.000/\mu\text{l}$).....	53
Abbildung 16: Boxplots für die Verteilung der postoperativen Drainagenverluste, aufgeteilt nach den Ergebnissen der intraoperativen Gerinnungsdiagnostik	54
Abbildung 17: Boxplots für die Verteilung der postoperativen Drainagenverluste, aufgeteilt nach den Ergebnissen der intraoperativen Gerinnungsdiagnostik	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Haemonetics TEG® 6s Referenzwerte.....	29
Tabelle 2: Verteilung der OP Typen gesamt	33
Tabelle 3: Verteilung der Fibrinogenkonzentrationen nach OP-Typen	34
Tabelle 4: Demographische Daten des Patientenkollektivs	35
Tabelle 5: Konventionelle Gerinnungsparameter präoperativ und intraoperativ, d.h. zur Zeit der TEG-Messung, n = Anzahl der Messungen	36
Tabelle 6: TEG® 6s Parameter intraoperativ	37
Tabelle 7: Verteilung der HLM-Zeiten, des postoperativen SOFA-Scores und der Drainagenverluste	37
Tabelle 8: Kreuztabelle für die absolute Anzahl der Messungen, die durch einen Cut-off-Wert von CFF-MA ≤ 19 mm bzw. eine Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl (nicht) erfasst wurden	42
Tabelle 9: Statistik verschiedener Cut-off-Werte für CFF-MA in Bezug auf die Erfassung einer Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl.....	43
Tabelle 10: Koordinaten der ROC-Kurve, Testergebnis positiv (Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl), wenn CFF-MA $\leq X$	44
Tabelle 11: Kreuztabelle für die Verteilung der Messungen, die einen CFF-MA \leq bzw. $> 19,9$ mm aufwiesen und (k)eine intraoperative Fibrinogensubstitution erhalten haben	46
Tabelle 12: Kreuztabelle für die Verteilung der Messungen, die eine Fibrinogenkonzentration nach Clauss \leq bzw. > 150 mg/dl aufwiesen und (k)eine intraoperative Fibrinogensubstitution erhalten haben	46
Tabelle 13: Intraoperative Laborparameter und TEG® 6s Parameter für die Gruppen ohne/mit TAH in der Vormedikation	48

1 Einleitung

Im klinischen Alltag stehen Anästhesisten im Operationssaal verschiedene Verfahren zur Überwachung der Blutgerinnung eines Patienten zur Verfügung. Besonders im Bereich der Kardiochirurgie ist dieses Monitoring von großer Bedeutung, da Patienten hier häufig hohe Blutverluste erleiden. Dies wird durch verschiedene Faktoren verursacht, wie unter anderem der Exposition gegenüber Heparin, langen Kontaktzeiten mit Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine (HLM), therapeutischer Hypothermie und dadurch erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen (1; 2; 3; 4).

Am Universitätsklinikum Tübingen (UKT), sowie auch an vielen anderen Kliniken auf der ganzen Welt, basiert die Analyse der Blutgerinnung auf der standardisierten Analyse der Gerinnungsparameter in einem Zentrallabor. Diese besteht meist aus der Bestimmung der folgenden Werte: Quick-Wert, International Normalized Ratio (INR), Partielle Thromboplastinzeit (PTT), Fibrinogen, Antithrombin III (ATIII) und kleines Blutbild inklusive Thrombozytenzahl. Zudem besteht die Möglichkeit, den Faktor XIII und den Spiegel an Faktor Xa Inhibitoren zu bestimmen.

Für die intraoperative Einschätzung und Diagnose von Koagulopathien sind diese Werte nur eingeschränkt verwendbar. Dies liegt unter anderem an der standardisierten Analysetemperatur von 37°C im Zentrallabor, die die potentielle Diagnose einer durch die intraoperative Hypothermie ausgelösten Dysfunktion der plasmatischen Gerinnung ausschließt (5). Genauso werden bei der konventionellen Analyse korpuskuläre Anteile an der Gerinnung ausgelassen und die Gerinnselstabilität kann nicht in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet werden (5). Mit einer 30- bis 60-minütigen Dauer der Laboranalyse kann es dazu kommen, dass die Gerinnungsanalyse zum Zeitpunkt der Fertigstellung nicht mehr den aktuellen Zustand des Patienten widerspiegelt und eine inadäquate Therapie begonnen wird (6).

Im Kontext der kardiochirurgischen Anästhesie ist eine genaue Überwachung der Blutgerinnung und schnelles Handeln bei Blutungen besonders wichtig. Dies liegt unter anderem an der Prädisposition der Kardiochirurgie für intra- und

postoperative Blutungen, wobei Bluttransfusionen und Reoperationen aufgrund von Blutungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (7). Besonders der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, die damit verbundene Reduktion der Gerinnungswerte und das größere Risiko für Koagulopathien machen ein enges Gerinnungsmonitoring notwendig (8).

Das physiologische System der Blutstillung und Blutgerinnung

Um die Blutgerinnung adäquat überwachen zu können, muss man die zugrundeliegenden Mechanismen der Hämostase kennen. Diese kann man wie folgt beschreiben:

Bei einer Gewebeerletzung wird die einsetzende Blutung durch die primäre und sekundäre Hämostase kurz- und langfristig gestoppt.

Im Zuge der primären Hämostase kommt es durch ein Gewebetrauma und die Freilegung von Kollagenfasern zur Adhäsion von Thrombozyten über den von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronectin und Laminin, die zusammen eine Verbindung zwischen den Kollagenfasern und dem Glykoprotein Ib/IX auf den Thrombozyten bilden. Direkt darauf folgt die Aktivierung der Thrombozyten, die zum einen zur Ausschüttung von Stoffen wie z.B. ADP, Serotonin und Thromboxan A₂ aus den Thrombozytengranula führt. Zum anderen kommt es zur Formänderung der Thrombozyten und Bildung von Membranfortsätzen, die eine Verbindung der Thrombozyten untereinander ermöglichen. Die gleichzeitige Aktivierung des Aktin-Myosin-Skeletts und eine Bereitstellung von aktiviertem Glykoprotein IIb/IIIa auf der Thrombozytenmembran führen dazu, dass über die Verbindung des Glykoproteins IIb/IIIa mit dem Plasmafibrinogen sowie dem von Thrombozyten ausgeschütteten Fibrinogen und Thrombospondin eine Thrombozytenansammlung, der sogenannte „weiße Thrombus“, entsteht (9).

Weiterhin bewirken aus den Thrombozyten freigesetzte Catecholamine, Serotonin und ADP eine Kontraktion der Gefäße, was zu einer geringeren Fließgeschwindigkeit des Blutes führt und besonders bei glatt durchtrennten Gefäßen eine Blutstillung bewirken kann (9).

Die Bildung des weißen Thrombus und die Gefäßkontraktion stellen den Endpunkt der primären Hämostase (= Blutstillung) dar (9).

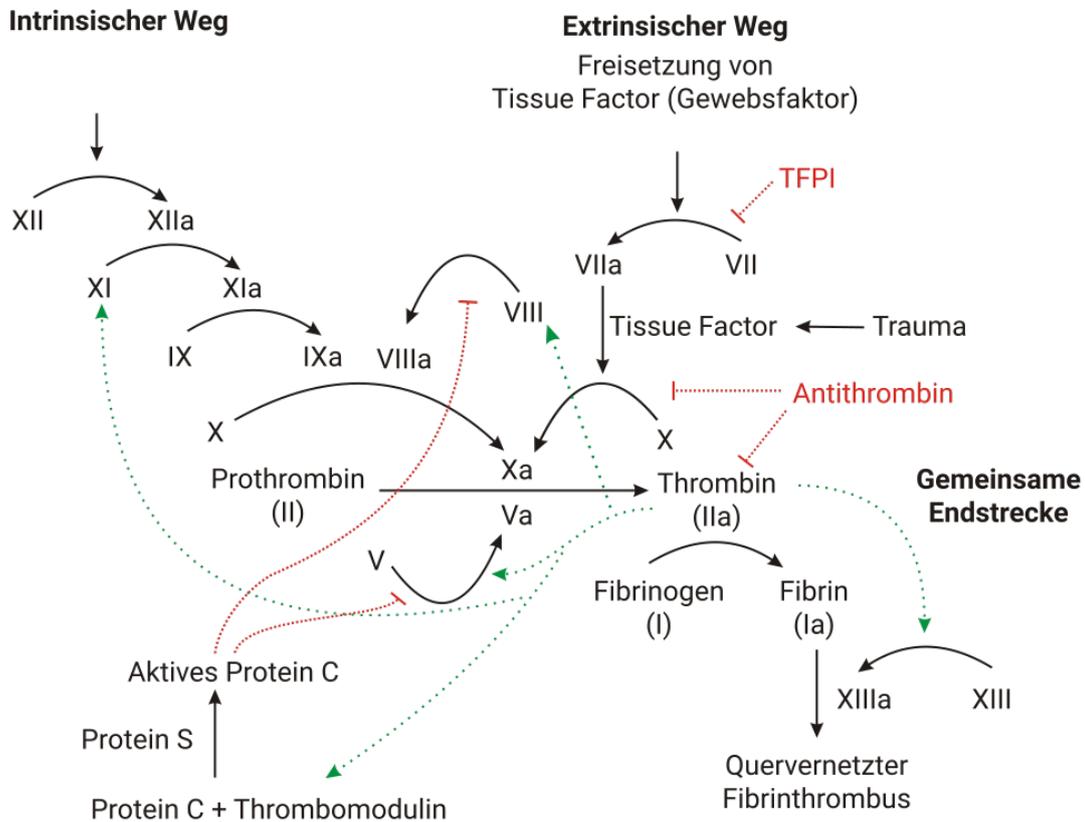


Abbildung 1: Gerinnungskaskade
 Quelle: Coagulation_deutsch.svg: Joe D, derivative work: Ancro (talk), Wikimedia Commons, lizenziert unter der Creative-Commons by-sa-3.0; URL: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode.de>

Im Rahmen der sekundären Hämostase (= Blutgerinnung) führt eine Aktivierungskaskade der verschiedenen Gerinnungsfaktoren letztendlich zur Koagulation.

In der *Aktivierungsphase* kann man zwei Mechanismen, die die Gerinnung in Gang setzen, unterscheiden:

Beim exogenen Mechanismus (extrinsischer Weg) kommt es durch ein Gewebetrauma zur Freisetzung von Gewebethromboplastin („tissue factor“, TF), das besonders in der Adventitia der Blutgefäße vorhanden ist. Sobald der TF mit dem im Blut vorliegenden Faktor VII in Verbindung tritt, wird dieser zum Faktor VIIa aktiviert und aktiviert zusammen mit Phospholipiden und

Calciumionen den Faktor X. Dieser wiederum aktiviert schon in kleinen Mengen Faktor II zu Faktor IIa (Thrombin), welcher daraufhin die Faktoren V, VIII, XI und XIII aktiviert. Faktor VIIIa und Faktor IXa aktivieren daraufhin auch Faktor X (9). Im endogenen Mechanismus (intrinsischer Weg), der besonders bei Kontakt des Blutes mit körperfremden Oberflächen aktiviert wird (siehe HLM), führt der Kontakt von „Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen und hochmolekularem Kininogen und Kallikrein“ dazu, dass Faktor XI und IX aktiviert werden (9). Daraufhin aktivieren, genauso wie im exogenen Mechanismus, Faktor IXa und VIIIa mit Phospholipiden und Calciumionen zusammen den Faktor X (9).

Der Endpunkt beider Mechanismen ist die Aktivierung von Faktor X. Der aktivierte Faktor Xa schließt sich daraufhin mit Faktor Va, Phospholipiden und Calciumionen zum Prothrombinase-Komplex zusammen, der den Faktor II (Prothrombin) zu Faktor IIa (Thrombin) aktiviert (9).

In der *Koagulationsphase* bildet Thrombin Fibrinopeptide (Ia) aus Fibrinogen (Faktor I). Diese Fibrinmonomere „koagulieren“ und bilden ein Fibrinpolymer. Gleichzeitig aktiviert Thrombin den Faktor XIII, welcher als Transaminase eine Quervernetzung durch kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren ermöglicht und den Thrombus festigt (9).

Zuletzt verbinden sich in der *Retraktionsphase* die Fibrinpolymere mit dem Glykoprotein IIb/IIIa auf dem Thrombus und verankern ihn in sich und am umliegenden Gewebe, u.a. auch über das Protein Fibronectin. Das Thrombin bewirkt dabei auch die Kontraktion des Aktin-Myosin-Skeletts der Thrombozyten, was zu einer „Retraktion“, d.h. Verkleinerung durch in-sich-zusammenziehen, des Thrombus führt. Der Thrombus wird damit also durch viele Mechanismen weiter gestärkt und die Wunde von innen verschlossen, womit auch die sekundäre Hämostase abgeschlossen ist (9).

Einfluss der HLM auf das Gerinnungssystem

Beim Kardiopulmonalen Bypass wird das Blut des Patienten über die Herz-Lungen-Maschine (HLM) geleitet. Dabei übernimmt die HLM die Funktion des Herzens und der Lunge und steuert die Bluttemperatur (10).

Um diese extrakorporale Zirkulation beginnen zu können, muss der Patient zuvor systemisch heparinisiert werden, wobei eine ACT von > 400 s angestrebt wird. Meistens wird während des Einsatzes der HLM zusätzlich durch einen Wärmeaustauscher eine leichte Hypothermie induziert, um den Metabolismus und damit den O₂-Bedarf der Gewebe für die Dauer der OP herabzusetzen (10). Diese Hypothermie hebt die Viskosität des Blutes an, die durch die Hämodilution jedoch wieder herabgesetzt wird. Um dem angehobenen Volumen der extrakorporalen Zirkulation gerecht zu werden, wird das Patientenblut nämlich mit verschiedenen Stoffen verdünnt, was neben der Verminderung der Viskosität zu einer optimierten Organdurchblutung führt. Diese Hämodilution wird standardmäßig mit plasmaisotonen Elektrolytlösungen durchgeführt (Priming Volumen) (11).

Die genannten Umstände führen jedoch auch zu vielerlei Auswirkungen auf das Gerinnungssystem: Der Kontakt mit der körperfremden Oberfläche der HLM führt zu einer Aktivierung der plasmatischen Gerinnung (intrinsischer Weg) und dem Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren (1). Durch die Hämodilution werden die Gerinnungsfaktoren im Plasma zusätzlich verdünnt, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt (11). Dabei ist vor allem das Fibrinogen betroffen, das bei akuten Blutungen und während des kardiopulmonalen Bypasses besonders stark abfällt (12; 13). Die Hypothermie führt zu einer verlangsamten Enzymtätigkeit innerhalb des Gerinnungsvorgangs, induziert eine Thrombozytendysfunktion und Sequestrierung derselben durch die Milz und steigert die Fibrinolyse (3; 11).

Perioperatives Monitoring

Bezüglich des perioperativen Gerinnungsmanagement und der konventionellen Gerinnungsanalyse im Labor ist die Fibrinogenkonzentration im Plasma der Gerinnungsparameter, den man als Anästhesist in der Kardiochirurgie besonders im Auge behalten sollte. Als Endpunkt der Gerinnungskaskade ist Fibrinogen (Gerinnungsfaktor I) einer der wichtigsten Bausteine der Hämostase. Während einer akuten Blutung erreicht Fibrinogen als erster Gerinnungsfaktor kritisch niedrige Werte, was mit einer verstärkten Blutungsneigung,

Koagulopathien und einem schlechteren postoperativen Outcome in Verbindung steht (14). Außerdem gilt Fibrinogen als unabhängiger Vorhersagewert bezüglich der Mortalität hospitalisierter Traumapatienten (15). Besonders bei kardiochirurgischen Eingriffen, die unter Einsatz der HLM geschehen, können die Fibrinogenlevel früh auf kritische Werte absinken und eine Fibrinogensubstitution notwendig machen (16). Bei Einsatz der HLM und der damit assoziierten Hämodilution werden fast alle Gerinnungsfaktoren reduziert, jedoch fanden Ternström et al. (17) 2010 heraus, dass besonders die Verminderung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktor XIII mit vermehrten postoperativen Blutungen assoziiert sind. Noch früher wurde 2005 in einer Studie von Blome et al. (16) eine positive Korrelation zwischen niedrigen prä- bzw. postoperativen Fibrinogenkonzentrationen und dem postoperativen Blutverlust gefunden. Ebenso eine positive Korrelation zwischen präoperativ niedrigen Fibrinogenkonzentrationen und dem postoperativen Blutverlust fanden Ucar et al. (18). Dieser Blutverlust wurde dabei über das Volumen, das eine Thoraxdrainage nach einem kardiochirurgischen Eingriff innerhalb von 24 Stunden (16) bzw. 48 Stunden (18) förderte, definiert. Folglich ist es in der Kardiochirurgie besonders wichtig, den Fibrinogenspiegel intraoperativ zu überwachen, um intra- und postoperative Blutungen zu erkennen bzw. zu vermeiden.

Bezüglich des Fibrinogenspiegels, ab dem eine Substitution anzustreben ist, gibt es keine eindeutige Leitlinie. Während Spahn et al. (19) in einer europäischen Leitlinie von 2013 eine Fibrinogensubstitution ab einer Unterschreitung der Konzentration von 150 – 200 mg/dl empfehlen, rät der Hersteller CSL Behring in seiner Fachinformation zum Medikament „Haemocomplettan“ (Stand April 2019), wobei es sich um humanes Fibrinogenkonzentrat handelt, zu einer Substitution ab Fibrinogenkonzentrationen von 50 – 100 mg/dl (20). Am Uniklinikum Tübingen wird aufgrund der aktuellen Studienlage intraoperativ bei einer Blutung meist ab einem Fibrinogenspiegel < 150 mg/dl eine Substitutionstherapie eingeleitet.

Das Monitoring der Fibrinogenkonzentration geschieht am UKT dabei über das konventionelle Laborverfahren nach Clauss. Obwohl die Methode nach Clauss dafür bisher noch den Goldstandard darstellt, wird diese zunehmend hinterfragt. In einem Artikel von 2019 schreibt das "Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology" (21), der Parameter nach Clauss spiegele einen „in vitro“ Zustand wider und sei nicht präzise genug. Außerdem sei er durch Faktoren wie hohe Heparindosen während des HLM-Einsatzes oder Fibrinspaltprodukte zu stark beeinflussbar. Die Autoren empfehlen deshalb viskoelastische Point of Care Verfahren (PoC-Verfahren) anstatt der Methode nach Clauss zur intraoperativen Einschätzung des Fibrinogenlevels zu verwenden.

Solche PoC-Verfahren wie beispielsweise die Thrombelastographie (TEG) oder die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) stehen seit einigen Jahren neben der konventionellen Labordiagnostik zur Verfügung und sollen eine Gerinnungsanalyse schnell und unkompliziert ermöglichen. Am UKT kommt dabei die Thrombelastographie mithilfe des Haemonetics TEG® 6s zum Einsatz. Daneben ist am UKT außerdem die Messung von Heparin sowie der Activated-Clotting-Time (ACT) mittels des Medtronic HMS Plus Systems etabliert.

Geschichte der Thrombelastographie

Den Ursprung der PoC-Verfahren und vor allem der Thrombelastographie findet man im Jahr 1948, als Dr. Hellmut Hartert eine „neue Methode zur adäquaten Untersuchung der Blutgerinnungsvorgänge an unverändertem Vollblut [...], welche erstmalig die fortlaufende Bestimmung der Fibrinelastizität zur Grundlage“ hatte, beschrieb (22). Neben der Fibrinelastizität sollten die Fibrinviskosität, die Retraktion und die Fibrinolyse aufgezeichnet werden (22).

Der erste Thrombelastograph bestand aus einer Mikroküvette, die ca. 0,15 cm³ Blut fasste. Darin torsionselastisch aufgehängt befand sich ein Stift, an dessen oberen Ende ein Spiegel befestigt war, der die während der Messung erfolgenden Stiftbewegungen über einen Spiegel auf ein Photokymographion übertrug. Nachdem Blut in die Küvette gefüllt war, wurde es mit Paraffin überschichtet, um es vor dem Austrocknen zu schützen. Danach wurde die

Küvette einer Drehpendelbewegung ausgesetzt. Die zunehmende Gerinnung des Blutes führte dazu, dass sich zwischen der sich bewegenden Küvettenwand und dem Stift eine Verbindung über Fibrin bildete und damit auch der Stift in Bewegung versetzt wurde. Dessen Bewegungen wurden dann über den Photokymographion als Kurve auf Photopapier festgehalten (22). Selbst die heutigen TEG-Analysatoren basieren noch auf diesem „cup-pin“-Prinzip.

Der erste überlieferte klinische Einsatz der Thrombelastographie erfolgte im Vietnamkrieg (23). Im Jahre 1966 wurde dann der erste TEG Einsatz während einer Lebertransplantation von Kaulla et al. (24) beschrieben, die mittels der TEG eine typische Fibrinolyse erkennen und behandeln konnten. Da zu dieser Zeit Lebertransplantationen nicht häufig durchgeführt wurden, wurde die TEG in den folgenden Jahren nur sporadisch genutzt. Sie gewann jedoch in den 1980ern mit der Weiterentwicklung der Lebertransplantation wieder an Bedeutung und wurde von Forschern der Universität Pittsburgh zunehmend im Kontext der perioperativen Erkennung von Koagulopathien und der postoperativen Aufdeckung einer Fibrinolyse bei Lebertransplantationen genutzt. Dabei eignete sich die Thrombelastographie besonders für den Einsatz bei Lebertransplantation, da andere Gerinnungstests wie die aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) oder Prothombinzeit (PT) durch die intraoperative Applikation von Heparin beeinflusst wurden. In ihrer eigenen Studie fanden Kang et al. (25) nur niedrige Korrelationen der TEG Parameter mit den konventionellen Labortests. Jedoch bewerteten sie die auf den TEG Ergebnissen basierenden Therapien als effektiv und fanden einen geringeren Einsatz von Blutprodukten in dieser Gruppe (25).

1992 wurde die TEG von Mallett und Cox (26) als eine einzigartige Methode der Gerinnungsüberwachung in der Kardiochirurgie bezeichnet, die die Diagnose einer Koagulopathie intraoperativ vereinfache. Anästhesisten könnten durch die TEG früh eingreifen und Blutverluste besser kontrollieren.

Der vermehrte Einsatz der TEG bei Lebertransplantationen führte zu einer steigenden Aufmerksamkeit anderer Disziplinen gegenüber der neuen Gerinnungsanalyse, sie blieb jedoch besonders in der Kardiochirurgie beliebt.

1999 fanden auch Shore-Lesserson et al. (27) bei einem Vergleich des Einsatzes von Blutprodukten in der Kardiochirurgie heraus, dass in der Gruppe mit einem TEG-basierten Algorithmus tatsächlich weniger Blutprodukte eingesetzt wurden als in der Gruppe, in der die Gerinnung anhand der Standardlabortests überprüft wurde. Seither hat die TEG immer mehr Aufmerksamkeit bekommen und wird heutzutage vor allem in der Leberchirurgie, Kardiochirurgie, Traumatologie, Geburtshilfe und experimentellen Forschung eingesetzt, um Hyper-/Hypokoagulabilität, Gerinnelstabilität, Fibrinolyse und Effekte einer medikamentösen Antikoagulation zu überwachen (28; 29).

TEG® 6s

Eines der modernsten TEG-Geräte auf dem Markt, das eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Technik darstellt, ist das TEG® 6s der Firma Haemonetics, das seit 2017 auch am UKT etabliert ist.

Die PoC-Verfahren wurden in den letzten Jahren im Einzelnen mehrfach untersucht. Vorteile wie eine einfache Bedienung der Geräte und eine schnelle Ausgabe der Ergebnisse innerhalb von zehn bis fünfzehn Minuten machen es zu einer attraktiven Möglichkeit, um u.a. intraoperativ Koagulopathien festzustellen (5; 30). In Studien wurde der Einsatz von PoC-Verfahren in der Kardiochirurgie mehrfach mit einem verringerten Einsatz von Blutprodukten, einer geringeren Rate an notwendigen Reoperationen sowie weniger postoperativen akuten Nierenschäden und Thromboembolien in Verbindung gebracht (30; 31; 32).

Die Studienlage zur Thrombelastographie basiert momentan noch hauptsächlich auf dem Modell TEG® 5000 der Firma Haemonetics.

Mit dem neuen Modell TEG® 6s hat die Firma Haemonetics jedoch erwähnenswerte Neuerungen eingeführt. Eine Einzelkartusche mit vier separaten Assays, die nach einer vollautomatisierten Befüllung gleichzeitig durchgeführt werden, macht den Vorgang noch benutzerfreundlicher und weniger anfällig für Fehler. Im Gegensatz zum Vorgängermodell TEG® 5000 müssen vom Bediener außer dem Patientenblut keine Reagenzien o.ä.

hinzugegeben werden. Doch besonders die Änderung des Messverfahrens macht einen erneuten Vergleich des PoC-Verfahrens mit dem Standardlaborverfahren notwendig. Der neue Analysator TEG® 6s nutzt eine Resonanzmethode, um die Viskoelastizität eines entstehenden Blutgerinnsels zu bestimmen (33).

Um mit dem TEG® 6s die zuvor schon beschriebene wichtige Fibrinogenkonzentration zu überwachen, stellt der Analysator mit dem Parameter CFF-FLEV eigentlich einen Wert für das funktionelle Fibrinogenlevel zur Verfügung. Man fand jedoch in mehreren Studien, dass dieser Wert die Fibrinogenkonzentration zu hoch einschätzt (34; 35; 36). Dieser Sachverhalt könnte darauf basieren, dass im CFF-Assay der Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) Abciximab eingesetzt wird. Für diesen TAH fanden bspw. schon Lang et al. (37) in einer Studie von 2004, dass er die Thrombozyten nicht vollständig ausschaltet und damit signifikant höhere TEG Werte produziert wurden, als wenn eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung mit Abciximab und Cytochalasin D durchgeführt wurde. Daraus könnte man schließen, dass das CFF-Assay die Gerinnungstendenz einer Probe bei höheren Thrombozytenzahlen zu hoch einschätzt, da der prokoagulatorische Effekt durch Thrombozyten nicht vollständig ausgeblendet wird.

Darüber hinaus wird der Parameter CFF-FLEV nur auf Basis des Wertes CFF-MA berechnet. Dieser Wert CFF-MA beschreibt die Gerinnselfestigkeit in Abhängigkeit von der Fibrinogenkonzentration und ist somit am ehesten ein geeigneter Parameter für die Überwachung der Fibrinogenkonzentration. Obwohl auch beim Parameter CFF-MA der TAH Abciximab zum Einsatz kommt, wurden für ihn im Gegensatz zu CFF-FLEV schon gute positive Korrelationen bei älteren TEG Analysatoren mit der Standarddiagnostik nach Clauss berichtet (34; 38; 39). Jedoch existieren noch keine evidenzbasierten Cut-off-Werte für das „Functional-Fibrinogen“-Assay CFF des TEG® 6s und Algorithmen älterer Analysatoren können nicht einfach auf das neue Gerät übertragen werden, was eine intraoperative Therapieeinleitung mit Fibrinogen

erschwert. Da im klinischen Alltag intraoperativ Fibrinogen substituiert wird, wenn eine Blutung vorliegt und gleichzeitig die Fibrinogenkonzentration niedrig ist, sollte auch für das CFF Assay des neuen TEG[®] 6s ein klarer Cut-off-Wert vorliegen, ab dem eine Fibrinogentherapie eingeleitet werden muss.

Seit der Einführung des neuen TEG[®] 6s im Jahr 2015 hat es nicht viele Studien zum neuen Analysator gegeben, obwohl sich das Messverfahren im Analysator geändert hat. Die aktuelle Studienlage umfasst u.a. folgende Arbeiten:

In einem ersten Vergleich im Jahr 2015 berichteten Gurbel et al. (40) in einer Studie an Patienten, die sich einer Koronarrevaskularisation unterzogen, von einer starken Korrelation der Ergebnisse des TEG[®] 6s mit denen des älteren TEG[®] 5000 und einer hohen Präzision der Ergebnisse des TEG[®] 6s.

In einer Studie von Moynihan et al. (41) wurden die Ergebnisse des TEG[®] 6s mit verschiedenen Laborwerten verglichen und eine Korrelation mit dem Heparineffekt bei pädiatrischen Patienten unter Einsatz eines ECLS diskutiert. Die Korrelation der TEG Parameter „delta-r“ und „ratio-r“ mit der Heparindosis war zwar statistisch signifikant, jedoch nur von geringer Stärke und variierte je nach Patientenalter (41).

In einer weiteren Studie (42) wurden die Ergebnisse des TEG[®] 6s, das sich auf einem vibrierenden, sich bewegenden Untergrund befand, mit den Ergebnissen von Messungen auf einem bewegungslosen Untergrund verglichen und dabei signifikante Unterschiede zwischen den Messwerten gefunden. Für zuverlässige Ergebnisse sollten Messungen mit dem neuen TEG[®] 6s also auf einem bewegungsfreien Untergrund durchgeführt werden (42).

Chow et al. (43) überprüften nationale (USA) Cut-off-Werte für das Kaolin Assay des TEG[®] 6s anhand von Blutproben von Traumapatienten. Laut der Studie wurden Hypofibrinogenämien durch die TEG Parameter gut abgebildet, jedoch wurden die national vorgegebenen Cut-off-Werte als suboptimal bewertet und eigenständig erhobene Cut-off-Werte für das Kaolin Assay vorgeschlagen (43).

Zacharowski und Weber (44) fassten in einem Artikel die wichtigsten Informationen zum TEG[®] 6s und ROTEM[®] Sigma zusammen und kamen zu

dem Schluss, dass die Vollautomaten in ihren Ergebnissen denen der Vorgängermodelle ähneln, jedoch könnten für die Vorgängermodelle evaluierte Hämotherapie-Algorithmen nicht einfach auf die Vollautomaten übertragen werden. Außerdem wurde kritisiert, dass das TEG[®] 6s keinen Test für ein „extrinsisches Faktorendefizit“ zur Verfügung stellen würde und somit die Indikation für Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) nicht gestellt werden könne (44).

In einer Studie an 23 Herz-Thorax-Patienten, die unter Einsatz der HLM operiert wurden, wurde das neue TEG[®] 6s mit dem ROTEM[®] delta System und dem Standardlaborverfahren verglichen. Erdoes et al. (45) berichteten von einer positiven Korrelation von 0,78 zwischen dem Wert CFF-MA und der Fibrinogenkonzentration nach Clauss.

Auch Ziegler et al. (46) fanden in einer Studie im Jahr 2019 eine positive Korrelation von 0,79 zwischen den gleichen Parametern. Sie verglichen gleichzeitig das Verfahren des TEG[®] 6s mit dem Verfahren ROTEM[®] Sigma FIBTEM und erfassten eine starke Korrelation von $r = 0,89$ mit jedoch signifikant unterschiedlichen absoluten Werten (46).

Magunia et al. (47) berichteten in einer Studie, die die Aufhebung von Heparin nach kongenitalen Herzoperationen bei Kindern untersuchte, von einer fehlenden Korrelation heparinspezifischer TEG[®] 6s Parameter mit den Laborwerten PTT, ACT und Anti-Xa und schlussfolgerten, dass das TEG-Verfahren alleine noch nicht ausreichend ist, um eine inkomplette Aufhebung von Heparin nach Einsatz der HLM zu diagnostizieren (47).

Die Studienlage zum TEG[®] 6s bezüglich der Fibrinogenanalyse basiert bisher nur auf relativ wenigen Arbeiten und ist keinesfalls eindeutig, sodass weitere Studien bezüglich des neuen Gerätes notwendig sind.

1.1 Fragestellung

Seit der Implementierung des TEG[®] 6s im Jahr 2015 (2017 in Deutschland) wurden nur wenige Studien publiziert, welche das neue Messverfahren mit traditionellen Analysemethoden vergleichen. Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, inwieweit das PoC-Verfahren des Haemonetics TEG[®] 6s mit dem Parameter CFF-MA die Fibrinogenkonzentration nach Clauss (Goldstandard) widerspiegelt. Es soll diskutiert werden, ob die Testgüte des neuen Verfahrens ausreichend ist, um allein auf Basis der TEG[®] 6s Ergebnisse auf die Fibrinogenkonzentration des Patienten zu schließen und darauf basierend intraoperative Entscheidungen zu fällen.

Da für das PoC-Verfahren keine evidenzbasierten Leitlinien existieren, sollen mögliche Cut-off-Werte für eine Therapieeinleitung diskutiert werden. Die Cut-off-Werte sollen dabei auf eine verlässliche Detektion niedriger Fibrinogenspiegel ≤ 150 mg/dl abzielen und eine auf den TEG Ergebnissen basierende, und somit schnell einzuleitende Intervention möglich machen.

Außerdem soll analysiert werden, inwieweit das TEG durch eine Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern oder verschieden hohe Thrombozytenzahlen beeinflusst wird, um die bestehende Frage der potentiell unvollständigen Thrombozytenhemmung durch Abciximab im CFF-MA Assay zu prüfen.

Zuletzt wird der Zusammenhang niedriger Fibrinogenspiegel und CFF-MA Werte mit den postoperativen Drainagenverlusten und somit möglicher Blutungen betrachtet.

2 Patienten und Methoden

2.1 Votum der Ethikkommission

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv erhobene Daten analysiert, die kardiochirurgischen Narkosen an der Universitätsklinik Tübingen entstammen. Um die Daten erfassen und auswerten zu dürfen, wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen gestellt und von dieser vor Erstellung dieser Arbeit genehmigt.

Aktenzeichen: 400/2018BO2.

2.2 Studiendesign und Studienpopulation

Die Dissertation basiert auf der retrospektiven Analyse von Patientendaten, die während des stationären Aufenthaltes der Patienten im Beobachtungszeitraum vom 30.01.2017 bis zum 20.05.2018 erfasst wurden.

Die Einschlusskriterien für die Studie beinhalteten, dass der Patient zum Zeitpunkt der Operation mindestens 18 Jahre alt sein musste und ein kardiochirurgischer Eingriff mit einer intraoperativen TEG[®] 6s Messung sowie eine Analyse des Patientenblutes im Zentrallabor zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wurden. Außerdem wurde jeder Patient nur einmal aufgenommen. Mögliche zusätzliche OPs mit TEG[®] 6s Messung am gleichen Patienten wurden nicht miteinbezogen.

Die betroffenen Patienten wurden über den OP-Plan den TEG Messungen zugeordnet. Zusätzlich wurden die Patientenakten eingesehen. Die gesuchten Daten wurden aus den im SAP-System archivierten Arztbriefen der Anästhesie, den OP-Protokollen der THG-Chirurgen und den Anästhesieprotokollen erhoben. Genauso wurden über das klinikinterne Laborprogramm die archivierten Laborwerte erfasst.

Folgende Patientendaten wurden aufgenommen: Geburtsdatum, Geschlecht, Datum und Art der OP, Operationsdauer, Hauptdiagnose, Vorerkrankungen, Vormedikation, Gewicht, Größe, daraus errechneter BMI, Parameter der HLM

(HLM Gesamtzeit, Klemmzeit, Reperfusionzeit, Dauer eines möglichen Kreislaufstillstands, minimale Körpertemperatur an der HLM).

Weiterhin wurden folgende Parameter festgehalten:

1. Sowohl vor der OP als auch intraoperativ: Hämatokrit, Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Quick-Wert, PTT, AT III, ACT, pH (arteriell), Calcium, Körpertemperatur
2. Zusätzlich intraoperativ: Faktor XIII, Faktor-Xa-Inhibitor-Aktivität für unfraktioniertes Heparin (UFH), Fibrinogenkonzentration nach Clauss

Die BGA-Werte (pH arteriell und Calcium) wurden dem Anästhesieprotokoll entnommen.

Bezüglich der intraoperativen Medikamentengabe wurden die Gabe folgender Medikamente aus dem Anästhesieprotokoll erfasst:

Leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat (LAE), gefrorenes Frischplasma (FFP), Thrombozytenkonzentrat (TK), humanes Fibrinogenkonzentrat/Blutgerinnungsfaktor I (Haemocomplettan®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humanes ATIII (Kybernin®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humanes Prothrombinkonzentrat (PPSB, Beriplex®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humaner von-Willebrand-Faktor/Blutgerinnungsfaktor VIII (Haemate®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humane Plasmaproteine mit Faktor VIII-Inhibitor Bypass Aktivität (Feiba®; Shire Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland), humaner Blutgerinnungsfaktor XIII (Fibrogammin®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), Eptacogum alpha/rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (Novoseven®; Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland), Tranexamsäure, Desmopressin (DDAVP), humaner von-Willebrand-Faktor/Blutgerinnungsfaktor VIII (Willfact®; LFB Biomedicaments S.A., Courtaboeuf Cedex, Frankreich).

Genauso wurde die intraoperativ verabreichte Heparin- und Protamindosis aufgezeichnet.

Um den Verlauf nach der OP widerspiegeln zu können, wurde ein modifizierter SOFA-Score erhoben, der auf den folgenden Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation basiert: PaO₂/FiO₂-Quotient, Kreislauf, Gesamtbilirubin, Thrombozyten, Kreatinin. Dabei können maximal 20 Punkte (0 – 4 Punkte pro Kategorie) erreicht werden.

Außerdem wurde vom frühen intensivmedizinischen Verlauf festgehalten, wie viel Flüssigkeit (Blut und seröse Flüssigkeiten) der Patient über die Drainagen bis sechs Uhr morgens des Folgetages verloren hat und ob er spezielle Medikamente oder Transfusionen erhalten hat. Dabei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

Transfusionen von FFP, LAE, TK, humanem Prothrombinkonzentrat (PPSB, Beriplex®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humanem Fibrinogenkonzentrat/Gerinnungsfaktor I (Haemocomplettan®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humanes AT III (Kybernin®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humaner Blutgerinnungsfaktor XIII (Fibrogammin®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), humaner von-Willebrand-Faktor/Blutgerinnungsfaktor VIII (Haemate®; CSL Behring GmbH, Hattersheim, Deutschland), „sonstige Blutprodukte“, Blutgerinnungsfaktor IX (BeneFIX®, Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland) und das MAT Retransfusat.

Die genannten postoperativen Werte wurden dem klinikinternen Laborprogramm und der digitalen Kurve der Intensivstation entnommen.

2.3 Messmethoden

2.3.1 Probenmaterial

In der klinischen Routine werden präoperativ Proben über eine Venenpunktion mit Hilfe eines EDTA-Röhrchens für das Blutbild und eines Citratröhrchens für die Gerinnungsanalyse im Zentrallabor abgenommen.

Intraoperativ erfolgt die Abnahme aus einem arteriellen Zugang bzw. ZVK mittels eines EDTA-Röhrchens für das Blutbild und zweier Citratröhrchen für die Gerinnungsanalyse im Zentrallabor bzw. im TEG® 6s Analysator. Die

intraoperative Blutabnahme zur Blutbild- und Gerinnungsanalyse wurde zum selben Zeitpunkt durchgeführt.

2.3.2 Standardverfahren nach Clauss zur Fibrinogenbestimmung

Das Standardverfahren zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration ist die Methode nach Clauss.

Dabei wird die Blutprobe des Patienten, wobei es sich um verdünntes Citratplasma handelt, durch Zugabe einer Lösung, die im Überschuss Thrombin enthält, zur Gerinnung gebracht. Die Fibrinogenkonzentration kann dann an einer Eichkurve abgelesen werden (48).

Am UKT nutzt man die automatische Messung mit Hilfe des Sysmex CS 5100 (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) via einer Multiwellenlängenanalytik unter Verwendung von Dade® Thrombin Reagenz (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) (49; 50).

Der Referenzwert am UKT beträgt derzeit 170 – 410 mg/dl (51). Dabei wird üblicherweise ab einem Wert ≤ 150 mg/dl in Kombination mit einer intraoperativen Blutung eine Therapie eingeleitet.

2.3.3 TEG® 6s Verfahren

Beim Haemonetics TEG® 6s wird zur Blutanalyse eine Blutprobe mit einem Volumen von 400 µl aus einem Citratröhrchen der Mikrofluid-Kassette des Gerätes hinzugefügt. Die weitere Verarbeitung im Gerät ist vollautomatisch, also unabhängig vom Bediener und damit nicht anfällig für Bedienungsfehler (40; 52).

Die Blutprobe wird vom Gerät automatisch in die vier Kanäle aufgeteilt. In diesen Kanälen befinden sich getrocknete Reagenzien, die dann mit dem Patientenblut vermischt werden. Anschließend wird jeweils eine Probe von 20 µl in die Testzelle überführt, der Rest wird automatisch verworfen (40; 52).

Um die Gerinnelstärke der Probe zu messen, kommt beim TEG® 6s eine Resonanzmethode zur Anwendung. Dabei wird die Blutprobe festgelegten Frequenzen von 20 - 500 Hertz ausgesetzt. Durch einen LED-Sensor wird dann die Auf- und Abbewegung des sich bildenden Blutmeniskus gemessen. Über

eine schnelle Fourier-Transformation wird die zur Resonanz führende Frequenz bestimmt und über eine Mappingfunktion, die von der Firma Haemonetics zuvor aus in-vitro Studien abgeleitet wurde, in einen TEG Wert überführt. Dabei liefern stärkere Gerinnsel eine höhere Resonanzfrequenz und damit einen höheren TEG Messwert (40; 52).

Beim TEG® 6s können mit der „Global Hemostasis Kassette“ vier TEG Assays gleichzeitig durchgeführt werden. Im Uniklinikum Tübingen werden dazu die Mikrofluid-Kassetten zur Bestimmung der globalen Hämostase genutzt. Die Blutproben entstammen dabei einem Proberöhrchen mit Citratvollblut. Alle vier Kanäle für die Assays enthalten Calciumchlorid, was das Citrat binden und eine Gerinnbarkeit ermöglichen soll (40).

Folgende Assays werden beim Global Hemostasis-Assay bestimmt:

1. Kaolin TEG (CK)

Im Kanal ist neben Calciumchlorid auch Kaolin enthalten, wodurch „der intrinsische Gerinnungsweg aktiviert wird“ (53). Eine „durch Thrombin erzeugte Messkurve zeigt die vorhandenen Gerinnungsmerkmale und das Blutungs- bzw. Thromboserisiko“ (53).

2. Kaolin TEG mit Heparinase (CKH)

Neben Calciumchlorid und Kaolin ist im Kanal Heparinase enthalten. Die Heparinase soll in diesem Test im Patientenblut vorliegendes systemisches Heparin oder Heparinoide inaktivieren (53).

Dies funktioniert jedoch lediglich bei geringen Heparinkonzentrationen im Patientenblut und folglich nicht adäquat unter Einsatz der HLM, wie schon in Studien gezeigt wurde (45; 47).

3. RapidTEG™ (CRT)

Neben Calciumchlorid wird dem Citratblut in diesem Kanal Kaolin und Gewebefaktor (Gewebehromboplastin/tissue factor) beigefügt, was sowohl den intrinsischen als auch den extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. Dadurch wird

der „Gerinnungsprozess beschleunigt und eine schnellere Beurteilung der Gerinnungseigenschaften ermöglicht“ (53).

4. TEG Funktionelles Fibrinogen (CFF)

Zusätzlich zum Calciumchlorid ist in diesem Kanal Gewebefaktor enthalten, was den extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. Außerdem ist ein starker GP IIb/IIIa-Thrombozytenhemmer (Abciximab) enthalten, um separat den Anteil des funktionellen Fibrinogens an der Gerinnelbildung zu bestimmen. Dies soll zusammen mit dem Kaolin TEG eine getrennte Beurteilung der Anteile von Thrombozyten und Fibrinogen an der Gerinnelbildung ermöglichen (40; 53).

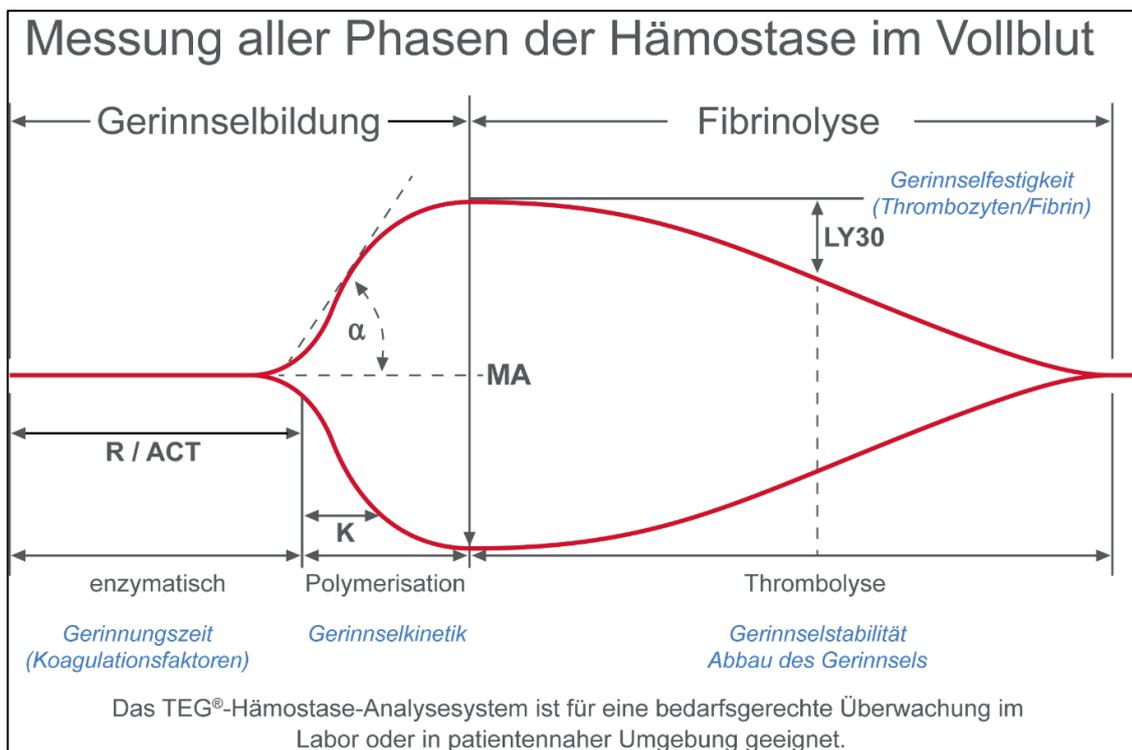


Abbildung 2: TEG® Hämostase Gerinnungskurve

Quelle: Haemonetics, URL: <<https://teg.haemonetics.com/de-de>

TEG® Hemostasis Analyzer tracings used by permission of Haemonetics Corporation

Einverständnis zum Abdruck vorliegend mit Schreiben vom 31.01.2020

Bei den Assays werden folgende viskoelastische Parameter bestimmt, die die TEG Hämostase Gerinnungskurve (vgl. Abbildung 2) bestimmen:

- R (in Minuten) ist die Zeit zwischen Beginn der Messung und dem Zeitpunkt, zu dem ein Blutgerinnsel stabil genug ist, um auf der TEG Anzeige eine 2 mm-Amplitude zu produzieren. Der Parameter steht für die Anfangsphase der Blutgerinnung durch enzymatische Gerinnungsfaktoren (52).
- ACT (nur beim RapidTEG™; in Sekunden) bildet die globale Gerinnung ab, also die Zeit zwischen Beginn des Tests und einer ersten Gerinnselbildung. Ein hoher ACT-Wert beim TEG spricht für eine langsame Gerinnselbildung (52).
- MA (maximum amplitude, in Millimetern) ist die maximale Amplitude, bei der das Blutgerinnsel seine maximale Festigkeit erreicht und stellt den Endpunkt der größtmöglichen Interaktion zwischen Thrombozyten und Fibrin dar (52).
- K (in Sekunden) ist die Zeit zwischen dem Beginn der Gerinnselbildung (Punkt R) und dem Zeitpunkt, zu dem die Fibrin-Quervernetzung zu einer 20 mm Amplitude auf der TEG Anzeige führt (52).
- α Winkel (in Grad) ist die Steigung der Tangente an der Tracer-Kurve am Mittelpunkt zwischen R und K (52).
- LY30 (in Prozent) ist der prozentuale Abfall der Amplitude 30 Minuten nach Erreichen der maximalen Amplitude MA. Das Ausmaß der Amplitudenreduzierung stellt die Lyse des Blutgerinnsels durch fibrinolytische Faktoren im Blut dar (40; 52).

TEG® 6s Referenzwerte:

Assay	Parameter (Einheit)	Referenzwerte
CK	R (min)	4,6–9,1
	K (s)	0,8–2,1
	α Winkel (Grad)	63–78
	MA (mm)	52-69
	LY30	0-2,6
CKH	R (min)	4,3-8,3
	K (s)	0,8-1,9
	α Winkel (Grad)	64-77
	MA (mm)	52-69
CRT	ACT (s)	82-152
	K (s)	0,8-2,7
	α Winkel (Grad)	60-78
	MA (mm)	52-70
	LY30 (%)	0-2,2
CFF	MA (mm)	15-32
	FLEV (mg/dl)	278-581

Tabelle 1: Haemonetics TEG® 6s Referenzwerte

Quelle: Paul A. Gurbel, Kevin P. Bliden, Udaya S. Tantry, Amy L. Monroe, Adina A. Muresan, Norman E. Brunner, Carlos G. Lopez-Espina, Peter R. Delmenico, Eli Cohen, Gabriel Raviv, DeAnna L. Haugen & Mark H. Ereth. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. Platelets. 2016, Bd. 27, 7, S. 1-8.

2.4 Fallzahlplanung

Da die Studie retrospektiv angelegt ist, konnte keine explizite Fallzahlplanung durchgeführt werden. Es wurden alle Fälle mit TEG Messung überprüft, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorlagen und bei Erfüllung der Einschlusskriterien mit in die Studie aufgenommen.

2.5 Statistische Analyse

Die Statistische Analyse wurde nach einer Beratung durch Frau Dr. Bettina Brendel vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt.

2.5.1 Software

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS 25 (Statistical Package for Social Science, IBM®) der IBM Corp., Armonk, NY USA, genutzt.

2.5.2 Statistische Auswertung und Angaben

Kontinuierliche normalverteilte Daten werden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Daten werden mit Median und Interquartilsabständen (Interquartile Range, IQR) angegeben. Die Normalverteilung wurde dabei mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test geprüft.

Für die Bestimmung eines Cut-off-Wertes wurde eine ROC-Kurve erstellt und mit Hilfe der Koordinaten ein Bereich für einen möglichen Cut-off-Wert eingegrenzt.

Die Beziehung der Werte des Fibrinogenspiegels nach Clauss zum Wert CFF-MA wurde anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten getestet.

Der Spearman-Korrelationskoeffizient wurde weiterhin für die Beziehung zwischen der Fibrinogensubstitution und der Fibrinogenkonzentration bzw. dem Wert CFF-MA genutzt. Genauso wurde die Korrelation nach Spearman für die Verbindung der Fibrinogenkonzentration bzw. des Wertes CFF-MA mit der Thrombozytenzahl und die Verbindung der Drainagenverluste mit den untersuchten Gerinnungswerten genutzt.

Der Mann-Whitney U-Test wurde für den Vergleich der zentralen Tendenzen von jeweils der Fibrinogenkonzentration bzw. dem Wert CFF-MA zwischen den weiblichen und männlichen Patientengruppen herangezogen. Die Unterschiede bzgl. jeweils der Fibrinogenkonzentration und dem Parameter CFF-MA zwischen den Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern in der Vormedikation zu den Patienten ohne die genannten Medikamente in der

Vormedikation wurden auch mit dem Mann-Whitney U Test geprüft. Derselbe Test wurde für die Unterschiede der jeweiligen Gerinnungswerte zwischen den Gruppen mit einer hohen bzw. niedrigen Thrombozytenzahl eingesetzt.

Bezüglich der postoperativen Drainagenverluste wurde der Test für den Vergleich der männlichen und weiblichen Patientengruppen genutzt. Außerdem wurde mit dem Test untersucht, ob es jeweils einen Unterschied zwischen den Drainagenverlusten der unterschiedlichen Gruppen, die durch den Cut-off-Wert für die Fibrinogenkonzentration, den Wert CFF-MA oder beide Cut-off-Werte erfasst bzw. nicht erfasst wurden, gibt.

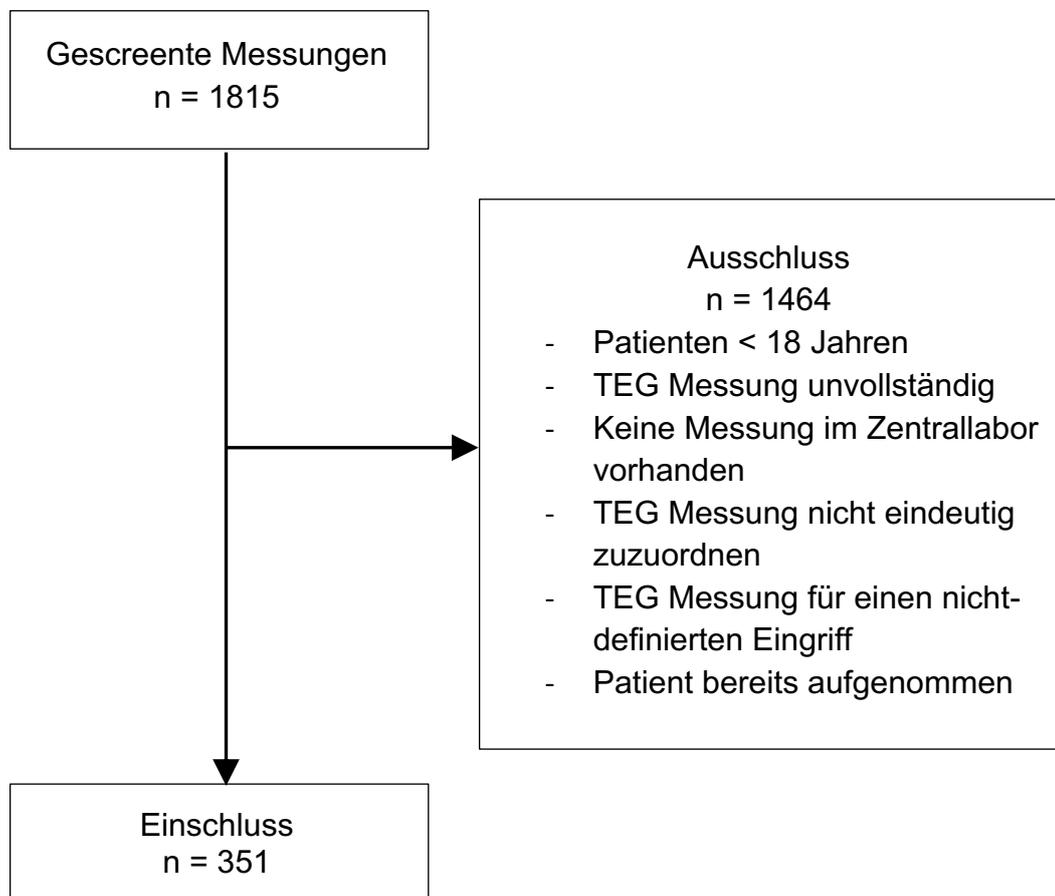
Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt. Für multiples Testen wurde eine entsprechende Bonferroni-Korrektur durchgeführt, um einer alpha-Fehler-Kumulierung entgegenzuwirken.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt erfüllten 351 der 1815 TEG Messungen an 351 Patienten im Erfassungszeitraum die Einschlusskriterien. Die restlichen Messungen konnten wegen folgender Gründe nicht aufgenommen werden:

- 122 Messungen: Kinder < 18 Jahren
- 207 Messungen: der TEG Messung konnten keine eindeutigen Werte aus dem Zentrallabor zugeordnet werden oder die TEG Messung war unvollständig
- 1085 Messungen: die TEG Messung konnte keinem Patienten eindeutig zugeordnet werden
- 46 Messungen: die TEG Messung wurde nicht für einen der definierten herzchirurgischen Eingriffe durchgeführt
- 4 Messungen: der Patient wurde bereits aufgenommen (mehrfache OPs)



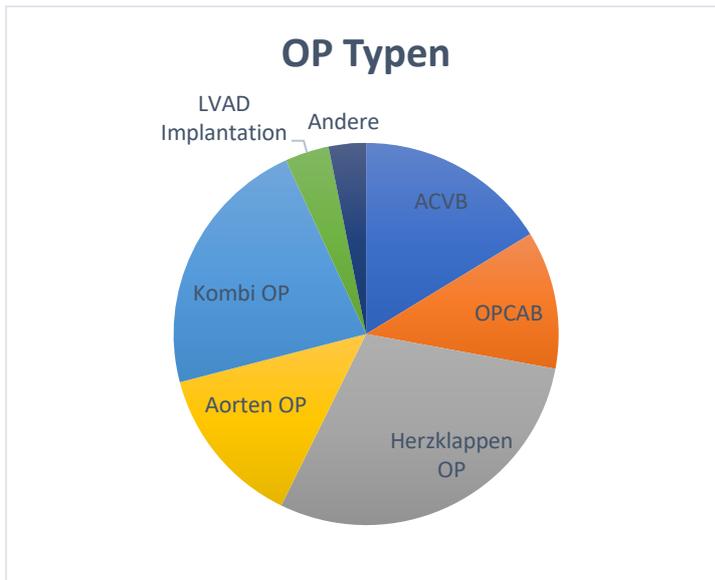


Abbildung 3: Verteilung der OP-Typen der 351 dokumentierten OPs

Die an den 351 Patienten durchgeführten OPs wurden in Gruppen eingeteilt und sind bei den dokumentierten Messungen wie in Tabelle 2 beschrieben repräsentiert. Die meisten Messungen wurden demnach im Rahmen einer Herzklappenoperation durchgeführt. 43 der OPs wurden ohne Einsatz der HLM durchgeführt.

OP-Typ	n	%
1. Myokardrevaskularisation / ACVB unter Einsatz der HLM oder eines ECLS	57	16,2 %
2. Myokardrevaskularisation / ACVB ohne HLM oder ECLS (OPCAB)	41	11,7 %
3. OP an den Herzklappen	103	29,3 %
4. OP an der Aorta	48	13,7 %
5. Kombination aus den oben genannten Eingriffen	78	22,2 %
6. Implantation eines Linksventrikulären Herzunterstützungssystems (LVAD)	13	3,7 %
7. andere OPs, nicht den obigen Gruppen zuzuordnen	11	3,1 %

Tabelle 2: Verteilung der OP Typen gesamt

Teilt man die OP-Klassen danach auf, ob intraoperativ hohe (> 150 mg/dl) bzw. niedrige (≤ 150 mg/dl) Fibrinogenkonzentrationen vorlagen, erhält man die Verteilung in Tabelle 3. Bei der am häufigsten vertretenen OP-Form, den Herzklappen-OPs, findet man auch die meisten Messungen mit niedrigen Fibrinogenkonzentrationen ≤ 150 mg/dl.

OP-Typ	Fibrinogenkonz. ≤ 150 mg/dl	Fibrinogenkonz. > 150 mg/dl
1	14 %	16,6 %
2	2 %	13,3 %
3	42 %	27,2 %
4	8 %	14,6 %
5	30 %	20,9 %
6	2 %	4 %
7	2 %	3,3 %

Tabelle 3: Verteilung der Fibrinogenkonzentrationen nach OP-Typen

Die Parameter Patientenalter zum Zeitpunkt der OP, Gewicht in kg, Größe in cm und BMI in kg/m^2 sind nach dem Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt.

Von den 351 Messungen wurden 234 Messungen (66,7 %) an männlichen Patienten und 117 Messungen (33,3 %) an weiblichen Patienten durchgeführt.

Das Alter der Patienten liegt in einem Bereich zwischen 19 und 89 Jahren. Der Median beträgt 67 Jahre mit einem IQR von 56 – 74 Jahren.

Das Gewicht der Patienten erstreckt sich von 44 kg bis 202 kg, der Median liegt bei 78 kg und der IQR beträgt 69 – 90 kg.

Die Größe der Patienten schwankt zwischen 146 cm und 211 cm, der Median beträgt 172 cm und der IQR liegt bei 165 – 178 cm.

Der sich daraus berechnende BMI liegt zwischen $15,57 \text{ kg/m}^2$ und $62,35 \text{ kg/m}^2$, der Median beträgt $26,37 \text{ kg/m}^2$ und der IQR ist $23,897 - 29,409 \text{ kg/m}^2$ (vgl. Tabelle 4).

Patienten- charakteristika	Wertebereich	Median	IQR
Alter (Jahre)	19 – 89	67	56 – 74
Gewicht (kg)	44 – 202	78	69 – 90
Größe (cm)	146 – 211	172	165 – 178
BMI (kg/m²)	15,57 – 62,35	26,37	23,897 – 29,409
Geschlecht	66,7% männlich	33,3% weiblich	

Tabelle 4: Demographische Daten des Patientenkollektivs

Die globalen Blutwerte der Patienten kurz vor der Operation und die Werte intraoperativ, d.h. zum Zeitpunkt der durchgeführten TEG Messung, sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Messwerte des TEG Analysators sind in Tabelle 6 dargestellt. Die HLM-Zeiten, Drainagenverluste sowie der modifizierte SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Die Daten sind nach dem Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test alle bis auf den intraoperativen pH-Wert nicht normalverteilt.

Konventionelle Laborparameter und Parameter der BGA	n	Median (IQR)
<i>Präoperativ</i>		
Hämatokrit (%)	348	37,1 (32,1 – 40,2)
Hämoglobin (g/dl)	348	12,9 (11,2 – 14,1)
Thrombozyten (x 10³/µl)	348	210,5 (170 - 251,75)
Quick-Wert (%)	349	90 (75,5 – 100)
PTT (s)	345	25 (23 – 30)
AT III (%)	276	93 (84 – 102)
ACT (s)	93	131 (122,5 – 140)
pH (art.)	344	7,42 (7,383 – 7,458)
Calcium BGA (mmol/l)	344	1,17 (1,13 – 1,20)
Körpertemperatur (°C)	327	36,6 (36,2 – 36,9)
<i>Intraoperativ</i>		
Hämatokrit (%)	348	27,05 (24,35 – 30,375)
Hämoglobin (g/dl)	348	9,6 (8,4 – 10,775)
Thrombozyten (x 10³/µl)	348	139,5 (108 – 172,75)
Quick-Wert (%)	351	55 (46 – 68)
PTT (s)	345	31 (28 – 36)
Fibrinogen (mg/dl)	351	215 (171 – 274)
AT III (%)	334	69 (59 – 82,25)
Faktor XIII Aktivität (%)	343	91 (78 – 107)
ACT (s)	223	119 (110 – 134)
pH (art.)	343	7,392 ± 0,069 (Mittelwert ± SD)
Calcium BGA (mmol/l)	344	1,12 (1,01 – 1,18)
Körpertemperatur (°C)	335	36,8 (36,6 – 37)

Tabelle 5: Konventionelle Gerinnungsparameter präoperativ und intraoperativ, d.h. zur Zeit der TEG-Messung, n = Anzahl der Messungen

TEG® 6s Parameter	n	Median (IQR)
CK R (min)	351	10,4 (8,6 – 13,7)
CK K (s)	345	2,2 (1,7 – 2,9)
CK α Winkel (Grad)	351	63,8 (57,6 – 69,3)
CK MA (mm)	339	58,2 (53,5 – 62,5)
CK LY30 (%)	307	0,6 (0 – 1,3)
CKR R (min)	351	0,7 (0,5 – 0,7)
CKR K (s)	351	1,2 (0,9 – 1,7)
CKR α Winkel (Grad)	351	75,3 (72,4 – 77,7)
CKR MA (mm)	350	61,05 (56,5 – 65,1)
CKR LY30 (%)	326	0,2 (0 – 0,9)
ACT (s)	351	116 (97,3 – 116)
CKH R (min)	351	9,2 (7,8 – 11,3)
CKH K (s)	350	1,8 (1,3 – 2,3)
CKH α Winkel (Grad)	351	67,6 (62,5 – 72,4)
CKH MA (mm)	343	59 (54,4 – 63,3)
CFF MA (mm)	351	21,6 (18,9 – 28,4)
CFF FLEV (mg/dl)	351	394,2 (344,9 – 518,2)

Tabelle 6: TEG® 6s Parameter intraoperativ

Parameter	n	Median (IQR)
HLM Zeit (min)	308	128 (101 – 169)
HLM Klemmzeit (min)	288	92 (71,25 – 117)
HLM Reperfusion (min)	288	23 (16,25 – 36,75)
Kreislaufstillstand (min)	29	28 (6 – 42)
Mod. SOFA-Score bei Aufnahme auf Intensiv	314	6 (5 – 8)
Drainagenverlust (ml/kg KG) bis 6 Uhr des 1. postop. Tages	346	4,533 (2,752 – 7,202)

Tabelle 7: Verteilung der HLM-Zeiten, des postoperativen SOFA-Scores und der Drainagenverluste

3.2 Zielparameter

Die Variablen Fibrinogen nach Clauss und CFF-MA sind nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk nicht normalverteilt. Sie sind beide rechtsschief: Schiefe (Fibrinogen nach Clauss) = 0,940 und Schiefe (CFF-MA) = 1,102.

3.2.1 Fibrinogen nach Clauss

Die Fibrinogenkonzentration nach Clauss wurde dem intraoperativen Laborbefund entnommen. Die Blutabnahme für die Messung erfolgte zur selben Zeit wie die TEG Probe. Bedingt durch Transportzeiten in das Zentrallabor wurde diese Messung ca. 10 - 20 Minuten später begonnen, was aufgrund der Probenstabilität keine Messveränderung verursacht. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Laboranalyse annähernd zur gleichen Zeit wie die TEG Messung erfolgte.

Die Fibrinogenkonzentrationen liegen in einem Bereich von 62 – 522 mg/dl.

Der Median beträgt 215 mg/dl mit einem IQR von 171 – 274 mg/dl.

Die Verteilung des Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht verdeutlicht Abbildung 4.

Der Median der Fibrinogenkonzentration nach Clauss liegt bei der vorliegenden Studienpopulation für männliche Patienten bei 221 mg/dl (IQR 174 – 279,25) und für weibliche Patienten bei 199 mg/dl (IQR 166 – 257).

Zwischen den Gruppen männlich und weiblich ergibt sich mit dem Mann-Whitney-U-Test bzgl. der Fibrinogenkonzentration nach Clauss kein signifikanter Unterschied:

$U = 11976$; $Z = -1,912$; $p = 0,056$.

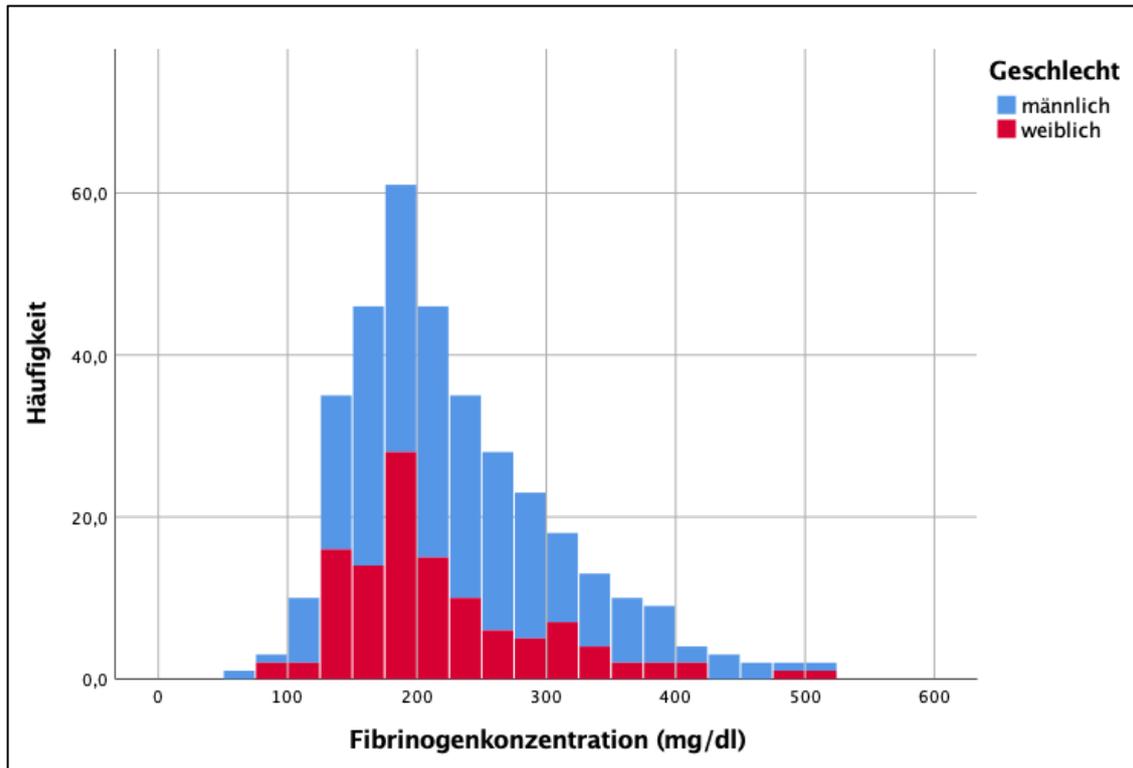


Abbildung 4: Verteilung der intraoperativen Fibrinogenkonzentrationen (mg/dl), aufgeteilt nach dem Geschlecht

3.2.2 TEG CFF-MA

Der Wert CFF-MA wurde dem TEG-System entnommen und retrospektiv über die Uhrzeit und die Beschreibung des OP-Saals den Patienten zugeordnet. Die Werte liegen in einem Bereich von 2,4 – 58,8 mm.

Der Median beträgt 21,6 mm mit einem IQR von 18,9 – 28,4 mm.

Die Verteilung des Wertes aufgeteilt nach dem Geschlecht verdeutlicht Abbildung 5.

Der Median des Wertes CFF-MA liegt bei der vorliegenden Studienpopulation für männliche Patienten bei 21,1 mm (IQR 18,4 – 28) und für weibliche Patienten bei 23,4 mm (IQR 19,65 – 29,1).

Zwischen den Gruppen männlich und weiblich ergibt sich mit dem Mann-Whitney-U-Test bzgl. des Messwertes CFF-MA kein signifikanter Unterschied: $U = 12182$; $Z = -1,682$; $p = 0,093$.

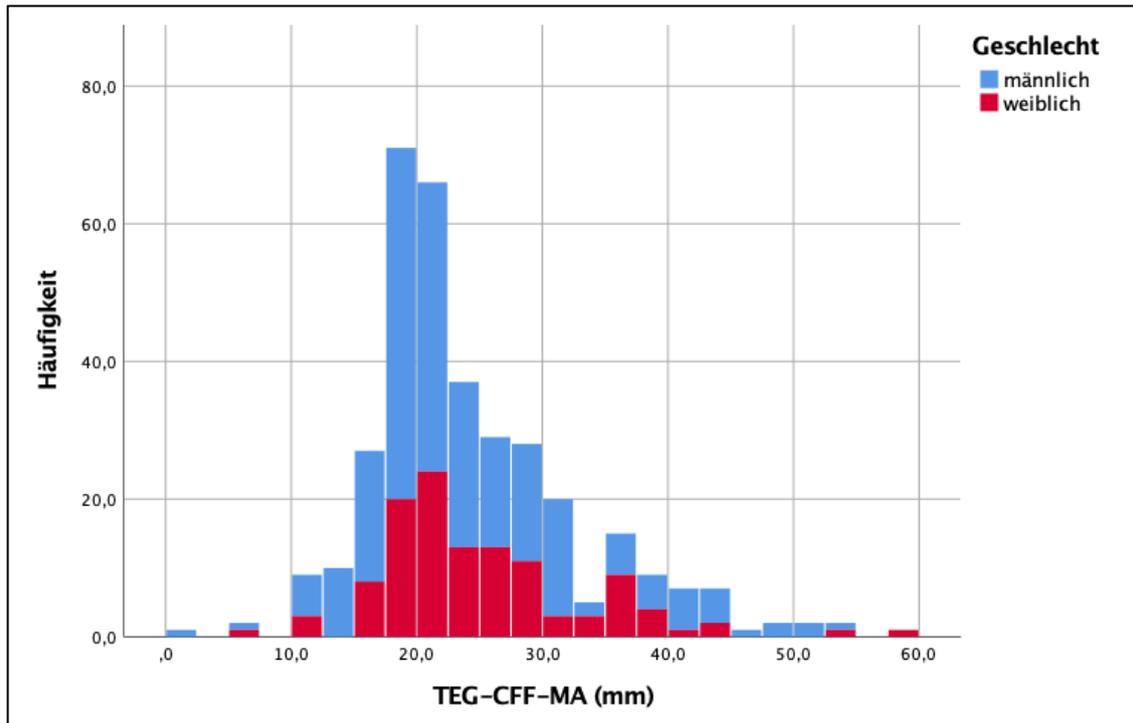


Abbildung 5: Verteilung der intraoperativen TEG CFF-MA Werte (mm), aufgeteilt nach dem Geschlecht

3.2.3 Vergleich der Fibrinogenspiegelbestimmung nach Clauss mit der TEG Methode

Die zwei Variablen „Fibrinogenkonzentration nach Clauss“ und CFF-MA korrelieren nach Spearman mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,749 auf dem 0,01 Niveau signifikant ($p < 0,001$). Sie besitzen also einen signifikanten positiven Zusammenhang (vgl. Abbildung 6).

Für die Variable CFF-MA wurde weiterhin eine ROC-Kurve erstellt (s. Abbildung 7), um die Variable daraufhin zu testen, ob sie in Hinblick auf die Erkennung einer Fibrinogenkonzentration nach Clauss von ≤ 150 mg/dl und der damit verbundenen möglichen Substitution von Fibrinogen eine gute Aussagekraft besitzt. Die AUROC beträgt 0,869.

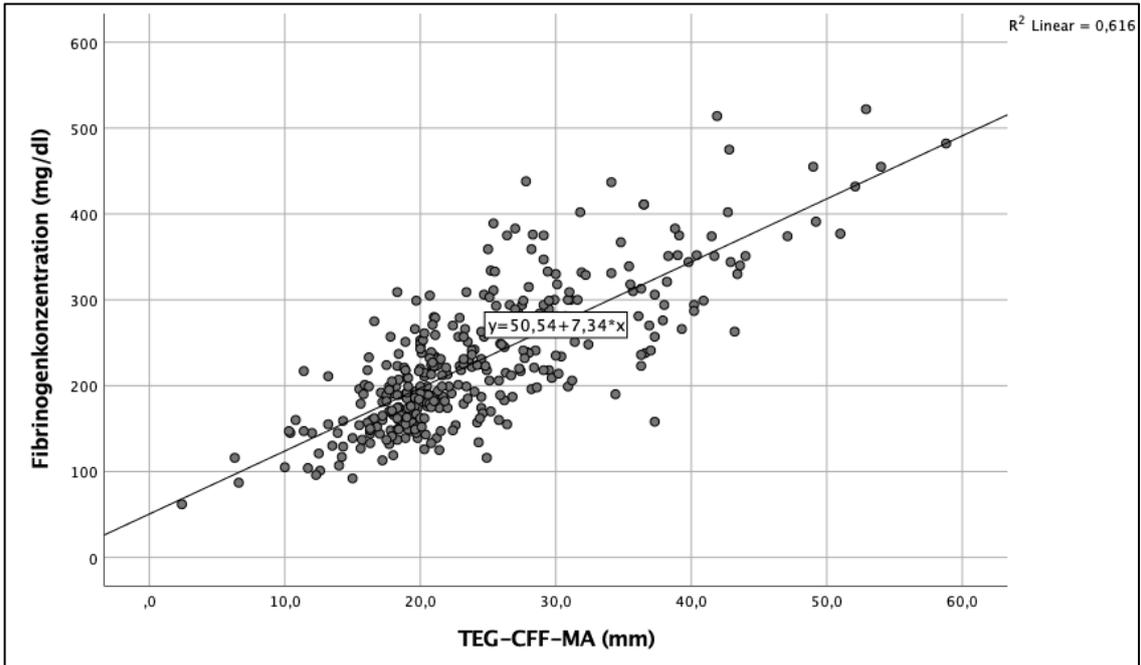


Abbildung 6: Lineare Regressionskurve der Abhängigkeit des Fibrinogenwertes vom Parameter CFF-MA

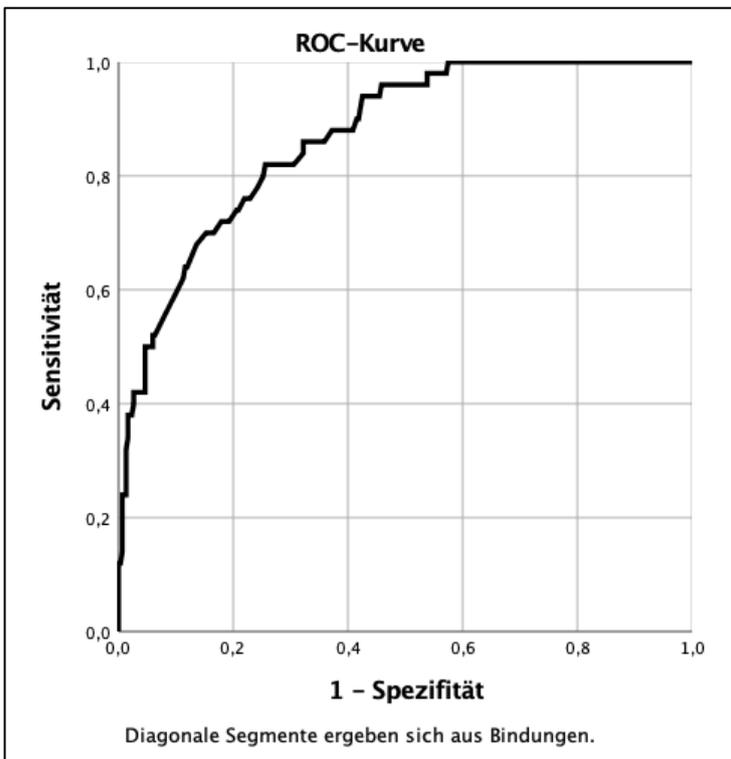


Abbildung 7: ROC-Kurve für den Parameter CFF-MA in Bezug auf die Erkennung einer Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl

3.3 Bestimmung möglicher Cut-off-Werte zur Substitution von Fibrinogenkonzentrat anhand der TEG Messung

Betrachtet man einen Cut-off-Wert für CFF-MA als „Test“, der eine niedrige Fibrinogenkonzentration von ≤ 150 mg/dl feststellen soll, so kann man die Testgüte des Cut-off-Wertes anhand der Sensitivität und Spezifität beurteilen.

Um ein Gefühl für die Veränderung dieser Werte für verschiedene Cut-off-Werte zu erhalten, wurden mehrere Kreuztabellen erstellt, die die Messungen in Abhängigkeit der Erfassung durch einen TEG Cut-off und den Goldstandard nach Clauss auflisten. Ausgehend von den Messungen des Goldstandards erhält man beispielsweise für einen festgelegten Cut-off-Wert bei CFF-MA ≤ 19 mm insgesamt 36 richtig positive, 243 richtig negative, 58 falsch positive und 14 falsch negative Ergebnisse. Das bedeutet, dass bei einer vorliegenden Blutung basierend auf dem Cut-off-Wert des Goldstandards (≤ 150 mg/dl) 50 Patienten Fibrinogen verabreicht bekommen hätten. Wäre diese Entscheidung nur aufgrund des Cut-off-Wertes für CFF-MA gefallen, so hätten 94 Patienten eine Substitution mit Fibrinogen erhalten (vgl. Tabelle 8).

		Fibrinogenkonzentration nach Clauss ≤ 150 mg/dl		Gesamt
		Nein	Ja	
TEG CFF-MA ≤ 19 mm	Nein	243	14	257
	Ja	58	36	94
Gesamt		301	50	351

Tabelle 8: Kreuztabelle für die absolute Anzahl der Messungen, die durch einen Cut-off-Wert von CFF-MA ≤ 19 mm bzw. eine Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl (nicht) erfasst wurden

Die statistischen Gütekriterien der verschiedenen Cut-off-Werte für die Erfassung einer Fibrinogenkonzentration von ≤ 150 mg/dl wurden aus separaten Kreuztabellen für Cut-off-Werte von CFF-MA = 18 mm bis CFF-MA = 21 mm berechnet und in Tabelle 9 aufgeführt. Abbildung 8 verdeutlicht die Unterschiede der Gütekriterien verschiedener Cut-off-Werte.

Cut-off	Sensitivität	Spezifität	Pos. Vorhersagewert	Neg. Vorhersagewert	Youden-Index
CFF-MA ≤ 18	64 %	88,4 %	0,478	0,937	0,524
CFF-MA ≤ 19	72 %	80,7 %	0,383	0,946	0,527
CFF-MA ≤ 20	82 %	70,4 %	0,315	0,959	0,524
CFF-MA ≤ 21	88 %	60,5 %	0,27	0,968	0,485

Tabelle 9: Statistik verschiedener Cut-off-Werte für CFF-MA in Bezug auf die Erfassung einer Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl

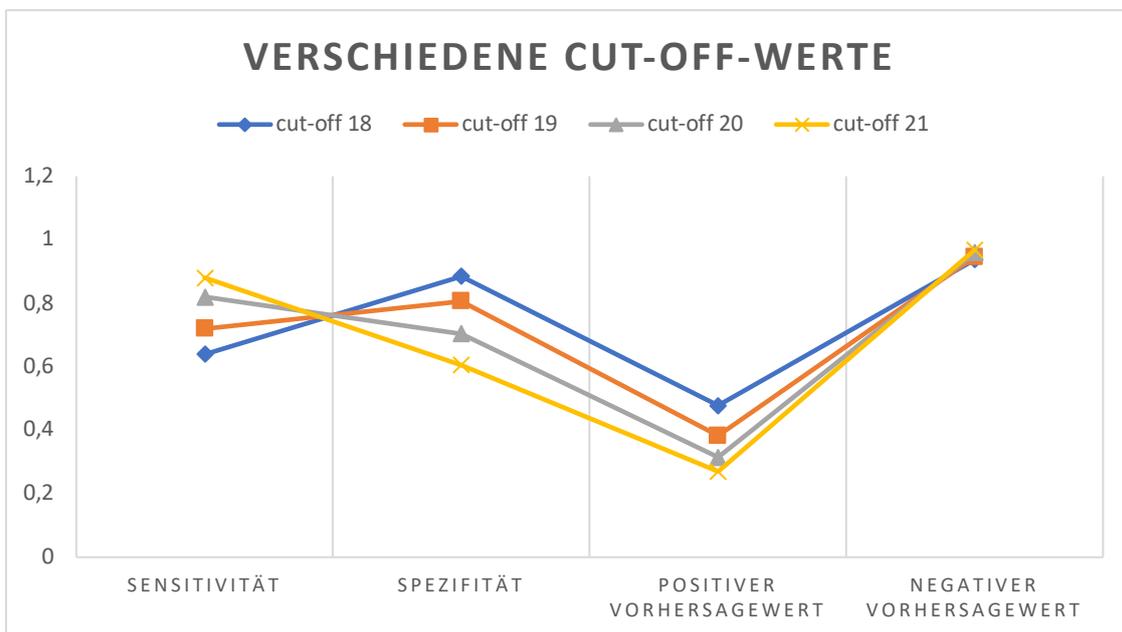


Abbildung 8: Statistik verschiedener Cut-off-Werte für CFF-MA in Bezug auf die Erfassung einer Fibrinogen-konzentration ≤ 150 mg/dl

Genauso lassen sich die Sensitivität und Spezifität an den Koordinaten der ROC-Kurve ablesen (s. Auszug in Tabelle 10). Dabei ist für den vorliegenden Datensatz der Cut-off-Wert, der das Optimum aus sowohl Sensitivität als auch Spezifität erreicht, bei CFF-MA = 19,85 angesiedelt. Hier beträgt die Sensitivität 82 % und die Spezifität 74,4 %, womit der Youden-Index bei 0,564 liegt. Der Youden-Index ist für diesen Wert maximal.

Testergebnis positiv, wenn CFF-MA \leq X	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index
19,750	80 %	74,8 %	0,548
19,850	82 %	74,4 %	0,564
19,950	82 %	73,8 %	0,558
20,050	82 %	70,4 %	0,524

Tabelle 10: Koordinaten der ROC-Kurve, Testergebnis positiv (Fibrinogenkonzentration \leq 150 mg/dl), wenn CFF-MA \leq X

Ein Cut-off-Wert von CFF-MA \leq 19,85 mm wäre also für den zugrundeliegenden Datensatz optimal. Da das TEG[®] 6s nur Messergebnisse mit einer Nachkommastelle liefert, wurden für die Cut-off-Werte 19,8 mm und 19,9 mm separat Kreuztabellen erstellt und die Youden-Indices berechnet. Es ergibt sich für den Cut-off-Wert 19,8 mm ein minimal besserer Youden-Index von 0,564 als beim Cut-off-Wert 19,9 mm mit einem Youden-Index von 0,558. Der Cut-off-Wert wird folglich bei CFF-MA \leq 19,8 mm angesetzt.

Für CFF-MA \leq 19,8 mm verhalten sich die Gütekriterien wie folgt: Sensitivität = 82 %; Spezifität = 74,4 %; positiver Vorhersagewert = 0,347; negativer Vorhersagewert = 0,961.

Alle Messungen links von der vertikalen Bezugslinie bei CFF-MA = 19,8 mm in Abbildung 9 wären also durch diesen Cut-off-Wert in der vorliegenden Studienpopulation erfasst worden.

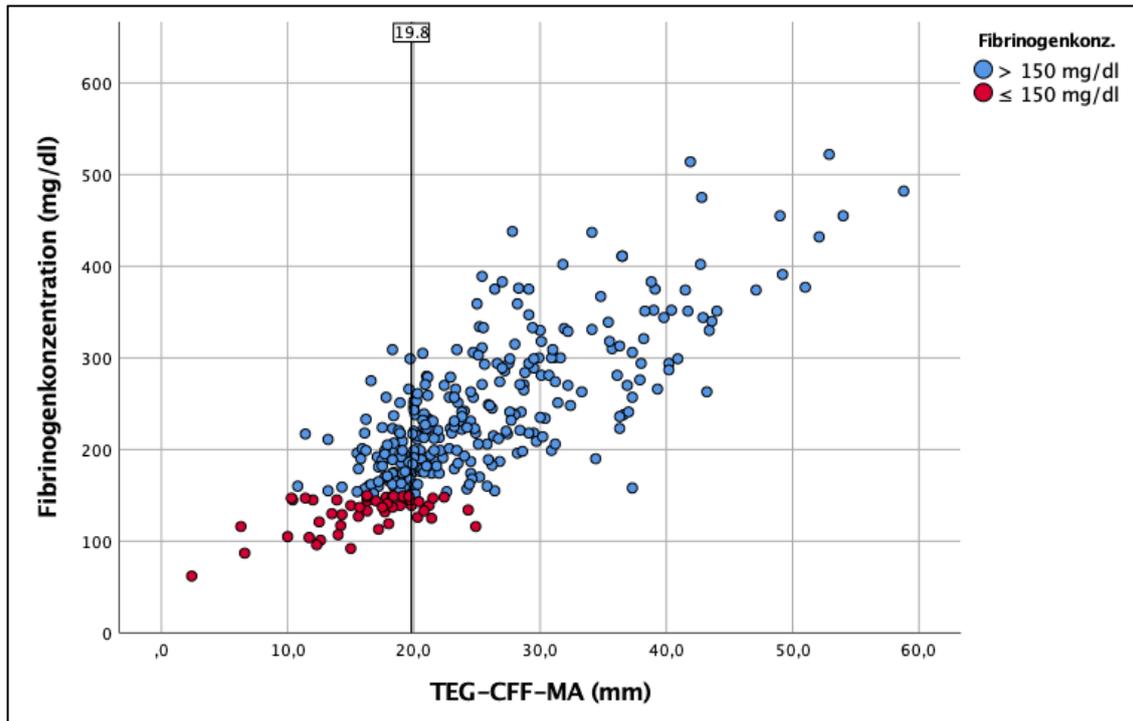


Abbildung 9: Streudiagramm für die Verteilung der Fibrinogenkonzentrationen, wobei alle Messungen links der Bezugslinie durch einen Cut-off von CFF-MA $\leq 19,8$ mm erfasst werden würden

3.4 Analyse der klinischen erfolgten Fibrinogensubstitution basierend auf dem Cut-off-Wert

Da der nun neu erhobene Cut-off-Wert CFF-MA $\leq 19,8$ mm eingesetzt werden soll, um niedrige Fibrinogenspiegel und eine mögliche Blutungsneigung zu erkennen und daraufhin eine Fibrinogensubstitution einleiten zu können, wird der vorliegende Datensatz diesbezüglich näher untersucht. Es soll analysiert werden, inwieweit die Patienten mit einer niedrigen Fibrinogenkonzentration (≤ 150 mg/dl) in der Studienpopulation eine Fibrinogensubstitution erhalten haben. Dies wird verglichen mit der erfolgten Therapie bei den Patienten, die einen niedrigen TEG-Wert CFF-MA $\leq 19,8$ mm erzielt haben.

Die intraoperative Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan wird dabei für eine bessere Vergleichbarkeit auf das Körpergewicht der Patienten bezogen und in mg/kg KG angegeben. Der Parameter ist nach dem Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt:

Median = 10,417 mg/kg KG (IQR 0 – 52,632 mg/kg KG).

Zwischen der Fibrinogenkonzentration nach Clauss und der intraoperativen Fibrinogengabe lässt sich eine sehr schwache signifikante negative Korrelation nach Spearman feststellen: $r = -0,121$; $p = 0,024$.

Nach Spearman ergibt sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem intraoperativ verabreichten Fibrinogen und dem Wert CFF-MA ($r = 0,025$; $p = 0,74$).

Trägt man die Anzahl der Messungen, die vom Cut-off CFF-MA $\leq 19,8$ mm erfasst worden wären, gegen die Anzahl der Messungen auf, bei denen tatsächlich eine Fibrinogensubstitution durchgeführt wurde, erhält man die Kreuztabelle in Tabelle 11.

		Fibrinogensubstitution intraoperativ erhalten?		Gesamt
		Nein	Ja	
TEG CFF-MA $\leq 19,8$ mm	Nein	118	115	233
	Ja	56	62	118
Gesamt		174	177	351

Tabelle 11: Kreuztabelle für die Verteilung der Messungen, die einen CFF-MA \leq bzw. $> 19,9$ mm aufwiesen und (k)eine intraoperative Fibrinogensubstitution erhalten haben

Genauso kann man die Anzahl der Messungen, die durch den Cut-off des Goldstandards (Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl) erfasst worden sind, gegen die Anzahl der Messungen, bei denen eine Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan angesetzt wurde, auftragen (s. Tabelle 12).

		Fibrinogensubstitution intraoperativ erhalten?		Gesamt
		Nein	Ja	
Fibrinogenkonz. nach Clauss ≤ 150 mg/dl	Nein	156	145	301
	Ja	18	32	50
Gesamt		174	177	351

Tabelle 12: Kreuztabelle für die Verteilung der Messungen, die eine Fibrinogenkonzentration nach Clauss \leq bzw. > 150 mg/dl aufwiesen und (k)eine intraoperative Fibrinogensubstitution erhalten haben

Teilt man die Daten danach auf, ob ein CFF-MA $> 19,8$ mm oder $\leq 19,8$ mm erzielt wurde, erhält man in der Gruppe mit einem CFF-MA $> 19,8$ mm für die Fibrinogensubstitution einen Median von 0 mg/kg KG. In der Gruppe mit einem CFF-MA $\leq 19,8$ mm erhält man für die Fibrinogensubstitution einen Median von 17,143 mg/kg KG.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich zwischen den zwei Gruppen bzgl. der Menge der Fibrinogensubstitution kein signifikanter Unterschied:

$U = 13422,5$; $Z = -0,386$; $p = 0,70$.

3.5 Einfluss der Vormedikation auf die Gerinnungsanalyse

Bezüglich der Vormedikation erhielten 175 Patienten (49,9%) in ihrer regulären Medikation Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Ticagrelor, Clopidogrel, Prasugrel, Abciximab, Tirofiban, Eptifibatid), 23 Patienten (6,6 %) erhielten niedermolekulares Heparin, 11 Patienten (3,1 %) erhielten unfraktioniertes Heparin, 31 Patienten (8,8 %) erhielten Phenprocoumon, 2 Patienten (0,6 %) erhielten direkte Thrombininhibitoren und 41 Patienten (11,7 %) erhielten Faktor Xa Inhibitoren.

Im Folgenden soll ein möglicher Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) auf die TEG Messung untersucht werden.

3.5.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Vergleicht man die globalen Blut- und Gerinnungswerte sowie TEG-Ergebnisse für die zwei Gruppen, die in der Vormedikation TAH enthalten oder nicht enthalten hatten, so erhält man die folgende Tabelle 13.

Auf den ersten Blick lassen sich zwischen den zwei Gruppen keine großen Unterschiede feststellen.

Parameter	Ohne TAH in Vormed.		Mit TAH in Vormed.	
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)
Hämatokrit (%)	175	27,3 (24 – 30,6)	173	26,7 (24,5 – 29,4)
Hämoglobin (g/dl)	175	9,7 (8,4 – 10,9)	173	9,6 (8,4 – 10,6)
Thrombozyten (x 10 ³ /µl)	175	135 (102 – 166)	173	148 (111 – 176)
Quick-Wert (%)	176	54,5 (45 – 68,75)	175	55 (48 – 67)
PTT (s)	172	32 (28 – 37)	173	31 (27 – 34,5)
Fibrinogen (mg/dl)	176	209 (165 – 270,75)	175	218 (181 – 279)
AT III (%)	170	68 (59 – 83,5)	164	69 (59 – 80,75)
Faktor XIII Aktivität (%)	171	92 (78 – 106)	172	90 (77 – 107)
ACT (s)	108	117 (110 – 132)	115	121 (108 – 135)
Calcium BGA	171	1,12 (1,02 – 1,17)	173	1,13 (1,01 – 1,195)
Körpertemp. (°C)	172	36,8 (36,6 – 37)	163	36,8 (36,6 – 37)
CK R (min)	176	11,4 (8,7 – 14,7)	175	9,8 (8,4 – 12,6)
CK K (s)	173	2,4 (1,8 – 3,3)	172	2 (1,6 – 2,7)
CK α Winkel (°)	176	62,3 (55,125 – 68,2)	175	65,5 (61,1 – 70,1)
CK MA (mm)	171	56,1 (51,7 – 61,8)	168	58,95 (54,7 – 63,25)
CK LY30 (%)	154	0,5 (0 – 1,225)	153	0,6 (0 – 1,4)
CKR R (min)	176	0,7 (0,6 – 0,8)	175	0,7 (0,5 – 0,7)
CKR K (s)	176	1,3 (0,9 – 1,7)	175	1,2 (0,9 – 1,5)
CKR α Winkel (°)	176	75,4 (71,625 – 77,7)	175	75,3 (73 – 77,8)
CKR MA (mm)	176	60,05 (55,175 – 64,8)	174	62,1 (57,65 – 65,525)
CKR LY30 (%)	166	0,2 (0 – 0,925)	160	0,2 (0 – 0,7)
ACT (s)	176	116 (106,6 – 125,3)	175	116 (97,3 – 116)
CKH R (min)	176	9,6 (8,2 – 11,6)	175	8,9 (7,6 – 10,5)
CKH K (s)	175	1,8 (1,3 – 2,4)	175	1,8 (1,3 – 2,3)
CKH α Winkel (°)	176	66,8 (61,8 – 71,925)	175	68,2 (63,2 – 72,7)
CKH MA (mm)	172	58,3 (53,35 – 63,175)	171	60 (54,9 – 63,5)
CFF MA (mm)	176	21,55 (18,45 – 27,675)	175	21,6 (19 – 28,7)
CFF FLEV (mg/dl)	176	393,25 (336,7 – 505,02)	175	396 (346,7 – 523,7)

Tabelle 13: Intraoperative Laborparameter und TEG® 6s Parameter für die Gruppen ohne/mit TAH in der Vormedikation

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Messwerte der Fibrinogenkonzentration und des Wertes CFF-MA verteilen sich in den Gruppen wie in Abbildung 10 und 11 dargestellt.

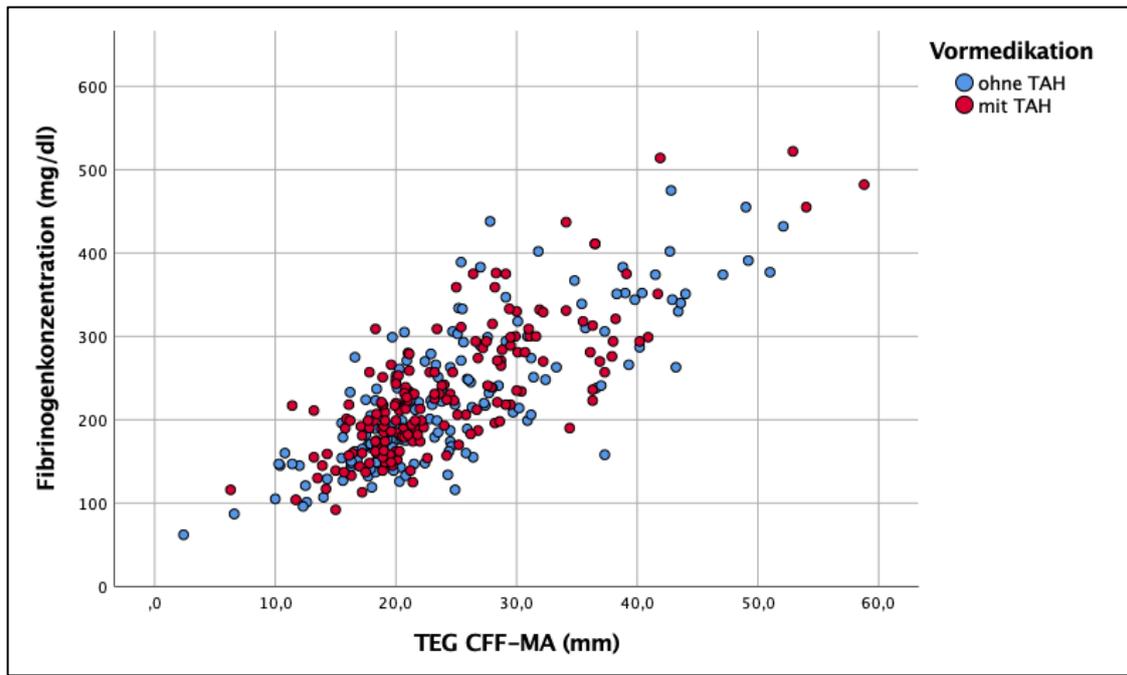


Abbildung 10: Gruppiertes Streudiagramm für die Gruppen ohne bzw. mit TAH in der Vormedikation

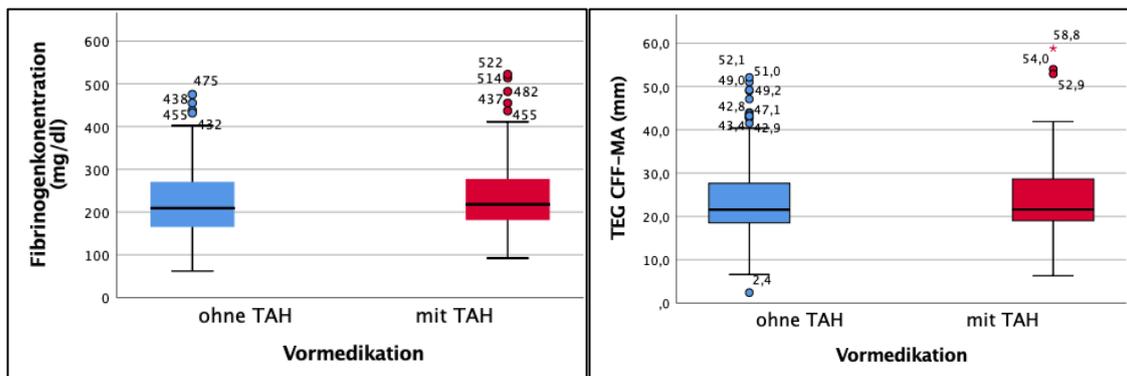


Abbildung 11: Boxplots für die Verteilung der Fibrinogenkonzentration und CFF-MA der Gruppen ohne bzw. mit TAH in der Vormedikation

In der Patientengruppe, die in der Vormedikation keine TAH enthalten hatten, erhält man für die Fibrinogenkonzentration einen Median von 209 mg/dl. In der anderen Gruppe, die dagegen TAH in der Vormedikation enthalten hatten, liegt der Median für die Fibrinogenkonzentration bei 218 mg/dl. Zwischen den zwei

Gruppen besteht bezüglich der Fibrinogenkonzentration laut Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Unterschied:

$U = 14151,5$; $Z = -1,314$; $p = 0,189$.

Für den Wert CFF-MA der Patientengruppe ohne TAH in der Vormedikation erhält man einen Median von 21,55 mm. In der Patientengruppe mit TAH in der Vormedikation liegt der Median für CFF-MA bei 21,6 mm.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich bzgl. des Wertes CFF-MA kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen:

$U = 15106,5$; $Z = -0,309$; $p = 0,757$.

Bei multiplem Testen wurde das Signifikanzniveau korrigiert und auf $\alpha = 2,5\%$ gesetzt.

Betrachtet man die einzelnen ROC-Kurven für den Wert CFF-MA in den zwei verschiedenen Studienpopulationen mit oder ohne TAH in der Vormedikation, so erhält man die Kurven in Abbildung 14.

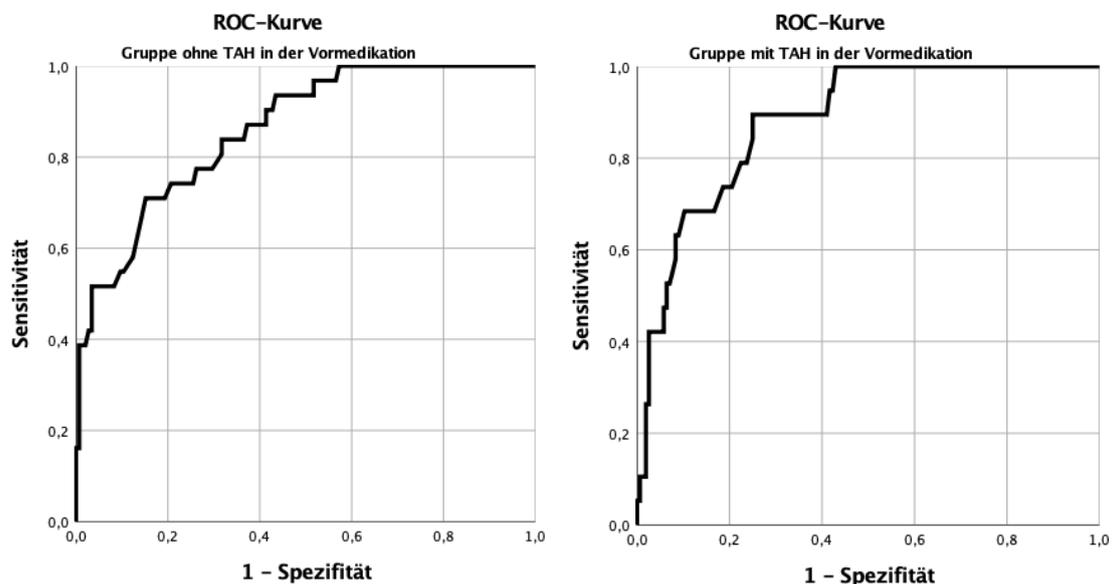


Abbildung 12: ROC-Kurven für den Parameter CFF-MA in Bezug auf die Testung eines Fibrinogenspiegels nach Clauss (≤ 150 mg/dl) für die Gruppen ohne TAH (links) bzw. mit TAH (rechts) in der Vormedikation

Der optimale Cut-off-Wert für CFF-MA in der Gruppe ohne TAH in der Vormedikation liegt bei $\text{CFF-MA} \leq 18,5$ mm, der Youden-Index beträgt hier

0,558, die AUROC beträgt 0,861. Dabei erhält man außerdem eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 84,8 %.

Für die Gruppe mit TAH in der Vormedikation ergibt sich dagegen erneut ein optimaler Cut-off-Wert bei CFF-MA \leq 19,8 mm mit einem Youden-Index von 0,645, die AUROC beträgt 0,882. Dabei betragen die Sensitivität 89,5 % und die Spezifität 75 %.

Für die Gruppe mit TAH in der Vormedikation erhält man also den gleichen Cut-off-Wert wie bei der Analyse des gesamten Datensatzes.

Für die Gruppe ohne TAH in der Vormedikation ergäbe sich beim zuvor insgesamt bestimmten Cut-off-Wert 19,8 mm eine Sensitivität von 77,4% und eine Spezifität von 73,8%, der Youden-Index würde 0,512 betragen.

3.6 Einfluss der Plättchenzahl auf die Gerinnungsanalyse

Da im CFF Assay der Thrombozytenhemmer Abciximab eingesetzt wird, und dieser zuvor schon im Verdacht stand, die Thrombozytenaggregation nicht vollständig zu inhibieren, wurde im Folgenden untersucht, ob ein Einfluss der Thrombozytenzahl erkennbar ist.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen der Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration beträgt $r = 0,420$ und ist auf dem 0,01-Niveau signifikant ($p < 0,001$).

Die Thrombozytenzahl korreliert mit dem Wert CFF-MA nach Spearman mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,503$ auf dem 0,01-Niveau signifikant ($p < 0,001$).

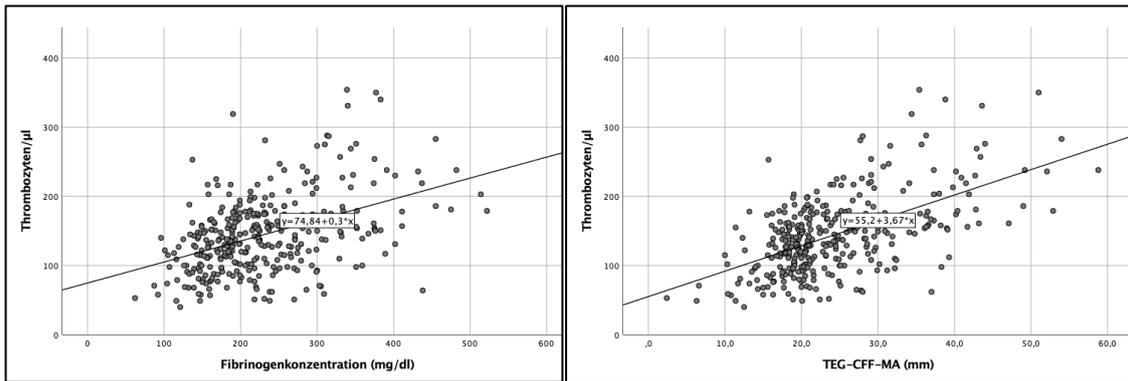


Abbildung 13: Streudiagramm für die Verteilung der Thrombozytenzahlen in Abhängigkeit der Fibrinogenkonzentration (links) bzw. des Wertes CFF-MA (rechts)

Bei drei Patienten wurde die intraoperative Thrombozytenzahl nicht erfasst. Die Gruppe der Patienten mit intraoperativen Thrombozytenzahlen von $> 100.000/\mu\text{l}$ umfasst $n = 270$ Messungen. Für die Fibrinogenkonzentration in dieser Gruppe ergibt sich: Median = 221,5 mg/dl (IQR 182,75 – 284,75 mg/dl). Bzgl. des Wertes CFF-MA ergibt sich: Median = 23,35 mm (IQR 19,575 – 29,55 mm).

Die andere Gruppe mit einer intraoperativen Thrombozytenzahl von $\leq 100.000/\mu\text{l}$ umfasst $n = 78$ Messungen. Für diese Gruppe ergibt sich bzgl. der Fibrinogenkonzentration: Median = 175,5 mg/dl (IQR 145 – 238,75 mg/dl). Für CFF-MA erhält man: Median = 19,05 mm (IQR 15,575 – 22,025 mm).

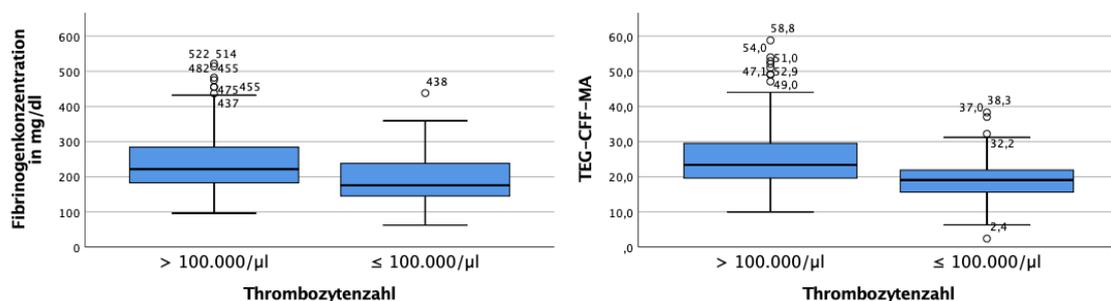


Abbildung 14: Boxplots für die Verteilung der Fibrinogenkonzentration und der Variable CFF-MA in den Gruppen mit hohen ($> 100.000/\mu\text{l}$) bzw. niedrigen ($\leq 100.000/\mu\text{l}$) Thrombozytenzahlen

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test erhält man bzgl. der Fibrinogenkonzentration zwischen den zwei Gruppen mit intraoperativ hohen/niedrigen Thrombozytenzahlen einen signifikanten Unterschied:

$U = 6988,5$; $Z = -4,525$; $p < 0,001$; berechnete Effektstärke $r = 0,243$.

Der gleiche Test ergibt im Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied bzgl. des Wertes CFF-MA:

$U = 5789,5$; $Z = -6,057$; $p < 0,001$; Effektstärke $r = 0,325$.

Bei multiplem Testen wurde das Signifikanzniveau korrigiert und auf $\alpha = 2,5\%$ gesetzt.

Die Verteilung der Zielwerte in den zwei Gruppen verdeutlicht Abbildung 15.

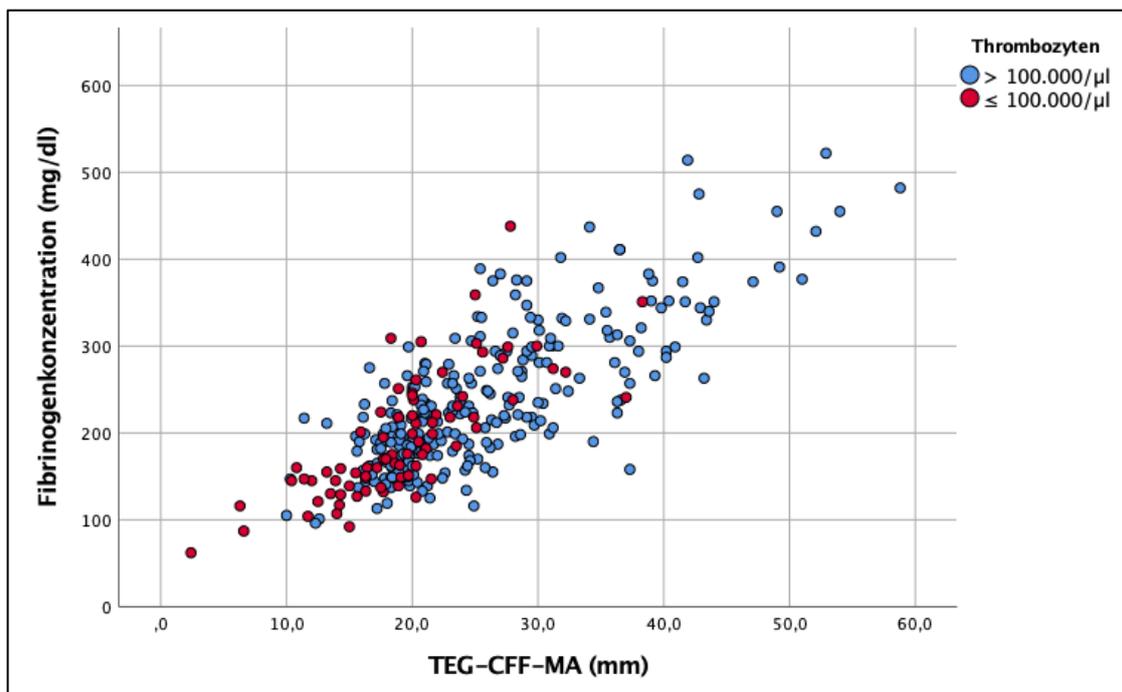


Abbildung 15: Gruppierendes Streudiagramm für die Parameter Fibrinogenkonzentration und CFF-MA, aufgeteilt nach den Thrombozytenzahlen (> bzw. ≤ 100.000/μl)

3.7 Postoperative Drainagenverluste

Postoperativ müssen mögliche Blutungen am besten schnell erkannt und bewertet werden. Am einfachsten lässt sich ein Blutverlust anhand der Flüssigkeitsverluste über einliegende Drainagen abschätzen. Die Flüssigkeitsverluste wurden in dieser Arbeit, aufgrund der Dokumentationspraxis der Intensivstation, definiert als die Volumenmenge in

Millilitern, die sich um sechs Uhr morgens des ersten postoperativen Tages in den Drainagen befand. Für eine bessere Beurteilbarkeit wird dieses Volumen auf das Körpergewicht des Patienten bezogen betrachtet, d.h. für den Parameter „Drainagenverluste“ wird das Volumen in den Drainagen in ml durch das Körpergewicht (KG) des Patienten dividiert und in ml/kg KG angegeben. Dieser Parameter ist nach dem Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt, die Ergebnisse liegen in einem Bereich von 0 – 36,85 ml/kg KG. Der Median beträgt 4,533 ml/kg KG (IQR 2,752 – 7,202 ml/kg KG). Bei fünf von 351 Patienten lagen keine Daten bzgl. der Drainagenverluste vor.

Die Drainagenverluste wurden auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Der Median für die männlichen Patienten beträgt 4,592 ml/kg KG, der für die weiblichen Patienten 4,239 ml/kg KG. Der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen:

U = 12851,5; Z = - 0,426; p = 0,670.

Der postoperative Drainagenverlust und die Fibrinogenkonzentration nach Clauss erzielen einen Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = - 0,076$, der nicht signifikant ist ($p = 0,16$). Genauso verhält es sich zwischen dem postoperativen Drainagenverlust und der Variable CFF-MA: der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt $r = - 0,08$ ($p = 0,137$).

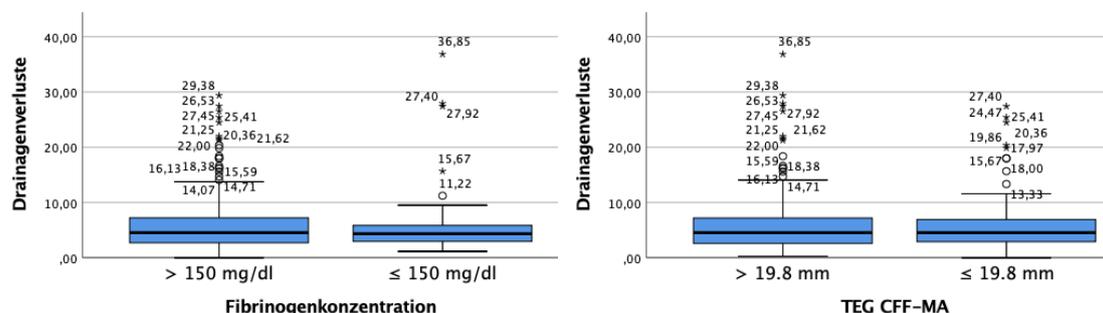


Abbildung 16: Boxplots für die Verteilung der postoperativen Drainagenverluste, aufgeteilt nach den Ergebnissen der intraoperativen Gerinnungsdiagnostik

Wenn man die Messungen nach der Fibrinogenkonzentration aufteilt, erhält man in der Gruppe mit einer Fibrinogenkonzentration > 150 mg/dl für die postoperativen Drainagenverluste einen Median von 4,54 ml/kg KG. In der anderen Gruppe, die eine Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl aufweist, erhält man für die postoperativen Drainageverluste einen Median von 4,337 ml/kg KG. (s. Abbildung 16).

Mit dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied bzgl. der Drainagenverluste:

U = 7450; Z = - 0,041; p = 0,967.

Teilt man die Messungen nach dem Wert CFF-MA auf, erhält man in der Gruppe mit einem CFF-MA > 19,8 mm für die postoperativen Drainagenverluste einen Median von 4,54 ml/kg KG. In der anderen Gruppe, die einen CFF-MA ≤ 19,8 mm erzielen, erhält man für die postoperativen Drainagenverluste einen Median von 4,526 ml/kg KG (s. Abbildung 16).

Auch hier ergibt sich mit dem Mann-Whitney-U-Test im Vergleich der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in Hinblick auf die Drainagenverluste:

U = 13227; Z = - 0,193; p = 0,847.

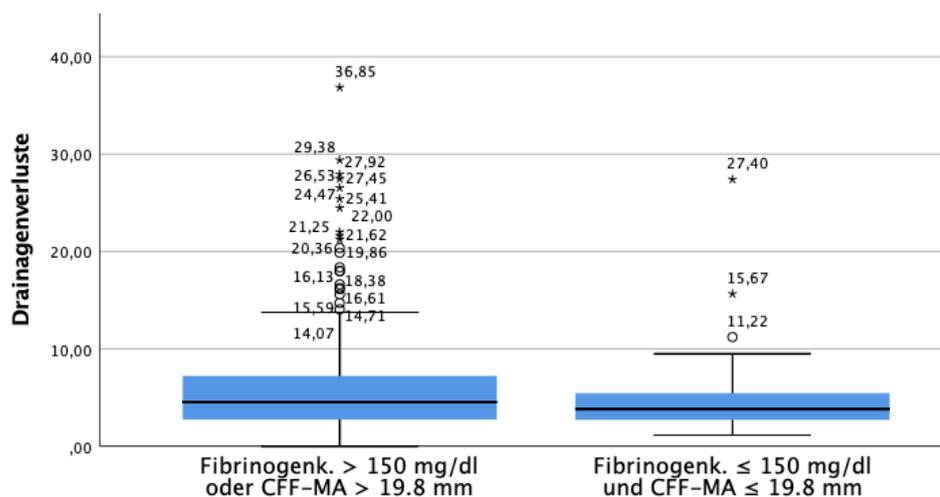


Abbildung 17: Boxplots für die Verteilung der postoperativen Drainagenverluste, aufgeteilt nach den Ergebnissen der intraoperativen Gerinnungsdiagnostik

Zuletzt wird der Datensatz danach aufgeteilt, ob die Messungen beiden Cut-off-Werten gleichzeitig unterliegen, also sowohl eine Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl als auch einen CFF-MA $\leq 19,8$ mm erzielen, oder dies nicht tun.

Die Gruppe, deren Messwerte beiden Cut-off-Werten gleichzeitig unterliegen, erzielt einen Median für die postoperativen Drainagenverluste von 3,829 ml/kg KG. Die andere Gruppe erzielt einen Median von 4,546 ml/kg KG (s. Abbildung 17).

Mit dem Mann-Whitney-U-Test findet man zwischen den zwei Gruppen bezüglich der postoperativen Drainagenverluste keinen signifikanten Unterschied:

$U = 5658$; $Z = -0,777$; $p = 0,437$.

4 Diskussion

In der Kardiochirurgie sind perioperative Blutungen eine häufige Komplikation und machen eine verlässliche perioperative Gerinnungsanalyse notwendig. Die Überwachung der Fibrinogenkonzentration ist dabei ein zentraler Punkt, um Blutungen intraoperativ schnell entdecken und therapieren zu können. Dem Standardverfahren nach Clauss zur Erfassung der Fibrinogenkonzentration stehen heutzutage mehrere PoC-Verfahren gegenüber. Besonders dem Parameter CFF-MA der Thrombelastographie wurde dabei in der Vergangenheit schon häufig eine gute Korrelation zur Fibrinogenkonzentration zugewiesen (34; 38), weshalb der Zusammenhang auch in der vorliegenden Arbeit für das neue Testgerät TEG® 6s untersucht wurde.

Im Gegensatz zum TEG® 6s wurde für das Vorgängermodell TEG® 5000 schon in mehreren Studien die Testgüte des Geräts geprüft und die verschiedenen Parameter auf ihre Aussagekraft bezüglich verschiedener Gerinnungswerte getestet.

Die Studienlage zum Modell TEG® 5000 bzgl. der Überwachung des Fibrinogenspiegels wird besonders gut über die Arbeit von Peng et al. (34) dargestellt, die u.a. die bestehenden Studien zur Messung von Fibrinogen durch TEG® und ROTEM® (Rotationsthrombelastometrie) nach Studienpopulationen aufgelistet darstellt. Diese zeigt bis auf die Ergebnisse einer Studie (54) moderate bis starke Korrelationen zwischen dem CFF-MA bzw. FLEV des TEG® 5000 und der Fibrinogenkonzentration nach Clauss.

Andere Studien zu Thrombelastographen prüften bisher meistens entweder nur die Validität des neuen TEG® 6s im Vergleich mit dem älteren Analysator TEG® 5000 (40; 55), verglichen das ältere TEG® 5000 mit der konventionellen Labordiagnostik (38; 39; 54; 56; 57) oder untersuchten andere Parameter bzw. Assays der Analysatoren (36; 43; 46; 47).

Vergleich der Fibrinogenspiegelbestimmung nach Clauss mit der TEG Methode

Bezüglich der Testparameter „Fibrinogenkonzentration nach Clauss“ und CFF-MA lassen sich in der vorliegenden Studienpopulation keine Unterschiede der untersuchten Parameter zwischen Männern und Frauen finden. Bezüglich der

geschlechterspezifischen Unterschiede bei den zwei spezifischen Gerinnungsparametern gibt es keine aussagekräftigen Studien. Roeloffzen et al. (58) überprüften u.a. den Einfluss des Geschlechts auf die Gerinnung mittels der Thrombelastographie (TEG[®] 5000). Sie fanden bei Frauen eine geringere ACT, was für eine schnellere Fibringerinnung spricht, und eine höhere Gerinnungsfestigkeit mit einem höheren CK-MA. Jedoch konnten Roeloffzen et al. (58) diese prokoagulatorische Tendenz nur mithilfe der Thrombelastographie feststellen und fanden keine Unterschiede zwischen den Standardlabortests zur Gerinnung von Männern und Frauen.

Die vorliegenden Ergebnisse schreiben dem TEG[®] 6s mit dem Wert CFF-MA eine gute Vorhersagekraft für die Fibrinogenkonzentration gemessen nach Clauss zu. Ein hoher Korrelationskoeffizient von 0,749 spricht für einen starken positiven Zusammenhang der zwei Parameter.

Damit bestätigt dies zum Teil die Ergebnisse der Arbeit von Erdoes et al. (45), die genauso das TEG[®] 6s prüften und eine gute Korrelation des Wertes CFF-MA mit der Fibrinogenkonzentration nach Clauss mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,78$ feststellten. Die Gemeinsamkeit der erwähnten Studie mit der vorliegenden Arbeit liegt in der Studienpopulation, die aus kardiochirurgischen Patienten besteht. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Studienpopulation ist jedoch fünfzehnmal so groß und dadurch aussagekräftiger.

Genauso bestätigt das vorliegende Ergebnis die Arbeit von Ziegler et al. (46), die eine hohe Korrelation der zwei Werte von $r = 0,79$ bei Traumapatienten vorfanden.

Eine der wenigen Arbeiten, die gar keine Korrelation zwischen dem Parameter CFF-MA und der Fibrinogenkonzentration nach Clauss gefunden haben, war die Studie von Agarwal et al. (54) mit einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv. Diese zur vorliegenden Arbeit konträre Studie wurde jedoch mit dem Vorgängermodell TEG[®] 5000 durchgeführt. Zusätzlich wurde bei der Bestimmung der Fibrinogenkonzentration nach Clauss vermutlich eine andere

Methode gewählt als in der vorliegenden Arbeit, was die unterschiedlichen Ergebnisse erklären könnte.

Obwohl der Wert CFF-MA des TEG[®] 6s und die Fibrinogenkonzentration nach Clauss in der vorliegenden Arbeit signifikant positiv korrelieren, wird es in der Zukunft notwendig sein, diesen Zusammenhang anhand weiterer Studien, die auch das TEG[®] 6s anstelle des TEG[®] 5000 prüfen, zu untermauern.

Für eine hohe Testgüte des Parameters CFF-MA, d.h. wie gut der Wert CFF-MA eine Fibrinogenkonzentration nach Clauss ≤ 150 mg/dl abbilden kann, spricht auch die hohe AUC der ROC-Kurve (AUROC = 0,869), die für eine hohe Klassifizierungsqualität des Testparameters steht. Damit ist die in dieser Arbeit erfasste AUROC etwas niedriger als die in der Arbeit von Erdoes et al. (45) erfasste AUROC von 0,93.

Bestimmung möglicher Cut-off-Werte zur Substitution von Fibrinogenkonzentrat anhand der TEG Messung

Bisher wurden für die perioperative Gerinnungsanalyse mit Hilfe der Thrombelastographie noch keine evidenzbasierten Cut-off-Werte für das CFF-Assay zur Therapieeinleitung eingeführt. In einer Studie wurde ein Wert von CFF-MA < 14 mm angegeben, ab dem Kryopräzipitat das auch Fibrinogen enthält, transfundiert werden würde (59). Eine andere retrospektive Studie nennt einen Cut-off-Wert von CFF-MA $\leq 12,1$ mm, der geburtshilfliche Komplikationen bei Patienten mit kongenitaler Dysfibrinogenämie mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 69,2 % und einer AUC = 0,923 vorhersagen könne (60). Dies ist jedoch kritisch zu beurteilen, da die retrospektive Analyse der Daten und vor allem die kongenitale Dysfibrinogenämie wichtige Einschränkungen der genannten Arbeit sind.

Die Firma Haemonetics gibt selbst einen unteren Referenzwert von 15 mm für den Wert CFF-MA an. Doch während für die Thrombelastometrie mittels ROTEM in Studien schon vielfach kritische Grenzwerte genannt wurden, ab denen eine Intervention erforderlich wäre, so existieren für das CFF Assay des TEG[®] 6s solche klinisch erhobenen Grenzwerte noch nicht.

Wie schon erwähnt, hat es bzgl. der Fibrinogenkonzentration nach Clauss, ab der eine Substitutionstherapie eingeleitet werden sollte, in der Vergangenheit mehrfach Änderungen gegeben. Betrachtet man die europäische Trauma-Leitlinie von 2013, so sollte eine Substitutionstherapie ab einer Fibrinogenkonzentration von 150 – 200 mg/dl eingeleitet werden (19). Später wurde der Grenzwert in der europäischen Trauma-Leitlinie von 2019 auf 150 mg/dl gesetzt (61). In einer Leitlinie der European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (62) aus dem Jahr 2017 wird aufgrund der damals aktuellen Studienlage auch eine Fibrinogenkonzentration von < 150 mg/dl angegeben, ab der ein blutender Patient intraoperativ eine Fibrinogensubstitution erhalten sollte. Prophylaktisch solle keine Fibrinogenkonzentration stattfinden (62). Diesen Studienergebnissen folgend wird heutzutage intraoperativ bei einer Blutung meistens ab einer Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl mit einer Therapie begonnen, weshalb in der vorliegenden Arbeit darauf abgezielt wurde, genau diese „kranken“ Patienten mithilfe des Testparameters CFF-MA herauszufiltern.

Für die Fibrinogensubstitution ist es besonders wichtig, eine hohe Sensitivität mit dem Test zu erzielen, sodass tatsächlich niedrige Fibrinogenkonzentrationen früh erkannt werden. Die Sensitivität des Cut-off-Wertes steht dabei für den Prozentsatz der Patienten, die nach der Methode nach Clauss eine Fibrinogenkonzentration ≤ 150 mg/dl aufweisen, also „krank“ sind, und durch den Cut-off-Wert CFF-MA erfasst werden.

Die Spezifität repräsentiert dagegen den Prozentsatz der Patienten, die bzgl. der Fibrinogenkonzentration nach Clauss als „gesund“ gelten, also eine Konzentration von > 150 mg/dl aufweisen, und durch den Cut-off-Wert nicht erfasst werden, also einen höheren CFF-MA Wert aufweisen. Eine niedrige Spezifität würde bedeuten, dass eine Unterschreitung des Cut-off-Wertes auch Patienten einschließt, deren Fibrinogenkonzentration im Normalbereich liegt, die also nicht therapiebedürftig sind.

Ein Test mit einer niedrigen Spezifität könnte in manchen Fällen dazu führen, dass Patienten mit einer normalen Fibrinogenkonzentration trotzdem eine

Substitution erfahren. Dabei können unter einer Substitutionstherapie mit Fibrinogenkonzentraten wie Haemocomplettan laut Herstellerangaben folgende Nebenwirkungen auftreten: Fieber (sehr häufig), anaphylaktische Reaktionen (gelegentlich) oder thromboembolische Ereignisse (häufig) (20). Hierbei ist natürlich besonders das thromboembolische Ereignis hervorzuheben, da dies bei Patienten, deren Fibrinogenspiegel durch eine fehlerhafte TEG Analyse fälschlicherweise als zu niedrig eingeschätzt wird, ein besonders relevantes Risiko darstellt.

Eine niedrige Sensitivität würde hingegen dazu führen, dass nicht viele der Patienten mit einer geringen Fibrinogenkonzentration durch die TEG Messung erkannt werden und zu selten eine Therapie eingeleitet wird. Hieraus resultierende postoperative Blutungen können Reoperationen notwendig machen und für den Patienten lebensbedrohlich sein.

Die Berechnungen für die Sensitivität und Spezifität möglicher Cut-off-Werte für CFF-MA ergeben, dass man für den vorliegenden Datensatz bei einem Wert von CFF-MA = 19,8 mm den hierbei höchsten zu erreichenden Youden-Index, eine Kombination aus Sensitivität und Spezifität, erreicht.

Betrachtet man den vorliegenden Datensatz der Studienpopulation, so hätten von den 118 Patienten, die einen CFF-MA \leq 19,8 mm aufweisen, 77 Patienten eine Fibrinogenkonzentration $>$ 150 mg/dl aufgewiesen und davon 21 Patienten eine Fibrinogenkonzentration $>$ 200 mg/dl aufgewiesen. Ein Patient hätte sogar eine hochnormale Fibrinogenkonzentration nach Clauss von $>$ 300 mg/dl aufgewiesen (vgl. Abbildung 9).

Hätte eine Fibrinogensubstitution nur aufgrund des Cut-off-Wertes von CFF-MA \leq 19,8 mm stattgefunden, so hätten diese 77 Patienten trotz einer Fibrinogenkonzentration von $>$ 150 mg/dl (nach Clauss) zusätzlich Fibrinogen erhalten. 56 der 77 Patienten (72%) hätten jedoch eine Fibrinogenkonzentration von 151 – 200 mg/dl aufgewiesen. Damit wären sie im etwas breiteren Wertebereich gelegen, der in der europäischen Traumaleitlinie im Jahr 2013 sogar noch für eine Fibrinogensubstitution vorgeschlagen wurde (19). Eine Substitutionstherapie hätte für diese Patienten höchstwahrscheinlich nicht mit einem thromboembolischen Ereignis geendet.

Der Cut-off-Wert von CFF-MA würde es Anästhesisten ermöglichen nur auf Basis der TEG Ergebnisse zu handeln. Bisher ist dies zumindest leitlinienbasiert nicht möglich, da keine Algorithmen etabliert sind.

Die hohe Evidenz vergangener Studien zum TEG[®] 5000 und der bisher existierenden Studien zum TEG[®] 6s weisen jedoch darauf hin, dass die Korrelation der TEG Ergebnisse bzw. des Wertes CFF-MA mit der Fibrinogenkonzentration so stark ist, dass man das PoC-Verfahren in Zukunft alleine für intraoperative Entscheidungen nutzen kann. Der Cut-off-Wert CFF-MA $\leq 19,8$ mm, der in zukünftigen Studien mit höheren Fallzahlen noch bestätigt werden muss, wäre dabei der ausschlaggebende Punkt, der eine schnelle testbasierte Intervention mittels Fibrinogensubstitution ermöglichen würde. Dabei ist der hier erhobene Cut-off-Wert auf die untersuchte Studienpopulation von Patienten, die sich einer kardiochirurgischen OP mit oder ohne Einsatz der HLM unterzogen haben, beschränkt. Eine pauschale Übertragung auf andere Fachbereiche wie beispielsweise Kinder oder Traumapatienten ist nicht möglich und muss in weiteren Studien untersucht werden.

Analyse der klinisch erfolgten Fibrinogensubstitution auf Basis des erhobenen Cut-off-Wertes

Weiterhin kann man die Verteilung der in der Studie erfassten intraoperativen Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan betrachten. Zunächst einmal besteht keine Korrelation zwischen der Fibrinogensubstitution und dem Wert CFF-MA. Die Schlussfolgerung, dass bei den erfassten Situationen nicht aufgrund des Wertes CFF-MA therapiert wurde, lässt sich allein dadurch jedoch nicht ziehen.

Zwar besteht zwischen der Fibrinogensubstitution mit Haemocomplettan und der Fibrinogenkonzentration nach Clauss eine signifikante, sehr schwache negative Korrelation, jedoch ist ein kausaler Zusammenhang dabei schwer nachweisbar. Im klinischen Alltag wird bei Verdacht auf eine Blutung häufig schon substituiert, bevor die entsprechenden Laborergebnisse vorliegen. Es kann also angenommen werden, dass auch bei den vorliegenden Daten im

Falle einer intraoperativen Blutung nicht die Laborwerte abgewartet wurden und schon vor einer Unterschreitung der Fibrinogenkonzentration von 150 mg/dl eine Substitution begonnen wurde. Den Kreuztabellen kann man dabei entnehmen, dass die Fibrinogensubstitution bezogen sowohl auf die Fibrinogenkonzentration als auch CFF-MA bei ca. der Hälfte der Messungen ohne eine Unterschreitung der Cut-off-Werte durchgeführt wurde.

Diese negative Korrelation darf man folglich also nicht als eine generelle Überversorgung der Patienten fehlinterpretieren, da intraoperativ womöglich eine Blutung vorgelegen hat.

Eine Limitation der retrospektiven Analyse ist dabei, dass es im Nachhinein nicht eindeutig herauszufinden ist, wann genau ein Medikament intraoperativ gegeben wurde, wie hoch die Gerinnungswerte dabei waren und ob zu diesem Zeitpunkt eine Blutung vorlag.

Einfluss der Vormedikation auf die Gerinnungsanalyse

Betrachtet man die Werte der Fibrinogenkonzentration nach Clauss und des TEG CFF-MA, so sprechen die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests dafür, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen gibt, die im Vorfeld TAH erhalten oder nicht erhalten haben. Da $p > 0,05$ beträgt, muss folgende Nullhypothese angenommen werden: es gibt keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen mit oder ohne TAH in der Vormedikation bzgl. der zentralen Tendenzen der Fibrinogenkonzentration nach Clauss oder des Wertes CFF-MA. Zum Zusammenhang der betrachteten Variablen gibt es bisher noch keine Studien.

Dass die TEG Analyse anscheinend durch die Vormedikation unbeeinflusst bleibt, ist ein durchaus wünschenswertes Ergebnis und ermöglicht eine gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse aller Patienten.

Auch bzgl. der anderen TEG Parameter lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen mit unterschiedlicher Vormedikation erkennen (vgl. Tabelle 13).

Bei der differenzierten Erstellung von jeweils zwei ROC-Kurven für die Patienten, die TAH in ihrer Vormedikation erhalten oder nicht erhalten haben,

lassen sich jedoch Unterschiede feststellen. Anhand der ROC-Kurve und den ermittelten Sensitivitäten bzw. Spezifitäten ergeben sich unterschiedliche optimale Cut-off-Werte. Es ergibt sich ein niedrigerer Cut-off-Wert für CFF-MA in der Gruppe, die keine TAH in der Vormedikation erhalten haben. Diese Abweichung ist am ehesten den unterschiedlichen Verteilungen der erzielten Fibrinogenkonzentrationen in den verschiedenen Gruppen zuzuschreiben. Eine weitere mögliche Erklärung könnte jedoch sein, dass sich die Wirkung des im Assay verwendeten Abciximab zur Wirkung der TAH addiert. Somit würden Thrombozyten stärker gehemmt und folglich beim CFF Assay einen geringeren Anteil an der Gerinnung ausmachen. Unter einer stärkeren Ausschaltung der Thrombozyten dauert die Gerinnung länger, was den höheren Cut-off-Wert für CFF-MA erklären würde.

Auch wenn die Gruppe ohne TAH in der Vormedikation einen niedrigeren Cut-off-Wert erzielen würde, so unterscheidet sich dieser nicht stark vom zuvor allgemein erhobenen Cut-off-Wert. Die Sensitivität des Cut-off-Wertes CFF-MA $\leq 19,8$ mm wäre in der Gruppe ohne TAH in der Vormedikation sogar höher als an dem jeweils errechneten, für die einzelnen Gruppen optimalen Cut-off-Wert. Trotzdem weisen die Abweichungen der separat errechneten Cut-off-Werte darauf hin, dass die Grenzwerte stark vom zugrundeliegenden Datensatz abhängig sind. Größer angelegte Studien werden also vonnöten sein, um feste Cut-off-Werte für den perioperativen TEG-Einsatz festzulegen.

Einfluss der Plättchenzahl auf die Gerinnungsanalyse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass zwischen der intraoperativen Thrombozytenzahl und dem Zielparameter CFF-MA ein mittelstarker positiver signifikanter Zusammenhang besteht. Dabei besteht zwischen der Gruppe, die eine niedrige Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ aufweist, und der Gruppe, die eine höhere Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$ aufweist, ein signifikanter Unterschied bzgl. des Wertes CFF-MA.

Daraus könnte man schließen, dass die Thrombozyten auch im CFF-MA Assay einen Teil der Gerinnung ausmachen. Auch wenn der Sinn des Einsatzes eines GP IIb/IIIa-Thrombozytenhemmers (Abciximab) in diesem TEG Assay darin

besteht, dass die Thrombozyten ausgeschaltet werden und hauptsächlich der Anteil des Fibrinogens an der Gerinnselfestigkeit überprüft werden soll, so würde eine unvollständige Hemmung der Thrombozyten den Zusammenhang erklären. Neben der schon erwähnten Studie von Lang et al. (37) wurde auch in einer Studie von Schlimp et al. (63) der alleinige Einsatz von Abciximab bei der TEG Analyse bzgl. der Thrombozytenhemmung im Vergleich mit Cytochalasin D als nicht ausreichend beurteilt, wodurch in der Folge die Gerinnselfestigkeit in Anwesenheit von vielen Thrombozyten zu hoch eingeschätzt wurde. Diese Theorie wurde weiterhin von Agarwal et al. (54) angesprochen. Auch in den vorliegenden Ergebnissen erzielt die Gruppe mit den höheren Thrombozytenzahlen einen höheren mittleren Wert für CFF-MA (vgl. Abbildung 14).

Gegen diese Argumentation spricht, dass in den vorliegenden Ergebnissen auch ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der intraoperativen Thrombozytenzahl und der Fibrinogenkonzentration besteht. Hier gibt es zwischen der Gruppe, die eine niedrige Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\mu\text{l}$ aufweist, und der Gruppe, die eine höhere Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$ aufweist, einen signifikanten Unterschied bzgl. der Fibrinogenkonzentration.

Die Gruppe mit einer niedrigen Thrombozytenzahl hat dabei im Mittel also eine niedrigere Fibrinogenkonzentration und niedrigere Werte für CFF-MA.

Den beobachteten Zusammenhang könnte man demnach auch auf eine Scheinkorrelation zwischen der intraoperativen Thrombozytenzahl und dem Wert CFF-MA zurückführen. Diese Verbindung wird darüber gebildet, dass Patienten mit einer höheren Thrombozytenzahl eine höhere Fibrinogenkonzentration aufwiesen und damit auch einen höheren CFF-MA Wert erzielten. In der akuten intraoperativen Blutungssituation wird dieser lineare Zusammenhang dadurch hervorgerufen, dass eine Blutung durch Verlust und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten neben einer verringerten Fibrinogenkonzentration auch eine niedrigere Thrombozytenzahl nach sich zieht und folglich zu niedrigeren CFF-MA Werten führt.

Die Frage der unvollständigen Thrombozytenaggregationshemmung durch Abciximab kann im vorliegenden Fall nicht abschließend geklärt werden.

Postoperativer Drainagenverlust

Der postoperative Drainagenverlust wurde erhoben, um indirekt einen Parameter für den postoperativen Blutverlust zu dokumentieren. Jedoch bedeutet das, dass die erfassten Drainagenvolumina neben Blut auch seröses Sekret wie Pleuraflüssigkeit oder Spülflüssigkeit einschließen. Außerdem variiert interindividuell die Zeitspanne, über die die Drainagen die Volumina fördern konnten, da die Drainagen zwar zur gleichen Zeit geleert und die Volumina dokumentiert wurden, aber die Anlage der Drainagen zu unterschiedlichen Zeiten am Vortag erfolgt ist.

Dem Mann-Whitney-U-Test nach zu urteilen lassen sich keine Unterschiede bzgl. der postoperativen Drainagenverluste zwischen Männern und Frauen feststellen. Dieses Ergebnis widerspricht indirekt den Ergebnissen von Dixon et al. (64), die das männliche Geschlecht als Risikofaktor für postoperative Blutungen nach kardiochirurgischen Eingriffen identifizierten, und den Ergebnissen von Miceli et al. (65), die genauso das männliche Geschlecht als Vorhersagewert für postoperativen Blutungen bei Patienten, die unter Clopidogrel- und ASS-Einfluss einen Koronararterienbypass erfuhren, aufführten. Diese Konstellation, wenn auch nicht durch die vorliegende Arbeit bestätigt, würde zu der von Roeloffzen et al. (58) gefundenen prokoagulatorischen Tendenz bei Frauen passen.

Die vorliegenden Ergebnisse sagen weiterhin aus, dass es zwischen den postoperativen Drainagenverlusten und der intraoperativen Fibrinogenkonzentration sowie dem Wert CFF-MA keine signifikante Korrelation gibt. Es scheint zwischen den verschiedenen Gruppen, unabhängig von den intraoperativ gemessenen Fibrinogenkonzentrationen und CFF-MA Werten, keinen Unterschied bzgl. der Drainagenverluste zu geben. Der postoperative Drainagenverlust ist unabhängig davon, ob die Fibrinogenkonzentration oder der Wert CFF-MA intraoperativ niedrig sind.

Damit stehen diese Ergebnisse im Kontrast zu den Ergebnissen von Blome et al. (16), die eine negative signifikante Korrelation zwischen der prä- und postoperativen Fibrinogenkonzentration und dem Blutverlust bei Erwachsenen, die unter Einsatz der HLM operiert wurden, feststellten. Genauso widersprüchlich zu den vorliegenden sind die Ergebnisse von Faraoni et al. (66), die eine positive Assoziation zwischen einer niedrigen postoperativen Fibrinogenkonzentration und dem postoperativen Blutverlust bei Kindern, die sich einer kongenitalen Herzoperation unterzogen, fanden.

Bei diesem Vergleich muss man beachten, dass in die vorliegende Arbeit auch Messwerte von 43 kardiochirurgischen Eingriffen ohne Einsatz der HLM aufgenommen wurden und sich dadurch die Studienpopulation von denen der aufgeführten Studien zum Teil maßgeblich unterscheidet. Genauso wurden in der vorliegenden Arbeit die genannten Gerinnungsparameter intraoperativ und nicht prä- bzw. postoperativ erhoben, wobei sich also die Zeitpunkte der Messwerterhebung unterscheiden.

Zum Zusammenhang zwischen einem niedrigen intraoperativen CFF-MA Wert und dem postoperativen Blutverlust konnten keine Studien gefunden werden.

Der postoperative Blutverlust ist dabei natürlich ein multifaktoriell beeinflusster Parameter, der über die hier festgehaltenen Drainagenverluste nicht exakt abgebildet werden kann. Die intraoperativen Gerinnungswerte und mögliche Medikamentenverabreichungen während der OP sind nur wenige der vielen Variablen, die den Blutverlust bestimmen. Auch wenn die postoperative Fibrinogenkonzentration schon als ein wichtiger Vorhersagewert für den postoperativen Blutverlust aufgeführt wurde (67), so gibt es noch viele weitere Risikofaktoren wie bspw. die Umstände der OP, die Dauer des HLM-Einsatzes oder die Menge intraoperativ applizierter antikoagulatorischer Medikamente (68), die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden.

Mögliche Fehlerquellen

Die vorliegende Arbeit erhebt keinen Anspruch auf Fehlerfreiheit. Mögliche Fehlerquellen existieren bereits bei der Blutprobengewinnung. Genauso führen

verschiedene Medikamente zu falschen Messwerten. Hohe Heparinkonzentrationen in der Probe können trotz der 1:10 Verdünnung und trotz des Thrombinzusatzes bei der Messung nach Clauss zu falsch niedrigen Fibrinogenwerten führen. Genauso zu falsch niedrigen Werten können Androgene, Steroide oder Valproinsäure beitragen. Zu falsch hohen Werten könnten ein Vorliegen von Plasminogen-Aktivator, Östrogenen oder Kontrazeptiva führen (69). Eine diese Substanzen einschließende möglicherweise erfolgte Medikamentengabe wurde durch die Auswertung nicht erfasst.

Bei der in der Studie betrachteten Patientengruppe ist es besonders wichtig daran zu denken, dass die Patienten meist mehrere Komorbiditäten aufweisen und im Bereich der Blutgerinnung oft medikamentös behandelt werden. Dabei können Heparine, Coumarine und direkte Faktor IIa/Xa-Hemmer die Messung nach Clauss verfälschen (69).

Auch die TEG Messung könnte durch Medikamente beeinflusst werden. Wie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, scheint es jedoch so, als hätten zumindest TAH keinen signifikanten Einfluss auf die CFF-MA Messung. Der Einfluss der Heparin-gabe wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, wobei er in früheren Studien schon als ernstzunehmender Störfaktor der TEG Messung aufgezählt wurde (70).

Die in mehreren Arbeiten (37; 54; 63) angesprochenen Theorie, dass Abciximab im CFF Assay die Thrombozyten nicht vollständig inhibiere, was eine Fehlerquelle darstellen würde, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht explizit nachgewiesen, jedoch auch nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Des Weiteren sollten auch technische oder strukturelle Fehlerquellen bedacht werden. In früheren Studien wurde beispielsweise die Bewegung des Testgeräts während der Messung als Fehlerquelle aufgeführt (42). In der vorliegenden Arbeit kann diese Fehlerquelle ausgeschlossen werden, da sich das Gerät zu allen Zeitpunkten an der gleichen Stelle im OP auf einem festen Untergrund befunden hat.

Auch Veränderungen an den Messsensoren des Testgeräts könnten zu Messfehlern führen. Dies kann man aber aufgrund der Tatsache, dass die von der Bundesärztekammer vorgeschriebenen wöchentlichen Qualitätssicherungsmaßnahmen (44) am UKT regelmäßig durchgeführt werden, weitgehend ausschließen.

Da beim TEG[®] 6s im Vergleich zum Vorgängermodell TEG[®] 5000 die Vorbereitung der Messproben und die Messungen vollautomatisch ablaufen, ist die Anfälligkeit für Messfehler durch den Benutzer gering. Es muss lediglich das Blut in die Testzelle pipettiert werden, andere Reagenzien sind schon in der Einzelkartusche vorhanden.

Bezüglich dieser Einzelkartuschen kann auch eine falsche Lagerung derselben zwischen dem Zeitpunkt der Herstellung und der Benutzung zu Messfehlern führen. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Einzelkartuschen nach der Herstellung schon getrocknete Reagenzien enthalten. Bei einem Transport können die Kassetten für sieben Tage bei 22 – 35°C aufbewahrt werden, während sie in der Klinik bei 2 – 8°C für 24 Monate aufbewahrt werden können (71). Nur durch eine korrekte Lagerung und Einhaltung der Haltbarkeitsdaten kann eine optimale Funktionalität der Reagenzien und damit der Kassetten sichergestellt werden.

Darüber hinaus unterliegt die vorliegende Arbeit mehreren Limitationen. Dazu gehört die retrospektiv erfolgte Analyse, die in Zukunft durch prospektive Studien validiert werden muss. Außerdem ist die vorliegende Studienpopulation auf die Kardiochirurgie begrenzt, was den direkten Transfer der Ergebnisse auf andere Bereiche der Medizin erschwert. Zudem wurden die Standardlabortests und TEG Analyse nicht zum exakt gleichen Zeitpunkt gestartet, was der benötigten Transportzeit der Proben zum Zentrallabor geschuldet ist. Zusätzlich muss hervorgehoben werden, dass auch die 43 kardiochirurgischen Eingriffen ohne Einsatz der HLM die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflussen können, da diese Patienten nicht denselben Bedingungen ausgesetzt waren wie die restlichen Patienten und deshalb eine andere Ausgangssituation für deren Gerinnungssysteme bestand.

Bezüglich der aktuellen Studienlage und der Konzeption der vorliegenden Arbeit muss man sagen, dass der Goldstandard der Fibrinogenmessung, d.h. die Methode nach Clauss, wie schon angesprochen aktuell zunehmend hinterfragt wird. Während das "Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology" (21) in einem Artikel von 2019 empfiehlt, viskoelastische PoC-Verfahren anstatt der Methode nach Clauss zur intraoperativen Einschätzung des Fibrinogenlevels zu verwenden, muss man bedenken, dass die Testgüte der PoC-Verfahren inklusive ihrer Grenzwerte bisher meistens anhand der Fibrinogenkonzentration nach Clauss validiert wurden und man damit auch die Testgüte der PoC-Verfahren hinterfragen müsste.

Vor- und Nachteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s

Abschließend lassen sich die Vor- und Nachteile der Gerinnungsanalyse mit dem TEG® 6s wie folgt zusammenfassen:

Auf der einen Seite ist die Anschaffung des TEG® 6s mitsamt der TEG Manager Software noch recht kostenintensiv und beinhaltet dabei noch nicht die laufenden Kosten für die kontinuierlich zu erwerbenden Kassetten für sowohl die wöchentlichen Testmessungen der Qualitätssicherung als auch die eigentlichen Messungen am Patienten (44).

Außerdem besteht weiterhin noch kein etablierter Therapiealgorithmus für den Vollautomaten TEG® 6s, weshalb Anästhesisten noch nicht ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der TEG Messungen handeln können.

Auf der anderen Seite konnte bzgl. des Vorgängermodells und nun auch schon mehrfach bzgl. des aktuellen Modells festgestellt werden, dass der TEG Analysator die Messwerte der Standardlaborverfahren gut widerspiegelt. Mit dem in dieser Arbeit vorgeschlagenen Cut-off-Wert könnten therapiepflichtige Patienten herausgefiltert werden. Zusätzlich wird die TEG Analyse, den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nach zu urteilen, nicht durch die Vormedikation mit den häufig verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmern beeinflusst.

Obwohl die Gerinnungsanalyse mit dem TEG[®] 6s momentan noch teurer ist als die Gerinnungsdiagnostik im Labor, erhält man vom TEG Analysator gleichzeitig mehrere Parameter, die in ihrer Gesamtheit die Mehrkosten rechtfertigen würden.

Die größte Stärke des PoC-Verfahrens ist jedoch die Schnelligkeit, mit der die Gerinnungsanalyse durchgeführt wird. Eine Zeitersparnis gegenüber der traditionellen Labordiagnostik von 15 – 45 Minuten kann in der Kardiochirurgie lebensrettend sein.

Die vorliegende Arbeit ist ein gutes Argument für die stärkere Etablierung der PoC-Verfahren. Mit dem TEG[®] 6s bringt man ein einfaches und benutzerfreundliches Verfahren in den OP, das insbesondere hinsichtlich der Messgeschwindigkeit dem Zentrallabor überlegen ist.

Der Cut-off-Wert von CFF-MA \leq 19,8 mm, der in dieser Arbeit erhoben wurde, sollte in Zukunft weiter validiert werden, um Leitlinien und Algorithmen für den Umgang mit dem TEG[®] 6s und dem perioperativen Gerinnungsmanagement festzulegen.

Das TEG[®] 6s scheint eine gute Abbildung niedriger Fibrinogenspiegel zu ermöglichen, was mithilfe konservativer Cut-off-Werte ein frühes intraoperatives Einschreiten bei einem Fibrinogenmangel ermöglichen und dadurch Blutungen verhindern könnte.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit behandelt die Frage, ob das Point of Care Analysegerät TEG® 6s der Firma Haemonetics den Fibrinogenspiegel kardiochirurgischer Patienten verglichen mit dem Goldstandardverfahren nach Clauss adäquat abbilden kann. Es wurden insgesamt 351 TEG Messungen retrospektiv analysiert. Dabei wurden die intraoperativ gemessenen TEG Parameter sowie die Fibrinogenkonzentration nach Clauss erfasst. Außerdem wurde die Vormedikation mit gerinnungswirksamen Medikamenten und die postoperativen Drainagenverluste bis zum ersten Morgen nach der OP festgehalten.

Es konnte eine signifikante positive Korrelation des TEG Parameters CFF-MA zur Fibrinogenkonzentration nach Clauss festgestellt werden. Dieses Ergebnis passt zu vielen der vorigen Studien zum Vorgängermodell TEG® 5000 und den wenigen vorhandenen Studien zum TEG® 6s. Die vorliegende Arbeit kam außerdem zu dem Schluss, dass das Ergebnis des TEG® 6s unabhängig von einer Vormedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern ist. In der Notfallsituation im OP stellt die Messung mit dem TEG® 6s Analysator damit eine schnelle und benutzerfreundliche Alternative zur Standardlabordiagnostik des Fibrinogenspiegels dar. Einzig der Cut-off-Wert, der eine notwendige Fibrinogensubstitution anzeigt, sollte noch in weiteren Studien validiert werden. Auf Basis der vorliegenden Daten konnte ein Cut-off-Wert für den Parameter CFF-MA bei $CFF-MA \leq 19,8$ mm angesiedelt werden. Ob dieser auch klinisch durchsetzbar und sinnvoll ist, muss sich in der Zukunft herausstellen.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich das neue Analysegerät TEG® 6s mit dem Parameter CFF-MA zur verlässlichen Gerinnungsanalyse und Vorhersage des Fibrinogenspiegels bei kardiochirurgischen Patienten eignet. Somit bietet der Wert CFF-MA vor allem in kritischen Blutungssituationen, in denen schnell hinsichtlich einer potenziellen Substitution mit Fibrinogenkonzentrat gehandelt werden muss und nicht auf die zeitintensivere Labordiagnostik gewartet werden kann, eine gute Alternative. Aufgrund der wachsenden Skepsis gegenüber dem aktuellen Goldstandard und der schnelleren intraoperativen Verfügbarkeit der Messergebnisse dieses PoC-Verfahrens könnte das TEG® 6s die Labormethode nach Clauss womöglich in Zukunft ablösen.

6 Literaturverzeichnis

1. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004, Bd. 30, 10, S. 1873-81.
2. Krajewski S, Kurz J, Neumann B, Greiner TO, Stolz A, Balkau B, Peter K, Unertl K, Wendel HP, Straub A. Short-acting P2Y12 blockade to reduce platelet dysfunction and coagulopathy during experimental extracorporeal circulation and hypothermia. *Br J Anaesth.* 2012, Bd. 108, 6, S. 912-921.
3. Straub A, Krajewski S, Hohmann JD, Westein E, Jia F, Bassler N, Selan C, Kurz J, Wendel HP, Dezfouli S, Yuan Y, Nandurkar H, Jackson S, Hickey MJ, Peter K. Evidence of platelet activation at medically used hypothermia and mechanistic data indicating ADP as a key mediator and therapeutic target. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011, Bd. 31, 7, S. 1607-16.
4. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998, Bd. 66, 6, S. 2145-52.
5. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int.* 2012, Bd. 109, 20, S. 369–75.
6. Toulon, Ozier Y, Ankri A, Fléron MH, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009, Bd. 101, 2, S. 394-401.
7. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, Sabik JF 3rd. Morbidity of Bleeding After Cardiac Surgery: Is It Blood Transfusion, Reoperation for Bleeding, or Both? *Ann Thorac Surg.* 2011, Bd. 91, 6, S. 1780-1790.
8. S, Davidson. State of the art—how I manage coagulopathy in cardiac surgery patients. *Br J Haematol.* 2014, Bd. 164, 6, S. 779-789.
9. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2018. S. 292-298. Bd. 8. unveränderte Auflage.
10. Born F., Hagl C. Herz-Lungen-Maschine in "Medizintechnik". [Hrsg.] R. Kramme. Berlin, Heidelberg : Springer, 2015. S. 1-24.
11. R, Larsen. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Berlin, Heidelberg : Springer, 2012. S. 73-104.
12. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth. Analg.* 1995, Bd. 81, 2, S. 360-365.
13. Momeni M, Carlier C, Baele P, Watremez C, Van Dyck M, Matta A, Kahn D, Rennotte MT, Glineur D, de Kerchove L, Jacquet LM, Thiry D, Grégoire A, Eeckhoudt S, Hermans C. Fibrinogen concentration significantly decreases after on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery: a systematic point-of-care ROTEM analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013, Bd. 27, 1, S. 5-11.
14. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth.* 2010, Bd. 105, 2, S. 116-121.
15. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury.* 2017, Bd. 48, 5, S. 1074-1081.

16. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, Skuras J, Haubelt H, Hellstern P, Saggau W. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost.* 2005, Bd. 93, S. 1101-1107.
17. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, Hansson KM, Jeppsson A. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: A prospective observational study. *Thromb Res.* 2010, Bd. 126, 2, S. 128-133.
18. Ucar HI, Oc M, Tok M, Dogan OF, Oc B, Aydin A, Farsak B, Guvener M, Yorgancioglu AC, Dogan R, Demircin M, Pasaoglu I. Preoperative fibrinogen levels as a predictor of postoperative bleeding after open heart surgery. *Heart Surg Forum.* 2007, Bd. 10, S. e392-6.
19. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013, Bd. 17, 2, S. R76.
20. www.haemocomplettan.de. [Online] [Zitat vom: 26. September 2019.]
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwi3_7vtie7kAhXPC-wKHbchBRyQFjACegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.haemocomplettan.de%2Fdocuments%2F64158%2F69477%2FFachinformation_Haemocomplettan.pdf%2F20cdab26-e533-46fa-86cc-61df322d.
21. Erdoes G, Koster A, Meesters MI, Ortmann E, Bolliger D, Baryshnikova E, Ahmed A, Lance MD, Ravn HB, Ranucci M, von Heymann C, Agarwal S. The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. *Anaesthesia.* 2019, Bd. 74, 12, S. 1589-1600.
22. H, Hartert. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948, Bd. 26, S. 577-583.
23. Walsh M, Fritz S, Hake D, Son M, Greve S, Jbara M, Chitta S, Fritz B, Miller A, Bader MK, McCollester J, Binz S, Liew-Spilger A, Thomas S, Crepinsek A, Shariff F, Ploplis V, Castellino FJ. Targeted Thromboelastographic (TEG) Blood Component and Pharmacologic Hemostatic Therapy in Traumatic and Acquired Coagulopathy. *Curr Drug Targets.* 2016, Bd. 17, 8, S. 954-70.
24. Von Kaulla KN, Kaye H, von Kaulla E, Marchioro TL, Starzl TE. Changes in blood coagulation. *Arch Surg.* 1966, Bd. 92, 1, S. 71-79.
25. Y, Kang. Thromboelastography In Liver Transplantation. *Semin Thromb Hemost.* 1995, Bd. 21, S. 34-44.
26. Mallett SV, Cox DJ. Thrombelastography. *Br J Anaesth.* 1992, Bd. 69, 3, S. 307-313.
27. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1999, Bd. 88, 2, S. 312-319.
28. BS, Karon. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG)? *Clin Chim Acta.* 2014, Bd. 436, S. 143-8.

29. Sulaiman OM, Pabón GA, Cortés CC, Muñoz LA, Reyes LE, Arevalo JJ. An overview of thrombelastography research. *Rev Colomb Anesthesiol.* Bd. 42, S. 302-308.
30. Bolliger D, Tanaka KA. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017, Bd. 43, 4, S. 386-396.
31. Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, Choi YH, Wahlers T. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016, Bd. 203, 2, S. 424-33.
32. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012, Bd. 117, 3, S. 531-47.
33. TEG Haemonetics. [Online] [Zitat vom: 28. August 2019.] <http://teg.haemonetics.com/de-de/teg-6s-hemostasis-analyzer>.
34. Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. *BioMed Research International.* 2018, Article ID 7020539, S. 24 pages.
35. Spasiano A, Matellon C, Orso D, Brussa A, Cafagna M, Marangone A, Dogareschi T, Bove T, Giacomello R, Fontana D, Vetrugno L, Della Rocca G. Functional fibrinogen (FLEV-TEG) versus the Clauss method in an obstetric population: a comparative study. *BMC Anesthesiol.* 2019, Bd. 19, 1, S. 90.
36. Fabbro M 2nd, Gutsche JT, Miano TA, Augoustides JG, Patel PA. Comparison of Thrombelastography-Derived Fibrinogen Values at Rewarming and Following Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2016, Bd. 123, 3, S. 570-7.
37. Lang T, Toller W, Gütl M, Mahla E, Metzler H, Rehak P, März W, Halwachs-Baumann G. Different effects of abciximab and cytochalasin D on clot strength in thrombelastography. *J Thromb Haemost.* 2004, Bd. 2, 1, S. 147-53.
38. Prüller F, Münch A, Preininger A, Raggam RB, Grinschgl Y, Krumnikl J, Toller W, Metzler H, Mahla E, Mangge H. Comparison of functional fibrinogen (FF/CFF) and FIBTEM in surgical patients - A retrospective study. *Clin Chem Lab Med.* 2015, Bd. 54, 3, S. 453-8.
39. Meyer MA, Ostrowski SR, Sørensen AM, Meyer AS, Holcomb JB, Wade CE, Johansson PI, Stensballe J. Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res.* 2015, Bd. 194, 2, S. 581-590.
40. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US, Monroe AL, Muresan AA, Brunner NE, Lopez-Espina CG, Delmenico PR, Cohen E, Raviv G, Haugen DL, Ereth MH. First report of the point-of-care TEG: A technical validation study of the TEG-6S system. *Platelets.* 2016, Bd. 27, 7, S. 642-9.
41. Moynihan K, Johnson K, Straney L, Stocker C, Anderson B, Venugopal P, Roy J. Coagulation monitoring correlation with heparin dose in pediatric extracorporeal life support. *Perfusion.* 2017, Bd. 32, 8, S. 675-685.

42. M, Gill. The TEG®6s on Shaky Ground? A Novel Assessment of the TEG®6s Performance under a Challenging Condition. *J Extra Corp Technol.* 2017, Bd. 49, 1, S. 26-29.
43. Chow JH, Richards JE, Morrison JJ, Galvagno SM Jr, Tanaka KA, Madurska MJ, Rock P, Scalea TM, Mazzeffi MA. Viscoelastic Signals for Optimal Resuscitation in Trauma: Thresholds for Detecting Hypofibrinogenemia in Kaolin-Thromboelastography (VISOR study). *Anesth Analg.* 2019, Bd. Epub ahead of print.
44. Weber CF, Zacharowski K. Point of Care 2.0: Gerinnungsdiagnostik mit ROTEM® sigma und TEG® 6s. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2018, Bd. 53, 06, S. 412-424.
45. Erdoes G, Schloer H, Eberle B, Nagler M. Next generation viscoelasticity assays in cardiothoracic surgery: Feasibility of the TEG6s system. *PLoS One.* 2018, Bd. 13, 12, S. e0209360.
46. Ziegler B, Voelckel W, Zipperle J, Grottke O, Schöchel H. Comparison between the new fully automated viscoelastic coagulation analysers TEG 6s and ROTEM Sigma in trauma patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2019, Bd. 36, 11, S. 834-842.
47. Magunia H, Schenk S, Schlensak C, Icheva V, Rosenberger P, Straub A, Nowak-Machen M. Detection of early incomplete heparin reversal following congenital cardiac surgery: A single-center retrospective observational study. *Thromb Res.* 2019, Bd. 182, S. 33-38.
48. Stang L.J., Mitchell L.G. Fibrinogen. [Buchverf.] Monagle P. *Haemostasis. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols).* Totowa, NJ : Humana Press, 2013, Bd. 992, S. 181-192.
49. Prof. Dr. rer. nat. Rainer Lehmann, Stellvertretender Institutsleiter im Zentrallabor des UKT, persönliche Mitteilung.
50. Produktportfolio Hämostase-Reagenzien. [Online] [Zitat vom: 06. 11 2019.] https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@de/@lab/documents/download/mda1/ntc0/~edisp/d-de-produktportfolio-haemostase-reagenzien-02547709.pdf.
51. Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKT Tübingen. [Online] [Zitat vom: 06. 11 2019.] <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/extweb/labor/detail.php?analyt=203&block=fibr>.
52. Corporation, Haemonetics. White Paper, Introducing TEG®6s. 2015.
53. Corporation, Haemonetics. [Online] 2015. [Zitat vom: 7. Juli 2019.] https://teg.haemonetics.com/~media/sharepoint/devices/teg/marketing/brochures/teg6s_brochure/col-copy-000918-de_brochure_teg6s.pdf.ashx.
54. Agarwal S, Johnson RI, Shaw M. A comparison of fibrinogen measurement using TEG functional fibrinogen and Clauss in cardiac surgery patients. *Int J Lab Hematol.* 2015, Bd. 37, 4, S. 459-65.
55. Neal MD, Moore EE, Walsh M, Thomas S, Callcut RA, Kornblith LZ, Schreiber M, Ekeh AP, Singer AJ, Lottenberg L, Foreman M, Evans S, Winfield RD, Goodman MD, Freeman C, Milia D, Saillant N, Hartmann J, Achneck HE. A comparison between the TEG 6s and TEG 5000 analyzers to assess coagulation in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020, Bd. 88, 2, S. 279-285.

56. Fluger I, Maderova K, Simek M, Hajek R, Zapletalova J, Lonsky V. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012, Bd. 156, 3, S. 260-61.
57. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Functional Fibrinogen Assay Indicates That Fibrinogen is Critical in Correcting Abnormal Clot Strength Following Trauma. *Shock.* 2013, Bd. 39, 1, S. 45-9.
58. Roeloffzen WWH, Kluijn-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJGM, Bosman L & Wolf JTM. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thromboelastography. *Anesth Analg.* 2010, Bd. 110, 4, S. 987-94.
59. Pohlman TH, Walsh M, Aversa J, Hutchison EM, Olsen KP, Lawrence Reed R. Damage control resuscitation. *Blood Rev.* 2015, Bd. 29, 4, S. 251-62.
60. Zhou J, Xin Y, Ding Q, Jiang L, Chen Y, Dai J, Lu Y, Wu X, Liang Q, Wang H, Wang X. Thromboelastography predicts risks of obstetric complication occurrence in (hypo)dysfibrinogenemia patients under non-pregnant state. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015, Bd. 43, S. 149-156.
61. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care.* 2019, Bd. 23, 1, S. 98.
62. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Berg Ravn H, Vonk A, Wahba A, Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018, Bd. 32, 1, S. 88-120.
63. Schlimp CJ, Solomon C, Ranucci M, Hochleitner G, Redl H, Schöchl H. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry. *Anesth Analg.* 2014, Bd. 118, 2, S. 269-276.
64. Dixon B, Reid D, Collins M, Newcomb A, Rosalion A, Yap CH, Santamaria JD & Campbell DJ. The operating surgeon is an independent predictor of chest tube drainage following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014, Bd. 28, 2, S. 242-246.
65. Miceli A, Duggan SMJ, Aresu G, Siena PM, Romeo F, Glauber M, Caputo M & Angelini GD. Combined clopidogrel and aspirin treatment up to surgery increases the risk of postoperative myocardial infarction, blood loss and reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013, Bd. 43, 4, S. 722-8.
66. Faraoni D, Willems A, Savan V, Demanet H, De Ville A, Van der Linden P. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. A retrospective review. *Eur J Anaesthesiol.* 2014, Bd. 31, 6, S. 317-26.
67. Pillai RC, Fraser JF, Ziegenfuss M, Bhaskar B. The Influence of Circulating Levels of Fibrinogen and Perioperative Coagulation Parameters on Predicting

Postoperative Blood Loss in Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Card Surg.* 2014, Bd. 29, 2, S. 189-95.

68. Miana LA, Atik FA, Moreira LF, Hueb AC, Jatene FB, Auler Junior JO & Oliveira AS. Risk factors for postoperative bleeding after adult cardiac surgery. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery.* 2004, Bd. 19, 3, S. 280-286.

69. Uniklinikum Salzburg. [salk.at](https://salk.at/analysen/frontend/web/index.php?r=analyten%2Fview&id=100). [Online] [Zitat vom: 2. September 2019.] <https://salk.at/analysen/frontend/web/index.php?r=analyten%2Fview&id=100>.

70. Solomon C, Sørensen B, Hochleitner G, Kashuk J, Ranucci M, Schöchl H. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry. *Anesth Analg.* 2012, Bd. 114, 4, S. 721-30.

71. [Online] [Zitat vom: 2. 11 2019.]

https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K183160.pdf.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Universitätsklinik Tübingen, genauer der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, unter Betreuung von PD Dr. Andreas Straub und Dr. Harry Magunia durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. Harry Magunia, PD Dr. Andreas Straub und Emily Azizy.

Die retrospektive Datenerhebung aus dem Zentralsystem der Universitätsklinik Tübingen und die Erstellung des Datensatzes erfolgte durch Emily Azizy.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung durch Frau Bettina Brendel vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie des Universitätsklinikums Tübingen, durch Emily Azizy.

Dr. Harry Magunia und PD Dr. Andreas Straub haben die vorliegende von Emily Azizy verfasste Arbeit korrigiert und sie betreut.

Der für die Dissertationsschrift erfasste Datensatz wurde im Rahmen der Erstellung einer wissenschaftlichen Veröffentlichung verwendet, wobei jedoch in die vorgenannte Veröffentlichung noch weitere Datensätze einfließen und mit den Daten der hier vorliegenden Arbeit zusammengefasst wurden. Die besagte Veröffentlichung erschien im Dezember 2020 im Journal „Blood Coagulation and Fibrinolysis“ unter dem Titel „Detection of hypofibrinogenemia during cardiac surgery: a comparison of resonance-based thrombelastography with the traditional Clauss method.“ von Harry Magunia, Emily Azizy, Lisa Krautter, Peter Rosenberger und Andreas Straub (Blood Coagulation & Fibrinolysis. 31(8):551-557, December 2020).

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

Esslingen, den
(Unterschrift)

8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei dieser Arbeit in irgendeiner Weise unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Harry Magunia für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen, die sehr gute Erreichbarkeit und ein allseits offenes Ohr für jegliche Fragen.

Außerdem geht ein großes Dankeschön an meinen habilitierten Betreuer Herrn PD Dr. Andreas Straub für die freundliche Betreuung, die guten Denkanstöße und die allumfassende Unterstützung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt auch vielen Dank an das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen und deren wissenschaftliche Mitarbeiterin Frau Dr. Bettina Brendel für die äußerst hilfreiche statistische Beratung.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern, ohne die das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären.