

**Korrelation der präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels INNOVANCE®  
PFA-200 mit perioperativen Blutungskomplikationen in der Herzchirurgie**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Natalie Gehrman

**Betreuerin:**

apl. Prof. Dr. med. habil. Britt Hofmann

**Gutachter:**

Prof. Dr. med. Yeong-Hoon Choi, Bad Nauheim

apl. Prof. Dr. med. Christoph Raspé

**Datum der Verteidigung:** 04.03.2024

## Referat

Blutungen stellen mit einer Prävalenz von bis zu 16% eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen dar, oft bedingt durch Störungen der primären Hämostase. Dies betrifft insbesondere Patienten, die mit Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS oder den P2Y-Inhibitoren Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor behandelt wurden. Der PFA-200 gibt als Maß für die Thrombozytenfunktion die Verschlusszeit (*closure time*, CT) an und kann unter anderem auch medikamenteninduzierte Störungen der Thrombozytenfunktion detektieren. Hierbei wird eine Kapillare durch die Bildung eines Plättchenthrombus verschlossen. Es stehen 3 Messzellen zur Verfügung (cADP, cEPI und P2Y). Die Thrombozyten-Stimulation erfolgt je nach Messzelle durch ADP, Epinephrin oder über einen Agonismus am thrombozytären P2Y-Rezeptor. In dieser Studie wurde untersucht, ob eine präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels PFA-200 geeignet ist, perioperative Blutungskomplikationen nach Bypass-Operationen vorauszusagen. Es erfolgten Subgruppenanalysen zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen der CT und Blutungskomplikationen nach Herzklappenoperationen und kombinierten Eingriffen, sowie für operierte Patienten mit einem niedrigen präoperativen Hämatokrit und/oder einer Thrombozytopenie. Es wurde eine retrospektive Untersuchung aller Patienten mit PFA-Ergebnissen durchgeführt, die zwischen 2016 und 2019 in der Klinik für Herzchirurgie am Universitätsklinikum Halle operiert wurden. Primäre Endpunkte waren der postoperative Blutverlust über die Thoraxdrainagen und der Transfusionsproduktverbrauch intraoperativ und in den ersten drei postoperativen Tagen. Sekundärer Endpunkt war das Auftreten weiterer blutungsbezogener Komplikationen wie Revisions-Eingriffe, Blutungen des Gastrointestinaltraktes, der Harnblase und des Gehirns, verlängerter postoperativer Aufenthalt, Nierenversagen und Tod. Eine verlängerte CT im PFA-Test ist bei Bypass-Patienten mit einem erhöhten Verbrauch von TK, EK, Fibrinogen und Minirin sowie einem erhöhten postoperativen Blutverlust und vermehrten Revisionseingriffen assoziiert. Der voraussichtliche Blutverlust und TK-Verbrauch können anhand der P2Y-CT mithilfe von Regressionsmodellen abgeschätzt werden. Die P2Y-Messzelle zeigt im Vergleich zu den anderen beiden Messzellen die stärkste Korrelation mit dem Transfusionsbedarf, dem Blutverlust und der Durchführung von Re-Thorakotomien aufgrund intrathorakaler Blutungen. Der PFA-Test ist geeignet, Transfusionen von  $\geq 1$  TK und den voraussichtlichen Blutverlust in Millilitern bei Bypass-Patienten vorauszusagen. Die Kenntnis über das Vorliegen einer Thrombozytopathie und damit einem erhöhten Blutungsrisiko kann zur Optimierung des perioperativen Transfusionsmanagements beitragen, insbesondere bei Patienten mit präoperativer P2Y-Inhibitor-Einnahme.

Gehrmann, Natalie: Korrelation der präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik mittels PFA-200 mit perioperativen Blutungskomplikationen in der Herzchirurgie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 72 Seiten, 2023

## Inhaltsverzeichnis

Referat

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Thrombozyten und Thrombozytenfunktion .....	1
1.2.	Thrombozytenaggregationshemmer in der Herzchirurgie (TAH).....	3
1.2.1.	Acetylsalicylsäure (ASS) .....	3
1.2.2.	P2Y-Inhibitoren.....	4
1.3.	Konsequenzen einer reduzierten Thrombozytenfunktion .....	5
1.4.	Historie.....	6
1.5.	INNOVANCE® PFA-200 .....	8
1.6.	Stand der Forschung.....	9
2.	Zielstellung.....	10
3.	Material und Methodik.....	12
3.1.	Durchführung .....	12
3.2.	Ethikvotum.....	12
3.3.	Einschluss, Ausschluss und Studiendesign .....	12
3.4.	Indikationen.....	14
3.5.	Chirurgische Technik und Patientenversorgung .....	14
3.5.1.	Aortokoronare Bypass-Operationen.....	15
3.5.2.	Herzklappen-Operationen .....	16
3.6.	Intensivmedizinische Betreuung nach herzchirurgischen Operationen.....	17
3.7.	Transfusionsprodukte und Transfusionstrigger.....	18
3.8.	Perioperative Blutungen.....	19
3.9.	Postoperatives Nierenversagen.....	22
3.10.	Statistische Analyse, Empirische Verfahren .....	22
4.	Ergebnisse .....	24
4.1.	Studienpopulation (Hauptgruppe) .....	24
4.1.1.	Demografie.....	24
4.1.2.	Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	24
4.1.3.	Eingriffe und Indikationen .....	25
4.1.4.	Einnahme von ASS .....	26
4.1.5.	Einnahme von P2Y-Inhibitoren .....	26
4.2.	PFA-Ergebnisse und Korrelationen.....	28

4.3.	Verbrauch von Transfusionsprodukten .....	29
4.4.	Postoperativer Blutverlust .....	37
4.5.	Blutungskomplikationen .....	39
4.5.1.	Postoperatives Nierenversagen.....	40
4.5.2.	Auftreten klinisch apparter Blutungen .....	40
4.5.3.	Revision aufgrund intrathorakaler Blutungen .....	41
4.5.4.	Schweregrad der Blutung .....	42
4.5.5.	Mortalität.....	43
4.5.6.	Postoperativer stationärer Aufenthalt.....	43
4.6.	Subgruppe Herzklappeneingriffe .....	44
4.6.1.	Transfusion.....	44
4.6.2.	Postoperativer Blutverlust .....	45
4.6.3.	Weitere Blutungskomplikationen.....	45
4.7.	Kombinierte Eingriffe .....	46
4.7.1.	Transfusionen .....	46
4.7.2.	Postoperativer Blutverlust .....	47
4.7.3.	Weitere Blutungskomplikationen.....	47
4.8.	Subgruppenanalyse Hämatokrit < 0,3, Thrombozyten < 100/nl .....	48
4.8.1.	PFA-Ergebnisse.....	48
4.8.2.	Transfusion.....	48
4.8.3.	Postoperativer Blutverlust .....	50
4.8.4.	Weitere Blutungskomplikationen.....	50
5.	Diskussion .....	51
5.1.	Resultate .....	51
5.1.1.	Hauptgruppe Bypass .....	51
5.1.2.	Subgruppe Eingriffe an den Herzklappen .....	55
5.1.3.	Subgruppe Kombinierte Eingriffe .....	56
5.1.4.	Subgruppe Bypass und Hämatokrit < 0,3 oder Thrombozyten < 100/nl.....	56
5.2.	Limitationen .....	57
5.3.	Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....	57
5.4.	Generalisierbarkeit .....	59
5.5.	Schlussfolgerungen, Anregungen für weiterführende Arbeiten.....	60
6.	Zusammenfassung.....	62
7.	Literaturverzeichnis.....	65
8.	Thesen .....	72

## Anhang

Tabellen Hauptgruppe Bypass .....	X
Tabellen Subgruppe Klappen.....	XIII
Tabellen Subgruppe Kombinierte Eingriffe.....	XVIII
Subgruppe Bypass bei Hämatokrit < 0,3, Thrombozyten < 100/nl.....	XXIV
Erklärungen.....	XXX
Danksagung.....	XXXI

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Flussdiagramm Einschluss und Ausschluss, Subgruppen.....	14
Abbildung 2 Schweregrad der Blutung in Anlehnung an die E-CABG Registerstudie und unter Berücksichtigung des postoperativen Blutverlustes.....	21
Abbildung 3 Dringlichkeit der Indikationen .....	25
Abbildung 4 Bypass - ROC - P2Y und TK-Verbrauch $\geq 1$ intraoperativ u. 72h postoperativ ...	36
Abbildung 5 Bypass - ROC - cADP und TK-Verbrauch $\geq 1$ intraoperativ u. 72h postoperativ.	36
Abbildung 6 Bypass - ROC - Thrombozytenzahl und TK-Verbrauch $\geq 1$ intraop. u. 72h postoperativ .....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bypass - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	24
Tabelle 2 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach P2Y-CT.....	25
Tabelle 3 Bypass - Präoperative Einnahme von ASS - Häufigkeit.....	26
Tabelle 4 Bypass - Präoperative Einnahme von ASS und PFA-CT.....	26
Tabelle 5 Bypass - Einnahme von P2Y-Inhibitoren 5 Tage präoperativ - Häufigkeit .....	27
Tabelle 6 Bypass - Einnahme von P2Y Inhibitoren 5 Tage präoperativ und P2Y-CT .....	27
Tabelle 7 Bypass - PFA-CT bei Notfall- und Elektiveingriffen .....	28
Tabelle 8 Bypass - P2Y-Inhibitor $\leq$ 5 Tage präoperativ bei Notfall- und Elektiveingriffen.....	28
Tabelle 9 Bypass - Mittelwerte und Standardabweichungen der PFA-Ergebnisse.....	28
Tabelle 10 Bypass - PFA Korrelationen .....	29
Tabelle 11 Bypass - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT .....	31
Tabelle 12 Bypass - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT .....	32
Tabelle 13 Bypass - Transfusionen normaler und verlängerter cEPI-CT .....	33
Tabelle 14 Bypass - Poisson-Regression - PFA und Transfusionen.....	35
Tabelle 15 Bypass - ROC, AUC - Transfusion von $\geq$ 1 TK .....	37
Tabelle 16 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT .....	38
Tabelle 17 Bypässe - Lineare Regression - Blutverlust und P2Y-CT.....	39
Tabelle 18 Bypass - Zusammenhang PFA-CT und postoperativem Nierenversagen .....	40
Tabelle 19 Bypass - Zusammenhang PFA-CT und Revisionseingriffe .....	41
Tabelle 20 Bypass - Schweregrad d. Blutung bei normaler und verlängerter P2Y-CT .....	42
Tabelle 21 Bypass - Prädiktion Schweregrad der Blutung .....	42
Tabelle 22 Bypass - Odds Ratio für das Auftreten schwerer Blutungen.....	43
Tabelle 23 Klappen - Transfusionen und cADP-CT.....	44
Tabelle 24 Klappen Transfusionen und cEPI-CT .....	45
Tabelle 25 Klappen - Postoperatives Nierenversagen bei normaler u. verlängerter PFA-CT ....	45
Tabelle 26 Klappen - Blutungskomplikationen bei normaler u. verlängerter PFA-CT .....	46
Tabelle 27 Kombinierte Eingriffe - Transfusionen und P2Y-CT .....	46
Tabelle 28 Kombinierte Eingriffe - Transfusionen und cADP-CT.....	47
Tabelle 29 Subgruppe Bypass - Mittelwerte und Standardabweichungen der PFA-Ergebnisse.	48
Tabelle 30 Subgruppe Bypass - Transfusionen und P2Y-CT .....	49
Tabelle 31 Subgruppe Bypass - Transfusionen und cADP-CT.....	49
Tabelle 32 Subgruppe Bypass - Transfusionen und cEPI-CT.....	49
Tabelle 33 Bsp. Berechnung: Prädiktion des TK-Verbrauchs bei verschiedenen PFA-CT.....	53
Tabelle 34 Bsp. Berechnung: Prädiktion des Blutverlustes bei verschiedenen P2Y-CT.....	54
Tabelle 35 Bypass - Altersverteilung Repräsentativität.....	59

Tabelle A 1 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach cADP-CT .....	X
Tabelle A 2 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach cEPI-CT .....	X
Tabelle A 3 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-Verschusszeit .....	XI
Tabelle A 4 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-Verschusszeit .....	XI
Tabelle A 5 Bypass - Blutungskomplikationen bei normaler und verlängerter PFA-CT .....	XII
Tabelle A 6 Bypass - Postoperative Aufenthaltsdauer bei normaler u. verlängerter PFA-CT. ....	XIII
Tabelle A 7 Klappen - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	XIII
Tabelle A 8 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT .....	XIV
Tabelle A 9 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT.....	XV
Tabelle A 10 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter cEPI-CT .....	XVI
Tabelle A 11 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT .....	XVII
Tabelle A 12 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-CT.....	XVII
Tabelle A 13 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-CT.....	XVIII
Tabelle A 14 Kombi - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	XVIII
Tabelle A 15 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT.....	XIX
Tabelle A 16 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT .....	XX
Tabelle A 17 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter cEPI-CT .....	XXI
Tabelle A 18 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT.....	XXII
Tabelle A 19 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-CT .....	XXII
Tabelle A 20 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-CT .....	XXIII
Tabelle A 21 Kombi - Blutungskomplikationen bei normaler u. verlängerter PFA-CT.....	XXIII
Tabelle A 22 Subgruppe Bypass - Vorerkrankungen u. kardiovaskuläre Risikofaktoren ....	XXIV
Tabelle A 23 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter P2Y-CT .....	XXV
Tabelle A 24 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter cADP-CT ..	XXVI
Tabelle A 25 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter cEPI-CT ...	XXVII
Tabelle A 26 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter P2Y-CT .....	XXVIII
Tabelle A 27 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter cADP-CT .....	XXVIII
Tabelle A 28 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter cEPI-CT .....	XXIX
Tabelle A 29 Subgruppe Bypass - Blutungskompl. bei normaler u. verlängerter PFA-CT..	XXIX

### Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Symbole

A.	Arteria
ACT	Activated clotting time
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ADP	Adenosindiphosphat
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	Acute kidney injury
AKR	Aortenklappenrekonstruktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
Ca <sup>2+</sup>	ionisiertes Kalzium
cADP	Kollagen/ADP Messzelle im PFA-Test
cEPI	Kollagen/EPI Messzelle im PFA-Test
CT	Closure Time (Verschlusszeit im PFA-Test)
EACTA	European Association of Cardiothoracic Anesthesiology
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
E-CABG	European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting
ECLS	Extracorporeal life support
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPI	Epinephrin
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
i.a.	intraarteriell
i.v.	intravenös
IA	Impedanzaggregometrie
IBE	Intensiv-Beobachtungs-Einheit (Herzchirurgische ITS und IMC des UKH)

IMC	Intermediate Care Station
INR	International Normalized Ratio
INVOS	In-Vivo Optical Spectroscopy
ITS	Intensivstation
IVBT	In-vitro-bleeding Test
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LIMA	Left internal mammary artery
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
LVAD	Left ventricular assistant device
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
N/A	Not Applicable (Nicht zutreffend)
NYHA	New York Heart Association, Schweregrade der Herzinsuffizienz
PAF	Platelet activating factor
PCI	Perkutane Koronare Intervention
PDGF	Platelet-derived growth factor
PF-4	Platelet factor 4
PFA-100	INNOVANCE® PFA-200 System Analyzer, System zur Messung der Thrombozytenfunktion
PFA-200	INNOVANCE® PFA-200 System Analyzer, Nachfolgermodell des PFA-100
PFA-CT	Verschlusszeit im PFA-Test
PICCO	Pulse contour cardiac output
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
RIMA	Right internal mammary artery
ROC	Receiver operating characteristics
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TAVI	Transkatheter Aortenklappen Implantation
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TEE	Transösophageale Echokardiografie
TTE	Transthorakale Echokardiografie
TPO	Thrombopoetin
TK	Thrombozytenkonzentrat
TKE	Trikuspidalklappenersatz
TXA	Tranexamsäure
TXA <sub>2</sub>	Tromboxan-A <sub>2</sub>
UDPB	Universal Definition of Perioperative Bleeding
UKH	Universitätsklinikum Halle
V.	Vena
VEGF	vascular endothelial growth factor
vWF	von-Willebrand-Faktor

## 1. Einleitung

Blutungen gehören zu den häufigsten perioperativen Komplikationen herzchirurgischer Eingriffe. Die Prävalenz aktiver Blutungen in der Herzchirurgie lag in einer groß angelegten multizentrischen Studie von 2016 mit 4904 Patienten durchschnittlich bei 2,63% (max. 16,3%) mit einem mittleren Blutverlust von 1680ml innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ.[1] Trotz der fortlaufenden Weiterentwicklung interventioneller Therapieansätze ist gemäß der aktuellen Leitlinien die chirurgische Therapie nach wie vor für viele Patienten mit fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit (KHK) und verschiedenen Erkrankungen der Herzklappen die Therapie der ersten Wahl [2, 3]. In Deutschland wurden 2019 100.446 herzchirurgische Eingriffe durchgeführt, davon 34.915 Eingriffe an den Herzklappen und 44.093 Eingriffe an den Koronargefäßen [4].

Störungen der Thrombozytenfunktion stellen eine wichtige Ursache für das Auftreten perioperativer Blutungen dar. Insbesondere die präoperative Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder P2Y-Rezeptor-Antagonisten führt zu einer erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung und damit zu einem erhöhten Risiko für perioperative Blutungen. Andererseits besteht bei Absetzen der TAH das Risiko ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse, sodass stets eine kritische Abwägung bezüglich der perioperativen Fortführung der TAH erfolgen muss. [5–7]

Die Leitlinien der *European Association of Cardiothoracic Surgery* (EACTS) enthalten eine Klasse IIb Empfehlung für die präoperative Durchführung eines Thrombozytenfunktionstests bei Patienten mit TAH zur Festlegung des Operationszeitpunktes [8]. Es existieren verschiedene Testsysteme, um Störungen der Thrombozytenfunktion zu diagnostizieren [9].

### 1.1. Thrombozyten und Thrombozytenfunktion

Thrombozyten sind kernlose Zellen, die aus Megakaryozyten entstehen und verschiedene Granula enthalten. Trotz ihrer geringen Zellgröße von 1-4  $\mu\text{m}$  handelt es sich um hochkomplexe, metabolisch aktive Zellen. Die Thrombozyten und ihre Interaktion mit dem vaskulären Endothel sind maßgeblich verantwortlich für die initiale Blutstillung im Rahmen der primären Hämostase. Dies geschieht durch die Bildung des so genannten Plättchenthrombus. [10–12]

Megakaryozyten aus dem Knochenmark zerfallen zunächst in 6-8 Proplättchen, welche jeweils bis zu 1000 Thrombozyten hervorbringen. Nach 5-11 Tagen peripherer Zirkulation werden die Thrombozyten in Leber, Lunge und Milz abgebaut. [13]

Die  $\alpha$ -Granula stellen den Großteil der Thrombozytengranula dar und enthalten sowohl Plasmaproteine als auch thrombozytenspezifische Proteine. Zu den Plasmaproteinen, die in den  $\alpha$ -Granula gespeichert werden, gehören  $\beta$ -Thromboglobulin, Faktor V, Faktor XI, Protein S,

Fibrinogen, Kallikrein, Albumin, und VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Zu den thrombozytenspezifischen Proteinen werden der von-Willebrand-Faktor (vWF), PF-4 (*platelet factor 4*), PDGF (*Platelet-derived growth factor*) und  $\beta$ -Thromboglobulin gezählt. Die  $\delta$ -Granula enthalten ionisiertes Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ADP, ATP und Serotonin. [10, 13]

Die Zellmembran der Thrombozyten steht in Verbindung mit dem offenen kanalikulären System im Zellinneren, wodurch eine große Oberfläche entsteht. Diese stellt eine wichtige Voraussetzung für die Bildung des Plättchenthrombus dar. Die Granula tragen nach ihrer Entleerung zu einer weiteren Vergrößerung der thrombozytären Membranoberfläche bei. In der Zellmembran befinden sich auch die Glykoproteinkomplexe, welche die Rezeptoren der Thrombozyten darstellen. Die wichtigsten Glykoproteinkomplexe sind das GpIIb/IIIa und das GpIb-IX-V. Eine weitere wichtige Gruppe thrombozytärer Rezeptoren sind die  $G_i$ -Protein-gekoppelten P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren, welche durch ADP aktiviert werden. Thrombozyten besitzen ein Zytoskelett mit assoziiertem Aktin und Myosin, welches ihnen bei Aktivierung ermöglicht, Pseudopodien auszubilden. [11]

Unter physiologischen Bedingungen zirkulieren die Thrombozyten zunächst im vaskulären System. Kommt es zu Veränderungen der Hämodynamik oder zu Verletzungen des Endothels beginnt die Thrombozytenaktivierung. Das Ziel der primären Hämostase ist zunächst die Bildung eines weißen Plättchenthrombus aus untereinander vernetzten Thrombozyten, welcher anschließend im Rahmen der sekundären Hämostase durch Fibrin stabilisiert wird. Bei der primären Hämostase kommt es einerseits zur Vasokonstriktion und andererseits zur Aktivierung, Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten. Die strukturellen Veränderungen der Thrombozyten, die Bildung des Plättchenthrombus und die Sekretion von pro-koagulatorischen Faktoren aus den Thrombozytengranula sind essentiell für den reibungslosen Ablauf der nachfolgenden sekundären Hämostase. [10, 13]

Bei einer Endothelverletzung kommt es zur Freilegung von subendotheliale Kollagen, der Zielstruktur der Thrombozytenadhäsion. Die Adhäsion wird in Arterien und Arteriolen mit hoher Blutflussgeschwindigkeit durch die Bindung von von-Willebrand-Faktor (vWF) an Kollagen und den thrombozytären GpIb/IX Rezeptor vermittelt. Daneben erfolgt in Venen und Venolen mit niedrigerer Flussgeschwindigkeit auch eine direkte Bindung der Thrombozyten an Kollagen, Fibronectin und Laminin der subendothelialen Matrix. [13, 10]

Durch die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  aus den  $\delta$ -Granula werden die im submembranösen Hyalomer der Thrombozyten liegenden Aktin- und Myosinfilamente aktiviert. Es kommt zur kugelförmigen Verformung der Thrombozyten und zur Ausbildung von Pseudopodien. [13]

Auf die Adhäsion folgt die zunächst reversible Aggregation der Thrombozyten. Dieser Schritt wird vermittelt durch ADP und verstärkt durch Thrombin, Adrenalin, Serotonin, *platelet activating factor* (PAF) und Thromboxan-A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). [2, 3]

Im Rahmen der Aggregation kommt es zur Konformationsänderung von GpIIb/IIIa. Über die Bindung von Fibrinogen an den aktivierten GpIIb/IIIa-Komplex wird anschließend die Vernetzung der Thrombozyten untereinander vermittelt. Durch Thrombospondin aus den  $\alpha$ -Granula wird die Fibrinogen-vermittelte Bindung nachfolgend verfestigt und die Thrombozytenaggregation in einen irreversiblen Zustand überführt. [13, 11]

Durch den sogenannten Flip-Flop Mechanismus kommt es des Weiteren zur Umstülpung der Thrombozytenmembran und dadurch zur Externalisierung weiterer GpIIb/IIIa-Rezeptoren und Phospholipiden. Die Phospholipide sind insbesondere für die Bindung und Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V und VIII während der sekundären Hämostase relevant. [11, 13]

Während der sekundären Hämostase laufen parallel die intrinsische und die extrinsische Gerinnungskaskade ab. Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich überwiegend um proteolytische Enzyme, die sich gegenseitig durch ein komplexes Zusammenspiel von Gerinnungsfaktoren und Kofaktoren (z.B. Ca<sup>2+</sup>, Phospholipide) phosphorylieren und aktivieren. Am Ende der beiden Gerinnungskaskaden stehen die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin und die Fibrinpolymerisierung durch Thrombin, sowie das Cross-Linking von Fibrin durch Faktor XIII. So entsteht schließlich der unlösliche, stabile Fibrinthrombus. [10]

## **1.2. Thrombozytenaggregationshemmer in der Herzchirurgie (TAH)**

### **1.2.1. Acetylsalicylsäure (ASS)**

ASS entfaltet seine Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung durch eine irreversible Inhibition der Cyclooxygenase-1 (COX-1) [14]. Die COX-1 ist essentiell für die Bildung von TXA<sub>2</sub>, welches ein wichtiger Verstärker der Thrombozytenaggregation ist. TXA<sub>2</sub> wird in den Thrombozyten mithilfe der COX-1 und der Thromboxan-Synthase aus Arachidonsäure gebildet. Arachidonsäure wird dafür zunächst Ca<sup>2+</sup>-abhängig durch die Phospholipase A<sub>2</sub> freigesetzt. Des Weiteren führt TXA<sub>2</sub> zusammen mit Serotonin und Katecholaminen zur Vasokonstriktion im verletzten Gefäß und damit zur mechanischen Reduktion bzw. Stillung der Blutung. [13]

ASS wird bei Vorliegen einer KHK zur Sekundärprävention typischerweise mit einer Dosierung von 75-100mg täglich lebenslang eingenommen. Durch die reduzierte Synthese von TXA<sub>2</sub> und die hieraus resultierende Verminderung der Thrombozytenaggregation wird die Bildung atherosklerotischer Thromben verhindert. Dadurch lässt sich der Progress einer KHK aufhalten und das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle senken. Gleichzeitig erhöht sich durch die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS das Risiko für Blutungen. [15, 6, 15, 12]

Zu den unter ASS-Therapie auftretenden Blutungen gehören insbesondere gastrointestinale Blutungen und hämorrhagische Schlaganfälle [16]. In umfangreichen Metaanalysen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für perioperative Blutungen bei verschiedensten nicht-herzchirurgischen und herzchirurgischen Eingriffen durch die Einnahme von ASS. Da das Pausieren der ASS-Therapie jedoch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen kann, sollte eine Einnahmepause stets kritisch abgewogen werden und wird in den meisten Fällen nicht empfohlen [17–20].

### 1.2.2. P2Y-Inhibitoren

Die thrombozytären P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren werden durch ADP aktiviert. Ihre Aktivierung führt zur weiteren Verstärkung der Thrombozytenaktivierung und der Ausschüttung der Thrombozytengranula [14, 12]. Zu den häufig verwendeten Substanzen gehören die Thienopyridin-*Pro-Drugs* Clopidogrel und Prasugrel. Diese beiden Substanzen binden irreversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor und verhindern so die ADP-vermittelte Aktivierung der Thrombozyten. Aufgrund genetischer Variationen des CYP2C19 Enzyms, welches insbesondere für die Aktivierung von Clopidogrel relevant ist, kommt es bei Clopidogrel häufiger zu *Non-Response*. [14, 21]

Bei Ticagrelor handelt es sich um eine neuere Substanz, welche reversibel an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor bindet. Da es sich hierbei nicht um ein *Pro-Drug* handelt, ist keine hepatische Metabolisierung erforderlich. Aus diesem Grund kommt es im Vergleich zu Clopidogrel und Prasugrel seltener zu Schwankungen in der Wirksamkeit. [14]

Während die ASS-Einnahme insbesondere bei herzchirurgischen Eingriffen perioperativ häufig fortgeführt wird, wird für die P2Y-Inhibitoren eine perioperative Einnahmepause empfohlen. Die empfohlene präoperative Einnahmepause beträgt für Ticagrelor 3 Tage, für Clopidogrel 5 Tage und für Prasugrel 7 Tage.[22] Eine Einnahmepause von weniger als 24h ist insbesondere bei Ticagrelor und Clopidogrel mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [23]. Verschiedene Studien zeigten ein signifikant vermindertes Blutungsrisiko bei einer Einnahmepause von 3 Tagen für Ticagrelor bzw. 5 Tagen für Clopidogrel [24–26].

Die Regeneration der Thrombozyten nach Absetzen der P2Y-Inhibitoren vollzieht sich jedoch nicht bei allen Patienten in gleicher Geschwindigkeit und Umfang, sodass die Leitlinien *der European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS/EACTA) von 2017 eine IIIb Empfehlung für die präoperative *Point-of-care* Thrombozytenfunktionsdiagnostik aussprechen. [25, 27]

### 1.3. Konsequenzen einer reduzierten Thrombozytenfunktion

Eine reduzierte Thrombozytenfunktion insbesondere nach Einnahme von P2Y-Inhibitoren ist mit erhöhten perioperativen Blutverlusten assoziiert [27, 28, 22]. Nicht immer lässt sich die Therapie mit diesen Medikamenten präoperativ rechtzeitig pausieren um eine normale Thrombozytenfunktion zum OP-Zeitpunkt zu gewährleisten. Denkbar wäre, dass hiervon insbesondere Patienten mit dringender oder notfallmäßiger Indikation zur Operation betroffen sind. Strategien zur Festlegung des OP-Zeitpunktes anhand der gemessenen Thrombozytenfunktion führten in verschiedenen Studien im Vergleich zur strengen Einhaltung der empfohlenen 5-tägigen Einnahmepause von Clopidogrel zu einer Reduktion der Wartezeit um 50% [27, 29]. Obwohl es zurzeit (Stand 03/2023) in Deutschland kein zugelassenes Antidot gegen die P2Y-Inhibitoren gibt zeigen verschiedene Studien, dass sich die Thrombozytenfunktion perioperativ durch einige Interventionen verbessern lässt. Dazu gehören die Gabe von TK, PPSB, Fibrinogen und Desmopressin. [22, 30–33] Dies sollte gemäß der aktuellen EACTS/EACTA Leitlinien jedoch nicht prophylaktisch erfolgen, sondern nur bei blutenden Patienten zur Reduktion des Transfusionsproduktverbrauches. [8, 22] Nach Prasugrel-Einnahme lässt sich durch Transfusion von TK eine signifikante Verbesserung der Thrombozytenfunktion erreichen, nach Ticagrelor-Einnahme hingegen nicht [34]. Bei Patienten mit Clopidogrel-Therapie konnte in einer Studie auch die antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure (TXA) die Blutungsneigung verringern [35]. In der *REVERSE-IT* Studie zeigte der monoklonale Antikörper Bentricimab eine sehr gute Wirksamkeit bei der Neutralisierung von Ticagrelor, sodass in naher Zukunft mit einer Zulassung des ersten P2Y-Inhibitor-Antidots zu rechnen ist. [36]

Ranucci et al. fanden in einer Studie mit ca. 16.154 Patienten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, Myokardinfarkte, akutes Nierenversagen, Infektionen und Sepsis bei Patienten mit massiver perioperativer Blutung. Des Weiteren sind bei diesen Patienten die Rate an Revisionseingriffen, die Verweildauer auf der Intensivstation und die perioperative Mortalität erhöht. Diese Risiken werden durch postoperative Anämie und EK-Transfusionen verstärkt. [37] Revisionseingriffe führen zu einer erhöhten Transfusionsrate und Mortalität, verlängerter Beatmungszeit und Aufenthaltsdauer auf Intensivstation, sowie weiteren kardiopulmonalen Komplikationen [38].

Die Kenntnis über die aktuelle Thrombozytenfunktion des Patienten ist zur Einleitung von Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe von elementarer Bedeutung. Durch die Optimierung der Thrombozytenfunktion können der Transfusionsbedarf und die damit verbundenen Risiken (hämolytische und infektiöse Komplikationen, verlängerter Klinikaufenthalt, erhöhte Mortalität) für den Patienten reduziert werden [39, 40]. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die begrenzte Verfügbarkeit von Blutprodukten, welche ein restriktiveres Transfusionsmanagement erfordert.

## 1.4. Historie

### Bleeding Time Test

Der erste Test zur Messung der Blutungszeit (*Bleeding Time Test*) wurde 1912 von W. Duke beschrieben. Hierbei wurde das Ohrläppchen der Versuchsperson mit einer Lanzette punktiert und die Blutungsdauer gemessen. [41] Die Methode wurde 1941 von A. C. Ivy weiterentwickelt. Durch das Anbringen einer Blutdruckmanschette mit 40mmHg oberhalb der Punktionsstelle, sowie die wiederholte Punktion mit einer Lanzette, Messung der Blutungszeit und Berechnung der Mittelwerte sollte die Reproduzierbarkeit verbessert werden. [41, 42] 1969 standardisierte C. H. Mielke die Durchführung der Blutungszeitmessung mithilfe eines Skalpells und einer Kunststoffschablone, welche die Tiefe und Länge der Inzision vorgab. Die Inzision sollte die Hämostase des Patienten realistischer abbilden als es mit der Punktion mit einer Lanzette zuvor möglich war. [43] Da die in-vivo gemessene Blutungszeit neben der Thrombozytenfunktion, auch von weiteren Faktoren wie dem Kapillardruck, der Hautbeschaffenheit an der Teststelle und der Größe und Tiefe der Punktion bzw. Inzision abhängt, ist die prädiktive Aussagekraft eingeschränkt. Aus diesem Grund findet die Methode heute keine Verwendung mehr. [44]

### Lichttransmissionsaggregometrie (LTA)

Die LTA wurde 1962 entwickelt. Es handelt sich um ein zeitaufwendiges, wenig standardisiertes Verfahren. Im Verlauf der Aggregation ändert sich die Transmission von langwelligem Licht. Diese Änderung wird kontinuierlich registriert und aufgezeichnet. Die Aggregation wird durch Zugabe von Agonisten (Kollagen, ADP, Arachidonsäure, Epinephrin, Ristocetin oder *thrombin receptor activating peptide*) induziert. Anhand der aufgezeichneten Kurve können die Latenzphase und Aggregationsgeschwindigkeiten abgelesen werden. [45–47]

### VerifyNow

Das VerifyNow-System ist ein *point-of-care*-Test, welcher auf dem Prinzip der Lichttransmissionsmessung basiert. Aktivierte Thrombozyten binden an Fibrinogen-beschichtete Partikel im Messsystem und aggregieren. Dadurch kommt es zu einer Veränderung der Lichttransmission. Dies ermöglicht eine Aussage über die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten. [48, 49]

### Impedanzaggregometrie (IA)

Bei der IA handelt es sich ebenfalls um einen *point-of-care*-Test mit mangelnder Standardisierung. In eine Blutprobe werden zwei Elektroden eingetaucht. Durch Zugabe von Agonisten (ADP, Kollagen, Arachidonsäure, Ristocetin) wird die Thrombozyten-Aggregation induziert. Aggregierte Thrombozyten lagern sich an den Elektroden an und führen zu einer Impedanzerhöhung, welche als zeitliche Funktion aufgezeichnet wird. Wie bei der LTA kann aus der Kurve die Thrombozytenfunktion abgeschätzt werden. [45, 47]

### **Multiplate**

Das Multiplate-System beruht auf dem Prinzip der Impedanzaggregometrie und ist für die Überwachung einer Therapie mit ASS, Clopidogrel und GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten geeignet. [45, 50, 49, 47]

### **ROTEM**

Das ROTEM-System basiert auf dem Prinzip der Thromboelastometrie. Hierbei können mit Hilfe von 4 verschiedenen Messkanälen verschiedene Koagulopathien detektiert und unterschieden werden, unter anderem Thrombozytopathien, Thrombozytopenien, Fibrinogenmangel, Fibrinogenpolymerisationsstörungen, sowie die Effekte von Heparin und Protamin. Innerhalb des Messsystems findet eine definierte Rotation eines Pins statt. Im Verlauf der Aggregation verändert sich die Rotationsbewegung des Pins. Diese Veränderungen werden in einer Kurve aufgezeichnet. Zur Überwachung einer Therapie mit DOAKs, ASS und Clopidogrel ist das ROTEM-System nicht geeignet. [50, 51]

### **In-vitro-Bleeding Test IVBT**

Der IVBT (Thrombostat 4000) wurde 1985 entwickelt und enthielt bereits eine Messzelle mit Kollagen, in welcher die Thrombozytenaktivierung stattfand. ADP musste manuell hinzugegeben werden. ASS-induzierte Funktionsstörungen konnten durch Zugabe von Calciumchlorid nachgewiesen werden, die Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse war jedoch eingeschränkt. Das System lief nur halb-automatisch und es mussten stets zwei Messungen durchgeführt werden, wodurch die Testdauer bei 5-10 Minuten lag. Die Kapillarröhrchen wurden wiederverwendet und mussten nach jedem Test sofort gereinigt werden, was zum einen ein Infektionsrisiko für die Mitarbeiter darstellte und zum anderen die Präzision der Ergebnisse beeinträchtigen konnte. [52]

### **PFA-100**

Ausgehend vom IVBT wurde 1995 der PFA-100 entwickelt. In diesem Messsystem befinden sich alle Reagenzien bereits auf der Membran der entsprechenden Testzelle und es ist keine weitere Präparation des Blutes erforderlich, was zu einer deutlichen Verbesserung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse führte. Zum Nachweis einer ASS-induzierten Thrombozyteninhibition wird im PFA-100 Epinephrin statt Calciumchlorid verwendet. [53] Der PFA-100 kann verschiedene Thrombozytopathien (z.B. von-Willebrand-Syndrom, Glanzmannsche Thrombasthenie, Bernard Soulier Syndrom) sowie eine ASS-induzierte Thrombozytenfunktionsstörung detektieren. [54, 55] 2009 wurde eine dritte Messzelle entwickelt, in welcher die Thrombozytenaktivierung über den P2Y-Rezeptor erfolgt und somit eine Messung der Clopidogrel-vermittelten Thrombozyteninhibition ermöglicht. Die Messzelle erlaubt ein zuverlässiges Monitoring des Clopidogrel-Effektes und kann *Non-Responder* identifizieren. [56–58]

### 1.5. INNOVANCE® PFA-200

Der in dieser Arbeit verwendete PFA-200 ist eine Weiterentwicklung des PFA-100 und unterscheidet sich von diesem durch geringfügige Veränderungen an der Soft- und Hardware [18, 29, [49]. Die Ergebnisse des PFA-100 und des PFA-200 sind reproduzierbar und unterscheiden sich im direkten Vergleich nicht signifikant [59–61].

Der PFA-200 basiert auf einer Messung der Thrombozytenadhäsion und simuliert die primäre Hämostase im verletzten Gefäß. Die Messung erfolgt in einem Messkanal, der auf  $37,9^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  temperiert ist. Dafür werden 800 $\mu\text{l}$  Zitratvollblut benötigt. Die Probe sollte 30 Minuten bis maximal 4 Stunden vor der Messung entnommen werden und die Thrombozytenzahl über 150.000/ $\mu\text{l}$ , sowie der Hämatokrit über 35% liegen. Es stehen drei verschiedene Messzellen zur Verfügung, die sich bezüglich der Aktivierung der Thrombozyten unterscheiden und für die jeweils unterschiedliche Referenzbereiche gelten. Die Membran der cEPI-Messzelle ist mit Kollagen und Epinephrin beschichtet; die Aktivierung der Thrombozyten erfolgt TXA<sub>2</sub>-abhängig durch Epinephrin. In der cADP-Messzelle werden die Thrombozyten TXA<sub>2</sub>-unabhängig an einer mit Kollagen und ADP beschichteten Membran aktiviert. In der P2Y Messzelle erfolgt die Aktivierung über den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. [53, 21]

Die Blutprobe wird zunächst in die Messzelle gegeben, welche in das Gerät eingesetzt wird. Es folgt eine Inkubationsphase zur Erwärmung der Probe auf 37°C. Durch einen Unterdruck wird die Blutprobe angesaugt, woraufhin die Thrombozyten durch eine Öffnung in der beschichteten Membran fließen. An der Öffnung entstehen Scherkräfte, welche zusammen mit den jeweils vorhandenen Agonisten zur Aktivierung, Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten führt. Gemessen wird die Verschlusszeit (*closure time, CT*), welche als Indikator für die Thrombozytenfunktion interpretiert wird. Die CT beschreibt die Zeit zwischen Beginn der Messung und dem vollständigen Verschluss der Öffnung durch den entstandenen Plättchenthrombus. [53] Mit dem PFA-200 können Erkrankungen der Thrombozyten detektiert, eine TAH überwacht und die präoperative Thrombozytenfunktion kontrolliert werden. Die Ergebnisse stehen innerhalb weniger Minuten zur Verfügung. [62] Ein niedriger Hämatokrit und eine niedrige Thrombozytenzahl führen zu einer verlängerten CT, ein erhöhter Hämatokrit und erhöhte Thrombozytenzahl verkürzen die Zeit bis zum vollständigen Verschluss.[55] In-vitro Experimente mit dem PFA-100 zeigten, dass die Bildung des Plättchenthrombus bei einem Hämatokrit < 0,2 bzw. einer Thrombozytenzahl < 50/nl nicht mehr möglich ist. Des Weiteren wurde gezeigt, dass ein Abfall der Thrombozyten um 50/nl durch einen Anstieg des Hämatokrits um 0,1 kompensiert werden kann. [63] Der PFA-Test wird durch Gerinnungsfaktormangel und Störungen der sekundären Hämostase nicht beeinträchtigt. [64, 55]

### 1.6. Stand der Forschung

Es existieren bereits diverse Studien, welche sich mit der Korrelation zwischen der präoperativen Thrombozytenfunktion und dem Auftreten von Blutungskomplikationen bei kardiochirurgischen Operationen befassen. Dabei wurden verschiedene Testsysteme zur Messung der Thrombozytenfunktion verwendet. Für den PFA-100 mit den Messzellen cADP und cEPI wurden unter anderem von Bogdanić et al. zwei Studien zu dieser Thematik publiziert, jedoch ohne Verwendung der P2Y-Messzelle. Hier zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs für EK, FFP und TK bei Patienten mit ACB-Operation (n=66) mit einer Verlängerung der präoperativen cADP-CT. Für die cEPI-CT konnte kein Zusammenhang mit dem Blutverlust und dem Transfusionsbedarf gezeigt werden. Für Patienten mit Eingriffen an den Herzklappen (n=30) konnte weder für die cADP noch für die cEPI CT ein Zusammenhang mit Blutverlust und Transfusionsbedarf gezeigt werden.[65]

In einer weiteren Publikation dieser Arbeitsgruppe konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die cADP-CT geeignet ist, den TK-Verbrauch nach einer ACB-Operation vorherzusagen [66].

Forestier et al. konnten eine verlängerte cADP-CT bei Patienten mit exzessiver Blutung nach ACB feststellen. Eine exzessive Blutung war hier definiert als Blutverlust über die Thoraxdrainagen > 1ml/kg Körpergewicht für 1 Stunde innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ. Sie fanden jedoch keine Korrelation zwischen der cADP und dem insgesamt gemessenen Blutverlust über die Thoraxdrainagen innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass für Patienten ohne erhöhtes Blutungsrisiko kein Nutzen für die präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik besteht. [28] Die Einnahme von TAH innerhalb von 5 bzw. 7 Tagen präoperativ stellte in diesen Studien ein Ausschlusskriterium dar. [28, 66, 65]

In einer weiteren Studie von Mahla et al. an 149 Bypass-Patienten, die in den letzten 48 Stunden präoperativ ASS in Kombination mit einem P2Y-Inhibitor eingenommen hatten, konnte ein Zusammenhang zwischen einer verlängerten P2Y-CT und dem postoperativen Verbrauch von EK und TK gezeigt werden. Ein Zusammenhang mit dem postoperativen Blutverlust wurde nicht beobachtet. [66]

Für die Impedanzaggregometrie bzw. den *Multiplate* konnte in Studien ein Nutzen für die Vorhersage von Blutungen und dem postoperativen TK-Transfusionsbedarf festgestellt werden, insbesondere wenn Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko durch TAH-Einnahme eingeschlossen wurden. [67–72] Auch mit der Thromboelastografie [73] und dem *VerifyNow* [74, 75] können Blutungen und Transfusionsbedarf nach ACB vorausgesagt werden.

## 2. Zielstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob der postoperative Blutverlust über die Thoraxdrainagen, der Verbrauch von Transfusionsprodukten, die Häufigkeit von Revisionseingriffen und weitere Blutungskomplikationen mithilfe des PFA-Tests vorausgesagt werden können.

Im Gegensatz zu den vorliegenden vergleichbaren Studien sollen in dieser Arbeit alle drei Messzellen des PFA-200 verwendet werden. Patienten, die in den letzten fünf Tagen präoperativ einen P2Y-Inhibitor eingenommen haben, sowie Patienten mit notfallmäßiger Operationsindikation sollen explizit in die Auswertung einbezogen werden. Wenn möglich, soll die Festlegung eines Grenzwertes im PFA-200 erfolgen, bei dessen Überschreitung die Notwendigkeit zur Transfusion von TK sicher vorausgesagt werden kann. Im Rahmen von Subgruppenanalysen sollen auch mögliche Zusammenhänge zwischen der PFA-CT und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Herzklappen-Operationen und mit kombinierten Eingriffen an Koronargefäßen und Herzklappen untersucht werden.

Wie bereits zuvor erwähnt, legt der Hersteller des PFA-200 als Grenzwerte für die Verwertbarkeit des Testergebnisses einen Hämatokritwert  $\geq 0,35$  und eine Thrombozytenzahl  $\geq 150/\text{nl}$  fest. Das Labor am Universitätsklinikum Halle verwendet weniger strikte Grenzwerte mit einem Hämatokritwert  $\geq 0,3$  und einer Thrombozytenzahl  $\geq 100/\text{nl}$ . In der klinischen Praxis werden die PFA-Ergebnisse von Patienten mit niedrigen Hämatokritwert und Thrombozytopenie jedoch häufig trotzdem erhoben, teilweise aus logistischen Gründen auch ohne vorherige Kenntnis des Hämatokrits und der Thrombozytenzahl des Patienten. Aus diesem Grund werden die Patienten mit Bypass-Operation im Rahmen einer separaten Subgruppenanalyse dahingehend untersucht, ob die PFA-Ergebnisse auch bei Patienten mit einem niedrigen Hämatokrit und/oder einer Thrombozytopenie mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen korrelieren.

Die unteren Grenzwerte für diese Subgruppe wurden entsprechend der Erkenntnisse von Eugster et al. festgelegt, dass bei einem Hämatokrit  $< 0,2$  und einer Thrombozytenzahl  $< 50/\text{nl}$  kein suffizienter Plättchenthrombus mehr gebildet werden kann[63].

Unter Berücksichtigung der Referenzwerte des Zentrallabors am UKH werden innerhalb dieser dritten Subgruppenanalyse somit Patienten mit einem Hämatokrit zwischen 0,2 und 0,3 bzw. einer erniedrigten Thrombozytenzahl zwischen 50/nl und 100/nl eingeschlossen.

**Zielgrößen**

Das Auftreten perioperativer Blutungskomplikationen wird definiert durch die folgenden primären Endpunkte:

- 1) Verbrauch von Transfusionsprodukten intraoperativ bis 72 Stunden postoperativ und
- 2) postoperativer Blutverlust über die Thoraxdrainagen.

Erfasst wird der Verbrauch von TK, EK, FFP, PPSB, Fibrinogen und Minirin.

Als sekundäre Endpunkte definiert werden weitere Blutungskomplikationen, wie

- 1) Auftreten und Schweregrad eines Nierenversagens und Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens
- 2) Blutungen der Harnblase, des Gastrointestinaltraktes, sowie intrathorakale und cerebrale Blutungen,
- 3) die Notwendigkeit zur Re-Thorakotomie und Anzahl der Revisionen,
- 4) der Schweregrad der Blutung
- 5) die perioperative Mortalität und
- 6) die postoperative Verweildauer insgesamt und die Verweildauer auf der Überwachungs-/Intensivstation.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Durchführung**

Die präoperative Messung der Thrombozytenfunktion mittels PFA-200 erfolgte im Rahmen der regulären Patientenversorgung, ebenso die Erhebung aller weiteren erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter. Für die vorliegende Arbeit wurden diese Parameter nach Einholung der Zustimmung der zuständigen Ethikkommission retrospektiv aus den digitalen Patientenakten erhoben, in Microsoft Excel 2016 digitalisiert und anonymisiert und mittels IBM SPSS Statistics 25 statistisch ausgewertet. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Hilfe des Programmes Citavi 6. Die Dissertation wurde in Microsoft Word 2016 verfasst.

#### **3.2. Ethikvotum**

Die Zustimmung der klinischen Ethikkommission des Universitätsklinikum Halle wurde nach eingehender biometrischer Beratung eingeholt. Auf die Aufklärung und Einwilligungserklärung der Patienten im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung konnte aus mehreren Gründen verzichtet werden. Aufgrund der Anonymisierung der Patientendaten ist für Außenstehende kein Rückschluss auf die Patienten möglich. Es wurden keine zusätzlichen Daten außerhalb der regelhaften Patientenversorgung erhoben und es ist keine Beeinträchtigung der Patienten durch zusätzliche Maßnahmen zu erwarten. Die Patienten wurden im Rahmen der klinischen Versorgung über alle durchgeführten Maßnahmen aufgeklärt. Es lagen keine Hinweise vor, dass die Patienten der Nutzung ihrer Daten zu Forschungszwecken widersprochen haben. Diese Vorgehensweise wurde von der Ethikkommission genehmigt.

#### **3.3. Einschluss, Ausschluss und Studiendesign**

Mittels G\*Power wurde eine Fallzahlplanung für die Berechnung des Mann-Whitney-U Testes durchgeführt. Basierend auf der Studie von Bogdanic et al. [65] wurde für den primären Endpunkt Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten bei Bypass-Patienten mit normaler PFA-CT im Vergleich zu Patienten mit verlängerter PFA-CT ein Cohen's d von 0,445 zur Berechnung der Fallzahl angenommen ( $5,1 \pm 5,6$  TK bei Patienten mit  $cADP > 118s$  ( $n=32$ ) bzw.  $0,8 \pm 2,6$  TK bei Patienten mit  $cADP < 118s$  ( $n=34$ ) [65]). Bei einem Signifikanzniveau  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,2$  und einer Power von 0,8 ( $1-\beta$ ) ergibt sich eine benötigte Fallzahl von 134 Patienten. In vergleichbaren Studien betrug die Fallzahl  $n=66$  [65],  $n=87$  [76],  $n=90$  [70] und  $n=149$  [77].

Gescreent wurden alle Patienten, bei denen zwischen Januar 2016 und Dezember 2019 am Uniklinikum Halle ein kardiochirurgischer Eingriff durchgeführt wurde und bei denen die Ergebnisse eines präoperativ durchgeführten PFA-200 Testes vorlagen ( $n=256$ ). Die Anordnung zur Durchführung eines PFA-Testes erfolgte zumeist nach Einschätzung der Notwendigkeit hierfür durch den Operateur. Gründe für die Durchführung eines PFA-Testes waren z.B. die

Einnahme von P2Y-Inhibitoren bei Aufnahme bzw. bis unmittelbar präoperativ oder eine auffällige Blutungsanamnese.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die keine Intervention (n=17) bzw. eine andere Intervention als eine Bypass-Operation, einen Klappeneingriff oder einen kombinierten Eingriff mit Intervention an den Koronargefäßen und den Herzklappen erhielten (n=20). Der Ausschluss erfolgte in diesen Fällen aufgrund der geringen Fallzahl, bei der eine sinnvolle statistische Auswertung nicht möglich gewesen wäre.

Ein Patient mit N1-Indikation, der bereits intraoperativ verstarb, wurde aufgrund fehlender postoperativer Daten ebenfalls ausgeschlossen. Darüber hinaus erfolgte in 5 Fällen der Ausschluss, in denen aufgrund eines Proben- oder Laborfehlers für keine der 3 Messzellen ein Ergebnis vorlag.

Schlussendlich wurden 201 Patienten eingeschlossen und folgendermaßen in Gruppen aufgeteilt:

- 1) Hauptgruppe: Bypassoperation, Hämatokrit  $\geq 0,3$  und Thrombozyten  $\geq 100/\text{nl}$  (n=159)
- 2) Subgruppe: Klappeneingriff, Hämatokrit  $\geq 0,3$  und Thrombozyten  $\geq 100/\text{nl}$  (n=13)
- 3) Subgruppe: kombinierte Eingriffe (Klappeneingriff und Bypass) Hämatokrit  $\geq 0,3$  und Thrombozyten  $\geq 100/\text{nl}$  (n=14)
- 4) Subgruppe: Bypass, Hämatokrit  $0,2 \leq x < 0,3$  und/oder Thrombozyten  $50/\text{nl} \leq x < 100/\text{nl}$  (n=15)

Die detaillierte Auflistung der Ein- und Ausschlussprozesse ist in **Abbildung 1** dargestellt.

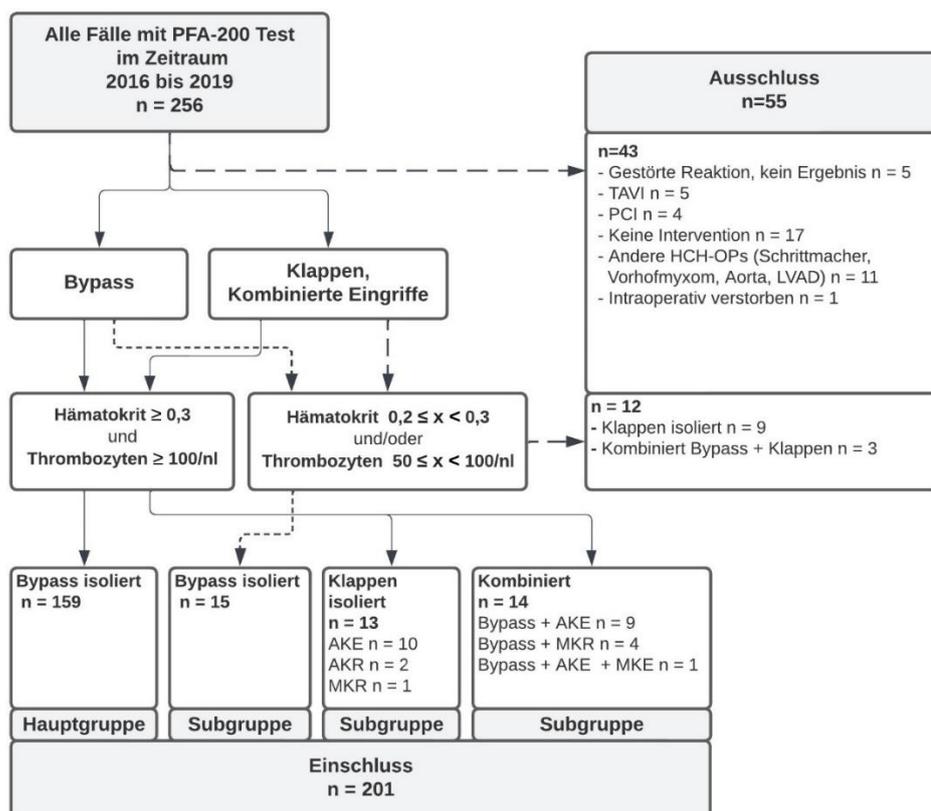


Abbildung 1 Flussdiagramm Einschluss und Ausschluss, Subgruppen

### 3.4. Indikationen

Am UKH werden die Indikationsstufen folgendermaßen definiert: Notfälle mit der Klassifikation N1 werden unmittelbar operiert, Notfälle mit der Klassifikation N2 innerhalb von 30 bis 120 Minuten und Notfälle mit der Klassifikation N3 noch am selben Tag. Dringliche Eingriffe mit der Indikation N4 sollten am nächsten Tag erfolgen. Elektiveingriffe werden als N5 klassifiziert.

### 3.5. Chirurgische Technik und Patientenversorgung

Die klinische Versorgung, der jeweilige operative Eingriff und das perioperative Transfusionsmanagement wurden gemäß den aktuellen Leitlinien und dem hausinternen Standard durchgeführt. Die postoperative Betreuung erfolgt auf der herzchirurgisch geführten Intensiv-Beobachtungseinheit (IBE), welche sich aus der Intensivstation (ITS) und der *Intermediate-Care* Station (IMC) zusammensetzt. Nach einer herzchirurgischen OP in Intubationsnarkose werden die Patienten auf die ITS verlegt und zunächst für einige Stunden nachbeatmet. Nach dem erfolgreichen Weaning von der Beatmung können die Patienten auf die IMC verlegt werden. Im weiteren Verlauf erfolgt die Verlegung auf die Normalstation, sofern die Patienten ohne Katecholamin-Therapie hämodynamisch stabil sind und eine weitere intensivmedizinische Betreuung auch aus anderen Gründen nicht mehr erforderlich ist. Die Datenerhebung für diese

Studie erfolgte über einen Zeitraum von 3 Tagen nach der primären Operation, unabhängig davon, auf welcher Station sich der Patient innerhalb dieses Zeitraumes befand.

### 3.5.1. Aortokoronare Bypass-Operationen

Der häufigste Grund für eine Bypass-Operation sind Koronarstenosen im Rahmen von arteriosklerotischen Prozessen. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine Artherosklerose und die Entstehung einer KHK sind die arterielle Hypertonie [78–80], Dyslipidämien [78–80], Nikotinabusus [81, 78–80, 82] und Adipositas [83, 84] und Diabetes mellitus [85, 78, 86]. Weitere häufige Vorerkrankungen von herzchirurgischen Patienten sind COPD [87] und die Herzinsuffizienz.

Die Durchführung von Bypass-Operationen erfolgt zumeist in extrakorporaler Zirkulation (EKZ) unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM, On-Pump ACB). Die Entscheidung zur chirurgischen Revaskularisation wird nach Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung entsprechend der gültigen Leitlinien und ggf. nach Diskussion im interdisziplinären *Heart-Team* getroffen.

Bei Eingriffen mit einem erhöhten Risiko für eine zerebrale Minderperfusion wird zusätzlich das INVOS System (*In-Vivo Optical Spectroscopy*) zur Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung eingesetzt.

Der Zugang erfolgt im Regelfall über eine mediane Sternotomie und Perikardiotomie. Die Heparinisierung wird mittels *activated clotting time* (ACT) kontrolliert.

Als Bypassgraft wird nach Möglichkeit die A. mammaria (A. thoracica interna) verwendet, da arterielle Bypässe eine bessere Prognose bezüglich der postoperativen Offenheitsrate aufweisen [88, 89]. Es erfolgt die vollständige Präparation einer oder beider Aa. mammariae internae (LIMA/RIMA) bis zu ihrem Abgang, sowie die Absetzung des distalen Endes.

Wenn zusätzliches Graft-Material benötigt wird, oder die A. mammaria ungeeignet ist, werden arterielle Grafts aus der A. radialis oder venöse Grafts aus der V. saphena magna oder V. saphena parva genutzt. Die Entnahme der venösen Grafts erfolgt in Schlüssellochtechnik oder durch eine langstreckige Freilegung. Nach anschließendem schichtweisen Naht- oder Klammerverschluss der Graft-Entnahmestelle, sowie ggf. nach der Einlage einer Redon-Drainage, erfolgt die Anlage eines zirkulären Kompressionsverbandes.

Für den Anschluss der Herz-Lungen-Maschine werden der rechte Vorhof und die Aorta kanüliert, um eine suffiziente Durchblutung der restlichen Organe während der Kardioplegie zu gewährleisten. Nach Anlage eines *needle-vent* wird die Aorta abgeklemmt. Die antegrade Kardioplegie erfolgt durch Einbringen von kardiopleger Lösung in die rechte und linke A. coronaria. Je nach Dauer des Eingriffs wird die Kardioplegie ca. alle 20 bis 30 Minuten wiederholt. Anschließend werden die stenosierten Koronargefäße dargestellt und die

Sondierbarkeit überprüft. Die Anastomose erfolgt in End-zu-Seit Technik als singuläre Brücke oder als jump- oder sequenzieller Bypass. Im Anschluss werden die Bypässe mit Blutkardioplegie entlüftet und eine Bypass-Flussmessung zur Kontrolle des Erfolgs der Revaskularisation durchgeführt.

Nach Wiederherstellung einer suffizienten Herzaktion erfolgt der Abgang von der HLM und das Übernähen der Kanülierungsstellen. Hierzu wird in Kopftieflage die Abklemmung der Aorta aufgehoben und über den *needle-vent* entlüftet. Die Heparinisierung wird mit Protamin antagonisiert und der Erfolg mittels ACT kontrolliert.

Sofern nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten der manuellen, elektrischen und medikamentösen Stimulation keine suffiziente Herzaktion erreicht werden kann, wird ggf. ein extrakorporales Unterstützungssystem (ECLS) angelegt.

Es folgen die Anlage passagerer epikardialer ventrikulärer und atrialer Schrittmacherdrähte und Thoraxdrainagen (meist zwei Pleuradrainagen und eine Mediastinaldrainage). Die Perikardiotomie wird ggf. durch Nähte verschlossen. Zuletzt erfolgt nach suffizienter Blutstillung der schichtweise Wundverschluss mittels Fasziennähten, Sternumdrähten, subkutanen und intrakutanen Nähten. Zuletzt wird ein steriler Wundverband angelegt. Die Thoraxdrainagen werden an ein Auffangsystem mit Sog angeschlossen (-20mmHg), welches im Verlauf auf ein Wasserschloss (-8mmHg) umgestellt werden kann.

### **3.5.2. Herzklappen-Operationen**

In Industriestaaten stellen die degenerative Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz die häufigsten Vitien dar [90]. In den meisten Fällen entstehen Aortenklappenstenosen durch Kalzifikationen im Rahmen einer Atherosklerose [91]. Zu einer Mitralklappeninsuffizienz kommt es in den meisten Fällen durch einen Prolaps eines oder mehrerer Mitralklappen-Segel [90]. Weitere Ursachen für erworbene Vitien sind infektiöse und rheumatische Erkrankungen [92]. Endokarditiden werden häufig ausgelöst durch eine Bakteriämie bei lokalisierten Entzündungsherden oder auch im Rahmen von intravenösem Drogenabusus. Begünstigt werden Endokarditiden unter anderem durch das Vorhandensein kongenitaler Vitien, mechanischer Schädigungen oder Klappenprothesen [93]. Sekundäre Klappeninsuffizienzen können u.a. im Rahmen einer Aortendissektion, dilatativen Kardiomyopathie oder pulmonaler Hypertonie auftreten [90].

Erkrankte Herzklappen (Stenosen, Insuffizienzen, Endokarditis) können rekonstruiert oder ersetzt werden. Die Entscheidung zwischen chirurgischem und interventionellem Vorgehen wird interdisziplinär im *Heart-Team* unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie getroffen. Zum Klappenersatz kommen mechanische und biologische Klappen in Frage. Mechanische Klappen bieten den Vorteil einer längeren Haltbarkeit, wodurch sie vor allem für jüngere Patienten geeignet sind. Aufgrund der erforderlichen lebenslangen Antikoagulation mit Vitamin-K-

Antagonisten sind mechanische Klappen jedoch nicht geeignet für junge Frauen mit Kinderwunsch oder Patienten mit anderen Kontraindikationen für eine dauerhafte Antikoagulation. Biologische Klappen werden meist aus Xenograft-Material vom Schwein oder Rind gefertigt und aufgrund der kürzeren Haltbarkeit von ca. 10 Jahren bevorzugt bei älteren Patienten (>65 Jahre) oder bei anderweitig reduzierter Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren eingesetzt. Insbesondere für ältere Patienten mit erhöhtem perioperativen Mortalitätsrisiko wurden in den letzten Jahren minimalinvasive Verfahren wie TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) etabliert, welche in dieser Arbeit aufgrund der geringen Anzahl durchgeführter PFA-Tests jedoch nicht eingeschlossen wurden. Nach Thorakotomie, Sternotomie, Peri-/Kardiotoromie und Resektion der erkrankten Klappe wird der Klappenersatz unter Verwendung der HLM eingenäht.

Klappenrekonstruktionen kommen z.B. bei Erkrankungen der Mitral- und Trikuspidalklappen in Frage und bieten den Vorteil, keine dauerhafte Antikoagulation zu erfordern. Aortenklappen werden meist ersetzt. Routinemäßig erfolgen Eingriffe an den Herzklappen unter transösophagealer echokardiografischer Kontrolle (TEE).

Die Thorakotomie wird meist analog zum Vorgehen beim ACB durchgeführt, wobei teilweise auch minimalinvasive Zugänge in Frage kommen. Neben der Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Ventrikels erfolgt nach Kardioplegie zusätzlich die Anlage eines linksventrikulären Venenkatheters durch die Pulmonalvene. Anschließend erfolgt die quere Aortotomie zur Darstellung der Aortenklappe. Nach Ausmessen des Klappen-Anulus werden die filzarmierten Klappennähte vorgelegt. Anschließend wird die Prothese mit den vorgelegten Klappennähten fixiert und in den Anulus gezogen. Nach Kontrolle der Position wird die Aortotomie verschlossen, das Herz entlüftet und die Abklemmung der Aorta aufgehoben.

Die Anlage von passageren Schrittmacherdrähten und Thoraxdrainagen, der Abgang von der EKZ, der Thorax- und Wundverschluss sowie die postoperative Versorgung erfolgen analog zum oben beschriebenen Vorgehen beim ACB. Das Ergebnis wird postoperativ echokardiografisch kontrolliert.

### **3.6. Intensivmedizinische Betreuung nach herzchirurgischen Operationen**

Die postoperative intensivmedizinische Versorgung erfolgt zunächst auf der herzchirurgischen Intensivstation (ITS). Die Patienten bleiben nach OP-Ende zunächst weiterhin intubiert und beatmet und werden auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt. Dort erfolgt neben der kardiopulmonalen Stabilisierung und einer adäquaten Schmerztherapie das Weaning vom Respirator. Die Vitalparameter werden engmaschig mittels invasiven Monitorings überwacht. Dazu gehören standardmäßig eine kontinuierliche elektrokardiografische Aufzeichnung (EKG), die arterielle Blutdruckmessung und die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) über den

obligatorisch angelegten zentralen Venenkatheter (ZVK). Je nach hämodynamischer Situation kommen auch Pulmonalis-Katheter oder PICCO-Systeme (*pulse contour cardiac output*) für das invasive Monitoring zum Einsatz. Es erfolgen auch regelmäßige arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen (BGA) und Kontrollen weiterer relevanter Laborparameter. Hierbei wird neben dem Blutbild und der klinischen Chemie auch die Blutgerinnung mittels INR, aPTT, AT III und Fibrinogen kontrolliert. Bei klinischen Hinweisen auf eine relevante Blutung erfolgt ebenfalls eine spezifische Analyse der Gerinnungsparameter und ggf. eine ROTEM-Analyse zur erweiterten Differentialdiagnostik einer gestörten Gerinnung.

Bei intakter bzw. optimierter Blutgerinnung und klinischem Verdacht auf eine intrathorakale Blutung wird die Indikation zur operativen Revision gestellt. Hierbei können etwaige Blutungsquellen mittels Naht oder Fibrinkleber verschlossen oder kauterisiert werden und Blutkoagel bzw. Perikardtampnaden ausgeräumt werden. Bei derangierter Gerinnungssituation zeigen sich häufig eher diffuse Blutungen, die sich meist nicht übernähen lassen und durch eine Optimierung der Gerinnung terminiert werden müssen.

Sollten das Blutbild oder die Gerinnungsparameter auffällig sein, erfolgt die bedarfsgerechte Transfusion entsprechender Blutprodukte.

Des Weiteren erfolgen regelmäßige Bildgebungen um interventionsbedürftige Pleuraergüsse, einen Hämatothorax oder Pneumothorax frühzeitig zu erkennen. Bereits auf der ITS beginnt die Mobilisation mit physiotherapeutischer Beübung und Atemtherapie.

Nach Erreichen eines hämodynamisch und respiratorisch stabilen Zustandes sowie einer adäquaten Mobilisation, kann eine Verlegung auf die IMC bzw. auf die herzchirurgische Normalstation erfolgen.

### **3.7. Transfusionsprodukte und Transfusionstrigger**

Ein Fibrinogenmangel (vorbestehend oder ausgelöst durch Blutungen und Hämodilution) kann zu verstärkten postoperativen Blutungen beitragen, sodass eine Substitution von Fibrinogen bei Werten  $< 1,5$  g/l empfohlen wird [20]. Verschiedene Studien zeigten eine verbesserte Stabilität des Plättchenthrombus und eine Reduktion von postoperativem Blutverlust und Transfusionsbedarf durch die Substitution. [94, 95] Bei Patienten ohne Fibrinogenmangel lässt sich durch eine weitere Substitution von Fibrinogen keine Reduktion von Blutverlust und Transfusionsbedarf erzielen. [22]

*Fresh Frozen Plasma* (FFP) enthält Plasma, Gerinnungsfaktoren und Proteine und kann bei persistierenden Blutungen transfundiert werden, auch wenn es keine Belege für eine Reduktion des Blutverlustes nach herzchirurgischen Eingriffen hierdurch gibt. [22]

Isolierte Faktorkonzentrate (XIIa, rVIIa) sollten nur bei entsprechendem Mangel und nicht anderweitig kontrollierbarer Blutung eingesetzt werden. [22]

Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie die pro-fibrinolytischen Proteine C und S. Bei Blutungen mit Gerinnungsfaktormangel und erhöhtem INR-Wert kann die Gabe von PPSB weitere Blutverluste und Transfusionsbedarf reduzieren. Dieser Effekt ist stärker ausgeprägt als nach Transfusion von FFP. Andererseits besteht nach Gabe von PPSB ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse, die z.B. Bypass-Verschlüsse zur Folge haben können. [22]

Desmopressin (DDVAP) führt zur Freisetzung von vWF, welcher für die Thrombozytenadhäsion benötigt wird. Die Gabe von Desmopressin kann insbesondere bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung (z.B. durch TAH) zu einer Reduktion des Blutverlustes und des Transfusionsbedarfs führen. [22, 30, 96]

Für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) existieren verschiedene Transfusionstrigger. Bei einer liberalen Transfusionsstrategie wird bereits ab einem Hb von 9-10g/dl transfundiert, während bei einer restriktiven Strategie erst bei 7-8g/dl eine EK-Transfusion erfolgt. EK sollten nicht nur in Abhängigkeit vom Hb-Wert, sondern auch unter Berücksichtigung der Fähigkeit zur Sauerstoffdistribution und -ausschöpfung des Patienten transfundiert werden. Ein wichtiger Transfusionstrigger ist die anämische Hypoxie, jedoch werden auch weitere klinische Parameter berücksichtigt. Eine restriktive Transfusionsstrategie scheint nach mehreren großen RCTs mit einer geringeren postoperativen Mortalität assoziiert zu sein. [22]

Für die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (TK) existieren bislang keine anerkannten Transfusionstrigger. Neuere amerikanische Studien empfehlen eine Transfusion ab einer Thrombozytenzahl von < 50/nl. Bei Blutungen bei Patienten mit TAH-Exposition sollte eine Transfusion erwogen werden. [22]

Der Einsatz von Patient-Blood-Management Programmen und POC-Diagnostik zur Reduktion von Transfusionen im Sinne eines restriktiveren Transfusionsmanagements kann zu einer Reduktion thromboembolischer Ereignisse führen. [22]

### **3.8. Perioperative Blutungen**

Der Blutverlust in Millilitern wird anhand des Förderungsvolumens der Thoraxdrainagen bestimmt. Die Ablesung des Blutvolumens erfolgt entsprechend der lokalen Begebenheiten am UKH im Rahmen der intensivstationären Versorgung zu den Zeitpunkten 1, 2, 4 und 6 Stunden postoperativ, sowie ab dem ersten postoperativen Tag jeweils morgens um 6 Uhr.

Für die Einteilung des Schweregrades einer postoperativen Blutung gibt es aktuell keinen internationalen Standard, welcher in allen Studien mit Fragestellungen bezüglich Blutungen in der Kardiochirurgie einheitlich angewendet wird. Häufig finden jedoch die Klassifikationen nach

UDPB (*Universal Definition of Perioperative Bleeding*, 2014) [97] oder E-CABG (*European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting*, 2015) [98] Anwendung.

Die Klassifikation nach UDPB beinhaltet 5 Schweregrade (Klasse 0 bis 4) und unterscheidet zwischen insignifikanten, milden, moderaten, schweren und massiven Blutungen. Berücksichtigt werden dabei ein verzögerter Sternumverschluss, Revisionsoperationen, das Blutvolumen, welches innerhalb der ersten 12 Stunden postoperativ über die Thoraxdrainagen gefördert wurde und die Anzahl der verbrauchten EK, FFP, TK, Kryoprezipitate, PPSB und Faktor VIIa Konzentrate. [97]

Die Klassifikation nach UDPB wurde in der Registerstudie der E-CABG als Grundlage genommen. Die Autoren der E-CABG Registerstudie kritisierten jedoch das in der UDPB gewählte 12-Stunden-Intervall bei der Messung des Förderungsvolumens der Thoraxdrainagen, da dieses Zeitfenster den tatsächlichen postoperativen Blutverlust nicht realistisch abbildete. Auch bezeichneten sie die UDPB-Klassifikation als zu kompliziert und kritisieren die Berücksichtigung von zu vielen verschiedenen Blutprodukten.

Die Einteilung in Grad 0 bis 3 nach E-CABG erfolgt anhand der Menge der transfundierten Blutprodukte während des gesamten postoperativen Aufenthalts und anhand eines additiven Scores, der sich aus verschiedenen klinischen Ereignissen zusammensetzt. Berücksichtigt werden u.a. verschiedene Infektionen, Antibiotikatherapie, Herzrhythmusstörungen, Schrittmacherimplantation, Operationen aufgrund gastrointestinaler Komplikationen und der Einsatz kardialer Unterstützungssysteme. [98]

Die Klassifikation nach der E-CABG Registerstudie wurde 2016 von Mariscalco et al. an 7491 Patienten validiert und ihre Eignung zur Einteilung des Schweregrads postoperativer Blutungen und ihr prognostischer Wert bestätigt. Ein erhöhter E-CABG Schweregrad korrelierte u.a. signifikant mit dem Auftreten von Kammerflimmern, einem Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA), einem verlängerten ITS-Aufenthalt von mehr als 5 Tagen, tiefen Wundinfektionen des Sternums und Mediastinitis, der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und Tod im Krankenhaus. Zusätzlich wurden hier schwere Blutungen definiert als ein Blutverlust über die Thoraxdrainagen von mehr als 300ml in der ersten Stunde, mehr als 250ml in der zweiten Stunde, 200ml in der dritten Stunde und mehr als 1000ml insgesamt innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation des Blutverlustes mit dem E-CABG-Schweregrad, wobei das Blutvolumen der Thoraxdrainagen nicht direkt in den Score einfließt. [99]

In den vorliegenden aktuellen Studien aus der Literatur wurden zur Festlegung des Schweregrades einer postoperativen Blutung neben der UDPB-Klassifikation auch individuelle Einteilungen anhand des Blutverlustes zu verschiedenen Zeitpunkten verwendet. Björklund et al. [68] und

Malm et al. [70] definierten beispielsweise einen Blutverlust von mehr als 1000 ml in den ersten 12 Stunden postoperativ als schwere Blutung. 2013, vor der Einführung der UDPB-Klassifikation definierten z.B. Ranucci et al. schwere Blutungen als einen Blutverlust, der 12 Stunden postoperativ über dem 90%-Perzentil der Vergleichsgruppe lag [37].

Da der postoperative Blutverlust in den meisten vergleichbaren vorliegenden Studien zur Einteilung des Schweregrades herangezogen wurde, sollte er auch in dieser Arbeit berücksichtigt werden, sodass aus diesem Grund die E-CABG-Klassifikation hier nicht isoliert angewendet wurde. Auf die alleinige Anwendung der UDPB-Klassifikation wurde aufgrund des als zu lang kritisierten 12-Stunden-Intervalls für den Blutverlust ebenfalls verzichtet.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit für die Festlegung des Schweregrades der Blutung eine eigene Klassifikation erstellt, welche sowohl den Transfusionsproduktverbrauch als auch den Blutverlust 1, 2, und 6 Stunden nach OP-Ende berücksichtigt.

Letztendlich werden schwere Blutungen in dieser Arbeit einerseits definiert über den Transfusionsproduktverbrauch (entsprechend der E-CABG-Klassifikation) und zusätzlich (in Anlehnung an Mariscalco [99]) als ein Blutverlust von mehr als 300 ml in der ersten Stunde, mehr als 250 ml in der zweiten Stunde oder insgesamt mehr als 1000 ml in den ersten 6 Stunden postoperativ. Im Falle einer Diskrepanz zwischen dem E-CABG Grad und der Einstufung anhand des Blutverlustes wird der höhere Grad gewählt. Die genaue Einteilung ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Für die logistische Regression wird nur zwischen leichten und schweren Blutungen unterschieden. Leichte und Moderate Blutungen entsprechend **Abbildung 2** werden für die Regression als Leichte Blutung zusammengefasst. Schwere und Massive Blutungen werden als Schwere Blutung zusammengefasst (Verbrauch von 5 oder mehr EK, die Notwendigkeit zur chirurgischen Revision oder einen Blutverlust von mehr als 300ml in der 1. Stunde bzw. 250ml in der 2. Stunde oder 1000ml innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ).

Schweregrad	Transfusion von Blutprodukten	Chirurgische Revision	Postoperativer Blutverlust über die Thoraxdrainage [ml]
Leichte Blutung	Keine Blutprodukte oder max. 1 EK	N/A	N/A
Moderate Blutung	Transfusion von TK Transfusion von FFP Transfusion von 2-4 EK	N/A	N/A
Schwere Blutung	Transfusion von 5-10 EK	Revision erforderlich	Erste Stunde > 300 oder Zweite Stunde >250 oder Innerhalb der ersten 6 Stunden gesamt >1000
Massive Blutung	Transfusion von >10 EK	N/A	N/A

*Bei Zutreffen von Kriterien aus mehreren Kategorien erfolgt die Zuordnung zum höheren Schweregrad*

**Abbildung 2 Schweregrad der Blutung in Anlehnung an die E-CABG Registerstudie und unter Berücksichtigung des postoperativen Blutverlustes**

### 3.9. Postoperatives Nierenversagen

Im Falle eines postoperativen Nierenversagens erfolgt die Klassifizierung des Schweregrades entsprechend der KDIGO Kriterien der akuten Nierenschädigung (*acute kidney injury*, AKI) von 2012 anhand des Serumkreatinin-Wertes. Ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl/48 Stunden bzw. um den Faktor 1,5-1,9 innerhalb von 7 Tagen entspricht einem AKI Stadium I. Ein AKI Stadium II liegt vor bei einem Anstieg um das 2-2,9-fache innerhalb von 7 Tagen. Stadium III entspricht einem 3-fachen Anstieg innerhalb von 7 Tagen, einem Serumkreatinin-Spiegel von > 4mg/dl oder dem Beginn einer Nierenersatztherapie. [100]

### 3.10. Statistische Analyse, Empirische Verfahren

Alle Analysen erfolgen zunächst an den 159 Patienten mit Bypass-Operation, die zum PFA-Testzeitpunkt einen Hämatokritwert >0,3 und eine Thrombozytenzahl >100/nl aufweisen und somit den Grenzwerten des Zentrallabors am UKH für die Durchführung des PFA-Testes entsprechen. Auf diese 159 Patienten bezieht sich der Hauptteil dieser Arbeit.

Anschließend werden Subgruppenanalysen für:

- 1) Patienten mit Eingriffen an den Herzklappen (n=13),
- 2) kombinierten Eingriffen (n=14) und
- 3) Patienten mit Bypass-Operation, deren Hämatokrit und/oder Thrombozytenzahl unter dem Grenzwert lagen und welche damit nicht den Einschlusskriterien entsprachen (n=15) durchgeführt.

Innerhalb der Haupt- und Subgruppen werden die Patienten mit normalem PFA-Ergebnis von denjenigen mit verlängertem PFA-Ergebnis unterschieden und mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Verglichen werden demografische Daten, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren, Einnahme von TAH, der Verbrauch von Transfusionsprodukten, Drainageförderungsvolumen, postoperatives Nierenversagen, chirurgische Revision aufgrund intrathorakaler Blutungen, Auftreten weiterer klinisch apparenter Blutungen, Schweregrad der postoperativen Blutung, postoperative Aufenthaltsdauer und Mortalität.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der drei PFA-Messzellen auf Korrelationen untereinander und zu den Standard-Gerinnungsparametern (INR/Quick, aPTT, Fibrinogen) untersucht.

Für die metrisch skalierten Outcomes wird eine lineare Regression durchgeführt, um einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion (PFA-Ergebnis) und postoperativem Drainagevolumen und der postoperativen Aufenthaltsdauer (ITS, IMC, Gesamtaufenthalt) festzustellen.

Bei der Summe der Transfusionsprodukte handelt es sich um Zählwerte, sodass hier eine Poisson-Regression durchgeführt wird um Zusammenhänge zwischen der Thrombozytenfunktion (PFA-Ergebnis) und dem Verbrauch von Transfusionsprodukten festzustellen.

Für binäre Outcomes wird eine logistische Regression durchgeführt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Thrombozytenfunktion (PFA-Ergebnis) und dem Auftreten postoperativer Komplikationen (cerebrale, gastrointestinale, urologische Blutungen, Tod) festzustellen.

Es sollen Regressionsmodelle entwickelt werden, die ein Abschätzen des voraussichtlichen Blutverlustes und Transfusionsbedarfs ermöglichen.

Für die Transfusion von TK werden außerdem *receiver operating characteristics* (ROC) erstellt, die *area under the curve* (AUC) analysiert und wenn möglich mithilfe des Youden-Index ein *cut-off* Wert für die Transfusion von  $\geq 1$  TK identifiziert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Studienpopulation (Hauptgruppe)

#### 4.1.1. Demografie

Die Bypass-Patienten (n=159) waren zum OP-Zeitpunkt zwischen 38 und 88 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 69,1 Jahren. 122 der Patienten waren männlich (76,7%) und 37 weiblich (23,3%). (s. **Tabelle 1**)

#### 4.1.2. Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren

In dieser Studie lag die Prävalenz von arterieller Hypertonie bei 97,5%, von Dyslipidämien bei 43,4%, von Diabetes mellitus bei 40,9% und von COPD bei 19,5%. 16,4% der Patienten litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei 3,1% der Patienten lag eine Lebererkrankung (Steatosis hepatis oder Zirrhose) vor. (s. **Tabelle 1**)

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Nikotinabusus, COPD, Diabetes, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie, Leber- und Nierenerkrankungen zwischen Patienten mit normaler P2Y-CT und Patienten mit verlängerter P2Y-CT. Die Geschlechtsverteilung unterschied sich in den beiden Gruppen mit normaler bzw. verlängerter P2Y-Zeit nicht. Bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT war in den letzten 5 Tagen präoperativ signifikant häufiger die Einnahme von P2Y-Inhibitoren erfolgt. (s. **Tabelle 2**)

Für Patienten mit normaler bzw. verlängerter cADP- oder cEPI-CT zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die o.g. Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Auch bei Patienten mit einer verlängerten cADP-CT war in den letzten 5 Tagen präoperativ signifikant häufiger eine Einnahme von P2Y-Inhibitoren erfolgt. Bei der cEPI-Messzelle zeigte sich dieser Unterschied nicht signifikant. (s. Anhang **Tabelle A 4, A 5**)

**Tabelle 1 Bypass - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

	Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Arterielle Hypertonie	155	97,5
Geschlecht Männlich	122	76,7
Nikotin	82	51,5
Dyslipidämie	69	43,4
Diabetes mellitus	65	40,9
P2Y-Inhibitor ≤ 5 Tage präoperativ	57	35,8
COPD	31	19,5
Niereninsuffizienz	26	16,4
Lebererkrankung	5	3,1
Bypass n=159		

**Tabelle 2 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach P2Y-CT**

	P2Y	Häufigkeit	(%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht Männlich	Normal	55	73,3	0,274
	Verlängert	48	81,4	
Nikotin	Normal	32	42,7	0,098
	Verlängert	36	61	
COPD	Normal	11	14,7	0,362
	Verlängert	12	20,3	
Diabetes mellitus	Normal	33	44,0	0,164
	Verlängert	19	32,2	
Dyslipidämie	Normal	29	38,7	0,307
	Verlängert	28	47,5	
Arterielle Hypertonie	Normal	73	97,3	0,807
	Verlängert	57	96,6	
Lebererkrankung	Normal	3	4,7	0,655
	Verlängert	2	3,4	
Chronische Niereninsuffizienz	Normal	10	13,3	0,111
	Verlängert	10	17,0	
P2Y-Inhibitor Einnahme ≤5 Tage präoperativ	Normal	12	16,0	0,000
	Verlängert	35	59,3	

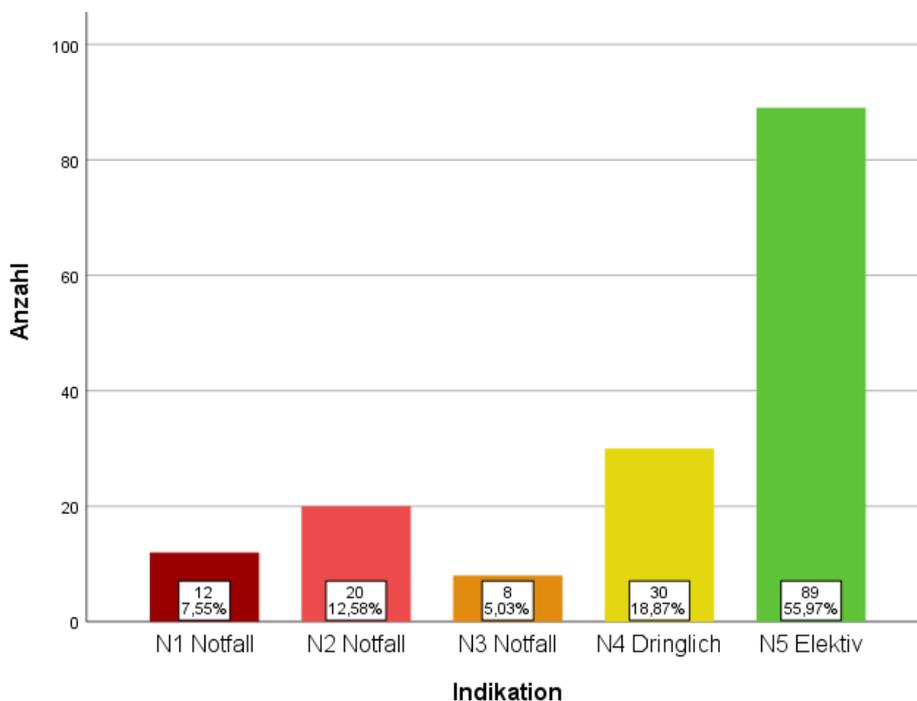
P2Y N: normal (n=75), V: verlängert (n=59)

cADP N: normal (n=110), V: verlängert (n=37)

cEPI N: normal (n=46), V: verlängert (n=101)

#### 4.1.3. Eingriffe und Indikationen

Von 159 Bypass-Operationen fanden 25,1% mit notfallmäßiger, 18,9% mit dringlicher und 56% mit elektiver Indikation statt (s. **Abbildung 3**).



**Abbildung 3 Dringlichkeit der Indikationen**

#### 4.1.4. Einnahme von ASS

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um mögliche Zusammenhänge zwischen der PFA-CT und der Einnahme von ASS zu untersuchen. 80,5% (n=128) der Bypass-Patienten wurden leitlinienkonform bis unmittelbar präoperativ mit ASS (100mg täglich) behandelt. 31 Patienten (19,5%) wurden präoperativ nicht mit ASS behandelt [101].

Aus laborbedingten Gründen lagen nicht für alle 159 Patienten PFA-Ergebnisse vor. Für 134 Patienten lag eine P2Y-CT vor, 108 davon hatten präoperativ ASS eingenommen. Die Ergebnisse für cADP und cEPI lagen bei 147 Patienten vor; 119 (cADP) bzw. 118 (cEPI) dieser Patienten hatten präoperativ ASS eingenommen (s. **Tabelle 3**).

Die cEPI-CT war bei Patienten mit ASS-Einnahme im Vergleich zu Patienten ohne ASS-Einnahme signifikant häufiger verlängert (72,9% vs. 27,1%,  $p < 0,05$ ,  $\phi = 0,182$ ). Die P2Y- und cADP-CT waren bei Einnahme von ASS nicht signifikant häufiger verlängert (s. **Tabelle 4**).

**Tabelle 3 Bypass - Präoperative Einnahme von ASS - Häufigkeit**

PFA-CT	ASS-Einnahme präoperativ	Keine ASS-Einnahme präoperativ
Bypass-Patienten (n=159)	128 (80,5%)	31 (19,5%)
P2Y [s]	108 (80,6%)	26 (19,4%)
cADP [s]	119 (81%)	28 (19,0%)
cEPI [s]	118 (80,3%)	29 (19,7%)

P2Y n=134, cADP n=147, cEPI n=147

**Tabelle 4 Bypass - Präoperative Einnahme von ASS und PFA-CT**

PFA-CT	ASS-Einnahme präoperativ		p-Wert ( $X^2$ )	Phi-Koeffizient $\phi$
	Häufigkeit	(%)		
Bypass-Patienten (n=159)	128	80,5		
P2Y [s]	Normal	58	53,7	0,281
	Verlängert	50	46,3	
cADP [s]	Normal	87	73,1	0,322
	Verlängert	32	26,9	
cEPI [s]	Normal	32	27,1	0,028
	Verlängert	86	72,9	

P2Y n=134, cADP n=147, cEPI n=147

#### 4.1.5. Einnahme von P2Y-Inhibitoren

61 von 159 Bypass-Patienten (38,4%) wurden präoperativ mit P2Y-Inhibitoren behandelt. Bei 4 dieser Patienten wurde der P2Y-Inhibitor mehr als 5 Tage präoperativ pausiert. Somit erfolgte bei 57 von 159 Patienten mit Bypass-Operation (35,8%) in den letzten 5 präoperativen Tagen die Einnahme von P2Y-Inhibitoren. Davon erhielten 61,4% Clopidogrel, 12,3% Prasugrel und 26,3% Ticagrelor.

Teilweise lagen aufgrund labor- und probenbedingter Einflüsse nicht für jeden Patienten Ergebnisse für alle 3 Messzellen vor, sodass insgesamt 133 P2Y-Ergebnisse und je 145 cADP- und cEPI-Ergebnisse ausgewertet wurden (s. **Tabelle 5**).

**Tabelle 5 Bypass - Einnahme von P2Y-Inhibitoren 5 Tage präoperativ - Häufigkeit**

		Häufigkeit	Häufigkeit (%)
Keine P2Y-Inhibitoren präoperativ		102 (64,2%)	
Präoperative Einnahme von P2Y-Inhibitoren	Clopidogrel		35 (61,4%)
	Prasugrel	57 (35,8%)	7 (12,3%)
	Ticagrelor		15 (26,3%)
Gesamt		159 (100%)	61 (100%)

Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede bezüglich der PFA-CT bei Patienten mit und ohne Einnahme von P2Y-Inhibitoren in den letzten 5 Tagen präoperativ untersucht. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** dargestellt. 74,5% der Patienten, die einen P2Y-Inhibitoren in den letzten 5 Tagen präoperativ eingenommen hatten, zeigten eine verlängerte P2Y-CT. Bei Patienten ohne P2Y-Inhibitor Einnahme war die P2Y-CT signifikant seltener verlängert (27,9%, ( $p < 0,001$ )).

In der cADP-Messzelle war dieser Unterschied weniger stark ausgeprägt, jedoch ebenfalls signifikant. Eine verlängerte cADP-CT zeigte sich bei 39,6% der Patienten mit P2Y-Inhibitor Einnahme und bei 17,5% der Patienten ohne P2Y-Inhibitor Einnahme in den letzten 5 Tagen präoperativ ( $p = 0,004$ ).

Die cEPI-CT unterschied sich bei Patienten mit und ohne P2Y-Inhibitor Einnahme nicht signifikant. Eine Verlängerung der cEPI-CT zeigte sich bei 68,0% der Patienten ohne P2Y-Inhibitor Einnahme, sowie bei 68,8% der Patienten mit P2Y-Inhibitor Einnahme ( $p = 0,931$ ).

**Tabelle 6 Bypass - Einnahme von P2Y Inhibitoren 5 Tage präoperativ und P2Y-CT**

PFA-CT		Einnahme von P2Y-Inhibitoren 5 Tage präoperativ		p-Wert ( $\chi^2$ )
		Keine Einnahme	Einnahme	
P2Y	Normal	62 (72,1%)	12 (25,5%)	< 0,001
	Verlängert	24 (27,9%)	35 (74,5%)	
	Gesamt	86	47	
cADP	Normal	80 (82,5%)	29 (60,4%)	0,004
	Verlängert	17 (17,5%)	19 (39,6%)	
	Gesamt	97	48	
cEPI	Normal	31 (32,0%)	15 (31,3%)	0,931
	Verlängert	66 (68,0%)	33 (68,8%)	
	Gesamt	97	48	

P2Y n=133, cADP n=145, cEPI n=145

### **Einnahme von PFA-Inhibitoren bei Notfall- und Elektiveingriffen**

Mittels T-Test wurden die Zusammenhänge zwischen der Indikation (N1-5) und der mittleren CT in den 3 PFA-Messzellen näher untersucht (s. **Tabelle 7**). Die durchschnittliche P2Y-CT war bei elektiv operierten Patienten signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit notfallmäßiger oder dringlicher OP-Indikation (P2Y-CT 174s vs. 126s,  $p = 0,009$ ,  $d = 0,466$ ).

Patienten, die notfallmäßig oder dringlich operiert wurden, hatten signifikant seltener in den letzten 5 Tagen präoperativ einen P2Y-Inhibitor eingenommen (44,32% vs. 26,09%,  $p = 0,018$ ) (s. **Tabelle 8**).

**Tabelle 7 Bypass - PFA-CT bei Notfall- und Elektiveingriffen**

Indikation	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d	
		T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall d Differenz			
						Untere	Obere		
P2Y [s]	N5	174,03 ± 107,52	2,672	127,082	,009	47,32	12,275	82,374	0,466
	N1-4	126,70 ± 96,57							
cADP [s]	N5	130,87 ± 77,17	1,000	142,741	,319	12,60	-12,303	37,491	0,166
	N1-4	118,28 ± 75,24							
cEPI [s]	N5	233,14 ± 75,15	1,738	131,248	,085	23,57	-3,265	50,405	0,287
	N1-4	209,57 ± 87,17							

P2Y: N5 n=77; N1-4 n=57 cADP: N5 n=79; N1-4 n=68 cEPI: N5 n=80; N1-4 n=67  
N5=Elektiv, N1-4=Notfall, Dringend

**Tabelle 8 Bypass - P2Y-Inhibitor ≤ 5 Tage präoperativ bei Notfall- und Elektiveingriffen**

	Indikation	Häufigkeit	(%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Einnahme von P2Y-Inhibitoren ≤5 Tage präoperativ	N5 Elektiv	39	44,32	0,018
	N1-4 Notfall/Dringend	18	26,09	
	Gesamt	57	36,31	

Bypass n=159

#### 4.2. PFA-Ergebnisse und Korrelationen

Die durchschnittliche CT betrug bei Patienten mit Bypass-Operation in der P2Y-Messzelle 154s ± 105s, in der cADP-Messzelle 125s ± 76s und in der cEPI-Messzelle 222s ± 81s. Zum Testzeitpunkt lag der Hämatokrit im Mittel bei 0,39 ± 0,04 und die Thrombozytenzahl bei 246/nl ± 92/nl (s. **Tabelle 9**). Aufgrund proben- und laborbedingter Umstände fehlte bei 25 Patienten die P2Y-CT, sowie bei jeweils 12 Patienten die cADP-CT bzw. die cEPI-CT.

**Tabelle 9 Bypass - Mittelwerte und Standardabweichungen der PFA-Ergebnisse**

	N	Mittelwert	SD	Min	Max
P2Y [s]	134	153,90	105,279	44	300
cADP [s]	147	125,05	76,283	50	300
cEPI [s]	147	222,39	81,425	44	300
Hämatokrit zum PFA-Testzeitpunkt	159	0,3926	0,04382	0,30	0,49
Thrombozyten zum PFA-Testzeitpunkt	159	246,21	91,780	112	808

Es wurde eine Pearson-Korrelation durchgeführt, um Korrelationen zwischen den einzelnen Messzellen des PFA-Tests festzustellen. Des Weiteren wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der präoperativen Thrombozytenzahl, dem Hämatokrit und weiteren Standard-Gerinnungsparametern mit den PFA-Ergebnissen untersucht (s. **Tabelle 10**).

Es zeigten sich signifikante, bivariate Korrelationen nach Pearson zwischen den drei PFA-Messzellen. Es bestehen eine starke positive Korrelation zwischen P2Y und cADP ( $r=0,531$ ,  $p<0,01$ ), eine schwache positive Korrelation zwischen cADP und cEPI ( $r=0,218$ ,  $p<0,01$ ) und eine schwache positive Korrelation zwischen P2Y und cEPI ( $r=0,191$ ,  $p<0,05$ ).

Zwischen dem Hämatokritwert zum Testzeitpunkt und der P2Y-CT besteht eine schwache negative Korrelation ( $r=-0,196$ ,  $p<0,05$ ).

Es besteht eine signifikante, schwach-negative Korrelation zwischen der PTT und der P2Y-CT ( $r=0,235$ ,  $p<0,01$ ).

Es konnte keine signifikante Korrelation aller 3 PFA-Messzellen mit dem Hämoglobinwert, dem Quick-Wert, dem INR, der Thrombinzeit und der Konzentration von Fibrinogen und AT III gezeigt werden.

**Tabelle 10 Bypass - PFA Korrelationen**

		P2Y [s]	cADP [s]	cEPI [s]
P2Y [s]	Korrelation nach Pearson	1	,531**	,191*
	Signifikanz (2-seitig)		,000	,034
cADP [s]	Korrelation nach Pearson	,531**	1	,218**
	Signifikanz (2-seitig)	,000		,008
cEPI [s]	Korrelation nach Pearson	,191*	,218**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,034	,008	
Hämatokrit zum PFA-Testzeitpunkt	Korrelation nach Pearson	-,196*	-,151	-,143
	Signifikanz (2-seitig)	,023	,068	,083
Thrombozyten [/nl] zum PFA-Testzeitpunkt	Korrelation nach Pearson	,203*	,035	,037
	Signifikanz (2-seitig)	,019	,670	,661
Quick präoperativ [%]	Korrelation nach Pearson	,053	-,107	-,010
	Signifikanz (2-seitig)	,541	,196	,903
INR präoperativ	Korrelation nach Pearson	-,110	-,021	,002
	Signifikanz (2-seitig)	,205	,800	,985
PTT präoperativ [s]	Korrelation nach Pearson	-,241**	-,121	-,048
	Signifikanz (2-seitig)	,005	,145	,566
TZ präoperativ [s]	Korrelation nach Pearson	-,099	-,163	,003
	Signifikanz (2-seitig)	,384	,122	,977
Hb präoperativ [mmol/l]	Korrelation nach Pearson	-,086	-,132	-,088
	Signifikanz (2-seitig)	,322	,110	,292
Fibrinogen präoperativ [g/l]	Korrelation nach Pearson	,083	,085	,015
	Signifikanz (2-seitig)	,372	,328	,860
ATIII präoperativ [%]	Korrelation nach Pearson	,159	-,049	,082
	Signifikanz (2-seitig)	,086	,574	,343

\*\* Signifikanzniveau 0,01 (2-seitig), \* Signifikanzniveau 0,05 (2-seitig)  
P2Y n=134, cADP n=147, cEPI n=147

### 4.3. Verbrauch von Transfusionsprodukten

Die Bypass-Patienten wurden in 2 Gruppen mit verlängerter bzw. normaler P2Y-CT eingeteilt und bezüglich des primären Endpunktes Transfusionsproduktverbrauch miteinander verglichen. Die Auswertung der Ergebnisse der cADP- und cEPI-Messzellen erfolgte analog der Auswertung der P2Y-Messzelle.

Mittels Welch T-Test wurden die Patienten mit normalem bzw. verlängertem PFA-Ergebnis auf Unterschiede bezüglich des Transfusionsproduktverbrauches

- a) intraoperativ,
- b) innerhalb 72 Stunden postoperativ auf der IBE und
- c) Gesamtverbrauch intraoperativ und 72 Stunden postoperativ untersucht.

Bei Vorliegen einer asymptotischen Signifikanz von  $p < 0,05$  wurde für die betreffenden Parameter Cohen's  $d$  als Maß der Effektstärke anhand folgender Formel berechnet:

$$Cohens' d = \frac{M1 - M2}{S_{pooled}}$$

$$S_{pooled} = \sqrt{\frac{(n1 - 1) * S1^2 + (n2 - 1) * S2^2}{n1 + n2 - 2}}$$

M: Mittelwert

S: Standardabweichung

$S_{pooled}$ : gepoolte Standardabweichung

n: Stichprobengröße

Die Interpretation der Effektstärke  $d$  erfolgte nach Cohen (schwache Korrelation  $r=0,2$ , moderate Korrelation  $r=0,5$ , starke Korrelation  $r=0,8$ ).

Für die P2Y-CT und den Verbrauch von EK, Fibrinogen, TK und Minirin bestehen auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,001$  signifikante Korrelationen mit moderater bis starker Effektstärke bei Patienten mit Bypass-Operation.

Patienten mit ACB-Operation mit verlängerter P2Y-CT hatten einen signifikant erhöhten Verbrauch von TK intraoperativ, auf der IBE und insgesamt während des Beobachtungszeitraumes. Intraoperativ war der TK Verbrauch im Mittel um 0,52 TK erhöht (95%-KI [0,3;0,73],  $t(65,33)=4,707$ ,  $p < 0,001$ ,  $d=0,894$ ), auf der IBE um 0,18 TK (95%-KI [0,01;0,35],  $t(67,34)=2,157$ ,  $p=0,035$ ,  $d=0,412$ ) und der Gesamtverbrauch um 0,7 TK (95%-KI [0,4;1,0],  $t(64,58)=4,647$ ,  $p < 0,001$ ,  $d=0,890$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler P2Y-CT. Es zeigt sich somit eine starke Korrelation der P2Y-CT mit dem intraoperativen Verbrauch und dem Gesamtverbrauch von TK (Cohen's  $d > 0,8$ ).

Der Verbrauch von Minirin war bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT intraoperativ um  $9,08\mu\text{g}$  erhöht (95%-KI [4,14;14,02],  $t(94,96)=3,651$ ,  $p < 0,001$ ,  $d=0,667$ ) und im gesamten Beobachtungszeitraum um  $10,17\mu\text{g}$  (95%-KI [5,2;15,14],  $t(94,45)=4,062$ ,  $p < 0,001$ ,  $d=0,743$ ).

Der Verbrauch von EK war auf der IBE während der ersten 72 Stunden postoperativ im Mittel um 1,1 EK erhöht (95%-KI [0,45;1,75],  $t(113,57)=3,375$ ,  $p=0,001$ ,  $d=0,605$ ) und der Gesamtverbrauche um 1,24 EK erhöht (95%-KI [0,45;2,03],  $t(113,57)=3,098$ ,  $p=0,002$ ,  $d=0,551$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler P2Y-CT.

Der Fibrinogen-Verbrauch war bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT auf der IBE um 0,61g erhöht (95%-KI [0,23;0,98],  $t(62,85)=3,245$ ,  $p=0,002$ ,  $d=0,632$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler P2Y-CT.

Der Verbrauch von EK intraoperativ, von FFP und PPSB zu allen drei Erhebungszeitpunkten, sowie von Minirin auf der IBE zeigte sich bei Patienten mit gestörter Thrombozytenfunktion nicht signifikant erhöht (s. **Tabelle 11**).

Tabelle 11 Bypass - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT

P2Y	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d
		T	df	Sign. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall d Differenz		
						Untere	Obere	
EK intraop. [Anzahl]	V 0,76 ± 1,18 N 0,63 ± 1,12	0,677	121,79	0,500	0,14	-0,262	0,534	0,605
EK IBE [Anzahl]	V 2,41 ± 2,08 N 1,31 ± 1,58	3,375	105,50	0,001	1,10	0,45	1,75	
EK gesamt [Anzahl]	V 3,17 ± 2,45 N 1,93 ± 2,08	3,098	113,57	0,002	1,24	0,45	2,03	0,551
FFP intraop. [Anzahl]	V 0,07 ± 0,52 N 0,00 ± 0,00	1,000	58,00	0,321	0,07	-0,07	0,20	
FFP IBE [Anzahl]	V 1,51 ± 2,64 N 1,51 ± 2,86	0,004	128,63	0,997	0,00	-0,94	0,95	
FFP ges. [Anzahl]	V 1,58 ± 2,65 N 1,51 ± 2,86	0,146	128,45	0,884	0,07	-0,88	1,02	
Fibrinogen intraop. [g]	V 0,47 ± 1,19 N 0,67 ± 1,41	-0,854	131,22	0,395	-0,19	-0,64	0,25	
Fibrinogen IBE [g]	V 0,66 ± 1,41 N 0,05 ± 0,32	3,245	62,85	0,002	0,61	0,23	0,98	0,632
Fibrinogen gesamt [g]	V 1,14 ± 1,90 N 0,72 ± 1,42	1,402	104,43	0,164	0,42	-0,17	1,00	
Minirin intraop. [µg]	V 13,46 ± 16,55 N 4,37 ± 10,79	3,651	94,96	0,000	9,08	4,14	14,02	0,667
Minirin IBE [µg]	V 1,08 ± 5,84 N 0,00 ± 0,00	1,427	58,00	0,159	1,09	-0,44	2,61	
Minirin gesamt [µg]	V 14,54 ± 16,68 N 4,37 ± 10,79	4,062	94,45	0,000	10,17	5,20	15,14	0,743
PPSB intraop. [IE]	V 310,2 ± 935,6 N 392,0 ± 853,9	-0,522	118,90	0,603	-81,83	-392,14	228,48	
PPSB IBE [IE]	V 218,6 ± 631,8 N 106,7 ± 622,2	1,025	123,79	0,307	111,98	-104,18	328,13	
PPSB gesamt [IE]	V 528,8 ± 1066,1 N 818,7 ± 3006,1	-0,775	96,41	0,440	-289,85	-1031,87	452,16	
TK intraop. [Anzahl]	V 0,54 ± 0,82 N 0,03 ± 0,23	4,707	65,33	0,000	0,52	0,30	0,73	0,894
TK IBE [Anzahl]	V 0,22 ± 0,62 N 0,04 ± 0,20	2,157	67,34	0,035	0,18	0,01	0,35	0,412
TK gesamt [Anzahl]	V 0,76 ± 1,12 N 0,07 ± 0,30	4,647	64,58	0,000	0,70	0,40	1,00	0,890

P2Y V: verlängert >106s, n=59; P2Y N: normal <106s, n=75

Für die cADP-CT und den Verbrauch von EK, TK und Minirin bestehen signifikante Korrelationen mit leichter bis moderater Effektstärke bei Patienten mit Bypass-Operation und verlängerter cADP-CT im Vergleich zu Patienten mit normaler cADP-CT.

Patienten mit ACB-Operation mit verlängerter cADP-CT hatten einen signifikant erhöhten Verbrauch von TK intraoperativ und insgesamt, wobei die Erhöhung des intraoperativen TK-Verbrauchs durchschnittlich 0,45 TK betrug (95%-KI [0,15;0,75],  $t(43,87)=3,004$ ,  $p=0,004$ ,  $d=0,725$ ) und die Erhöhung des TK-Gesamtverbrauches 0,57 TK (95%-KI [0,17;0,98],  $t(42,57)=2,835$ ,  $p=0,007$ ,  $d=0,721$ ). Des Weiteren zeigte sich ein erhöhter Verbrauch von durchschnittlich 1,2 EK auf der IBE (95%-KI [0,34;2,0],  $t(49,1)=2,831$ ,  $p=0,007$ ,  $d=0,588$ ), sowie

ein um 1,5 EK erhöhter EK-Gesamtverbrauch (95%-KI [0,5;2,5],  $t(49,3)=2,994$ ,  $p=0,004$ ,  $d=0,623$ ).

Der Verbrauch von Minirin intraoperativ und insgesamt war bei diesen Patienten ebenfalls signifikant erhöht im Vergleich zu Patienten mit normaler Thrombozytenfunktion, wobei die intraoperative Erhöhung im Mittel  $7,21\mu\text{g}$  betrug (95%-KI [1,07;13,35],  $t(47,69)=2,361$ ,  $p=0,022$ ,  $d=0,541$ ) und die Erhöhung des Gesamtverbrauches  $6,92\mu\text{g}$  (95%-KI [0,76;13,07],  $t(48,21)=2,26$ ,  $p=0,028$ ,  $d=0,513$ ). Für den Verbrauch von FFP, Fibrinogen und PPSB konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden (s. Tabelle 12)

**Tabelle 12 Bypass - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT**

cADP		Mittelwert $\pm$ Std.- Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d
			T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenz- intervall d Differenz		
							Untere	Obere	
EK intraop. [Anzahl]	V	0,97 $\pm$ 1,34	1,463	51,57	0,149	0,35	-0,13	0,84	
	N	0,62 $\pm$ 1,05							
EK IBE [Anzahl]	V	2,68 $\pm$ 2,32	2,821	49,10	0,007	1,17	0,34	2,00	0,631
	N	1,51 $\pm$ 1,67							
EK gesamt [Anzahl]	V	3,65 $\pm$ 2,85	2,994	49,31	0,004	1,52	0,50	2,54	0,666
	N	2,13 $\pm$ 2,06							
FFP intraop. [Anzahl]	V	0,11 $\pm$ 0,66	1,000	36,00	0,324	0,11	-0,11	0,33	
	N	0,00 $\pm$ 0,00							
FFP IBE [Anzahl]	V	1,24 $\pm$ 2,83	-0,297	58,18	0,768	-0,16	-1,21	0,90	
	N	1,40 $\pm$ 2,62							
FFP ges. [Anzahl]	V	1,35 $\pm$ 2,86	-0,091	57,74	0,928	-0,05	-1,11	1,02	
	N	1,40 $\pm$ 2,62							
Fibrinogen intraop. [g]	V	0,38 $\pm$ 1,14	-0,830	68,69	0,409	-0,19	-0,63	0,26	
	N	0,56 $\pm$ 1,28							
Fibrinogen IBE [g]	V	0,51 $\pm$ 1,37	1,129	44,66	0,265	0,27	-0,21	0,75	
	N	0,25 $\pm$ 0,80							
Fibrinogen gesamt [g]	V	0,89 $\pm$ 1,79	0,253	54,27	0,802	0,08	-0,57	0,74	
	N	0,81 $\pm$ 1,51							
Minirin intraop. [ $\mu\text{g}$ ]	V	13,08 $\pm$ 17,27	2,361	47,69	0,022	7,21	1,07	13,35	0,541
	N	5,87 $\pm$ 11,75							
Minirin IBE [ $\mu\text{g}$ ]	V	0,86 $\pm$ 5,26	0,629	44,42	0,533	0,57	-1,26	2,41	
	N	0,29 $\pm$ 3,05							
Minirin gesamt [ $\mu\text{g}$ ]	V	13,08 $\pm$ 17,27	2,260	48,21	0,028	6,92	0,76	13,07	0,513
	N	6,16 $\pm$ 11,99							
PPSB intraop. [IE]	V	289,19 $\pm$ 980,30	-0,458	55,27	0,649	-82,63	-443,98	278,72	
	N	371,82 $\pm$ 848,54							
PPSB IBE [IE]	V	183,78 $\pm$ 645,29	0,581	56,17	0,564	69,24	-169,61	308,09	
	N	114,55 $\pm$ 570,99							
PPSB gesamt [IE]	V	472,97 $\pm$ 1126,12	-0,761	134,35	0,448	-231,57	-833,62	370,47	
	N	704,55 $\pm$ 2534,29							
TK intraop. [Anzahl]	V	0,59 $\pm$ 0,87	3,004	43,87	0,004	0,45	0,15	0,75	0,725
	N	0,15 $\pm$ 0,49							
TK IBE [Anzahl]	V	0,19 $\pm$ 0,57	1,278	43,45	0,208	0,13	-0,07	0,32	
	N	0,06 $\pm$ 0,31							
TK gesamt [Anzahl]	V	0,78 $\pm$ 1,18	2,835	42,57	0,007	0,57	0,17	0,98	0,721
	N	0,21 $\pm$ 0,61							

V: cADP verlängert  $>121\text{s}$ ,  $n=37$ ; N: cADP normal  $<121\text{s}$ ,  $n=110$

Bypass-Patienten mit verlängerter cEPI-CT zeigen einen signifikant erhöhten Verbrauch von TK. Für die cEPI-CT bestehen signifikante Korrelationen mit schwacher Effektstärke zwischen reduzierten Thrombozytenfunktion und einem erhöhten Verbrauch von TK intraoperativ und insgesamt während des Beobachtungszeitraumes, wobei der Verbrauch intraoperativ um 0,25 TK erhöht war (95%-KI [0,07;0,43],  $t(135)=2,707$ ,  $p<0,05$ ,  $d=0,502$ ) bzw. insgesamt um 0,33 TK (95%-KI[0,1;0,55],  $t(144)=2,843$ ,  $p<0,05$ ,  $d=0,545$ ). Für alle anderen Transfusionsprodukte besteht keine signifikante Erhöhung des Verbrauchs bei verlängerter cEPI-CT (s. **Tabelle 13**).

**Tabelle 13 Bypass - Transfusionen normaler und verlängerter cEPI-CT**

	cEPI	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d
			T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenz- intervall d Differenz		
							Untere	Obere	
EK intraop. [Anzahl]	V	0,76 ± 1,17	1,132	96,40	0,260	0,22	-0,16	0,60	
	N	0,54 ± 1,05							
EK IBE [Anzahl]	V	1,79 ± 1,95	0,296	94,95	0,768	0,10	-0,55	0,74	
	N	1,70 ± 1,77							
EK gesamt [Anzahl]	V	2,55 ± 2,35	0,763	88,58	0,448	0,32	-0,51	1,14	
	N	2,24 ± 2,31							
FFP intraop. [Anzahl]	V	0,04 ± 0,40	1,000	100,00	0,320	0,04	-0,04	0,12	
	N	0,00 ± 0,00							
FFP IBE [Anzahl]	V	1,07 ± 2,25	-1,873	64,00	0,066	-1,02	-2,10	0,07	
	N	2,09 ± 3,36							
FFP ges. [Anzahl]	V	1,11 ± 2,26	-1,798	64,28	0,077	-0,98	-2,06	0,11	
	N	2,09 ± 3,36							
Fibrinogen intraop. [g]	V	0,50 ± 1,21	-0,308	81,41	0,759	-0,07	-0,52	0,38	
	N	0,57 ± 1,31							
Fibrinogen IBE [g]	V	0,34 ± 1,05	0,779	117,80	0,437	0,12	-0,18	0,42	
	N	0,22 ± 0,76							
Fibrinogen gesamt [g]	V	0,83 ± 1,65	0,184	99,71	0,855	0,05	-0,48	0,58	
	N	0,78 ± 1,43							
Minirin intraop. [µg]	V	7,19 ± 13,63	-0,342	89,62	0,733	-0,81	-5,53	3,91	
	N	8,00 ± 13,23							
Minirin IBE [µg]	V	0,63 ± 4,48	1,421	100,00	0,158	0,63	-0,25	1,52	
	N	0,00 ± 0,00							
Minirin gesamt [µg]	V	7,50 ± 13,83	-0,207	90,85	0,836	-0,50	-5,24	4,25	
	N	8,00 ± 13,23							
PPSB intraop. [IE]	V	323,76 ± 863,38	-0,541	82,00	0,590	-87,11	-407,70	233,49	
	N	410,87 ± 924,78							
PPSB IBE [IE]	V	112,87 ± 473,64	-0,486	60,20	0,629	-61,04	-312,46	190,38	
	N	173,91 ± 790,34							
PPSB gesamt [IE]	V	674,26 ± 2620,94	0,287	144,91	0,774	89,47	-526,12	705,07	
	N	584,78 ± 1154,89							
TK intraop. [Anzahl]	V	0,34 ± 0,70	2,707	135,23	0,008	0,25	0,07	0,43	0,502
	N	0,09 ± 0,41							
TK IBE [Anzahl]	V	0,12 ± 0,45	1,384	145,00	0,168	0,08	-0,03	0,18	
	N	0,04 ± 0,21							
TK gesamt [Anzahl]	V	0,46 ± 0,93	2,843	144,38	0,005	0,33	0,10	0,55	0,545
	N	0,13 ± 0,45							

V: cEPI verlängert >160s, n=101; N: cEPI normal <160s, n=46

### Poisson Regression

Mithilfe der Poisson-Regression wurde der Zusammenhang zwischen einer gestörten Thrombozytenfunktion und dem Verbrauch von Transfusionsprodukten analysiert. Untersucht wurden nur jene Transfusionsprodukte, bei denen zuvor im T-Test eine signifikante Erhöhung des Verbrauchs bei einer Verlängerung im PFA-Test nachgewiesen wurde. Hier bestätigte sich, dass der Transfusionsproduktverbrauch bei Patienten mit einer verlängerten PFA-CT erhöht ist. Insbesondere für die P2Y-CT zeigte sich bei Verlängerung der CT ein erhöhter Verbrauch von TK, EK, Minirin und Fibrinogen (s. **Tabelle 14**).

So steigt pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT der intraoperative Verbrauch von TK um den Faktor 1,011 bzw. 1,1% (95%-KI [1,006;1,017],  $p < 0,001$ ). Der Gesamtverbrauch von TK steigt pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT um den Faktor 1,009 bzw. 0,9% ((95%-KI [1,005;1,013],  $p < 0,001$ )).

Der Verbrauch von EK auf der IBE steigt um den Faktor 1,003 bzw. 0,3% (95%-KI [1,002;1,004],  $p < 0,001$ ) pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT und der EK-Gesamtverbrauch um den Faktor 1,002 bzw. 0,2% pro Sekunde (95%-KI [1,001;1,003],  $p = 0,002$ ).

Der Verbrauch von Fibrinogen auf der IBE steigt um 1% pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT (95%-KI [1,006;1,014],  $p < 0,001$ ).

Für den Verbrauch von Minirin zeigt sich ein Anstieg des Verbrauchs sowohl bei Verlängerung der P2Y- als auch der cADP-Messzelle. Für die P2Y-Messzelle beträgt dieser Anstieg intraoperativ 0,4% (95%-KI [1,004;1,005],  $p < 0,001$ ). und insgesamt 0,5% (95%-KI [1,004;1,006],  $p < 0,001$ ).

Für die cADP-Messzelle steigen der intraoperative Verbrauch und der Gesamtverbrauches um 0,1% (95%-K I[1,000;1,002],  $p < 0,05$ ) pro Sekunde Verlängerung der cADP-CT (s. **Tabelle 14**).

Für die cEPI-Messzelle konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Verlängerung der CT und dem Verbrauch der untersuchten Transfusionsprodukte gefunden werden (s. **Tabelle 14**).

**Tabelle 14 Bypass - Poisson-Regression - PFA und Transfusionen**

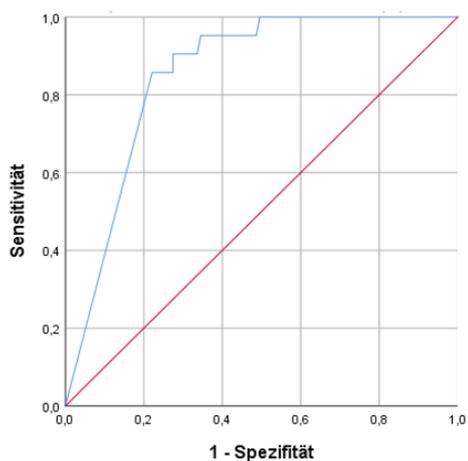
Bypass	Parameter	Omnibus Sig	Tests der Modelleffekte Sig	Exp(B)	95% Wald-Konfidenzintervall für Exp(B)	
					Untere	Obere
EK IBE	Konstanter Term	0,000	,340	1,237	0,799	1,916
	P2Y [s]		,000	1,003	1,002	1,004
	cADP [s]		,395	1,001	,999	1,003
	cEPI [s]		,186	,999	,997	1,001
EK gesamt	Konstanter Term	0,000	,000	1,981	1,376	2,853
	P2Y [s]		,002	1,002	1,001	1,003
	cADP [s]		,222	1,001	,999	1,003
	cEPI [s]		,168	,999	,998	1,000
Fibrinogen IBE	Konstanter Term	0,000	,000	0,064	0,018	0,224
	P2Y [s]		,000	1,010	1,006	1,014
	cADP [s]		,995	1,000	,996	1,004
	cEPI [s]		,282	,998	,994	1,002
Minirin intraop.	Konstanter Term	0,000	,000	7,247	5,934	8,850
	P2Y [s]		,000	1,004	1,004	1,005
	cADP [s]		,008	1,001	1,000	1,002
	cEPI [s]		,000	,996	,995	,997
Minirin gesamt	Konstanter Term	0,000	,000	6,508	5,340	7,932
	P2Y [s]		,000	1,005	1,004	1,006
	cADP [s]		,004	1,001	1,000	1,002
	cEPI [s]		,000	,996	,996	,997
TK intraop	Konstanter Term	0,000	,000	0,010	0,001	0,064
	P2Y [s]		,000	1,011	1,006	1,017
	cADP [s]		,159	1,003	,999	1,007
	cEPI [s]		,678	1,001	,996	1,007
TK gesamt	Konstanter Term	0,000	,000	0,036	0,009	0,135
	P2Y [s]		,000	1,009	1,005	1,013
	cADP [s]		,253	1,002	,999	1,005
	cEPI [s]		,797	1,001	,996	1,005

Einschluss n=121, Ausschluss n=38 (fehlender Wert in  $\geq 1$  der 3 Messzellen)**ROC-Kurve und AUC**

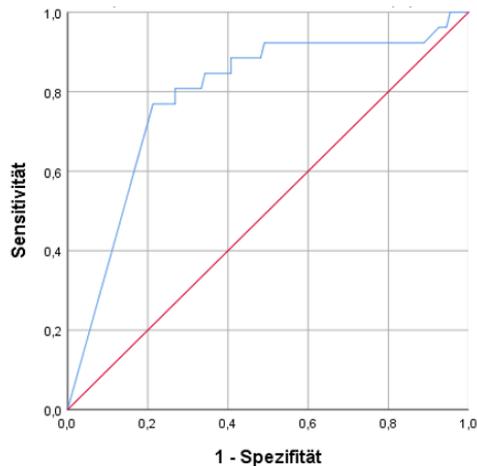
Es wurden *receiver operating characteristics* Kurven (ROC-Kurven) erstellt, um den Zusammenhang zwischen der P2Y-CT und dem TK-Verbrauch zu untersuchen. Für den Zusammenhang zwischen der P2Y-CT und dem intraoperativen Verbrauch von  $\geq 1$  TK ergibt sich eine *area under the curve* (AUC) von 0,853. Für den Zusammenhang zwischen der P2Y-CT und dem Gesamtverbrauch von  $\geq 1$  TK innerhalb von 72 Stunden postoperativ ergibt sich eine AUC von 0,789. Eine AUC von 0,5 entspräche einem Zufallseffekt.

Die Ergebnisse der P2Y-Messzelle sind besser geeignet, die Transfusion von  $\geq 1$  TK vorauszusagen, als die Werte der cADP-Messzelle (AUC 0,700 für intraoperative TK-Transfusionen, AUC 0,650 für TK-Transfusionen innerhalb 72h) (s. **Abbildung 4, 5**).

Die präoperative Thrombozytenzahl ist nicht geeignet, um Patienten mit perioperativem TK-Transfusionsbedarf zu identifizieren (AUC 0,479 für intraoperative TK-Transfusionen, AUC 0,478 für TK-Transfusionen innerhalb 72h) (s. **Abbildung 6**).

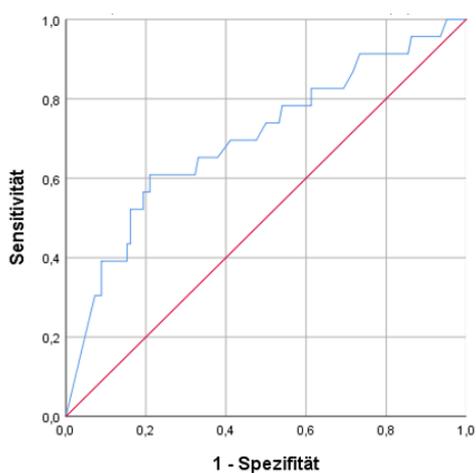


**P2Y - TK intraoperativ: AUC 0,853**

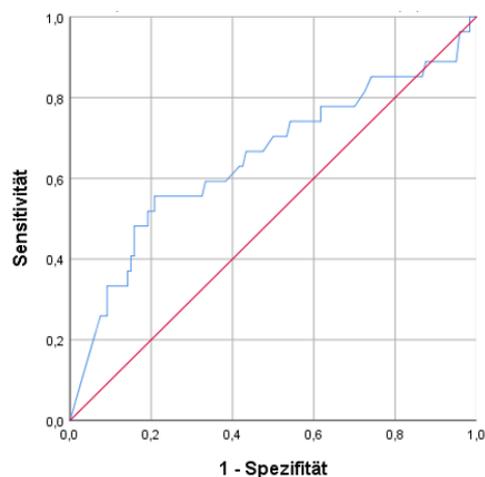


**P2Y - TK intraoperativ: AUC 0,789**

**Abbildung 4 Bypass - ROC - P2Y und TK-Verbrauch  $\geq 1$  intraoperativ u. 72h postoperativ**

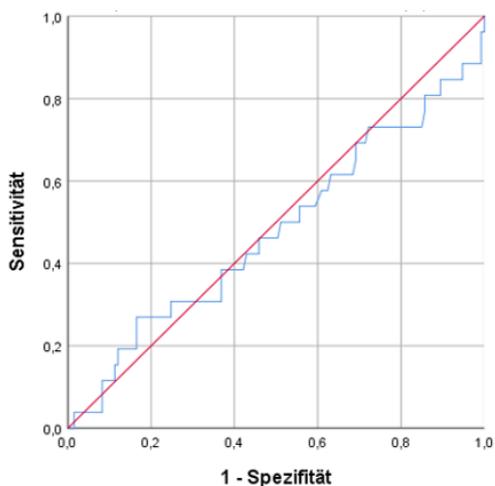


**cADP - TK intraoperativ: AUC 0,700**

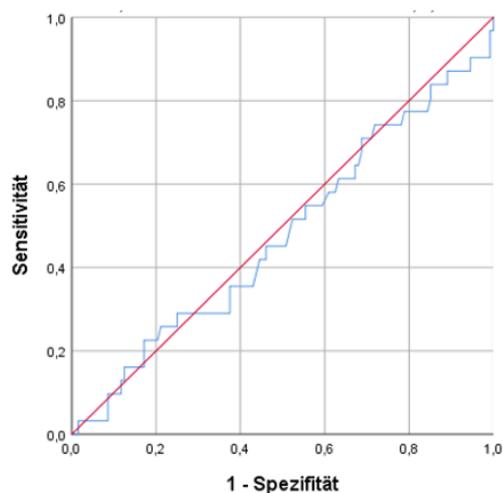


**cADP - TK gesamt: AUC 0,65**

**Abbildung 5 Bypass - ROC - cADP und TK-Verbrauch  $\geq 1$  intraoperativ u. 72h postoperativ**



**Thrombozytenzahl - TK intraoperativ: AUC 0,479**



**Thrombozytenzahl - TK /72h: AUC 0,478**

**Abbildung 6 Bypass - ROC - Thrombozytenzahl und TK-Verbrauch  $\geq 1$  intraop. u. 72h postoperativ**

Zunächst wurde anhand der Koordinaten der ROC-Kurve für jede CT der Youden-Index aus der entsprechenden Sensitivität und Spezifität berechnet. Der größte berechnete Youden-Index und die dazugehörige CT wurde als *Cut-off* festgelegt. Aus der zum *Cut-off* gehörigen Sensitivität und Spezifität wurden zuletzt noch der negativ prädiktive Wert (NPW) und der positiv prädiktive Wert (PPW) berechnet. Hierzu wurde zuvor die Prävalenz, d.h. die Häufigkeit der entsprechenden Transfusion innerhalb der Studienpopulation berechnet. Diese Berechnungen wurden für den intraoperativen TK-Verbrauch und den TK-Gesamtverbrauch innerhalb 72 Stunden postoperativ für die P2Y- und die cADP-Messzelle durchgeführt.

Bei einer P2Y-CT von  $\geq 294$ s werden 87,5% der Patienten, welche  $\geq 1$  TK intraoperativ benötigen richtig identifiziert. Bei einer P2Y-CT  $\leq 293$ s wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 96,7% tatsächlich kein TK intraoperativ benötigt (NPW 96,7%). Für den Verbrauch von  $\geq 1$  TK innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ weist der Test bei einem *Cut-off* Wert von 293,5s in der P2Y-Messzelle eine Sensitivität von 76,9% und ein NPW von 93,4% auf (s. **Tabelle 15**).

**Tabelle 15 Bypass - ROC, AUC - Transfusion von  $\geq 1$  TK**

		Cut-off [s]	ROC AUC	größter Youden-Index	NPW [%]	PPW [%]	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Prävalenz [%]
$\geq 1$ TK Intraop	P2Y	293,5	0,853	0,636	96,7	41,9	87,5	77,9	15,7
	cADP	116,5	0,700	0,399	91,6	35,0	60,9	79,0	15,6
$\geq 1$ TK /72h	P2Y	293,5	0,789	0,556	93,4	46,5	76,9	78,7	19,4
	cADP	116,5	0,650	0,348	90,6	33,1	55,6	79,2	15,6

ROC: Receiver operating curve, AUC: Area under the curve  
 NPW: Negativ prädiktiver Wert, PPW: Positiv prädiktiver Wert  
 P2Y (n=134):  $\geq 1$  TK intraoperativ n=21,  $\geq 1$  TK/72h n=26  
 cADP (n=147):  $\geq 1$  TK intraoperativ n=23,  $\geq 1$  TK/72h n=23

#### 4.4. Postoperativer Blutverlust

Ein Welch T-Test wurde durchgeführt, um den postoperativen Blutverlust über die Thoraxdrainagen bei Patienten mit normaler und gestörter Thrombozytenfunktion zu vergleichen. Patienten mit verlängerter P2Y-CT zeigen einen signifikant höheren Blutverlust über die Thoraxdrainagen im Vergleich zu Patienten mit normaler P2Y-CT.

Eine Stunde nach OP-Ende zeigen Patienten mit verlängerter P2Y-CT ein im Mittel um 32,12 ml erhöhtes Volumen in den Thoraxdrainagen (95%-KI [0,23;64,02],  $t(114,18)=2,0$ ,  $p=0,048$ ,  $d=0,354$ ). Zwei Stunden postoperativ betrug die Erhöhung des Drainagevolumens durchschnittlich 73,02ml (95%-KI [27,19;118,86],  $t(97,6)=3,16$ ,  $p=0,002$ ,  $d=0,575$ ), 4 Stunden postoperativ 99,21ml (95%-KI [36,57;161,86],  $t(99,28)=3,14$ ,  $p=0,002$ ,  $d=0,570$ ) und nach 6 Stunden 137,99ml (95%-KI [60,96;215,02],  $t(90,99)=3,56$ ,  $p=0,001$ ,  $d=0,65$ ) im Vergleich zu Patienten mit normaler Thrombozytenfunktion.

Am Morgen des ersten postoperativen Tages hatten Patienten mit verlängerter P2Y-CT ein durchschnittlich 171,63ml (95%-KI [53,41;289,84],  $t(95,64)=2,88$ ,  $p=0,005$ ,  $d=0,526$ ) höheres Drainagevolumen als Patienten mit normaler P2Y-CT und am Morgen des zweiten postoperativen Tages lag die Erhöhung bei 207,38ml (95%-KI [35,65;289,84],  $t(113,4)=2,39$ ,  $p=0,018$ ,  $d=0,425$ ). Ab dem dritten postoperativen Tag war die Erhöhung des Drainagevolumens bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT nicht mehr signifikant unterschiedlich (s. **Tabelle 16**).

**Tabelle 16 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT**

P2Y	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d	
		T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall d Differenz			
						Untere	Obere		
erste Stunde	V	87,46 ± 98,59	2,00	114,18	0,048	32,12	0,23	64,02	0,354
	N	55,33 ± 84,19							
erste 2 Stunden	V	184,49 ± 152,01	3,16	97,60	0,002	73,02	27,19	118,86	0,575
	N	111,47 ± 103,16							
erste 4 Stunden	V	288,81 ± 206,40	3,14	99,28	0,002	99,21	36,57	161,86	0,570
	N	189,60 ± 143,56							
erste 6 Stunden	V	387,46 ± 261,83	3,56	90,99	0,001	137,99	60,96	215,02	0,654
	N	249,47 ± 160,16							
1. postop. Tag 6 Uhr	V	604,93 ± 394,93	2,88	95,64	0,005	171,63	53,41	289,84	0,526
	N	433,31 ± 260,20							
2. postop. Tag 6 Uhr	V	1036,22 ± 532,84	2,39	113,40	0,018	207,38	35,65	379,11	0,425
	N	828,84 ± 450,20							
3. postop. Tag 6 Uhr	V	1299,78 ± 636,48	1,76	122,13	0,081	191,61	-23,69	406,90	
	N	1108,17 ± 610,07							
Drainagevol. gesamt 72h	V	1458,93 ± 782,69	1,16	123,98	0,247	157,49	-110,67	425,65	
	N	1301,44 ± 773,27							

V: P2Y verlängert >106s, n=59; N: P2Y normal <106s, n=75

Bei Patienten mit verlängerter cADP-CT zeigten sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Thrombozytenfunktion ebenfalls zu allen Zeitpunkten erhöhte Drainageförderungsvolumina, dieser Unterschied wurde jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant (s. Anhang **Tabelle A 3**).

Bei Patienten mit verlängerter cEPI-CT zeigt sich sogar ein reduziertes Drainageförderungsvolumen, wobei dieser Unterschied nur innerhalb der ersten Stunde postoperativ schwach signifikant ist (s. Anhang **Tabelle A 4**).

### Lineare Regression

Für Patienten mit Bypass-OP gab es signifikante positive Korrelationen zwischen der P2Y-CT und dem postoperativen Blutverlust über die Thoraxdrainagen nach 1, 2, 4, 6, 24, 48 und 72h (s. **Tabelle 17**). Das korrigierte R-Quadrat wird als Maß für die Varianzaufklärung nach Cohen (1988) interpretiert (schwache Varianzaufklärung:  $R^2=0,02$ , moderate Varianzaufklärung:  $R^2=0,13$ , starke Varianzaufklärung:  $R^2=0,26$ ).

Das Modell hat für das Drainagevolumen nach 1, 2, 4, 24, 48 und 72 Stunden eine geringe Anpassungsgüte ( $R^2_{1h}=0,047$ ;  $R^2_{2h}=0,107$ ;  $R^2_{4h}=0,099$ ;  $R^2_{24h}=0,114$ ;  $R^2_{48h}=0,104$ ;  $R^2_{72h}=0,074$ ). Für das Drainagevolumen nach 6 Stunden hat das Modell eine moderate Anpassungsgüte ( $R^2_{6h}=0,135$ ). Der Prädiktor P2Y-CT sagt mit einer statistischen Signifikanz das Kriterium Blutverlust über die Thoraxdrainagen nach 1, 2, 4, 6, 24, 48 und 72 Stunden voraus ( $p<0,005$ ).

Am Morgen des ersten postoperativen Tages beträgt die geschätzte Zunahme des Drainagevolumens 1,1ml pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT. Für das Drainagevolumen zum Zeitpunkt 1 (2, 4, 6, 48 und 72) Stunden postoperativ wird eine Zunahme von 0,2ml (0,4ml; 0,5ml; 0,8ml; 1,5ml und 1,6ml) pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT erwartet.

**Tabelle 17 Bypässe - Lineare Regression - Blutverlust und P2Y-CT**

Modellzusammenfassung	ANOVA		Nicht standardisierte Koeffizienten				
	R-Quadrat	Sig.	Konstante	Regressionskoeffizient B	Std.-fehler	T	Sig
Drainage-Volumen Summe 1h postoperativ	0,047	0,012	40,421	,189	,074	2,546	,012
Drainage-Volumen Summe 2h postoperativ	0,107	0,000	80,647	,409	,103	3,980	,000
Drainage-Volumen Summe 4h postoperativ	0,099	0,000	150,443	,538	,141	3,805	,000
Drainage-Volumen Summe 6h postoperativ	0,135	0,000	191,558	,771	,170	4,535	,000
Drainage-Volumen Summe 1. postoperativer Tag	0,114	0,000	342,635	1,080	,262	4,130	,000
Drainage-Volumen Summe 2. postoperativer Tag	0,104	0,000	685,547	1,524	,389	3,918	,000
Drainage-Volumen Summe 3. postoperativer Tag	0,074	0,001	943,526	1,618	,499	3,245	,001

#### 4.5. Blutungskomplikationen

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT auf Unterschiede der zentralen Tendenz bezüglich der Endpunkte Nierenversagen, klinisch apparente Blutungen, Revision, Schweregrad der Blutung und Mortalität untersucht. Sofern sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson anhand der folgenden Formel berechnet:

$$r = \frac{z}{\sqrt{N}}$$

r: Pearson Korrelationskoeffizient

z: Z-Statistik

N: Stichprobengröße

Die Interpretation der Effektstärke erfolgt nach Cohen (1988) entsprechend der Einteilung schwache Korrelation:  $r=0,1$ ; moderate Korrelation  $r=0,3$  und starke Korrelation  $r=0,5$ .

#### 4.5.1. Postoperatives Nierenversagen

Für die cADP-Messzelle konnte ein signifikanter, schwach-positiver Zusammenhang zwischen einer verlängerten CT und dem Grad des postoperativen Nierenversagens gezeigt werden ( $p=0,002$ ,  $r=0,253$ ).

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad des Nierenversagens und einer verlängerten P2Y-CT ( $p=0,269$ ) oder einer verlängerten cEPI-CT ( $p=0,671$ ) (s. **Tabelle 18**).

**Tabelle 18 Bypass - Zusammenhang PFA-CT und postoperativem Nierenversagen**

Nierenversagen postoperativ (CKD-Grad)	PFA- CT	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann- Whitney- U	Wilcoxon- W	Z	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Korrelations- koeffizient nach Pearson
P2Y	N	65,00	2025,0	4875,0	-1,106	0,269	
	V	70,68					
cADP	N	69,10	1496,0	7601,0	-3,065	0,002	0,253
	V	88,57					
cEPI	N	74,57	2244,0	7395,0	-0,424	0,671	
	V	73,74					

P2Y N: normal (n=75), P2Y V: verlängert (n=59)

cADP N: normal (n=110), cADP V: verlängert (n=37)

cEPI N: normal (n=46), cEPI V: verlängert (n=101)

#### 4.5.2. Auftreten klinisch apparenter Blutungen

Ein Mann-Whitney-U Test wurde durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens klinischer Blutungen zwischen Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT zu untersuchen. Betrachtet wurden gastrointestinale Blutungen, Blutungen aus der Harnblase und dem Nasen-Rachen-Raum, Nachblutungen aus der Saphenektomie nach Entnahme venöser Grafts, sowie das Auftreten von Hämatothorax und Hämato-perikard. Die Ergebnisse sind in **Tabelle A 5** dargestellt.

Patienten mit verlängerter P2Y-CT zeigten im Vergleich zu Patienten mit normaler P2Y-CT häufiger einen Hämatothorax (5,1% vs. 2,7%,  $p=0,465$ ) und ein Hämato-perikard (3,4% vs. 0%,  $p=0,109$ ), wobei diese Unterschiede nicht signifikant wurden. Blutungen des Gastrointestinaltraktes, der Harnblase, des Nasen-Rachen-Raumes und Nachblutungen aus der Saphenektomie traten nicht häufiger auf und es lag ebenfalls keine statistische Signifikanz vor. Für Patienten mit verlängerter cADP- und cEPI-CT konnte keine signifikante Erhöhung der Häufigkeit klinisch apparenter Blutungen beobachtet werden.

Zerebrale Blutungen traten bei keinem der Patienten aus der betrachteten Studienpopulation im Beobachtungszeitraum auf.

### 4.5.3. Revision aufgrund intrathorakaler Blutungen

Ein Mann-Whitney-U Test wurde durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der Häufigkeit und der Anzahl postoperativer Revisionen zwischen Bypass-Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT zu untersuchen (s. **Tabelle 19**). Berücksichtigt wurden Revisionseingriffe, welche in den ersten 72 Stunden nach der primären OP aufgrund einer intrathorakalen Blutungskomplikation erforderlich wurden. Bei allen Revisionen zeigten sich intraoperativ diffuse Blutungen ohne eindeutige chirurgische Blutungsquelle. Mögliche Indikationen für eine Revision waren der Verdacht auf einen Hämatothorax, ein Hämoperikard bzw. eine Perikardtampnade.

Bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT wurde häufiger eine chirurgische Revision aufgrund intrathorakaler Blutungen durchgeführt (5,1% vs. 0%,  $p=0,049$ ,  $r=0,170$ ). Insgesamt wurden 4 Patienten erneut operiert, bei 2 dieser Patienten waren jeweils 2 Revisionen erforderlich.

Patienten mit verlängerter cADP-CT wurden häufiger revidiert (5,4% vs. 1,8%,  $p=0,248$ ), wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant war. Bei Verlängerung der cEPI-CT kam es ebenfalls häufiger zur Revision (4% vs. 0%,  $p=0,173$ ), doch auch hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

**Tabelle 19 Bypass - Zusammenhang PFA-CT und Revisionseingriffe**

Revision	CT	Häufigkeit	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
				Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asympt. Sig. (2-seitig)	Korrelationskoeffizient nach Pearson
P2Y	N	0 (0,0%)	66,00	2100,0	4950,0	-1,968	0,049	0,170
	V	3 (5,1%)	69,42					
cADP	N	2 (1,8%)	73,34	1962,0	8067,0	-1,156	0,248	
	V	2 (5,4%)	75,97					
cEPI	N	0 (0,0%)	72,00	2231,0	3312,0	-1,364	0,173	
	V	4 (4,0%)	74,91					

P2Y normal (n=75), P2Y verlängert (n=59)

cADP normal (n=110), cADP verlängert (n=37)

cEPI normal (n=46), cEPI verlängert (n=101)

#### 4.5.4. Schweregrad der Blutung

Ein Mann-Whitney-U Test wurde durchgeführt, um Unterschiede bezüglich des Schweregrades der Blutung zwischen Bypass-Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT zu untersuchen (s. **Tabelle 20**). Es besteht ebenfalls eine schwache positive Korrelation zwischen einem erhöhten P2Y-Wert und dem Schweregrad der Blutung ( $p=0,006$ ,  $r=0,238$ ).

Für den Schweregrad der postoperativen Blutung gab es keinen signifikanten Zusammenhang mit einer verlängerten cADP ( $p=0,428$ ) oder cEPI CT ( $p=0,816$ ).

**Tabelle 20 Bypass - Schweregrad d. Blutung bei normaler und verlängerter P2Y-CT**

Schweregrad der Blutung	CT	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Korrelationskoeffizient nach Pearson
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asympt. Sign. (2-seitig)	
P2Y	N	60,29	1647,0	4497,0	-2,750	0,006	0,238
	V	76,66					
cADP	N	72,89	1870,500	7975,500	-,793	0,428	
	V	77,31					
cEPI	N	75,72	2271,500	7422,500	-,232	0,816	
	V	73,22					

P2Y normal (n=75), P2Y verlängert (n=59)  
 cADP normal (n=110), cADP verlängert (n=37)  
 cEPI normal (n=46), cEPI verlängert (n=101)

#### Logistische Regression

Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen einer verlängerten PFA-CT und dem Schweregrad der postoperativen Blutung zu untersuchen.

Für Bypass-Patienten gab es signifikante Korrelationen zwischen den Verschlusszeiten im PFA-200 und dem Auftreten einer schweren Blutung

Insgesamt wird in 74,4% der Fälle das Auftreten einer leichten bzw. einer schweren Blutung richtig vorhergesagt (leichte Blutung 90,5%, schwere Blutung 37,8%, s. **Tabelle 21**).

Pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT erhöhen sich die Odds für das Auftreten einer schweren postoperativen Blutung um 0,7% (s. **Tabelle 22**).

Die cADP- und die cEPI-Messzellen sind laut diesem Modell nicht geeignet, schwere Blutungen vorauszusagen

**Tabelle 21 Bypass - Prädiktion Schweregrad der Blutung**

	Vorhergesagt		Prozentsatz der Richtigen [%]
	Leichte Blutung	Schwere Blutung	
Leichte Blutung	76	8	90,5
Schwere Blutung	23	14	37,8
Gesamtprozentsatz			74,4

**Tabelle 22 Bypass - Odds Ratio für das Auftreten schwerer Blutungen**

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Sig.	Exp(B)	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Untere	Obere
Leichte vs. Schwere Blutung	P2Y [s]	0,007	0,002	0,001	1,007	0,007	1,003	1,012
	cADP [s]	-0,005	0,003	0,134	0,995		0,989	1,002
	cEPI [s]	0	0,003	0,881	1		0,995	1,006
	Konstante	-1,49	0,681	0,029	0,225			

#### 4.5.5. Mortalität

Für keine der 3 PFA-Messzellen konnte bei verlängerter CT eine signifikante Erhöhung der Mortalität beobachtet werden (s. Anhang **Tabelle A 5**).

#### 4.5.6. Postoperativer stationärer Aufenthalt

Im Mann-Whitney-U Test zeigt sich für Bypass-Patienten kein signifikanter Unterschied bezüglich der postoperativen Aufenthaltsdauer zwischen Patienten mit normaler und reduzierter Thrombozytenfunktion (s. Anhang **Tabelle A 6**).

#### 4.6. Subgruppe Herzklappeneingriffe

Bei 13 Patienten wurde ein isolierte Herzklappeneingriff durchgeführt, bei 5 Patienten fehlte der P2Y-Wert und bei einem Patienten der cEPI-Wert. Die Klappen-Patienten waren zum OP-Zeitpunkt zwischen 35 und 82 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 62,4 Jahren. 9 der Patienten waren männlich (69,2%) und 4 weiblich (30,8%). Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT in allen 3 Messzellen unterschieden sich nicht bezüglich des Geschlechts und des Auftretens von Nikotinabusus, COPD, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Arterieller Hypertonie, chronischer Niereninsuffizienz. Auch bei der Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb der letzten 5 Tage präoperativ gab es keine Unterschiede (s. Anhang **Tabelle A 7**).

##### 4.6.1. Transfusion

Aufgrund der geringen Fallzahl und der fehlenden Normalverteilung wurde für Patienten mit Herzklappenoperationen ein Mann-Whitney-U Test durchgeführt, um Unterschiede bezüglich der zentralen Tendenz für den Verbrauch von Transfusionsprodukten bei normaler und verlängerter PFA-Verschlusszeit zu untersuchen.

Für die P2Y-Messzelle besteht bei einer Verlängerung der CT keine signifikante Erhöhung des Verbrauchs aller in dieser Studie berücksichtigten Transfusionsprodukte intraoperativ und innerhalb von 3 Tagen postoperativ (s. Anhang **Tabelle A 8**).

Patienten mit einer verlängerten cADP-CT hatten im Vergleich zu Patienten mit einer normalen cADP-CT einen erhöhten Verbrauch von EK auf der IBE ( $r=0,646$ ), und einen erhöhten Gesamtverbrauch von TK ( $r=0,584$ ) (s. **Tabelle 23**). Für alle anderen Transfusionsprodukte bestehen keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit normaler oder verlängerter cADP-CT. (s. Anhang **Tabelle A 9**).

Patienten mit einer verlängerten cEPI-CT hatten im Vergleich zu Patienten mit einer normalen cEPI-CT einen erhöhten intraoperativen Verbrauch von Fibrinogen ( $r=0,606$ ) (s. **Tabelle 24**). Für alle anderen Transfusionsprodukte bestehen keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit normaler oder verlängerter cEPI-CT (s. Anhang **Tabelle A 10**).

**Tabelle 23 Klappen - Transfusionen und cADP-CT**

	cADP [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon -W	Z	Asymptotische Sign. (2-seitig)	
EK IBE [Anzahl]	Normal	2,50	1,500	7,500	-2,330	0,020	0,646
	Verlängert	8,35					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	3,00	3,000	9,000	-2,105	0,035	0,584
	Verlängert	8,20					

cADP normal (n=3); cADP verlängert (n=10)

**Tabelle 24 Klappen Transfusionen und cEPI-CT**

	cEPI [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	2,50	2,000	5,000	-2,098	0,036	0,606
	Verlängert	7,30					
cEPI normal (n=2); cEPI verlängert (n=10)							

#### 4.6.2. Postoperativer Blutverlust

Es konnte für keine der PFA-Messzellen bei einer Verlängerung der CT eine signifikante Erhöhung des Drainagevolumens nachgewiesen werden (s. Anhang **Tabelle A 11-A 13**).

#### 4.6.3. Weitere Blutungskomplikationen

##### Postoperatives Nierenversagen

Bei Patienten mit einer verlängerten cADP-CT kam es signifikant häufiger zu einem postoperativen Nierenversagen ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,596$ ) (s. **Tabelle 25**).

**Tabelle 25 Klappen - Postoperatives Nierenversagen bei normaler u. verlängerter PFA-CT**

Messzelle		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
P2Y	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,155	0,248	
	Verlängert	4,14					
cADP	Normal	3,00	3,000	9,000	-2,150	0,032	0,596
	Verlängert	8,20					
cEPI	Normal	2,50	2,000	5,000	-1,817	0,069	
	Verlängert	7,30					
P2Y normal (n=1); P2Y verlängert (n=7)							
cADP normal (n=3); cADP verlängert (n=10)							
cEPI normal (n=2); cEPI verlängert (n=10)							

#### Schweregrad der Blutung

Für Eingriffe an den Herzklappen konnte keine signifikante Erhöhung des Schweregrads der Blutung bei Patienten mit einer verlängerten CT in der P2Y, cADP oder cEPI-Messzelle festgestellt werden (s. **Tabelle 26**).

#### Revisionen

Für Eingriffe an den Herzklappen konnte keine signifikante Erhöhung der Anzahl an Revisionen bei Patienten mit einer verlängerten CT in der P2Y, cADP oder cEPI-Messzelle festgestellt werden (s. **Tabelle 26**).

**Tabelle 26 Klappen - Blutungskomplikationen bei normaler u. verlängerter PFA-CT**

Messzelle			Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
				Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Schweregrad der Blutung	P2Y	Normal	4,50	3,500	31,500	0,000	1,000
		Verlängert	4,50				
	cADP	Normal	4,33	7,000	13,000	-1,497	0,134
		Verlängert	7,80				
	cEPI	Normal	5,00	7,000	10,000	-0,704	0,482
		Verlängert	6,80				
Revisionen	P2Y	Normal	7,50	0,500	28,500	-1,732	0,083
		Verlängert	4,07				
	cADP	Normal	6,00	12,000	18,000	-0,809	0,418
		Verlängert	7,30				
	cEPI	Normal	5,50	8,000	11,000	-0,663	0,507
		Verlängert	6,70				

P2Y normal (n=1); P2Y verlängert (n=7)  
cADP normal (n=3); cADP verlängert (n=10)  
cEPI normal (n=2); cEPI verlängert (n=10)

#### 4.7. Kombinierte Eingriffe

Bei 14 Patienten wurde ein kombinierter Eingriff an den Koronargefäßen und den Herzklappen durchgeführt. Die Kombi-Patienten waren zum OP-Zeitpunkt zwischen 54 und 86 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 71,6 Jahren. 10 der Patienten waren männlich (71,4%) und 4 weiblich (28,6%). Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT in allen 3 Messzellen unterschieden sich nicht bezüglich des Geschlechts und des Auftretens von Nikotinabusus, COPD, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Lebererkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz. Auch bei der Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb der letzten 5 Tage präoperativ gab es keine Unterschiede (s. Anhang **Tabelle A 14**).

##### 4.7.1. Transfusionen

Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT hatten einen höheren intraoperativen Verbrauch von Fibrinogen ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,655$ ) im Vergleich zu Patienten mit einer normalen P2Y-CT (s. **Tabelle 27**). Für alle anderen Transfusionsprodukte ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen. Der Verbrauch von EK und TK ist bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT sowohl intraoperativ als auch postoperativ erhöht, jedoch wurde dieser Unterschied nicht signifikant (s. Anhang **Tabelle A 15**).

**Tabelle 27 Kombinierte Eingriffe - Transfusionen und P2Y-CT**

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	4,33	5,000	26,000	-2,268	0,023	0,655
	Verlängert	8,67					

P2Y normal (n=6); P2Y verlängert (n=6)

Bei einer verlängerten cADP-CT zeigen sich eine signifikante Erhöhung des Verbrauchs von EK auf der IBE ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,590$ ) und des Gesamtverbrauchs von EK innerhalb der ersten 3 Tage postoperativ ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,600$ ) (s. **Tabelle 28**). Der Verbrauch von FFP, PPSB, TK war bei Patienten mit einer verlängerten cADP-CT ebenfalls erhöht, wobei dieser Unterschied nicht signifikant wurde (s. Anhang **Tabelle A 16**).

**Tabelle 28 Kombinierte Eingriffe - Transfusionen und cADP-CT**

	cADP [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
EK IBE [Anzahl]	Normal	4,67	7,000	28,000	-2,043	0,041	0,590
	Verlängert	9,00					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	4,50	6,000	27,000	-2,164	0,030	0,600
	Verlängert	9,14					

cADP normal (n=6); cADP verlängert (n=7)

Für die cEPI-Messzelle konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Verlängerung der CT und dem Verbrauch von Transfusionsprodukten gefunden werden (s. Anhang **Tabelle A 17**).

#### 4.7.2. Postoperativer Blutverlust

Es konnte keine signifikante Erhöhung des Blutverlustes über die Thoraxdrainagen bei Patienten mit einer Verlängerung in der P2Y-, cADP- oder cEPI-Messzelle gefunden werden (s. Anhang **Tabelle A 18-A 20**).

#### 4.7.3. Weitere Blutungskomplikationen

##### Postoperatives Nierenversagen

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens eines postoperativen Nierenversagens bei Patienten mit normaler bzw. verlängerter CT in der P2Y-, cADP- oder cEPI-Messzelle gefunden werden (s. Anhang **Tabelle A 21**).

##### Schweregrad der Blutung, Revision

Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit chirurgischer Revisionen aufgrund intrathorakaler Blutungen oder dem Schweregrad der postoperativen Blutung bei Patienten mit normaler bzw. verlängerter CT in der P2Y-, cADP- oder cEPI-Messzelle gefunden werden (s. Anhang **Tabelle A 21**).

#### 4.8. Subgruppenanalyse Hämatokrit < 0,3, Thrombozyten < 100/nl

Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, für Patienten mit Bypass-Operation, bei denen zum Zeitpunkt des PFA-Tests ein Hämatokrit < 0,3 und eine Thrombozytenzahl < 100/nl gemessen wurde (n=15). Die Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiede der zentralen Tendenz bezüglich Transfusionsproduktverbrauch, Blutverlust über die Thoraxdrainagen und weiterer Blutungskomplikationen untersucht. Bei Feststellung eines signifikanten Unterschiedes wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) berechnet.

Die Patienten waren im Mittel  $72,5 \pm 7,8$  Jahre alt (55 bis 82 Jahre) alt. Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT in allen 3 Messzellen unterschieden sich nicht bezüglich des Geschlechts und des Auftretens von Nikotinabusus, COPD, Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Arterieller Hypertonie, Lebererkrankung und chronischer Niereninsuffizienz. Auch bei der Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb der letzten 5 Tage präoperativ gab es keine Unterschiede (s. Anhang **Tabelle A 22**)

##### 4.8.1. PFA-Ergebnisse

In der Subgruppe der Patienten mit niedrigem Hämatokrit und Thrombozytopenie betrug die P2Y-CT durchschnittlich  $197s \pm 124s$ , die cADP-CT  $128s \pm 89s$  und die cEPI-CT  $176s \pm 83s$ .

Der Hämatokrit lag im Mittel bei  $0,27 \pm 0,03$  (min 0,22) und die Thrombozytenzahl bei  $240/nl \pm 116/nl$  (min 77/nl) (s. **Tabelle 29**).

**Tabelle 29 Subgruppe Bypass - Mittelwerte und Standardabweichungen der PFA-Ergebnisse**

	N	Mittelwert	SD	Min	Max
P2Y [s]	14	179,29	123,867	45	300
cADP [s]	14	128,14	88,499	41	300
cEPI [s]	13	176,23	83,234	72	300
Hämatokrit zum PFA-Testzeitpunkt	15	0,2680	0,03385	0,22	0,36
Thrombozyten [/nl] zum PFA-Testzeitpunkt	15	240,20	115,854	77	461

##### 4.8.2. Transfusion

Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT zeigten einen signifikant erhöhten Gesamtverbrauch von TK innerhalb des Beobachtungszeitraums ( $p < 0,05$ ,  $r < 0,603$ ). Auch der intraoperative TK-Verbrauch war bei einer verlängerten P2Y-CT erhöht, wobei der Unterschied nicht signifikant wurde ( $p > 0,05$ ) (s. **Tabelle 30**).

Der Verbrauch von EK, FFP, Fibrinogen und PPSB war intra- und postoperativ erhöht bei Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT, dieser Unterschied wurde jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) (s. Anhang **Tabelle A 23**).

**Tabelle 30 Subgruppe Bypass - Transfusionen und P2Y-CT**

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	14,000	42,000	-1,883	0,060	
	Verlängert	9,00					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,50	10,500	38,500	-2,256	0,024	0,603
	Verlängert	9,50					

P2Y normal (n=7); P2Y verlängert (n=7)

Bei einer Verlängerung der cADP-CT konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung des intraoperativen TK-Verbrauchs ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,675$ ), sowie des Gesamtverbrauchs von TK gezeigt werden ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,731$ , s. **Tabelle 31**).

Es war ebenfalls eine Erhöhung des intra- und postoperativen Verbrauchs von EK, FFP und Fibrinogen bei Patienten mit einer verlängerten cADP-CT zu beobachten, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war ( $p > 0,05$ , s. Anhang **Tabelle A 24**).

**Tabelle 31 Subgruppe Bypass - Transfusionen und cADP-CT**

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	9,000	54,000	-2,526	0,012	0,675
	Verlängert	10,20					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,56	5,000	50,000	-2,736	0,006	0,731
	Verlängert	11,00					

cADP normal (n=9); cADP verlängert (n=5)

Patienten mit einer verlängerten cEPI-CT zeigten einen signifikant erhöhten Gesamtverbrauch von TK ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,582$ ) (s. **Tabelle 32**). Eine Erhöhung des intra- und postoperativen Verbrauchs von EK, FFP, Fibrinogen und PPSB bei Patienten mit einer verlängerten cEPI-CT konnte zwar beobachtet werden, war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ) (s. Anhang **Tabelle A 25**).

**Tabelle 32 Subgruppe Bypass - Transfusionen und cEPI-CT**

cEPI [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	15,000	36,000	-1,368	0,171	
	Verlängert	7,86					
TK IBE [Anzahl]	Normal	5,50	12,000	33,000	-1,739	0,082	
	Verlängert	8,29					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,00	9,000	30,000	-2,098	0,036	0,582
	Verlängert	8,71					

cEPI normal (n=6); cEPI verlängert (n=7)

#### **4.8.3. Postoperativer Blutverlust**

Bei Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT und einer verlängerten cADP-CT zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit einer normalen P2Y-/cADP-CT tendenziell eine Erhöhung des durchschnittlichen Blutverlustes über die zu allen Zeitpunkten, wobei keine statistische Signifikanz vorlag (s. Anhang **Tabelle A 26, A 27**).

Bei einer Verlängerung der cEPI-CT konnte ebenfalls zu allen Zeitpunkten eine Erhöhung des durchschnittlichen Blutverlustes über die Thoraxdrainagen beobachtet werden, jedoch wurde dieser Unterschied zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ) (s. Anhang **Tabelle A 28**).

#### **4.8.4. Weitere Blutungskomplikationen**

##### **Postoperatives Nierenversagen**

Patienten mit einer Verlängerung der CT in allen 3 Messzellen zeigten tendenziell häufiger ein höhergradiges Nierenversagen im Vergleich zu Patienten mit einer normalen CT, wobei dieser Unterschied nicht statistisch signifikant wurde (s. Anhang **Tabelle A 29**).

##### **Schweregrad der Blutung**

Bei Patienten mit verlängerter CT in der P2Y- oder cADP-Messzelle lag tendenziell ein höherer Schweregrad der Blutung vor, jedoch war der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Für die cEPI-Messzelle wurde kein Unterschied bezüglich des Schweregrads der Blutung gefunden (s. Anhang **Tabelle A 29**).

##### **Revision**

Tendenziell wurden Patienten mit einer verlängerten PFA-CT in allen 3 Messzellen häufiger revidiert, es lag jedoch keine statistische Signifikanz vor (s. Anhang **Tabelle A 29**).

## **5. Diskussion**

### **5.1. Resultate**

#### **5.1.1. Hauptgruppe Bypass**

##### **PFA-Messzelle**

Wie erwartet korrelieren die Ergebnisse der einzelnen PFA-Messzellen miteinander, wobei die Korrelation der cEPI-Messzelle mit den Ergebnissen der P2Y- und cADP-Messzelle vergleichsweise schwach ausfällt. Dies deckt sich mit der Beobachtung, dass die cEPI-Messzelle in den meisten untersuchten Endpunkten nicht signifikant mit den entsprechenden Outcomes korreliert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Verlängerung der cEPI-CT vor allem bei ASS-Einnahme auftritt. Die perioperative Einnahme von 100mg ASS gilt als relativ sicher und in multiplen Studien konnten keine verstärkten perioperativen Blutungen nach herzchirurgischen Operationen beobachtet werden. Somit erscheint es plausibel, dass in dieser Arbeit für die meisten untersuchten Endpunkte keine signifikanten Korrelationen mit einer Verlängerung der cEPI-CT beobachtet werden konnten, auch dann nicht, wenn für den betrachteten Endpunkt Zusammenhänge mit der P2Y- und der cADP-Messzelle bestanden. Die Ergebnisse können als weitere Bestätigung der gängigen Praxis, ASS perioperativ nicht zu pausieren, eingeordnet werden [102–105, 40]

##### **Indikationen**

Initial bestand die Annahme, dass bei Patienten mit notfallmäßiger Operationsindikation aufgrund des bestehenden Zeitdrucks die P2Y-Inhibitoren oft nicht rechtzeitig abgesetzt werden können und diese Patientengruppe somit besonders von einer Thrombozytenfunktionsdiagnostik profitieren könnte. Entgegen dieser ursprünglichen Erwartung waren Patienten, welche notfallmäßig operiert wurden, seltener mit P2Y-Inhibitoren vorbehandelt. Aus diesem Grund zeigte sich bei diesen Patienten auch seltener eine erhöhte PFA-CT im Vergleich zu Patienten mit elektiven Eingriffen. Insofern scheint die präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik für Patienten mit notfallmäßiger Bypass-Operation eine geringere Rolle zu spielen als initial angenommen. Unter Berücksichtigung der Beobachtung, dass knapp 74,5% der Patienten mit Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb von 5 Tagen präoperativ eine verlängerte P2Y-CT aufwiesen, erscheint es sinnvoll, einen PFA-Test insbesondere bei Patienten mit präoperativer Einnahme von P2Y-Inhibitoren durchzuführen. Es sollte also eher nicht jeder Patient mit einer notfallmäßigen Indikation einen PFA-Test erhalten, sondern vor allem jene Patienten, bei denen (mutmaßlich) eine P2Y-Inhibitor Einnahme erfolgt ist.

### Primärer Endpunkt: Transfusionsproduktverbrauch und Poisson-Regression

Es konnten signifikante Erhöhungen des Transfusionsproduktverbrauches bei Patienten mit verlängerter PFA-CT festgestellt werden. Die Ergebnisse der P2Y-Messzelle scheinen dabei im Vergleich zur cADP- und cEPI-Messzelle stärker mit dem Verbrauch von insbesondere TK korreliert zu sein (Cohen's  $d > 0,9$  für P2Y,  $d > 0,6$  für cADP und  $d > 0,4$  für cEPI), wobei auch die durchschnittliche Erhöhung des TK-Verbrauchs bei einer verlängerten P2Y-CT höher war, als bei einer verlängerten cADP- oder cEPI-CT. Auch mit der Erhöhung des Minirin-Verbrauches zeigte die P2Y-Messzelle eine stärkere Korrelation und eine stärkere durchschnittliche Erhöhung im Vergleich zur cADP-Messzelle.

Bei der Interpretation von **Tabelle 14** muss die logarithmischen Skalierung der Poisson-Regression beachtet werden. Während pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT ein Anstieg des TK-Verbrauchs um 1,1% erwartet wird, ist bei einer Verlängerung der CT um 10 Sekunden bereits ein Anstieg des TK-Verbrauchs um den Faktor 1,116 bzw. 11,6% ( $1,011^{10} = 1,116$ ) zu erwarten.

Theoretisch lässt sich der voraussichtliche Transfusionsproduktverbrauch eines Patienten in Abhängigkeit von seiner gemessenen PFA-CT durch Einsetzen in die Regressionsgleichung abschätzen.

$$\log(\lambda_i) = \beta_0 + \beta_1 * x_i$$

$$\lambda_i = e^{\beta_0 + \beta_1 * x_i}$$

$\beta_0$ : Regressionskoeffizient der Konstante  
 $\beta_1$ : Regressionskoeffizient der PFA-Messzelle  
 x: PFA-CT

Es ergibt sich die folgende Formel zur Abschätzung des Verbrauches des jeweiligen Transfusionsproduktes:

$$\text{Anzahl Transfusionen} = e^{\beta_0 + \beta_1(P2Y) * x_1(P2Y[s]) + \beta_2(cADP) * x_2(cADP[s]) + \beta_3(cEPI) * x_3(cEPI[s])}$$

Bzw. alternativ bei Verwendung des Exponenten B anstelle des Regressionskoeffizienten B:

$$\text{Anzahl Transfusionen} = \text{Konstante ExpB} * P2Y \text{ ExpB}^{P2Y [s]} * cADP \text{ ExpB}^{cADP [s]} * cEPI \text{ ExpB}^{cEPI [s]}$$

In **Tabelle 33** wurde anhand o.g. Regressionsgleichung beispielhaft berechnet, wie der erwartete TK-Verbrauch sich bei einer Verlängerung der PFA-CT verändert. So wäre bei einer normalen Thrombozytenfunktion mit einer CT von 100 Sekunden in allen 3 Messzellen mit einem Gesamtverbrauch von 0,1 TK zu rechnen. Dem gegenüber steht ein erwarteter Verbrauch von 1,3 TK bei einer gestörten Thrombozytenfunktion mit der maximal messbaren CT von 300 Sekunden in allen 3 Messzellen.

Für den intraoperativen Verbrauch von TK wäre bei einer CT von 50s in allen 3 Messzellen ein Verbrauch von 0,02 TK zu erwarten. Bei einer CT von 300s in allen 3 Messzellen wäre ein Verbrauch von 0,88 TK zu erwarten.

Praktisch besteht bei der Berechnung von prognostizierten Transfusionsproduktverbräuchen die Einschränkung, dass sich die Änderungen des Verbrauchs im Testbereich bis zu einer CT von 300s im Dezimalstellenbereich bewegen, während allerdings in der klinischen Praxis nur ganze Konserven transfundiert werden. Trotzdem könnte für den intraoperativen Verbrauch die PFA-CT durchaus in die Entscheidung ob 0 oder 1 TK transfundiert werden sollen mit einbezogen werden, insbesondere bei Patienten mit bekannter Exposition gegenüber P2Y-Inhibitoren. Andersherum könnte bei normaler P2Y-CT trotz P2Y-Inhibitor Exposition eine restriktivere Indikationsstellung zur präoperativen TK-Bereitstellung erwogen werden, insbesondere vor dem Hintergrund der bestehenden Ressourcenknappheit im Bereich der Transfusionsprodukte.

**Tabelle 33 Bsp. Berechnung: Prädiktion des TK-Verbrauchs bei verschiedenen PFA-CT**

P2Y [s]	cADP [s]	cEPI [s]	berechneter intraoperativer TK-Verbrauch	berechneter TK-Verbrauch/72h
50	50	50	0,02	0,07
100	100	100	0,04	0,12
300	100	100	0,40	0,71
100	300	100	0,08	0,18
100	100	300	0,05	0,15
300	300	300	0,88	1,30

### Primärer Endpunkt: Blutverlust

Entsprechend der initialen Erwartungen konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer verlängerten P2Y-CT und dem Blutverlust über die Thoraxdrainagen beobachtet werden. Es wurde ein lineares Regressionsmodell erstellt, anhand dessen der Blutverlust in Abhängigkeit von der P2Y-CT abgeschätzt werden kann.

Hierzu wird der Regressionskoeffizienten in die folgende lineare Regressionsgleichung eingesetzt:

$$y = \beta_0 + \beta_1 * x_1$$

y: erwartetes Drainagevolumen

$\beta_0$ : Regressionskoeffizient der Konstante

$\beta_1$ : Regressionskoeffizient der PFA-Messzelle

$x_1$ : P2Y-CT [s]

**Tabelle 34** zeigt beispielhaft den anhand des Regressionsmodells berechneten zu erwartenden Drainageverlust bei unterschiedlichen P2Y-CT zu verschiedenen Zeitpunkten.

Zum Beispiel wird bei einer normalen Thrombozytenfunktion mit einer P2Y-CT von 60s ein durchschnittliches Drainagevolumen von 238ml nach 6h erwartet. Bei einer gestörten

Thrombozytenfunktion mit einer P2Y-CT von 300s wäre hingegen ein durchschnittliches Drainagevolumen von 423ml nach 6 Stunden zu erwarten. Dies entspräche also einer Zunahme des Drainagevolumens von knapp 0,2l im Vergleich zu dem erwarteten Drainagevolumen bei einem Patienten mit einer normalen Thrombozytenfunktion und einer P2Y-CT von 60s. Zum Zeitpunkt 48 Stunden postoperativ beträgt die erwartete Zunahme des Blutverlustes bei einer verlängerten P2Y-CT von 300s im Vergleich zu einer normalen P2Y-CT von 60s knapp 0,4l, was immerhin dem Volumen eines EK entspräche.

**Tabelle 34 Bsp. Berechnung: Prädiktion des Blutverlustes bei verschiedenen P2Y-CT**

Drainagevolumen [ml] zum Zeitpunkt X Stunden postoperativ [h]	P2Y [s]							
	60s	100s	110s	120s	150s	200s	250s	300s
1h	52	59	61	63	69	78	88	97
2h	105	122	126	130	142	162	183	203
4h	183	204	210	215	231	258	285	312
6h	238	285	276	284	307	346	384	423
24h	407	451	461	472	505	559	613	667
48h	777	838	853	868	914	990	1067	1143

### **Sekundäre Endpunkte: Weitere Blutungskomplikationen**

Im Allgemeinen lassen sich Komplikationen wie ein postoperatives Nierenversagen aufgrund ihrer komplexen multifaktoriellen Ätiologie nur schwer mit einem einzigen Auslöser in Verbindung bringen. Dementsprechend sollte in dieser Arbeit nur annäherungsweise dargestellt werden, ob überhaupt Unterschiede zwischen Patienten mit normaler und verlängerter PFA-CT bestehen. Folglich ist die beobachtete Korrelation zwischen einer verlängerten cADP-CT und dem Auftreten eines postoperativem Nierenversagen zurückhaltend zu betrachten.

Auch bei klinisch apparente Blutungen wie Hämatothorax und Hämatooperikard sollten nicht die Thrombozyten alleine als Auslöser betrachtet werden. Vielmehr sollte das komplexe Zusammenspiel der Blutgerinnung berücksichtigt werden. Dementsprechend konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer gestörten Thrombozytenfunktion im PFA-Test und dem Auftreten von Hämatothorax oder Hämatooperikard gefunden werden. Als mögliche weitere Ursache für die fehlende Signifikanz sollte hier jedoch sicherlich auch die geringe Anzahl dieser Ereignisse in Betracht gezogen werden.

### **Revisionen**

Bevor eine chirurgische Revision aufgrund intrathorakaler Blutungen durchgeführt wird, erfolgt im Allgemeinen zunächst die Kontrolle und Optimierung der Gerinnungsparameter. Aus den OP-Protokollen der Revisionseingriffe wurde entnommen, dass in keinem der analysierten Fälle eine chirurgische Blutungsquelle identifiziert werden konnte, sondern vielmehr diffuse Blutungen auftraten. In dieser Arbeit konnte eine Häufung von Revisionen bei verlängerter P2Y-CT beobachtet werden, die aufgrund der geringen Anzahl des Ereignisses jedoch zurückhaltend zu

interpretieren ist, insbesondere vor dem Hintergrund des o.g. fehlenden Nachweises eines Zusammenhangs zwischen der PFA-CT und dem Auftreten eines Hämatothorax/-perikard.

### **Schweregrad der Blutung**

Der Schweregrad der Blutung wurde in dieser Arbeit anhand des Blutverlustes, des Transfusionsproduktverbrauches und der Notwendigkeit zur chirurgischen Revision bestimmt. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen einer verlängerten P2Y-CT und einem erhöhten Schweregrad der Blutung gefunden werden. Dies deckt sich mit den gefundenen signifikanten Korrelationen der verlängerten P2Y-CT und den einzelnen primären Endpunkten Transfusionsproduktverbrauch und Blutverlust. Als Konsequenz sollte eine verlängerte P2Y-CT bei einem Bypass-Patienten dazu führen, sich das erhöhte Risiko für das Auftreten schwerer Blutungen bei diesem Patienten bewusst zu machen und ihn besonders sorgfältig auf das Auftreten von Blutungskomplikationen zu überwachen bzw. ggf. schon Maßnahmen zur Prävention schwerer Blutungen zu ergreifen. Vor diesem Hintergrund wären auch weitere Studien zur Blutungsprophylaxe bei gefährdeten Patienten von Interesse. Eine denkbare Einsatzmöglichkeit des PFA-200 wäre in diesem Kontext die Kontrolle der Verbesserung der Thrombozytenfunktion nach TK-Transfusion bei Patienten mit dringender Operations-Indikation durch wiederholte PFA-Messungen.

### **Postoperative Aufenthaltsdauer**

Die postoperative Aufenthaltsdauer ist ein weiterer schwierig zu analysierender Endpunkt dieser Arbeit. Aus der Invasivität herzchirurgischer Eingriffe, insbesondere bei Verwendung der HLM, und der Multimorbidität des herzchirurgischen Patientenkollektivs, ergibt sich eine Vielfalt möglicher postoperativer Komplikationen, welche den stationären Aufenthalt verlängern können. Hierzu gehören neben Pneumonien und anderen Infektionen auch sekundäre Eingriffe bei Wundheilungsstörungen und bei Auftreten schrittmacherpflichtiger Herzrhythmusstörungen. Auch die Bettenkapazität, Verlegungen und verlängerte Aufenthalte aufgrund sozialer Indikationen erschwerten die statistische Analyse der Aufenthaltsdauer. Vor diesem Hintergrund erscheint das Fehlen eines signifikanten Zusammenhanges zwischen den PFA-Ergebnissen und der Aufenthaltsdauer in dieser Studie plausibel.

#### **5.1.2. Subgruppe Eingriffe an den Herzklappen**

In der Literatur wird beschrieben, dass strukturelle Erkrankungen insbesondere der Mitral- und Aortenklappe aufgrund von erhöhtem Scherstress durch turbulente Blutströmungen an der veränderten Klappe zu einer Störung der primären Hämostase führen können, welche sich auch in einer Veränderung der PFA-CT äußert. Nach Korrektur des Vitiums durch Rekonstruktion oder Ersatz zeigt sich diese Störung der Thrombozytenfunktion meist reversibel. [106–108] Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass bis jetzt keine signifikanten Zusammenhänge zwischen

einer präoperativen Verlängerung der PFA-CT mit dem postoperativen Blutverlust über die Thoraxdrainagen beobachtet werden konnten.

Vor diesem Hintergrund wäre jedoch zu erwarten gewesen, dass eine Erhöhung des Verbrauchs von EK und TK eher intraoperativ auftritt und nicht während des postoperativen Aufenthalts, so wie es in dieser Studie beobachtet wurde. Generell sollten die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse aufgrund der geringen Fallzahl kritisch hinterfragt werden.

### **5.1.3. Subgruppe Kombinierte Eingriffe**

Wie bei den Klappeneingriffen zeigte sich bei den kombinierten Eingriffen ein erhöhter postoperativer EK-Verbrauch. Bei den kombinierten Eingriffen muss ebenfalls der Einfluss des zugrundeliegenden Vitiums auf die Thrombozytenfunktion bedacht werden. Dementsprechend gab es sowohl bei Patienten mit Klappeneingriffen als auch bei den kombinierten Eingriffen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von P2Y-Inhibitoren und der PFA-CT in allen 3 Messzellen. Auch hier ist aufgrund der geringen Fallzahl nur eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse anzunehmen.

### **5.1.4. Subgruppe Bypass und Hämatokrit < 0,3 oder Thrombozyten < 100/nl**

Obwohl der PFA-Test laut Herstellerangaben bei einem zu niedrigem Hämatokrit und/oder einer Thrombozytopenie keine aussagekräftigen Ergebnisse liefert, wurden in dieser Arbeit dennoch teils signifikante Erhöhungen des Transfusionsproduktverbrauchs und des Blutverlustes über die Thoraxdrainagen beobachtet. Beobachtungen, wie der erhöhte Verbrauch von TK und das erhöhte Drainagevolumen nach 2 Stunden, die in der Hauptgruppe bei Patienten mit normalem Hämatokrit und normalen Thrombozytenzahlen gemacht wurden, konnten auch für diese Subgruppe repliziert werden. Eugster et al. [63] beschrieben, dass bei einem Hämatokrit  $\leq 0,2$  oder einer Thrombozytopenie  $\leq 50/\text{nl}$  die Bildung eines suffizienten Plättchenthrombus nicht mehr möglich ist. Dementsprechend wurde darauf geachtet, dass bei allen Patienten in der Subgruppe ein Hkt  $> 0,2$  sowie eine Thrombozytenzahl  $> 50/\text{nl}$  vorlag. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Subgruppe sollten die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden. Jedoch erscheint die Durchführung weiterer Untersuchungen mit größerer Fallzahl sinnvoll, um zu klären, ob für den präoperativen PFA-Test auch bei dieser Patientengruppe eine Relevanz besteht. Sollte sich herausstellen, dass der Test für diese Patienten keine Aussagekraft hat, könnte bei ihnen in Zukunft auf die Durchführung des PFA-Testes direkt verzichtet werden.

## 5.2. Limitationen

Zu den Limitationen dieser Arbeit gehört die fehlende Standardisierung des PFA-200 Testzeitpunktes; die Thrombozytenfunktion wurde zu variablen Zeitpunkten im Zeitraum zwischen der Klinikaufnahme und OP-Beginn gemessen (0-14 Tage vor OP, Mittelwert  $1,12 \pm 1,8$  Tage vor OP). Die Gabe von Transfusionsprodukten war zudem abhängig von der klinischen Einschätzung des Operateurs, des Anästhesisten und des behandelnden Intensivmediziners und es erfolgte keine Verblindung bezüglich der PFA-Ergebnisse. Der Blutverlust wurde außerdem erst nach Einlage der Thoraxdrainagen kurz vor OP-Ende gemessen; der intraoperative Blutverlust wurde bei den meisten Patienten nicht dokumentiert. Zudem erfolgte keine Bestimmung des Hämatokrits für das Blutvolumen in den Thoraxdrainagen, so dass eine Verdünnung durch serösen Pleuraerguss nicht sicher auszuschließen bzw. das Ausmaß der Verdünnung nicht quantifizierbar ist.

Die niedrigen Ereigniszahlen für die sekundären Endpunkte könnten zu einer Unterschätzung des Zusammenhangs zwischen der Thrombozytenfunktion im PFA-Test und dem Auftreten klinischer Blutungen geführt haben. Es stellt sich die Frage, ob in einer größeren Studie mit einer höheren Ereigniszahl signifikante Zusammenhänge zwischen einer verlängerten PFA-CT und dem Auftreten klinisch apparenter Blutungen beobachtet werden könnten.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den Subgruppenanalysen für Patienten mit Herzklappenoperationen und kombinierten Eingriffen, sowie für Patienten mit Bypass-Operation bei denen die Grenzwerte für den Hämatokrit und die Thrombozytenzahl unterschritten wurden, sollten die Ergebnisse für diese Subgruppen kritisch interpretiert werden.

## 5.3. Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

Wie eingangs erwähnt existieren aktuell nur wenige Studien, die sich mit der Verwendung des PFA-Testes bei herzchirurgischen Eingriffen befassen. Die vorliegenden Ergebnisse insbesondere der Arbeitsgruppe um Bogdanic et al. [66] und Mahla et al. [77] konnten in meiner Arbeit jedoch größtenteils bestätigt und teilweise noch ergänzt werden.

Ein wichtiger Unterschied zu dieser Studie war, dass Bogdanic et al. den PFA-Test 15 Minuten postoperativ durchführten und der intraoperative Transfusionsproduktverbrauch nicht berücksichtigt wurde. Die P2Y- Messzelle, welche gegenüber der cADP-Messzelle bei der Darstellung von P2Y-Inhibitor-induzierten Funktionsstörungen der Thrombozyten überlegen ist, wurde nicht verwendet und Patienten mit Einnahme von ASS und einem P2Y-Inhibitor wurden ausgeschlossen. Bei Mahla et al. kam hingegen nur die P2Y-Messzelle zum Einsatz und es wurden nur Patienten mit Einnahme von ASS und einem P2Y-Inhibitor innerhalb der letzten 48 Stunden präoperativ eingeschlossen.

Eine Schwäche der Arbeit von Bogdanic et al. war die Fallzahl von  $n=66$  (Bypass), sodass die Aussagekraft mit der höheren Fallzahl von  $n=149$  bei Mahla et al. bzw.  $n=159$  in dieser Arbeit sicherlich verbessert werden konnte.

Bogdanic et al. (2017) konnten bei Bypass-Patienten mit einer verlängerten cADP-CT eine signifikante Erhöhung des Blutverlustes über die Thoraxdrainagen nach 24 und 48 Stunden zeigen, sowie eine signifikante Erhöhung des Verbrauchs von EK, FFP, TK innerhalb 48 Stunden. Eine verlängerte cEPI-CT war nicht mit einer signifikanten Erhöhung dieser Endpunkte assoziiert. Für Nicht-Bypass-Patienten konnten ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Transfusionsproduktverbrauch und Blutverlust bei einer Verlängerung der cADP- oder cEPI-CT gezeigt werden.

Die Ergebnisse von Bogdanic et al. konnten in der vorliegenden Arbeit repliziert werden; auch hier zeigten sich signifikante, moderate Korrelationen zwischen einer verlängerten cADP-CT und dem Verbrauch von EK und TK. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem FFP-Verbrauch konnte jedoch wie bei Mahla et al. nicht bestätigt werden.

Zusätzlich konnte für die cEPI-Messzelle noch ein signifikanter, schwacher Zusammenhang mit dem TK-Verbrauch gezeigt werden, welcher bei Bogdanic et al. nicht nachweisbar war.

Außerdem konnte in dieser Arbeit ein moderater signifikanter Zusammenhang zwischen einer verlängerten cADP-CT und dem Verbrauch von EK und TK beobachtet werden, welcher bei Bogdanic et al. nicht gezeigt werden konnte.

Die in dieser Arbeit zusätzlich verwendete P2Y-Messzelle bestätigt die Beobachtungen zur cADP-Messzelle aus beiden Studien von Bogdanic et al. und zeigt eine signifikante, moderate Korrelation mit dem EK-Verbrauch und eine signifikante, starke Korrelation mit dem TK-Verbrauch. Wie bei Mahla et al. konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der P2Y-CT und dem FFP-Verbrauch beobachtet werden.

In einer weiteren Studie zeigten Bogdanic et al. anhand von ROC und AUC, dass anhand der cADP-CT der weitere TK-Verbrauch abgeschätzt werden kann. Diese Beobachtung konnte in dieser Studie bestätigt werden, wobei hier zusätzlich gezeigt werden konnte, dass die P2Y-Messzelle zu diesem Zweck ebenso geeignet ist. Die Beobachtung, dass die Thrombozytenzahl nicht zur Prädiktion von TK-Transfusionen geeignet ist, konnte in dieser Arbeit anhand der ROC und AUC ebenfalls bestätigt werden.

Die bei Bogdanic et al. beobachtete Zunahme des Blutverlustes bei einer verlängerten cADP-CT konnte in dieser Arbeit bestätigt werden, wobei nur für die P2Y-Messzelle signifikante, moderate Korrelationen imponierten; für die cADP-Messzelle wurde die Zunahme des Blutverlustes nicht signifikant. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit ein lineares Regressionsmodell entworfen,

anhand dessen die zu erwartende Zunahme des Blutverlustes in Abhängigkeit von der P2Y-CT abgeschätzt werden kann.

#### 5.4. Generalisierbarkeit

Zur Überprüfung der Repräsentativität der Studienpopulation wurde der Deutsche Herzbericht 2019 herangezogen (s. **Tabelle 35**).

2019 waren bundesweit 79% aller Bypass-Patienten männlich, sodass die Geschlechtsverteilung in dieser Arbeit mit 76,7% männlichen Bypass-Patienten als repräsentativ anzusehen ist. Auch die Altersverteilung der Bypass-Patienten in dieser Arbeit entspricht annähernd der Altersverteilung im Bundesdurchschnitt.

In dieser Studie gab es 25,1% Notfall-Bypässe, wohingegen im Bundesdurchschnitt nur 10,8% der Bypässe notfallmäßig (per definitionem innerhalb von 12 Stunden) durchgeführt wurden. [4]

**Tabelle 35 Bypass - Altersverteilung Repräsentativität**

Alter in Jahren	Studienpopulation	Bundesdurchschnitt Deutscher Herzbericht 2019
< 50	1,9	3,5
50-59	16,4	17,9
60-69	31,4	33,9
70-79	37,7	35,0
≥ 80	12,6	9,8

Während in anderen Studien zur Messung der präoperativen Thrombozytenfunktion die Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb von 5-7 Tagen präoperativ meist ein Ausschlusskriterium war, wurden diese Patienten in der vorliegenden Studie explizit eingeschlossen. Aufgrund fehlender bundesweiter Daten zur präoperativen Einnahme von P2Y-Inhibitoren ohne Einhaltung der empfohlenen Einnahmepause, kann nicht bestätigt werden, ob der Einschluss dieser Patienten in dieser Studie die Generalisierbarkeit tatsächlich verbessert. In einer aktuellen, großen multizentrischen deutschen Studie von Thielmann et al. wurde jedoch beobachtet, dass der Anteil an Bypass-Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine PCI erhalten hatten bei 36,2% lag und dass diese Patienten auch signifikant häufiger einen P2Y-Inhibitor einnahmen, als Patienten welche noch nie eine PCI erhalten hatten (55% vs. 47,4%  $p < 0,001$ ). [109] Es könnte also die Hypothese aufgestellt werden, dass ein relevanter Anteil der in Deutschland operierten Bypass-Patienten tatsächlich aufgrund einer früheren PCI mit Stentimplantation präoperativ einen P2Y-Inhibitor eingenommen hat, wobei genauere Daten hierzu nicht verfügbar sind.

Für die Subgruppen mit Herzklappeneingriffen, kombinierten Eingriffen und Hämatokrit  $< 0,3$  bzw. Thrombozyten  $< 100/\text{nl}$  besteht aufgrund der geringen Fallzahlen keine Generalisierbarkeit.

### 5.5. Schlussfolgerungen, Anregungen für weiterführende Arbeiten

Es wurden mehrere Modelle zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Blutverlust und einem voraussichtlichen Verbrauch von mehr als 1 TK entwickelt. Im klinischen Alltag erscheint die Verwendung von Regressionsgleichungen zur Berechnung des erwarteten Transfusionsproduktverbrauches keine praktikable Lösung zu sein. Hier bietet sich aufgrund der einfacheren Handhabung eher die Verwendung des Cut-off-Wertes (P2Y-CT > 293,5s, s. **Tabelle 15**) aus den ROC-Kurven an, um Patienten mit einem voraussichtlichen Bedarf von  $\geq 1$  TK bereits präoperativ zu identifizieren.

Allgemein sollte eine verlängerte PFA-CT Anlass geben, mögliche Optionen zur Optimierung der Gerinnungssituation des Patienten zu evaluieren und aufgrund des zu erwartenden postoperativ erhöhten Blutverlustes über die Thoraxdrainagen ggf. zusätzliche Maßnahmen zur Reduktion des postoperativen Blutverlustes zu ergreifen.

Mithilfe weiterer Interventionsstudien könnte überprüft werden, ob durch die präoperative Optimierung der Thrombozytenfunktion bei Patienten mit verlängerter P2Y-CT eine Verringerung des postoperativen Blutverlustes erzielt werden kann und ob in Folge dessen die Prävalenz chirurgischer Revisionen aufgrund intrathorakaler Blutungen sinkt. Interessant wäre auch, ob bspw. durch die präoperative Gabe von TK oder Minirin die Thrombozytenfunktion derartig verbessern kann, dass der weitere Transfusionsproduktverbrauch reduziert werden kann. In einer derartigen Studie könnten wiederholte PFA-Messungen vor und nach einer TK- oder Minirin-Gabe sinnvoll sein.

Aufgrund des bestehenden Mangels an Transfusionsprodukten sind Strategien zur Einsparung von Transfusionsprodukten von besonderem Interesse.

Aktuell wird auch an der Entwicklung spezifischer Antikörper gegen P2Y-Inhibitoren gearbeitet. Mit Bentracimab wurde 2021 bereits ein wirksamer Antikörper gegen Ticagrelor entwickelt, welcher in klinischen Studien innerhalb von 4 Stunden eine suffiziente Thrombozytenfunktion wiederherstellte. Unerwünschte Ereignisse waren vor allem thrombotischer Genese, u.a. Myokardinfarkte mit Graft-Verschluss, ischämische zerebrale Ereignisse und arterielle Thromboembolien der unteren Extremitäten. Die Zulassung ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch ausstehend. [110] *Point-of-Care* Thrombozytenfunktionstests wie der PFA-200 könnten in Zukunft genutzt werden, um Patienten mit einem perioperativen Blutungsrisiko zu identifizieren und eine Antagonisierung mit Antikörpern wie Bentracimab zu initiieren. Durch die sorgfältige Auswahl der Patienten, die von einer solchen Antikörpertherapie wahrscheinlich profitieren würden, könnten überflüssige Antikörpertherapien und die damit verbundenen insbesondere thrombotischen Nebenwirkungen für den Patienten und Kosten für das Gesundheitssystem vermieden werden.

Auch für die Kontrolle der Wirksamkeit der Antikörpertherapie und damit die Freigabe zur Operation könnte der PFA-200 zukünftig eingesetzt werden. Hierzu sollten weitere prospektive Studien durchgeführt werden.

Es existieren bereits Publikationen, die eine Verkürzung der präoperativen Einnahmepause von P2Y-Inhibitoren anhand der Thrombozytenfunktion empfehlen, anstatt die pauschal empfohlenen 5-7 Tage abzuwarten [40, 77]. Auch hier könnte der PFA-200 zum Einsatz kommen und bei einem geringen Blutungsrisiko trotz P2Y-Inhibitor Einnahme die Wartezeit bis zur OP zu verkürzen.

## 6. Zusammenfassung

Blutungen gehören zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen und sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Eine häufige Ursache für Blutungen sind Störungen der primären Hämostase, insbesondere im Rahmen einer Therapie mit den P2Y-Inhibitoren Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor, sodass die europäischen Leitlinien für diese Patienten bereits eine schwache Empfehlung für die Durchführung einer präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik enthalten. Zur Messung der Thrombozytenfunktion existieren viele verschiedene Testsysteme. In dieser Arbeit wurde das *point-of-care* System PFA-200 verwendet, dessen Ergebnisse in wenigen Minuten zur Verfügung stehen. Es existieren 3 verschiedene Messzellen, in denen mittels ADP, Epinephrin oder über einen Agonismus am P2Y-Rezeptor eine Thrombozytenaktivierung initiiert wird. Die Zeit bis zum Verschluss der Kapillare im Testsystem durch den Plättchenthrombus (CT) wird gemessen und als Maß für die Thrombozytenfunktion interpretiert.

In einigen Studien konnten bereits Zusammenhänge zwischen einer reduzierten Thrombozytenfunktion im PFA-200 und einem erhöhten Transfusionsbedarf sowie erhöhten Blutverlusten nach Bypass-Operationen beobachtet werden, wobei in keiner Studie alle drei Messzellen des PFA-200 verwendet wurden und Patienten mit Einnahme von P2Y-Inhibitoren meist ausgeschlossen wurden. In dieser Studie wurden alle 3 Messzellen des PFA-200 verwendet und Patienten mit Notfall-Operationen und/oder Einnahme von P2Y-Inhibitoren innerhalb der letzten 5 Tage präoperativ eingeschlossen werden. Des Weiteren sollten Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um Zusammenhänge zwischen den PFA-Ergebnissen und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Eingriffen an den Herzklappen oder kombinierten Eingriffen an Koronargefäßen und Herzklappen zu untersuchen. Zuletzt sollte überprüft werden, ob der PFA-Test auch bei Patienten Zusammenhänge mit Blutungskomplikationen aufweist, bei denen der Test aufgrund eines niedrigen Hämatokrits und einer Thrombozytopenie laut Herstellerangaben nicht zugelassen ist.

Hierzu wurden retrospektiv alle Patienten untersucht, die zwischen 2016 und 2019 eine Bypass- und/oder Herzklappenoperation am Universitätsklinikum Halle (Saale) erhalten haben und bei denen präoperativ ein PFA-Test durchgeführt wurde, wobei die Analysen zunächst primär an den 159 Bypass-Patienten durchgeführt wurden. Mittels Welch T-Test, Mann-Whitney-U Test, Chi-Quadrat Test und Korrelationsanalysen nach Pearson wurden Zusammenhänge zwischen einer gestörten Thrombozytenfunktion und dem Transfusionsproduktverbrauch, postoperativen Blutverlust und dem Schweregrad der Blutung, sowie dem Auftreten postoperativer Komplikationen wie Revisionseingriffen, Nierenversagen, Blutungen verschiedener Organsysteme, verlängerter Krankenhausaufenthalt oder intrahospitaler Tod untersucht.

Es zeigte sich, dass insbesondere bei einer Verlängerung der P2Y-CT der Verbrauch von EK, TK, Minirin und Fibrinogen signifikant erhöht ist. Es wurde ein Regressionsmodell erstellt, anhand dessen der Anstieg des intraoperativen Transfusionsbedarf in Abhängigkeit von der P2Y-CT berechnet werden kann. So wird z.B. ein Anstieg des voraussichtlichen intraoperativen Verbrauchs von TK um 1,1% pro Sekunde Verlängerung in der P2Y-Messzelle erwartet. Das entspräche einem erwarteten Verbrauch von 0,88 TK intraoperativ bei einer PFA-CT von 300s, im Gegensatz zu einem erwarteten Verbrauch von 0,02 TK bei einer PFA-CT von 50s in allen 3 Messzellen. Für den postoperativen TK-Verbrauch und den Verbrauch von EK und Minirin wurden ähnliche Modelle gefunden.

Mithilfe von *Receiver operating characteristics* (ROC) und ihrer *Area under the curve* (AUC) wurde überprüft, wie gut die P2Y-CT geeignet ist, den Verbrauch von  $\geq 1$  TK 1.) intraoperativ bzw. 2.) innerhalb 72h postoperativ (Gesamtverbrauch) vorherzusagen. Hierbei zeigte sich eine AUC von 0,853 für den intraoperativen Verbrauch, was einem relativ guten Modell entspricht. Anschließend wurde mittels Youden-Index ein *cut-off*-Wert von 293,5s in der P2Y-Messzelle identifiziert, bei welchem Patienten die  $\geq 1$  TK intraoperativ benötigen mit einer Sensitivität von 87,5% erkannt werden.

Auch für den Blutverlust wurde ein Regressionsmodell gefunden, anhand dessen das zu erwartende Blutvolumen zu verschiedenen Zeitpunkten postoperativ in Abhängigkeit von der präoperativen P2Y-CT berechnet werden kann. So erhöht sich z.B. der erwartete Blutverlust zum Zeitpunkt 4 Stunden postoperativ um 0,5ml pro Sekunde Verlängerung in der P2Y-Messzelle, was bei einer P2Y-CT von 200s einem erwarteten Blutvolumen von 312 ml entspräche, im Vergleich zu einem erwarteten Blutverlust von 183ml bei einer normalen P2Y-CT von 60s.

Eine verlängerte cADP-CT ist ebenfalls mit einem erhöhten Verbrauch von EK, TK und Minirin sowie einem erhöhten Blutverlust assoziiert, jedoch sind diese Korrelationen weniger stark ausgeprägt als bei der P2Y-CT. Die cEPI-Messzelle ist eher nicht signifikant mit dem Auftreten der meisten hier untersuchten Blutungskomplikationen assoziiert.

Für Patienten mit Eingriffen an den Herzklappen und kombinierten Eingriffen können aufgrund der sehr niedrigen Fallzahl keine eindeutigen Aussagen getroffen werden und es sind weitere Studien hierzu nötig.

Bei Bypass-Patienten mit niedrigem Hämatokrit oder Thrombozytopenie gibt es Hinweise auf ähnliche Zusammenhänge zwischen einer verlängerten P2Y-CT und dem Blutverlust bzw. TK-Verbrauch wie bei den Bypass-Patienten mit einem Hämatokrit  $> 0,3$  und einer Thrombozytenzahl  $> 100/\text{nl}$ . Jedoch sind auch hier aufgrund der geringen Fallzahl weitere Studien nötig, um genauere Aussagen treffen zu können.

Zusammengefasst scheinen der PFA-200 und insbesondere die P2Y-Messzelle geeignet zu sein, den Verbrauch von EK und TK sowie einen erhöhten Blutverlust während und nach einer Bypass-Operation vorauszusagen.

Nicht zuletzt vor dem Hintergrund der aktuellen Entwicklung von Antikörpern zur Antagonisierung einer medikamentösen P2Y-Inhibition stellt der P2Y-Test ein hilfreiches Werkzeug dar, um Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu identifizieren. Es sollten weitere prospektive Studien zu der Frage durchgeführt werden, inwieweit der P2Y-Test genutzt werden kann um das perioperative Transfusionsmanagement zu optimieren und ggf. den OP-Zeitpunkt festzulegen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Colson PH, Gaudard P, Fellahi J-L et al. (2016) Active Bleeding after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Multicenter Study. PLoS ONE 11:e0162396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162396>
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Version 1
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
4. (2021) Deutscher Herzbericht 2020
5. Biancari F, Airaksinen KEJ, Lip GYH (2012) Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 143:665-675.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.069>
6. Zheng SL, Roddick AJ (2019) Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 321:277–287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>
7. Biancari F, Airaksinen KEJ, Lip GYH (2012) Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 143:665-675.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.01.069>
8. Boer C, Meesters MI, Milojevic M et al. (2018) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 32:88–120. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>
9. Panicia R, Priora R, Alessandrello Liotta A et al. (2015) Platelet function tests: a comparative review. Vasc Health Risk Manag 11:133–148. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S44469>
10. (2020) Rodak's Hematology (Sixth Edition): Clinical Principles and Applications. Elsevier
11. Gadner H (2005) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (German Edition). Springer, Dordrecht
12. Michelson AD (2010) Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. Nature Reviews Drug Discovery 9:154–169. <https://doi.org/10.1038/nrd2957>
13. Jelkmann W (2010) Blut. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (eds) Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie, 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Springer, Heidelberg, pp 477–502
14. Freek WA, Berg JM, Storey R.F. et al. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). Journal of the American College of Cardiology 2019:699–711
15. Schrör K (1997) Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. Semin Thromb Hemost 23:349–356. <https://doi.org/10.1055/s-2007-996108>
16. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T et al. (2013) Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. Health technology assessment (Winchester, England) 17:1–253. <https://doi.org/10.3310/hta17430>
17. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissl GD et al. (2005) Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. Journal of Internal Medicine 257:399–414. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01477.x>

18. Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA et al. (2018) A Meta-analysis of the Impact of Aspirin, Clopidogrel, and Dual Antiplatelet Therapy on Bleeding Complications in Noncardiac Surgery. *Annals of surgery* 267:1–10. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002279>
19. Hastings S, Myles P, McIlroy D (2015) Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 115:376–385. <https://doi.org/10.1093/bja/aev164>
20. Aboul-Hassan SS, et al. (2022) The use of preoperative aspirin in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis - PubMed
21. Rodak's Hematology (Sixth Edition): Clinical Principles and Applications. Elsevier
22. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI et al. (2017) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. <https://academic.oup.com/ejcts/article/53/1/79/4316171>. Accessed 02 Jun 2019
23. Hansson EC, Jidéus L, Åberg B et al. (2016) Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 37:189–197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv381>
24. Voetsch A, Pregartner G, Berghold A et al. (2021) How Do Type of Preoperative P2Y12 Receptor Inhibitor and Withdrawal Time Affect Bleeding? *Ann Thorac Surg* 111:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.126>
25. Petricevic M, Jeppsson A, Kolh P (2019) Optimal timing to discontinue ticagrelor before cardiac surgery: do we need additional evidence? *Eur J Cardiothorac Surg* 55:720–721. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy420>
26. Schoerghuber M, Pregartner G, Berghold A et al. (2022) How do type of preoperative P2Y12 receptor inhibitor and withdrawal time affect bleeding? Protocol of a systematic review and individual patient data meta-analysis. *BMJ Open* 12:e060404. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060404>
27. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI et al. (2018) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 53:79–111. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx325>
28. Forestier F, Coiffic A, Mouton C et al. (2002) Platelet function point-of-care tests in post-bypass cardiac surgery: are they relevant? <https://academic.oup.com/bja/article/89/5/715/250106>. Accessed 01 Jun 2019
29. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP et al. (2012) Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 5:261–269. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208>
30. Wademan BH, Galvin SD (2014) Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 18:360–370. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt491>
31. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ (2016) Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 117:iii18–iii30. <https://doi.org/10.1093/bja/aew358>
32. O'Connor SA, et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo platelet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study - PubMed. *Circ Cardiovasc Interv* 2015
33. Zafar MU, Smith DA, Baber U et al. (2017) Impact of Timing on the Functional Recovery Achieved With Platelet Supplementation After Treatment With Ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv* 10. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005120>
34. Bonhomme F, Bonvini R, Reny J-L et al. (2015) Impact of non-inhibited platelet supplementation on platelet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an

- acute coronary syndrome: An ex vivo study. *Platelets* 26:324–330.  
<https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1035247>
35. Mazzeffi MA, Lee K, Taylor B et al. (2017) Perioperative management and monitoring of antiplatelet agents: a focused review on aspirin and P2Y<sub>12</sub> inhibitors. *Korean J Anesthesiol* 70:379–389. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.4.379>
  36. Kathman SJ, Wheeler JJ, Bhatt DL et al. (2022) Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of PB2452, a monoclonal antibody fragment being developed as a ticagrelor reversal agent, in healthy volunteers. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology* 11:68–81. <https://doi.org/10.1002/psp4.12734>
  37. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S et al. (2013) Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 96:478–485. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.03.015>
  38. Elassal AA, Al-Ebrahim KE, Debis RS et al. (2021) Re-exploration for bleeding after cardiac surgery: reevaluation of urgency and factors promoting low rate. *J Cardiothorac Surg*. <https://doi.org/2021>
  39. Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG et al. (2010) Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial
  40. Mahla E, Tantry US, Prüller F et al. (2018) Is There a Role for Preoperative Platelet Function Testing in Patients Undergoing Cardiac Surgery During Antiplatelet Therapy? [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035160?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035160?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org). Accessed 02 Jun 2019
  41. Nilsson IM, Magnusson S, Borchgrevink C (1963) The Duke and Ivy Methods for Determination of the Bleeding Time. *Thrombosis and Hemostasis* 10:223–234. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1654776>
  42. Ivy AC, Nelson D, Bucher G (1941) The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*:1812–1822
  43. Mielke CH, Kaneshiro MM, Maher IA et al. (1969) The Standardized Normal Ivy Bleeding Time and Its Prolongation by Aspirin. *Blood* 34:204–215. <https://doi.org/10.1182/blood.V34.2.204.204>
  44. (2020) Rodak's Hematology (Sixth Edition): Clinical Principles and Applications. Elsevier
  45. Streif W, Knöfler R, et al. (2018) Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen - Thrombozytopathien: Diagnose AWMF-Register Nr. 086-003, Klasse: S2K ICD10-Code Thrombozytopathie D69.1 Update 2018
  46. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P et al. (2013) Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11:1183–1189. <https://doi.org/10.1111/jth.12231>
  47. Streif W, Knöfler R (2018) Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen - Thrombozytopathien Leitlinie-Thrombozytopathien; Version 2.1: AWMF-Register Nr. 086-003, update 2/2018
  48. Kühnel R-U, Mueller T, Spalding G et al. (2013) On-Site-Thrombozytenaggregationstest im herzchirurgischen Bereich unter Einsatz von VerifyNow®. *Kardiotechnik*:98–101
  49. Farzi, S. I. et al (2013) Präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00740-013-0074-y>. Accessed 31 May 2019
  50. Görlinger K, Jambor C, Dirkmann D et al. (2008) Messung der Thrombozytenfunktion mit Point-of-Care-Methoden (Platelet function analysis with point-of-care methods). *Herz* 33:297–305. <https://doi.org/10.1007/s00059-008-3130-4>
  51. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA Rotational Thromboelastometry (ROTEM®)

52. Dietrich G, Weber D, Kretschmer V (1993) The In Vitro Bleeding Test: Standardization of the methodical procedure. *LaboratoriumsMedizin / Journal of Laboratory Medicine* 17:317–323. <https://doi.org/10.1515/labm.1993.17.7-8.317>
53. Sourav K. Kundu, Eric J. Heilmann, Reynaldo Sio et al. (1995) Description of an In Vitro Platelet Function Analyzer-PFA-100™. *Seminars in thrombosis and hemostasis*
54. Harrison P, Robinson M, Liesner R et al. (2002) The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. - PubMed - NCBI. *Clinical & Laboratory Haematology*:225–232
55. Mansouritorghabeh H, de Laat, Basb,c, Roest, Markb,c (2020) Current methods of measuring platelet activity: pros and cons. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*:426–433
56. Tsantes A, Ikonomidis I, Papadakis I et al. (2012) Evaluation of the role of the new INNOVANCE PFA P2Y test cartridge in detection of clopidogrel resistance. *Platelets* 23:481–489. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.689037>
57. Linnemann B, Schwonberg J, Rechner AR et al. (2010) Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100 system using the new test cartridge INNOVANCE PFA P2Y. *Ann Hematol* 89:597–605. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0881-9>
58. Edwards A, Jakubowski JA, Rechner AR et al. (2012) Evaluation of the INNOVANCE PFA P2Y test cartridge: Sensitivity to P2Y12 blockade and influence of anticoagulant. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2011.601361?scroll=top&needAccess=true>. Accessed 01 Jun 2019
59. Favalaro EJ, Bonar R (2018) An update on quality control for the PFA-100/PFA-200. *Platelets*:622–627
60. Favalaro EJ (2020) Utility of the platelet function analyser (PFA-100/200) for exclusion or detection of von Willebrand disease: A study 22 years in the making. *Thromb Res*
61. Favalaro EJ, Bonar R (2014) External quality assessment/proficiency testing and internal quality control for the PFA-100 and PFA-200: an update. *Semin Thromb Hemost* 40:239–253. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365844>
62. Siemens Healthcare GmbH (2021) INNOVANCE PFA-200 System. <https://www.siemens-healthineers.com/de/hemostasis/systems/innovance-pfa-200>. Accessed 15 Feb 2021
63. Eugster M, Reinhart WH (2005) The influence of the haematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thrombosis and haemostasis* 94:1213–1218. <https://doi.org/10.1160/TH05-06-0424>
64. Favalaro EJ (2006) The utility of the PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: A Concise Review. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 32:537–545. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947869>
65. Bogdanic D, Karanovic N, Mratinovic-Mikulandra J et al. (2017) The Role of Platelet Function Analyzer Testing in Cardiac Surgery Transfusion Management. *Transfus Med Hemother* 44:106–113. <https://doi.org/10.1159/000452863>
66. Bogdanić D, Bogdanić N, Karanović N (2020) Evaluation of platelet count and platelet function analyzer - 100 testing for prediction of platelet transfusion following coronary bypass surgery. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 80:296–302. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1731847>
67. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A et al. (2009) Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry - RAHE-MEYER - 2009 -. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-6576.2008.01845.x>. Accessed 01 Jun 2019
68. Björklund E, Hansson EC, Romlin BS et al. (2018) Postoperative platelet function is associated with severe bleeding in ticagrelor-treated patients. <https://academic.oup.com/icvts/article/28/5/709/5258068>. Accessed 02 Jun 2019
69. Vlot EA, Willemsen LM, Eric P.A. Van Dongen et al. (2018) Perioperative point of care platelet function testing and postoperative blood loss in high-risk cardiac surgery patients.

- <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537104.2018.1542123?journalCode=iplt20>. Accessed 02 Jun 2019
70. Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J et al. (2016) Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 117:309–315.  
<https://doi.org/10.1093/bja/aew189>
  71. Plicner D, Mazur P, Hymczak H et al. (2015) Preoperative platelet aggregation predicts perioperative blood loss and rethoracotomy for bleeding in patients receiving dual antiplatelet treatment prior to coronary surgery. *Thrombosis research* 136:519–525.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.037>
  72. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G et al. Multiple Electrode Whole-Blood Aggregometry and Bleeding in Cardiac Surgery Patients Receiving Thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011:123–129
  73. Poston R, Gu J, Manchino J et al. (2005) Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting ☆.  
<https://academic.oup.com/ejcts/article/27/4/584/373107>. Accessed 01 Jun 2019
  74. Chatterton Sea (2019) Platelet Activity Measured by VerifyNow® Aspirin Sensitivity Test Identifies Coronary Artery Bypass Surgery Patients at Increased Risk for Postoper... - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31060910>. Accessed 02 Jun 2019
  75. Kühnel R-U, Mueller T, Spalding G et al. On-Site Thrombozytenaggregationstest im herzchirurgischen Bereich unter Einsatz von VerifyNow. *KARDIOTECHNIK* 072013:98–101
  76. Ranucci M, Pistuddi V, Di Dedda U et al. (2018) Platelet function after cardiac surgery and its association with severe postoperative bleeding: the PLATFORM study.  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09537104.2018.1535706?journalCode=iplt20>. Accessed 02 Jun 2019
  77. Mahla E, Pruessler F, Farzi S et al. (2016) Does Platelet Reactivity Predict Bleeding in Patients Needing Urgent Coronary Artery Bypass Grafting During Dual Antiplatelet Therapy? *Ann Thorac Surg* 102:2010–2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.003>
  78. Adlerberth AM, Rosengren A, Wilhelmsen L (1998) Diabetes and long-term risk of mortality from coronary and other causes in middle-aged Swedish men. A general population study. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571339/>. Accessed 27 Dec 2021
  79. Stamler J, Stamler R, Neaton JD et al. (1999) Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women - PubMed.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10591383/>. Accessed 27 Dec 2021
  80. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB et al. (1993) Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8324780/>. Accessed 27 Dec 2021
  81. Centers for Disease Control and Prevention (1990) The Surgeon General's 1990 Report on the Health Benefits of Smoking Cessation Executive Summary - INTRODUCTION, OVERVIEW, AND CONCLUSIONS.  
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001801.htm>. Accessed 27 Dec 2021
  82. Ambrose JA, Barua RS (2004) The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. <https://read.qxmd.com/read/15145091/the-pathophysiology-of-cigarette-smoking-and-cardiovascular-disease-an-update>. Accessed 27 Dec 2021

83. Brochu M, Poehlman ET, Ades PA (2000) Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil* 20:96–108. <https://doi.org/10.1097/00008483-200003000-00003>
84. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP et al. (2020) Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies. *Curr Cardiol Rep* 22:25. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1273-y>
85. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes care* 16:434–444. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.2.434>
86. Church TS, Thompson AM, Katzmarzyk PT et al. (2009) Metabolic syndrome and diabetes, alone and in combination, as predictors of cardiovascular disease mortality among men - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19366967/>. Accessed 27 Dec 2021
87. Sin DD, Man SFP (2005) Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15759045/>. Accessed 27 Dec 2021
88. Royse A, Pamment W, Pawanis Z et al. (2020) Patency of conduits in patients who received internal mammary artery, radial artery and saphenous vein grafts. *BMC cardiovascular disorders* 20:148. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01433-0>
89. Deb S, Cohen EA, Singh SK et al. (2012) Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *Journal of the American College of Cardiology* 60:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.037>
90. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. (2017) 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38:2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
91. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR (2020) Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology clinics* 38:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.09.010>
92. Lung B, Vahanian A (2014) Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Canadian Journal of Cardiology* 30:962–970. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.022>
93. Chu VH (2018) Endocarditis. *JAMA* 320:102. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7524>
94. Shams Hakimi C, Singh S, Hesse C et al. (2018) Effects of fibrinogen and platelet transfusion on coagulation and platelet function in bleeding cardiac surgery patients - Shams Hakimi - 2019 - *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* - Wiley Online Library. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aas.13295>. Accessed 02 Jun 2019
95. Zadeh FJ, Mohammadtaghizadeh M, Bahadori H et al. (2020) The role of exogenous Fibrinogen in cardiac surgery: stop bleeding or induce cardiovascular disease. *Mol Biol Rep*:8189–8198. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05880-y>
96. Steinlechner B, Zeidler P, Base E et al. (2011) Patients with severe aortic valve stenosis and impaired platelet function benefit from preoperative desmopressin infusion. *Ann Thorac Surg* 91:1420–1426. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.01.052>
97. Dyke C, Aronson S, Dietrich W et al. (2014) Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 147:1458–1463.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>
98. Biancari F, Ruggieri VG, Perrotti A et al. (2015) European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG registry): Study Protocol for a Prospective Clinical Registry and Proposal of Classification of Postoperative Complications. *J Cardiothorac Surg* 10:90. <https://doi.org/10.1186/s13019-015-0292-z>
99. Mariscalco G, Gherli R, Ahmed AB et al. (2016) Validation of the European Multicenter Study on Coronary Artery Bypass Grafting (E-CABG) Bleeding Severity Definition. *Ann Thorac Surg* 101:1782–1788. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.028>

100. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P et al. (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2:19.  
<https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
101. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 40:87–165.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
102. Veikutiene A, Sirvinskas E, Grybauskas P et al. Influence of aspirin or heparin on platelet function and postoperative blood loss after coronary artery bypass surgery - PubMed. *Perfusion* 2006
103. Jack CJ, et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies - PubMed. *Eur Heart J* 2008
104. Elbadawi A, et al Aspirin Use Prior to Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: a Systematic Review - PubMed. *Curr Cardiol Rep* 2017
105. Aboul-Hassan SS, et al. What is the impact of preoperative aspirin administration on patients undergoing coronary artery bypass grafting? - PubMed. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017
106. Pappalardo F, et al. Perioperative evaluation of primary hemostasis in patients undergoing mitral valve repair - PubMed. *HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia* 2010
107. Blackshear JL, et al. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation - PubMed. *Thromb Haemost* 2014
108. Vincentelli A, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis - PubMed. *N Eng J Med* 2003
109. Thielmann M, Wendt D, Slottosch I et al. Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients With Acute Coronary Syndromes After Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Current Report From the North-Rhine Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. *JAMA* 2021
110. Bhatt DL, Pollack CV, Mazer CD et al. (2022) Bentracimab for Ticagrelor Reversal in Patients Undergoing Urgent Surgery. *NEJM Evidence* 1.  
<https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100047>

## 8. Thesen

1. Die Einnahme von P2Y-Inhibitoren geht mit einer signifikanten Erhöhung der P2Y- und cADP-CT einher. Die Einnahme von ASS führt zu einer Erhöhung der cEPI-CT. Die Verlängerung der P2Y- und cADP-CT ist mit dem Auftreten verschiedener Blutungskomplikationen assoziiert.
2. Bypass-Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT haben einen signifikant erhöhten Verbrauch von EK, TK, Fibrinogen und Minirin im Vergleich zu Patienten mit einer normalen P2Y-CT.
3. Bypass-Patienten mit einer verlängerten P2Y-CT haben einen signifikant erhöhten Blutverlust über die Thoraxdrainagen innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ.
4. Bypass-Patienten mit einer verlängerten cADP-CT hatten einen signifikant erhöhten Verbrauch von EK, TK und Minirin im Vergleich zu Patienten mit einer normalen cADP-CT.
5. Pro Sekunde Verlängerung der P2Y-CT steigen die Odds für das Auftreten einer schweren Blutung nach einer Bypass-Operation um 0,7%.
6. Mithilfe der entwickelten Regressionsmodelle können der zu erwartende Bedarf an TK-Transfusionen und der voraussichtliche postoperative Blutverlust in Abhängigkeit von der PFA-CT abgeschätzt werden.
7. Für die P2Y-Messzelle wurde ein *Cut-off* Wert identifiziert, bei dem 87,5% der Patienten, welche 1 TK intraoperativ benötigen und 77,9% der Patienten, welche kein TK benötigen richtig identifiziert werden können (*Cut-off* P2Y-CT = 293,5s).
8. Bei Bypass-Patienten mit einem Hämatokrit  $\leq 0,3$  und/oder Thrombozyten  $\leq 100/\text{nl}$  bestehen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer verlängerten PFA-CT und einem erhöhten Verbrauch von Transfusionsprodukten und einem erhöhten Blutverlust.
9. Bei Patienten mit Klappeneingriffen und kombinierten Eingriffen bestehen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer verlängerten cADP-CT und einem erhöhten Verbrauch von Transfusionsprodukten und einem erhöhten Blutverlust.

**Anhang**  
**Tabellen Hauptgruppe Bypass**

**Tabelle A 1 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach cADP-CT**

	cADP	Häufigkeit	(%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht	Normal	85	77,3	0,595
Männlich	Verlängert	27	73,0	
Nikotin	Normal	53	48,1	0,389
	Verlängert	21	56,7	
COPD	Normal	19	17,3	0,507
	Verlängert	8	22,2	
Diabetes mellitus	Normal	46	41,8	0,891
	Verlängert	15	40,5	
Dyslipidämie	Normal	47	42,7	0,231
	Verlängert	20	54,1	
Arterielle Hypertonie	Normal	108	98,2	0,742
	Verlängert	36	97,3	
Lebererkrankung	Normal	4	3,6	0,240
	Verlängert	0	0	
Chronische Niereninsuffizienz	Normal	18	16,4	0,263
	Verlängert	6	16,2	
P2Y-Inhibitor Einnahme ≤ 5 Tage präoperativ	Normal	29	26,6	0,004
	Verlängert	19	52,8	

**Tabelle A 2 Bypass - Chi-Quadrat Test - Vorerkrankungen nach cEPI-CT**

	cEPI	Häufigkeit	(%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht Männlich	Normal	36	78,3	0,691
	Verlängert	76	75,2	
Nikotin	Normal	20	43,5	0,530
	Verlängert	54	53,5	
COPD	Normal	9	19,6	0,936
	Verlängert	19	19,0	
Diabetes mellitus	Normal	20	43,5	0,829
	Verlängert	42	41,6	
Dyslipidämie	Normal	19	41,3	0,483
	Verlängert	48	47,5	
Arterielle Hypertonie	Normal	46	100	0,238
	Verlängert	98	97	
Lebererkrankung	Normal	0	0	0,171
	Verlängert	4	4	
Chronische Niereninsuffizienz	Normal	7	15,2	0,756
	Verlängert	17	16,9	
P2Y-Inhibitor Einnahme ≤ 5 Tage präoperativ	Normal	15	32,6	0,931
	Verlängert	33	33,3	

**Tabelle A 3 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-Verschlusszeit**

	cADP	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit					
			T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenz-intervall d Differenz	
							Untere	Obere
Drainagevolumen erste Stunde	V	79,32 ± 72,86	0,55	82,23	0,584	8,32	-21,80	38,45
	N	71,00 ± 97,16						
Drainagevolumen erste 2 Stunden	V	176,49 ± 129,46	1,10	68,26	0,275	27,90	-22,63	78,43
	N	148,59 ± 143,93						
Drainagevolumen erste 4 Stunden	V	269,32 ± 176,38	0,89	67,54	0,375	30,73	-37,90	99,37
	N	238,59 ± 193,94						
Drainagevolumen erste 6 Stunden	V	340,08 ± 211,19	0,68	67,10	0,502	27,76	-54,26	109,79
	N	312,32 ± 230,60						
Drainagevolumen 1. postop. Tag	V	567,92 ± 374,85	1,14	54,80	0,259	78,43	-59,44	216,30
	N	489,49 ± 320,63						
Drainagevolumen 2. postop. Tag	V	1068,14 ± 626,62	1,61	49,63	0,115	179,80	-45,05	404,65
	N	888,34 ± 458,99						
Drainagevolumen 3. postop. Tag	V	1403,81 ± 816,52	1,64	49,32	0,107	238,79	-53,76	531,34
	N	1165,02 ± 591,54						
Drainagevolumen gesamt 72h	V	1584,62 ± 923,18	1,40	54,99	0,168	236,69	-103,16	576,55
	N	1347,93 ± 793,51						

V: cADP verlängert >121s, n=37; N: cADP <121s, n=110

**Tabelle A 4 Bypass - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-Verschlusszeit**

	cEPI	Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit						Cohen's d
			T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenz-intervall d Differenz		
							Untere	Obere	
Drainagevolumen erste Stunde	V	58,47 ± 77,174	-2,47	65,20	0,016	-45,01	-81,38	-8,65	
	N	103,48 ± 111,986							
Drainagevolumen erste 2 Stunden	V	134,21 ± 116,077	-2,17	63,76	0,034	-61,23	-117,62	-4,83	
	N	195,43 ± 174,683							
Drainagevolumen erste 4 Stunden	V	225,54 ± 164,085	-1,51	66,39	0,136	-57,06	-132,59	18,47	
	N	282,61 ± 231,478							
Drainagevolumen erste 6 Stunden	V	298,89 ± 207,855	-1,24	73,14	0,220	-53,28	-139,03	32,47	
	N	352,17 ± 255,894							
Drainagevolumen 1. postop. Tag	V	488,41 ± 313,066	-0,83	74,32	0,408	-53,07	-180,17	74,02	
	N	541,48 ± 377,552							
Drainagevolumen 2. postop. Tag	V	908,76 ± 490,754	-0,52	81,74	0,602	-48,04	-230,76	134,68	
	N	956,80 ± 527,591							
Drainagevolumen 3. postop. Tag	V	1175,84 ± 650,154	-0,94	86,61	0,350	-109,11	-340,14	121,91	
	N	1284,96 ± 654,884							
Drainagevolumen gesamt 72h	V	1346,14 ± 829,450	-0,97	90,16	0,335	-139,36	-425,29	146,57	
	N	1485,50 ± 799,715							

V: cEPI verlängert >160s, n=101; N: cEPI <160s, n=46

Tabelle A 5 Bypass - Blutungskomplikationen bei normaler und verlängerter PFA-CT

	Messzelle		Häufigkeit	Mann-Whitney-U Test			
				Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Sign. (2-seitig)
GI Blutung	P2Y	N	1 (1,3%)	2183,000	3953,000	-0,887	0,375
		V	0 (0,0%)				
	cADP	N	2 (1,8%)	2017,000	8122,000	-0,328	0,743
		V	1 (2,7%)				
	cEPI	N	2 (4,3%)	2245,000	7396,000	-1,331	0,183
		V	1 (1,0%)				
Blutung Harnblase	P2Y	N	3 (4,0%)	2161,500	3931,500	-0,775	0,438
		V	1 (1,7%)				
	cADP	N	2 (1,8%)	2017,000	8122,000	-0,328	0,743
		V	1 (2,7%)				
	cEPI	N	0 (0,0%)	2254,000	3335,000	-1,177	0,239
		V	3 (3,0%)				
Hämatothorax	P2Y	N	2 (2,7%)	2159,0	5009,0	-0,730	0,465
		V	3 (5,1%)				
	cADP	N	5 (4,5%)	1942,5	2645,5	-1,315	0,189
		V	0 (0,0%)				
	cEPI	N	1 (2,2%)	2281,5	3362,5	-0,552	0,581
		V	4 (4,0%)				
Hämatoperikard	P2Y	N	0 (0,0%)	2137,5	4987,5	-1,601	0,109
		V	2 (3,4%)				
	cADP	N	1 (0,9%)	1943,5	8048,5	-1,668	0,095
		V	2 (5,4%)				
	cEPI	N	0 (0,0%)	2254,0	3335,0	-1,177	0,239
		V	3 (3,0%)				
Nachblutung Saphenektomie	P2Y	N	2 (2,7%)	2153,5	3923,5	-1,259	0,208
		V	0 (0,0%)				
	cADP	N	2 (1,8%)	2017,0	8122,0	-0,328	0,743
		V	1 (2,7%)				
	cEPI	N	2 (4,3%)	2245,0	7396,0	-1,331	0,183
		V	1 (1,0%)				
Blutung Nasens-Rachen-Raum	P2Y	N	2 (2,7%)	2191,0	3961,0	-0,376	0,707
		V	1 (1,7%)				
	cADP	N	2 (1,8%)	2017,0	8122,0	-0,328	0,743
		V	1 (2,7%)				
	cEPI	N	0 (0,0%)	2254,0	3335,0	-1,177	0,239
		V	3 (3,0%)				
Tod	P2Y	N	3 (4,0%)	2124,0	3894,0	-1,548	0,122
		V	0 (0,0%)				
	cADP	N	3 (2,7%)	2034,5	2737,5	-0,008	0,994
		V	1 (2,7%)				
	cEPI	N	3 (6,5%)	2194,5	7345,5	-1,905	0,057
		V	1 (1,0%)				

P2Y N: normal (n=75), P2Y V: verlängert (n=59)

cADP N: normal (n=110), cADP V: verlängert (n=37)

cEPI normal (n=46), cEPI V: verlängert (n=101)

**Tabelle A 6 Bypass - Postoperative Aufenthaltsdauer bei normaler u. verlängerter PFA-CT**

Messzelle			Mittelwert ± Std.-Abweichung	T-Test für die Mittelwertgleichheit					
				T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall d Differenz	
								Untere	Obere
Postop. ITS Aufenthalt	P2Y	V	3,80 ± 4,126	-1,60	129,951	0,11	-1,40	-3,13	0,327
		N	5,20 ± 5,980						
	cADP	V	5,35 ± 5,514	1,01	58,890	0,32	1,04	-1,02	3,108
		N	4,31 ± 5,186						
cEPI	V	4,31 ± 4,841	-0,74	71,378	0,46	-0,76	-2,81	1,290	
	N	5,07 ± 6,155							
Postop. IMC Aufenthalt	P2Y	V	3,71 ± 5,065	1,77	84,571	0,08	1,30	-0,16	2,755
		N	2,41 ± 2,756						
	cADP	V	2,57 ± 2,744	-0,78	89,857	0,44	-0,46	-1,63	0,710
		N	3,03 ± 3,971						
cEPI	V	2,96 ± 3,755	0,21	90,669	0,84	0,13	-1,15	1,423	
	N	2,83 ± 3,598							
Postop. Gesamtaufenthalt	P2Y	V	12,31 ± 4,973	0,04	92,841	0,97	0,05	-2,20	2,295
		N	12,26 ± 6,346						
	cADP	V	14,45 ± 7,974	1,26	41,175	0,22	1,96	-1,18	5,097
		N	12,49 ± 5,573						
cEPI	V	13,32 ± 6,799	-0,33	57,134	0,74	-0,45	-3,16	2,264	
	N	12,88 ± 6,194							

V: P2Y verlängert >106s, n=59; N: P2Y normal <106s, n=75

V: cADP verlängert >121s, n=37; N: cADP<121s, n=110

V: cEPI verlängert >160s, n=101; N: cEPI<160s, n=46

## Tabellen Subgruppe Klappen

**Tabelle A 7 Klappen - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

PFA-CT		P2Y		cADP		cEPI	
		Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht	N	0 (0)	0,168	3 (100)	0,188	2 (66,7)	0,273
	V	5 (71,4)		6 (60)		6 (60,0)	
Nikotin	N	1 (100)	0,180	1 (33,3)	0,672	1 (50,0)	0,328
	V	2 (28,6)		4 (40)		4 (40,0)	
COPD	N	0 (0)	0,686	0 (0)	0,400	0 (0)	0,488
	V	1 (14,3)		2 (20)		2 (20,0)	
Diabetes mellitus	N	0 (0)	0,285	2 (66,7)	0,612	1 (50,0)	1,000
	V	4 (57,1)		5 (50)		5 (50,0)	
Dyslipidämie	N	0 (0)	0,686	0 (0)	0,569	0 (0)	0,640
	V	1 (14,3)		1 (10)		1 (10,0)	
Arterielle Hypertonie	N	0 (0)	0,168	3 (100)	0,279	3 (100)	0,371
	V	5 (71,4)		7 (70)		7 (70)	
Lebererkrankung	N	1 (100)	0,018	1 (33,3)	0,557	0 (0)	0,787
	V	1 (14,3)		1 (10)		2 (20,0)	
Chronische Niereninsuffizienz	N	0 (0)	0,686	0 (0)	0,279	0 (0)	0,371
	V	1 (14,3)		3 (30)		3 (30,0)	
P2Y-Inhibitor ≤5 Tage präoperativ	N	0 (0)	0,064	1 (33,3)	0,416	1 (50,0)	1,000
	V	6 (85,7)		6 (60)		5 (50,0)	

P2Y N: normal (n=1), V: verlängert (n=7)

cADP N: normal (n=3), V: verlängert (n=10)

cEPI N: normal (n=2), V: verlängert (n=10)

Tabelle A 8 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT

	P2Y [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,118	0,264	
	Verlängert	4,14					
EK IBE [Anzahl]	Normal	6,00	2,000	30,000	-0,659	0,510	
	Verlängert	4,29					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	6,00	2,000	30,000	-0,663	0,508	
	Verlängert	4,29					
FFP intraop. [Anzahl]	Normal	8,00	0,000	28,000	-2,000	0,046	0,707
	Verlängert	4,00					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,125	0,261	
	Verlängert	4,14					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,575	0,115	
	Verlängert	4,00					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	5,50	2,500	30,500	-0,577	0,564	
	Verlängert	4,36					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,575	0,115	
	Verlängert	4,00					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,546	0,122	
	Verlängert	4,00					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,627	0,104	
	Verlängert	4,00					
PPSB IBE [IE]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,750	0,080	
	Verlängert	4,00					
PPSB gesamt [IE]	Normal	8,00	0,000	28,000	-1,537	0,124	
	Verlängert	4,00					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	5,00	3,000	31,000	-0,239	0,811	
	Verlängert	4,43					
TK IBE [Anzahl]	Normal	7,50	0,000	28,000	-1,627	0,104	
	Verlängert	4,07					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	8,00	0,500	28,500	-1,359	0,174	
	Verlängert	4,00					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	4,00	3,000	4,000	-0,378	0,705	
	Verlängert	4,57					
Minirin IBE [µg]	Normal	4,50	3,500	31,500	0,000	1,000	
	Verlängert	4,50					
Minirin gesamt [µg]	Normal	4,00	3,000	4,000	-0,378	0,705	
	Verlängert	4,57					

P2Y normal (n=1); P2Y verlängert (n=7)

Tabelle A 9 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,83	8,500	14,500	-1,133	0,257	0,646
	Verlängert	7,65					
EK IBE [Anzahl]	Normal	2,50	1,500	7,500	-2,330	0,020	
	Verlängert	8,35					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	3,33	4,000	10,000	-1,875	0,061	
	Verlängert	8,10					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	12,000	18,000	-0,806	0,420	
	Verlängert	7,30					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	4,00	6,000	12,000	-1,656	0,098	
	Verlängert	7,90					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	4,00	6,000	12,000	-1,656	0,098	
	Verlängert	7,90					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	6,00	8,000	14,000	-1,476	0,140	
	Verlängert	7,30					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	4,00	6,000	12,000	-1,665	0,096	
	Verlängert	7,90					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	3,67	5,000	11,000	-1,734	0,083	
	Verlängert	8,00					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	4,50	7,500	13,500	-1,308	0,191	
	Verlängert	7,75					
PPSB IBE [IE]	Normal	5,00	9,000	15,000	-1,239	0,215	
	Verlängert	7,60					
PPSB gesamt [IE]	Normal	3,83	5,500	11,500	-1,617	0,106	
	Verlängert	7,95					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,50	7,500	13,500	-1,459	0,145	
	Verlängert	7,75					
TK IBE [Anzahl]	Normal	4,50	7,500	13,500	-1,448	0,148	
	Verlängert	7,75					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	3,00	3,000	9,000	-2,105	0,035	0,584
	Verlängert	8,20					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	8,17	11,500	66,500	-0,944	0,345	
	Verlängert	6,65					
Minirin IBE [µg]	Normal	7,00	15,000	70,000	0,000	1,000	
	Verlängert	7,00					
Minirin gesamt [µg]	Normal	8,17	11,500	66,500	-0,944	0,345	
	Verlängert	6,65					

cADP normal (n=3); cADP verlängert (n=10)

Tabelle A 10 Klappen - Transfusionen bei normaler und verlängerter cEPI-CT

cEPI [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	3,00	3,000	6,000	-1,562	0,118	
	Verlängert	7,20					
EK IBE [Anzahl]	Normal	2,00	1,000	4,000	-1,965	0,049	
	Verlängert	7,40					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	2,00	1,000	4,000	-1,954	0,051	
	Verlängert	7,40					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	5,50	8,000	11,000	-0,661	0,509	
	Verlängert	6,70					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	3,50	4,000	7,000	-1,379	0,168	
	Verlängert	7,10					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	3,50	4,000	7,000	-1,379	0,168	
	Verlängert	7,10					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	2,50	2,000	5,000	-2,098	0,036	0,606
	Verlängert	7,30					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	3,50	4,000	7,000	-1,387	0,165	
	Verlängert	7,10					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	2,50	2,000	5,000	-1,766	0,077	
	Verlängert	7,30					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	6,25	9,500	12,500	-0,112	0,911	
	Verlängert	6,55					
PPSB IBE [IE]	Normal	4,50	6,000	9,000	-1,023	0,307	
	Verlängert	6,90					
PPSB gesamt [IE]	Normal	5,00	7,000	10,000	-0,650	0,516	
	Verlängert	6,80					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,00	5,000	8,000	-1,211	0,226	
	Verlängert	7,00					
TK IBE [Anzahl]	Normal	4,00	5,000	8,000	-1,200	0,230	
	Verlängert	7,00					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	2,50	2,000	5,000	-1,769	0,077	
	Verlängert	7,30					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	6,00	9,000	12,000	-0,447	0,655	
	Verlängert	6,60					
Minirin IBE [µg]	Normal	6,50	10,000	65,000	0,000	1,000	
	Verlängert	6,50					
Minirin gesamt [µg]	Normal	6,00	9,000	12,000	-0,447	0,655	
	Verlängert	6,60					

cEPI normal (n=2); cEPI verlängert (n=10)

**Tabelle A 11 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT**

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Drainagevolumen	Normal	5,00	3,000	31,000	-0,220	0,826
Summe erste Stunde	Verlängert	4,43				
Drainagevolumen	Normal	6,00	2,000	30,000	-0,655	0,513
Summe erste 2 Stunden	Verlängert	4,29				
Drainagevolumen	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
Summe erste 4 Stunden	Verlängert	4,14				
Drainagevolumen	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
Summe erste 6 Stunden	Verlängert	4,14				
Drainagevolumen Summe	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
1. Tag 6 Uhr	Verlängert	4,14				
Drainagevolumen Summe	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
2. Tag 6 Uhr	Verlängert	4,14				
Drainagevolumen	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
Summe 3. Tag 6 Uhr	Verlängert	4,14				
Drainagevolumen gesamt	Normal	7,00	1,000	29,000	-1,091	0,275
	Verlängert	4,14				

P2Y normal (n=1); P2Y verlängert (n=7)

**Tabelle A 12 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-CT**

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Drainagevolumen	Normal	5,67	11,000	17,000	-0,687	0,492
Summe erste Stunde	Verlängert	7,40				
Drainagevolumen	Normal	5,83	11,500	17,500	-0,593	0,553
Summe erste 2 Stunden	Verlängert	7,35				
Drainagevolumen	Normal	5,17	9,500	15,500	-0,932	0,351
Summe erste 4 Stunden	Verlängert	7,55				
Drainagevolumen	Normal	4,33	7,000	13,000	-1,360	0,174
Summe erste 6 Stunden	Verlängert	7,80				
Drainagevolumen	Normal	5,17	9,500	15,500	-0,932	0,351
Summe 1. Tag 6 Uhr	Verlängert	7,55				
Drainagevolumen	Normal	5,00	9,000	15,000	-1,014	0,310
Summe 2. Tag 6 Uhr	Verlängert	7,60				
Drainagevolumen	Normal	5,00	9,000	15,000	-1,014	0,310
Summe 3. Tag 6 Uhr	Verlängert	7,60				
Drainagevolumen	Normal	4,67	8,000	14,000	-1,183	0,237
gesamt	Verlängert	7,70				

cADP normal (n=3); cADP verlängert (n=10)

**Tabelle A 13 Klappen - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-CT**

cEPI [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Drainagevolumen	Normal	8,50	6,000	61,000	-0,875	0,382
Summe erste Stunde	Verlängert	6,10				
Drainagevolumen	Normal	7,75	7,500	62,500	-0,539	0,590
Summe erste 2 Stunden	Verlängert	6,25				
Drainagevolumen	Normal	7,50	8,000	63,000	-0,430	0,667
Summe erste 4 Stunden	Verlängert	6,30				
Drainagevolumen	Normal	7,00	9,000	64,000	-0,215	0,830
Summe erste 6 Stunden	Verlängert	6,40				
Drainagevolumen Summe 1. Tag 6 Uhr	Normal	6,25	9,500	12,500	-0,108	0,914
	Verlängert	6,55				
Drainagevolumen Summe 2. Tag 6 Uhr	Normal	6,50	10,000	65,000	0,000	1,000
	Verlängert	6,50				
Drainagevolumen Summe 3. Tag 6 Uhr	Normal	7,00	9,000	64,000	-0,215	0,830
	Verlängert	6,40				
Drainagevolumen gesamt	Normal	6,00	9,000	12,000	-0,215	0,830
	Verlängert	6,60				

cEPI normal (n=2); cEPI verlängert (n=10)

**Tabellen Subgruppe Kombinierte Eingriffe****Tabelle A 14 Kombi - Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren**

PFA-CT		P2Y		cADP		cEPI	
		Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht	N	5 (83,3)	0,505	4 (66,7)	0,853	2 (66,7)	0,913
Männlich	V	4 (66,7)		5 (71,4)		7 (70,0)	
Nikotin	N	5 (83,3)	0,059	4 (66,7)	0,672	2 (66,7)	0,612
	V	1 (16,7)		3 (42,9)		5 (50,0)	
COPD	N	0 (0)	0,121	0 (0)	0,335	0 (0)	0,569
	V	2 (33,3)		1 (14,3)		1 (10,0)	
Diabetes mellitus	N	4 (66,7)	0,248	4 (66,7)	0,391	2 (66,7)	0,612
	V	2 (33,3)		3 (42,9)		5 (50,0)	
Dyslipidämie	N	2 (33,3)	1,000	2 (33,3)	0,416	0 (0)	0,279
	V	2 (33,3)		1 (14,3)		3 (30,0)	
Arterielle Hypertonie	N	6 (100)		6 (100)		3 (100)	
	V	6 (100)		7 (100)		10 (100)	
Lebererkrankung	N	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
	V	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Chronische Niereninsuffizienz	N	2 (33,3)	0,574	2 (33,3)	0,514	0 (0)	0,557
	V	1 (16,7)		1 (14,3)		3 (30,0)	
P2Y-Inhibitor ≤5 Tage präoperativ	N	2 (33,3)	0,248	1 (16,7)	0,135	1 (33,3)	0,835
	V	4 (66,7)		4 (57,1)		4 (40,0)	

P2Y N: normal (n=6), V: verlängert (n=6)

cADP N: normal (n=6), V: verlängert (n=7)

cEPI N: normal (n=3), V: verlängert (n=10)

Tabelle A 15 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter P2Y-CT

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,75	7,500	28,500	-1,718	0,086	
	Verlängert	8,25					
EK IBE [Anzahl]	Normal	6,17	16,000	37,000	-0,329	0,742	
	Verlängert	6,83					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	5,33	11,000	32,000	-1,129	0,259	
	Verlängert	7,67					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,75	7,500	28,500	-1,718	0,086	
	Verlängert	8,25					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	6,83	16,000	37,000	-0,345	0,730	
	Verlängert	6,17					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	6,33	17,000	38,000	-0,166	0,868	
	Verlängert	6,67					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	4,33	5,000	26,000	-2,268	0,023	0,655
	Verlängert	8,67					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	7,00	15,000	36,000	-1,000	0,317	
	Verlängert	6,00					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	4,67	7,000	28,000	-1,899	0,058	
	Verlängert	8,33					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	4,75	7,500	28,500	-1,809	0,070	
	Verlängert	8,25					
PPSB IBE [IE]	Normal	7,00	15,000	36,000	-1,000	0,317	
	Verlängert	6,00					
PPSB gesamt [IE]	Normal	5,25	10,500	31,500	-1,269	0,204	
	Verlängert	7,75					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,83	8,000	29,000	-1,801	0,072	
	Verlängert	8,17					
TK IBE [Anzahl]	Normal	6,00	15,000	36,000	-0,638	0,523	
	Verlängert	7,00					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	4,58	6,500	27,500	-1,928	0,054	
	Verlängert	8,42					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	5,25	10,500	31,500	-1,433	0,152	
	Verlängert	7,75					
Minirin IBE [µg]	Normal	6,50	18,000	39,000	0,000	1,000	
	Verlängert	6,50					
Minirin gesamt [µg]	Normal	5,25	10,500	31,500	-1,433	0,152	
	Verlängert	7,75					

P2Y normal (n=6); P2Y verlängert (n=6)

Tabelle A 16 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter cADP-CT

	cADP [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	4,92	8,500	29,500	-1,832	0,067	
	Verlängert	8,79					
EK IBE [Anzahl]	Normal	4,67	7,000	28,000	-2,043	0,041	0,590
	Verlängert	9,00					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	4,50	6,000	27,000	-2,164	0,030	0,600
	Verlängert	9,14					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,58	18,500	39,500	-0,488	0,626	
	Verlängert	7,36					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	5,92	14,500	35,500	-0,993	0,320	
	Verlängert	7,93					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	5,92	14,500	35,500	-0,992	0,321	
	Verlängert	7,93					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	5,00	9,000	30,000	-1,927	0,054	
	Verlängert	8,71					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	7,08	20,500	48,500	-0,114	0,909	
	Verlängert	6,93					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	5,00	9,000	30,000	-1,927	0,054	
	Verlängert	8,71					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	5,67	13,000	34,000	-1,208	0,227	
	Verlängert	8,14					
PPSB IBE [IE]	Normal	6,50	18,000	39,000	-0,926	0,355	
	Verlängert	7,43					
PPSB gesamt [IE]	Normal	5,17	10,000	31,000	-1,631	0,103	
	Verlängert	8,57					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	15,000	36,000	-1,056	0,291	
	Verlängert	7,86					
TK IBE [Anzahl]	Normal	6,08	15,500	36,500	-0,980	0,327	
	Verlängert	7,79					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,25	10,500	31,500	-1,590	0,112	
	Verlängert	8,50					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	7,50	18,000	46,000	-0,490	0,624	
	Verlängert	6,57					
Minirin IBE [µg]	Normal	7,00	20,500	48,500	-0,114	0,909	
	Verlängert	7,00					
Minirin gesamt [µg]	Normal	7,50	18,000	46,000	-0,490	0,624	
	Verlängert	6,57					

cADP normal (n=6); cADP verlängert (n=7)

Tabelle A 17 Kombi - Transfusionen bei normaler und verlängerter cEPI-CT

cEPI [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	7,17	14,500	69,500	-0,087	0,931	
	Verlängert	6,95					
EK IBE [Anzahl]	Normal	9,50	7,500	62,500	-1,295	0,195	
	Verlängert	6,25					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	8,50	10,500	65,500	-0,768	0,442	
	Verlängert	6,55					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	7,67	13,000	68,000	-0,462	0,644	
	Verlängert	6,80					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	11,00	3,000	58,000	-2,170	0,030	0,602
	Verlängert	5,80					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	10,83	3,500	58,500	-2,076	0,038	0,602
	Verlängert	5,85					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	6,00	12,000	18,000	-0,570	0,569	
	Verlängert	7,30					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	8,17	11,500	66,500	-0,944	0,345	
	Verlängert	6,65					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	7,00	15,000	70,000	0,000	1,000	
	Verlängert	7,00					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	6,00	12,000	18,000	-0,536	0,592	
	Verlängert	7,30					
PPSB IBE [IE]	Normal	8,67	10,000	65,000	-1,826	0,068	
	Verlängert	6,50					
PPSB gesamt [IE]	Normal	7,67	13,000	68,000	-0,351	0,726	
	Verlängert	6,80					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	5,00	9,000	15,000	-1,249	0,212	
	Verlängert	7,60					
TK IBE [Anzahl]	Normal	7,17	14,500	69,500	-0,105	0,916	
	Verlängert	6,95					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,67	11,000	17,000	-0,717	0,474	
	Verlängert	7,40					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	4,50	7,500	13,500	-1,448	0,148	
	Verlängert	7,75					
Minirin IBE [µg]	Normal	7,00	15,000	70,000	0,000	1,000	
	Verlängert	7,00					
Minirin gesamt [µg]	Normal	4,50	7,500	13,500	-1,448	0,148	
	Verlängert	7,75					

cEPI normal (n=3); c/EPI verlängert (n=10)

**Tabelle A 18 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter P2Y-CT**

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Drainagevolumen Summe erste Stunde	Normal	6,00	15,000	36,000	-0,498	0,618
	Verlängert	7,00				
Drainagevolumen Summe erste 2 Stunden	Normal	7,17	14,000	35,000	-0,641	0,522
	Verlängert	5,83				
Drainagevolumen Summe erste 4 Stunden	Normal	7,25	13,500	34,500	-0,722	0,470
	Verlängert	5,75				
Drainagevolumen Summe erste 6 Stunden	Normal	7,00	15,000	36,000	-0,480	0,631
	Verlängert	6,00				
Drainagevolumen Summe 1. Tag 6 Uhr	Normal	6,67	17,000	38,000	-0,160	0,873
	Verlängert	6,33				
Drainagevolumen Summe 2. Tag 6 Uhr	Normal	6,83	16,000	37,000	-0,320	0,749
	Verlängert	6,17				
Drainagevolumen Summe 3. Tag 6 Uhr	Normal	6,17	16,000	37,000	-0,320	0,749
	Verlängert	6,83				
Drainagevolumen gesamt	Normal	7,00	15,000	36,000	-0,480	0,631
	Verlängert	6,00				

P2Y normal (n=6); P2Y verlängert (n=6)

**Tabelle A 19 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter cADP-CT**

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test			
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Drainagevolumen Summe erste Stunde	Normal	5,50	12,000	33,000	-1,323	0,186
	Verlängert	8,29				
Drainagevolumen Summe erste 2 Stunden	Normal	5,83	14,000	35,000	-1,000	0,317
	Verlängert	8,00				
Drainagevolumen Summe erste 4 Stunden	Normal	6,25	16,500	37,500	-0,644	0,520
	Verlängert	7,64				
Drainagevolumen Summe erste 6 Stunden	Normal	6,67	19,000	40,000	-0,286	0,775
	Verlängert	7,29				
Drainagevolumen Summe 1. Tag 6 Uhr	Normal	6,83	20,000	41,000	-0,143	0,886
	Verlängert	7,14				
Drainagevolumen Summe 2. Tag 6 Uhr	Normal	7,17	20,000	48,000	-0,143	0,886
	Verlängert	6,86				
Drainagevolumen Summe 3. Tag 6 Uhr	Normal	7,00	21,000	49,000	0,000	1,000
	Verlängert	7,00				
Drainagevolumen gesamt	Normal	7,83	16,000	44,000	-0,715	0,474
	Verlängert	6,29				

cADP normal (n=6); cADP verlängert (n=7)

**Tabelle A 20 Kombi - Blutverlust bei normaler und verlängerter cEPI-CT**

cEPI [s]		Mann-Whitney-U Test				Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	
Drainagevolumen Summe erste Stunde	Normal	8,33	11,000	66,000	-0,696	0,487
	Verlängert	6,60				
Drainagevolumen Summe erste 2 Stunden	Normal	10,00	6,000	61,000	-1,521	0,128
	Verlängert	6,10				
Drainagevolumen Summe erste 4 Stunden	Normal	9,33	8,000	63,000	-1,185	0,236
	Verlängert	6,30				
Drainagevolumen Summe erste 6 Stunden	Normal	8,67	10,000	65,000	-0,845	0,398
	Verlängert	6,50				
Drainagevolumen Summe 1. Tag 6 Uhr	Normal	8,00	12,000	67,000	-0,507	0,612
	Verlängert	6,70				
Drainagevolumen Summe 2. Tag 6 Uhr	Normal	7,33	14,000	69,000	-0,169	0,866
	Verlängert	6,90				
Drainagevolumen Summe 3. Tag 6 Uhr	Normal	6,00	12,000	18,000	-0,507	0,612
	Verlängert	7,30				
Drainagevolumen gesamt	Normal	5,67	11,000	17,000	-0,677	0,498
	Verlängert	7,40				

cEPI normal (n=3); cEPI verlängert (n=10)

**Tabelle A 21 Kombi - Blutungskomplikationen bei normaler u. verlängerter PFA-CT**

Messzelle			Mann-Whitney-U Test				Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
			Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	
Postoperatives Nierenversagen	P2Y	Normal	6,17	16,000	37,000	-0,422	0,673
		Verlängert	6,83				
	cADP	Normal	7,75	16,500	44,500	-0,872	0,383
		Verlängert	6,36				
	cEPI	Normal	8,00	12,000	67,000	-0,688	0,492
		Verlängert	6,70				
Schweregrad der Blutung	P2Y	Normal	5,75	13,500	34,500	-0,746	0,456
		Verlängert	7,25				
	cADP	Normal	5,58	12,500	33,500	-1,258	0,208
		Verlängert	8,21				
	cEPI	Normal	7,67	13,000	68,000	-0,450	0,726
		Verlängert	6,80				
Revisionen	P2Y	Normal	6,50	16,000	37,000	-0,320	0,749
		Verlängert	6,50				
	cADP	Normal	7,00	21,000	49,000	0,000	1,000
		Verlängert	7,00				
	cEPI	Normal	7,00	15,000	70,000	0,000	1,000
		Verlängert	7,00				

P2Y normal (n=6); P2Y verlängert (n=6)  
cADP normal (n=6); cADP verlängert (n=7)  
cEPI normal (n=3); cEPI verlängert (n=10)

**Subgruppe Bypass bei Hämatokrit < 0,3, Thrombozyten < 100/nl****Tabelle A 22 Subgruppe Bypass - Vorerkrankungen u. kardiovaskuläre Risikofaktoren**

PFA-CT		P2Y		cADP		cEPI	
		Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )	Häufigkeit (%)	p-Wert (X <sub>2</sub> )
Geschlecht	N	5 (71,4)	0,515	7 (77,8)	0,923	4 (66,7)	0,416
Männlich	V	6 (85,7)		4 (80,0)		6 (85,7)	
Nikotin	N	3 (42,9)	0,801	3 (33,3)	0,725	2 (33,3)	0,503
	V	2 (28,6)		1 (20,0)		2 (28,6)	
COPD	N	7 (100)		0 (0)		0 (0)	
	V	7 (100)		0 (0)		0 (0)	
Diabetes mellitus	N	4 (51,1)	0,094	4 (44,4)	0,078	2 (33,3)	0,853
	V	1 (1,3)		0 (0)		2 (28,6)	
Dyslipidämie	N	3 (42,9)	0,577	3 (33,3)	0,803	2 (33,3)	0,725
	V	2 (28,6)		2 (40,0)		7 (42,9)	
Arterielle Hypertonie	N	6 (85,7)	1,000	8 (88,9)	0,649	5 (83,3)	0,906
	V	6 (85,7)		4 (80,0)		6 (85,7)	
Lebererkrankung	N	0 (0)	0,299	0 (0)		0 (0)	
	V	1 (14,3)		0 (0)		0 (0)	
Chronische Niereninsuffizienz	N	1 (14,3)	0,221	2 (22,2)	0,183	1 (16,7)	0,629
	V	1 (14,3)		1 (20,0)		2 (28,6)	
P2Y-Inhibitor ≤5 Tage präoperativ	N	3 (42,9)	0,593	4 (44,4)	0,577	4 (66,7)	0,170
	V	4 (57,1)		3 (60,0)		2 (28,6)	

P2Y N: normal (n=7), V: verlängert (n=7)

cADP N: normal (n=9), V: verlängert (n=5)

cEPI N: normal (n=6), V: verlängert (n=7)

Tabelle A 23 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter P2Y-CT

		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test					Pearson Korrelationskoeff.
P2Y [s]			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Sig. (2-seitig)		
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,29	16,000	44,000	-1,133	0,257		
	Verlängert	8,71						
EK IBE [Anzahl]	Normal	6,50	17,500	45,500	-1,120	0,263		
	Verlängert	8,50						
EK gesamt [Anzahl]	Normal	6,14	15,000	43,000	-1,234	0,217		
	Verlängert	8,86						
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	7,00	16,000	44,000	-1,133	0,257		
	Verlängert	8,00						
FFP IBE [Anzahl]	Normal	6,00	17,500	45,500	-1,120	0,263		
	Verlängert	9,00						
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	6,00	14,000	42,000	-1,871	0,061		
	Verlängert	9,00						
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	6,57	18,000	46,000	-0,975	0,329		
	Verlängert	8,43						
Fibrinogen IBE [g]	Normal	6,86	20,000	48,000	-0,802	0,423		
	Verlängert	8,14						
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	6,14	15,000	43,000	-1,309	0,190		
	Verlängert	8,86						
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	7,14	22,000	50,000	-0,372	0,710		
	Verlängert	7,86						
PPSB IBE [IE]	Normal	6,50	17,500	45,500	-1,122	0,262		
	Verlängert	8,50						
PPSB gesamt [IE]	Normal	6,57	18,000	46,000	-0,869	0,385		
	Verlängert	8,43						
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	14,000	42,000	-1,883	0,060		
	Verlängert	9,00						
TK IBE [Anzahl]	Normal	6,50	17,500	45,500	-1,468	0,142		
	Verlängert	8,50						
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,50	10,500	38,500	-2,256	0,024	0,603	
	Verlängert	9,50						
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	7,07	21,500	49,500	-0,535	0,593		
	Verlängert	7,93						
Minirin IBE [µg]	Normal	7,50	24,500	52,500	0,000	1,000		
	Verlängert	7,50						
Minirin gesamt [µg]	Normal	7,07	21,500	49,500	-0,535	0,593		
	Verlängert	7,93						

P2Y N: normal (n=7); P2Y V: verlängert (n=7)

Tabelle A 24 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter cADP-CT

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,78	16,000	61,000	-0,889	0,374	
	Verlängert	8,80					
EK IBE [Anzahl]	Normal	7,00	18,000	63,000	-0,835	0,404	
	Verlängert	8,40					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	6,94	17,500	62,500	-0,680	0,496	
	Verlängert	8,50					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	7,00	18,000	63,000	-1,342	0,180	
	Verlängert	8,40					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	6,78	16,000	61,000	-1,206	0,228	
	Verlängert	8,80					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	6,78	16,000	61,000	-1,206	0,228	
	Verlängert	8,80					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	7,11	19,000	64,000	-0,548	0,584	
	Verlängert	8,20					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	6,67	15,000	60,000	-1,394	0,163	
	Verlängert	9,00					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	6,56	14,000	59,000	-1,223	0,221	
	Verlängert	9,20					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	7,67	21,000	36,000	-0,233	0,815	
	Verlängert	7,20					
PPSB IBE [IE]	Normal	6,28	11,500	56,500	-1,840	0,066	
	Verlängert	9,70					
PPSB gesamt [IE]	Normal	6,94	17,500	62,500	-0,698	0,485	
	Verlängert	8,50					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	9,000	54,000	-2,526	0,012	0,675
	Verlängert	10,20					
TK IBE [Anzahl]	Normal	6,67	15,000	60,000	-1,391	0,164	
	Verlängert	9,00					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,56	5,000	50,000	-2,736	0,006	0,731
	Verlängert	11,00					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	7,22	20,000	65,000	-0,418	0,676	
	Verlängert	8,00					
Minirin IBE [µg]	Normal	7,50	22,500	37,500	0,000	1,000	
	Verlängert	7,50					
Minirin gesamt [µg]	Normal	7,22	20,000	65,000	-0,418	0,676	
	Verlängert	8,00					

cADP normal (n=9); cADP verlängert (n=5)

Tabelle A 25 Subgruppe Bypass - Transfusionen bei normaler u. verlängerter cEPI-CT

cEPI [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Pearson Korrelationskoeffizient
EK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,50	18,000	39,000	-0,442	0,658	
	Verlängert	7,43					
EK IBE [Anzahl]	Normal	6,50	18,000	39,000	-0,580	0,562	
	Verlängert	7,43					
EK gesamt [Anzahl]	Normal	6,67	19,000	40,000	-0,292	0,770	
	Verlängert	7,29					
FFP intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,50	18,000	39,000	-0,926	0,355	
	Verlängert	7,43					
FFP IBE [Anzahl]	Normal	5,50	12,000	33,000	-1,739	0,082	
	Verlängert	8,29					
FFP gesamt [Anzahl]	Normal	5,50	12,000	33,000	-1,739	0,082	
	Verlängert	8,29					
Fibrinogen intraoperativ [g]	Normal	5,33	11,000	32,000	-1,644	0,100	
	Verlängert	8,43					
Fibrinogen IBE [g]	Normal	6,42	17,500	38,500	-0,678	0,498	
	Verlängert	7,50					
Fibrinogen gesamt [Anzahl]	Normal	5,00	9,000	30,000	-1,825	0,068	
	Verlängert	8,71					
PPSB intraoperativ [IE]	Normal	6,25	16,500	37,500	-0,787	0,431	
	Verlängert	7,64					
PPSB IBE [IE]	Normal	6,08	15,500	36,500	-0,962	0,336	
	Verlängert	7,79					
PPSB gesamt [IE]	Normal	5,75	13,500	34,500	-1,136	0,256	
	Verlängert	8,07					
TK intraoperativ [Anzahl]	Normal	6,00	15,000	36,000	-1,368	0,171	
	Verlängert	7,86					
TK IBE [Anzahl]	Normal	5,50	12,000	33,000	-1,739	0,082	
	Verlängert	8,29					
TK gesamt [Anzahl]	Normal	5,00	9,000	30,000	-2,098	0,036	0,582
	Verlängert	8,71					
Minirin intraoperativ [µg]	Normal	6,08	15,500	36,500	-0,962	0,336	
	Verlängert	7,79					
Minirin IBE [µg]	Normal	7,00	21,000	49,000	0,000	1,000	
	Verlängert	7,00					
Minirin gesamt [µg]	Normal	6,08	15,500	36,500	-0,962	0,336	
	Verlängert	7,79					

cEPI normal (n=6); cEPI verlängert (n=7)

**Tabelle A 26 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter P2Y-CT**

P2Y [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
Drainagevolumen	Normal	6,00					
Summe erste Stunde	Verlängert	9,00	14,000	42,000	-1,360	0,174	
Drainagevolumen	Normal	5,21					
Summe erste 2 Stunden	Verlängert	9,79	8,500	36,500	-2,070	0,038	0,553
Drainagevolumen	Normal	5,36					
Summe erste 4 Stunden	Verlängert	9,64	9,500	37,500	-1,919	0,055	
Drainagevolumen	Normal	5,86					
Summe erste 6 Stunden	Verlängert	9,14	13,000	41,000	-1,474	0,140	
Drainagevolumen	Normal	6,00					
Summe 1. Tag 6 Uhr	Verlängert	9,00	14,000	42,000	-1,345	0,179	
Drainagevolumen	Normal	6,57					
Summe 2. Tag 6 Uhr	Verlängert	8,43	18,000	46,000	-0,831	0,406	
Drainagevolumen	Normal	7,14					
Summe 3. Tag 6 Uhr	Verlängert	7,86	22,000	50,000	-0,319	0,749	
Drainagevolumen	Normal	7,71					
gesamt	Verlängert	7,29	23,000	51,000	-0,192	0,848	

P2Y normal (n=7); P2Y verlängert (n=7)

**Tabelle A 27 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter cADP-CT**

cADP [s]		Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test				Pearson Korrelationskoeffizient
			Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
Drainagevolumen	Normal	6,28					
Summe erste Stunde	Verlängert	9,70	11,500	56,500	-1,491	0,136	
Drainagevolumen	Normal	5,56					
Summe erste 2 Stunden	Verlängert	11,00	5,000	50,000	-2,362	0,018	0,631
Drainagevolumen	Normal	5,39					
Summe erste 4 Stunden	Verlängert	11,30	3,500	48,500	-2,536	0,011	0,678
Drainagevolumen	Normal	5,67					
Summe erste 6 Stunden	Verlängert	10,80	6,000	51,000	-2,205	0,027	0,589
Drainagevolumen	Normal	5,72					
Summe 1. Tag 6 Uhr	Verlängert	10,70	6,500	51,500	-2,136	0,033	0,571
Drainagevolumen	Normal	6,44					
Summe 2. Tag 6 Uhr	Verlängert	9,40	13,000	58,000	-1,267	0,205	
Drainagevolumen	Normal	7,11					
Summe 3. Tag 6 Uhr	Verlängert	8,20	19,000	64,000	-0,467	0,641	
Drainagevolumen	Normal	7,44					
gesamt	Verlängert	7,60	22,000	67,000	-0,067	0,947	

cADP normal (n=9); cADP verlängert (n=5)

Tabelle A 28 Subgruppe Bypass - Blutverlust bei normaler u. verlängerter cEPI-CT

cEPI [s]	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test					Pearson Korrelationskoeffizient
		Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		
Drainagevolumen Normal	6,33						
Summe erste Stunde verlängert	7,57	17,000	38,000	-0,583	0,560		
Drainagevolumen Normal	5,50						
Summe erste 2 Stunden verlängert	8,29	12,000	33,000	-1,304	0,192		
Drainagevolumen Normal	5,33						
Summe erste 4 Stunden verlängert	8,43	11,000	32,000	-1,429	0,153		
Drainagevolumen Normal	4,92						
Summe erste 6 Stunden verlängert	8,79	8,500	29,500	-1,788	0,074		
Drainagevolumen Normal	4,50						
Summe 1. Tag 6 Uhr verlängert	9,14	6,000	27,000	-2,143	0,032		
Drainagevolumen Normal	5,67						
Summe 2. Tag 6 Uhr verlängert	8,14	13,000	34,000	-1,143	0,253		
Drainagevolumen Normal	5,33						
Summe 3. Tag 6 Uhr verlängert	8,43	11,000	32,000	-1,429	0,153		
Drainagevolumen Normal	5,50						
gesamt verlängert	8,29	12,000	33,000	-1,286	0,199		

cEPI normal (n=6); cEPI verlängert (n=7)

Tabelle A 29 Subgruppe Bypass - Blutungskompl. bei normaler u. verlängerter PFA-CT

Messzelle	Mittlerer Rang	Mann-Whitney-U Test					Korrelationskoeff. nach Pearson
		Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Asympt. Sign. (2-seitig)		
Postop. Nierenversagen	P2Y N	6,29	16,0	44,0	-1,273	0,203	
		V					
	cADP N	6,67	15,0	60,0	-1,172	0,241	
		V					
	cEPI N	5,00	9,0	30,0	-2,098	0,036	
		V					
Schweregrad der Blutung	P2Y N	6,43	17,0	45,0	-1,042	0,298	
		V					8,57
	cADP N	6,89	17,0	62,0	-0,821	0,412	
		V					8,60
	cEPI N	7,00	21,0	49,0	0,000	1,000	
		V					7,00
Revisionen	P2Y N	7,00	21,0	49,0	-1,000	0,317	
		V					8,00
	cADP N	7,00	18,0	63,0	-1,342	0,180	
		V					8,40
	cEPI N	6,50	18,0	39,0	-0,926	0,355	
		V					7,43

P2Y N: normal (n=7); P2Y V: verlängert (n=7)  
cADP N: normal (n=9); cADP V: verlängert (n=5)  
cEPI N: normal (n=6); cEPI V: verlängert (n=7)

## **Erklärungen**

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

10.10.2023, Natalie Gehrman

**Danksagung**

Bei Frau apl. Prof. Dr. med. B. Hofmann und Herrn Dr. med. J. Michaelsen möchte ich mich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas und ihre Unterstützung bedanken. Außerdem bedanke ich mich für die herausragende Förderung meiner klinischen Ausbildung, insbesondere während meines Praktischen Jahres.

Auch möchte ich Prof. Dr. med. habil. G. Szabó meinen Dank aussprechen, für die Möglichkeit diese Dissertation in seiner Klinik anzufertigen.

Vielen Dank auch an Markus und das Kardiotechnik-Team, für die vielfältige Unterstützung von Anfang bis Ende.

Für die ausgezeichnete statistische Beratung danke ich PhD J. Horn.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der Arbeit an dieser Dissertation, sowie während meines gesamten Studiums stets unterstützt hat.