

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Institut für Anaesthesiologie  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

**Thrombinbildungsdynamik bei  
herzchirurgischen Eingriffen mit besonderer Betonung  
der postoperativen Phase**

Anna Sophie Enghard

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. W. A. W. Dietrich  
2. Univ.-Prof. Dr. P. Tassani-Prell

Die Dissertation wurde am 14.04.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 22.09.2010 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Gerinnungsaktivierung bei Herzoperationen.....	1
1.2	Thrombin .....	3
1.2.1	Funktion .....	3
1.2.2	Bildung .....	5
1.2.3	Laborchemische Analyse der Thrombinbildung .....	6
1.2.3.1	Konventionelle Tests.....	6
1.2.3.2	Thrombingenerierungstest nach Hemker.....	7
1.2.3.3	Thrombin Dynamics Test (TDT) .....	9
1.3	Antifibrinolytika .....	10
2	Problemstellung .....	12
3	Material und Methoden.....	13
3.1	Studiendesign.....	13
3.2	Perioperativer Verlauf.....	14
3.3	Blutprobenabnahme .....	16
3.4	Testdurchführung des Thrombin Dynamics Test (TDT).....	17
3.5	Bestimmung von Gerinnungsparametern .....	18
3.6	Bestimmung von Markern der Inflammation .....	19
3.7	Statistische Auswertung.....	20
4	Ergebnisse .....	22
4.1	Demographische und operative Daten .....	22
4.1.1	Operationsuntergruppen.....	23
4.1.2	Medikamentenuntergruppen.....	25
4.2	Thrombin Dynamics Test (TDT).....	27
4.2.1	Thrombindynamik.....	29
4.2.2	Time-to-Peak.....	32
4.3	Molekulare Marker der Gerinnung .....	35
4.4	Marker der Inflammation.....	40
4.5	Assoziation des TDT .....	41
4.5.1	Molekulare Marker der Gerinnung .....	41

4.5.2	Marker der Inflammation.....	44
4.5.3	Postoperative Komplikationen .....	44
4.6	Auswirkung von Antifibrinolytika .....	44
4.6.1	Thrombin Dynamics Test (TDT) .....	44
4.6.2	Molekulare Marker der Gerinnung .....	50
4.6.3	Marker der Inflammation.....	53
4.7	Unerwünschte Ereignisse.....	55
4.8	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	55
5	Diskussion.....	57
5.1	Ergebnisse der Untersuchung .....	57
5.2	Thrombin .....	57
5.2.1	Funktion .....	57
5.2.2	Thrombinbildung bei Operationen .....	58
5.2.3	Thrombinbildung bei Herzinfarkten .....	59
5.3	Zeitlicher Verlauf .....	60
5.3.1	Thrombinbildung.....	60
5.3.2	Fibrinolyse.....	62
5.3.3	Fibrinogen .....	63
5.4	Assoziation der Thrombinbildungsdynamik.....	64
5.4.1	Konventionelle Gerinnungsparameter .....	64
5.4.2	Komplikationen.....	65
5.5	Antifibrinolytika .....	65
5.6	Bedeutung der Messung der Thrombinbildungsdynamik .....	67
5.6.1	Vergleich mit konventionellen Gerinnungstests.....	67
5.6.2	Vergleich der TDT mit der Messung nach Hemker (ETP) .....	68
5.7	Beschränkungen der vorliegenden Studie .....	68
5.8	Ausblick.....	69
6	Zusammenfassung.....	71
	Literaturverzeichnis .....	73
	Abbildungsverzeichnis .....	86
	Tabellenverzeichnis.....	88
	Danksagung.....	89

## Abkürzungsverzeichnis

A	Aprotinin
a	Aktiviert
Abb.	Abbildung
ACT	Aktivierte Gerinnungszeit
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
AKE	Aortenklappenersatz
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APC	aktiviertes Protein C
ASS	Acetylsalicylsäure
BCS	Behring Koagulationssystem Analysiergerät
CAT	Calibrated automated thrombography
CRP	C-reaktives Protein
d	Tage
dl	Deziliter
EKG	Elektrokardiogramm
ETP	Endogenes Thrombinpotential
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
F <sub>1+2</sub>	Prothrombinfragmente F <sub>1+2</sub>
FFP	Fresh frozen plasma (gefrorenes Frischplasma)
FPA	Fibrinopeptid A
G	Gravitation
Hb	Hämoglobin
HLM	Herzlungenmaschine

IL-6	Interleukin 6
KIU	Kallikrein Inhibitor Einheit
K <sub>M</sub>	Michaelis-Konstante
NYHA	New York Heart Association
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
PT	Thromboplastinzeit
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
r	Korrelationskoeffizient
Rotem	Rotationsthrombelastographie
SIRS	Systemische Inflammationsreaktion
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TDT	Thrombin Dynamics Test
TF	Tissue Faktor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
tPA	Tissue Plasminogen Aktivator
TX	Tranexamsäure
U	Unit (Einheit)
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Gerinnungsaktivierung bei Herzoperationen

Die Inzidenz der kardiovaskulären Erkrankungen nimmt in den Industrieländern kontinuierlich zu<sup>31</sup>. Die Anzahl der interventionellen Eingriffe steigt ebenfalls. So werden in den USA mittlerweile mehr als 1 202 000 perkutane transluminale koronare Angioplastien (PTCA) pro Jahr durchgeführt<sup>102</sup>. Aber auch die Zahl der Herzoperationen ist weiterhin hoch: jährlich unterziehen sich in den USA mehr als 519 000 Patienten einer koronararteriellen Bypassoperation<sup>102</sup>.

In den letzten Jahren haben das Verständnis der Pathophysiologie von Herzkrankheiten, die chirurgische Technik und die perioperative Versorgung der Patienten große Fortschritte gemacht. Dadurch sind herzchirurgische Operationen sicherer geworden. Die postoperative Morbidität und Mortalität ist jedoch weiterhin vergleichsweise hoch<sup>112</sup>.

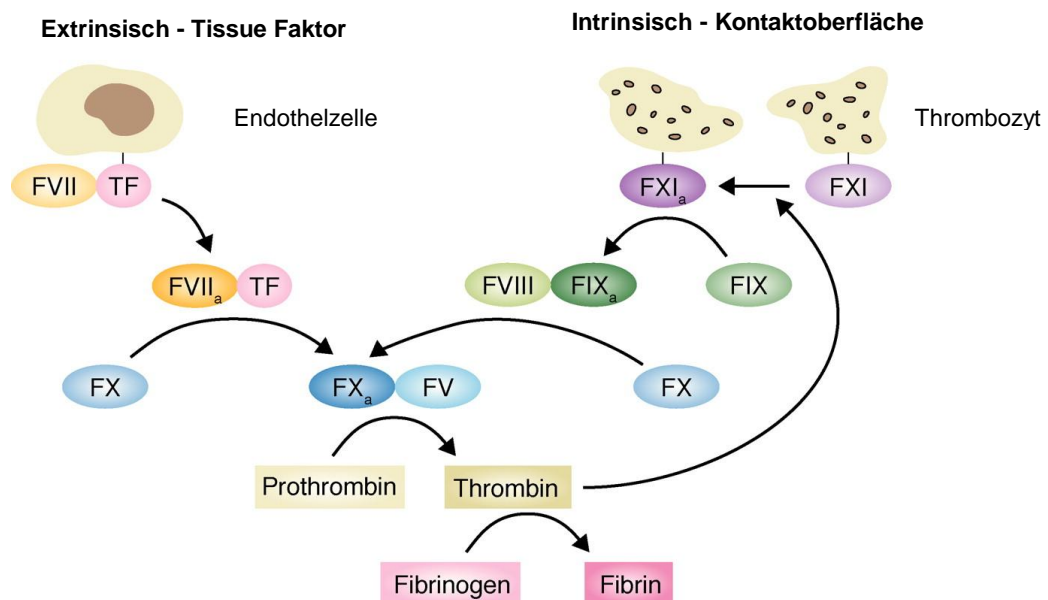
Viele Koronararterienbypass- und Herzklappenoperationen werden am nicht schlagenden Herzen durchgeführt. Unter Zuhilfenahme einer Herzlungenmaschine (HLM) fließt das Blut durch einen extrakorporalen Kreislauf (EKZ) mit einem Oxygenator, der Sauerstoff und Kohlendioxid austauscht<sup>7</sup>.

Durch die HLM kommt es allerdings zu einer beeinträchtigten Hämostase. Im Normalzustand befinden sich pro- und antikoagulatorische Einflüsse in einem streng regulierten Gleichgewicht<sup>36</sup>. Die EKZ mit ihren nicht endothelialisierten Schläuchen führt zu einer massiven Stimulierung der Gerinnung. Daher werden den Patienten während der EKZ große Mengen Heparin gegeben. Dennoch kann eine systemische Thrombinbildung durch die Heparin-gabe nur zum Teil unterdrückt werden<sup>27, 43, 108</sup>.

Die Gerinnung während Herzoperationen wird nach dem klassischen Modell über zwei unterschiedliche Wege aktiviert (Abb.1). Zum einen wird durch den Kontakt des Blutes mit den künstlichen, nicht endothelialen Oberflächen der Herz-Lungen-

Maschine die intrinsische Gerinnungskaskade ausgelöst. Früher nahm man an, dass diese intrinsische Aktivierung den thrombotischen Hauptstimulus darstellt<sup>120</sup>.

Die extrinsische Gerinnung dagegen wird durch eine Gewebeschädigung, also nicht primär durch die EKZ, initiiert. Dabei wird Tissue Factor freigesetzt, der mit dem Gerinnungsfaktor VIIa einen Komplex bildet und die extrinsische Gerinnungskaskade auslöst. Zahlreiche Studien unterstützen die Hypothese, dass auch die Stimulierung der extrinsischen Gerinnung eine wichtige Rolle in der Gerinnungsaktivierung bei Herzoperationen mit EKZ spielt<sup>8, 14, 27, 122</sup>.



**Abbildung 1. Klassisches Modell der sekundären Hämostase** (TF – Tissue Faktor, F – Faktor, <sub>a</sub> – aktiviert)

Die Gerinnung wird bei der EKZ über zwei verschiedene Wege aktiviert: durch den Kontakt des Blutes mit den künstlichen, nicht endothelialen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine wird die intrinsische Gerinnungskaskade ausgelöst. Die extrinsische Gerinnung wird durch eine Gewebeschädigung initiiert.

Folgen der durch die EKZ veränderten Hämostase können sowohl eine vermehrte perioperative Blutungstendenz, aber auch thromboembolische Komplikationen, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, sein<sup>46</sup>. Die meisten Studien hierzu konzentrierten sich auf die intraoperative Phase<sup>20, 22, 46, 76, 77, 87, 108</sup>. Nur wenige Autoren untersuchten die Hämostase postoperativ. Sie zeigten nach Herzoperationen<sup>68, 79, 87</sup>

oder anderen großen chirurgischen Eingriffen<sup>9, 124</sup> ausgeprägt hyperkoagulatorische Verhältnisse. Die beobachteten Veränderungen der Koagulation wurden jedoch häufig mit Blutungen und Transfusionen<sup>20, 46, 56, 76, 80</sup> in Verbindung gebracht und nicht als Ursache eines prothrombotischen Zustands gesehen. Dennoch sind viele schwerwiegende Komplikationen bei Herzoperationen zumindest teilweise als Auswirkungen dieser prothrombotischen Situation zu werten. Schlaganfälle treten nach Herzoperationen bei bis zu 3% der Patienten auf<sup>54, 106</sup>, nach älteren Studien sogar bei 6 bis 8%<sup>103, 125</sup>. Herzinfarkte haben eine Inzidenz von bis zu 15%<sup>29, 51</sup>. Insgesamt beträgt die Mortalität nach kardiochirurgischen Operationen je nach Patientenkollektiv zwischen 3%<sup>51, 103, 106</sup> und 7%<sup>125</sup>.

## 1.2 Thrombin

### 1.2.1 Funktion

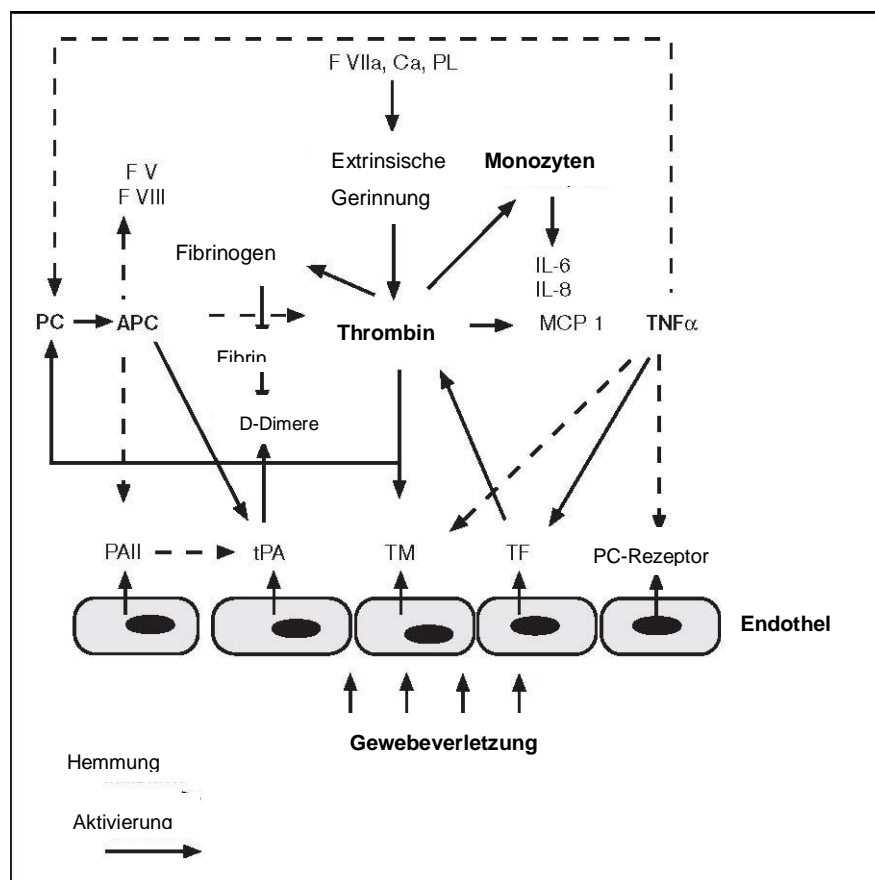
Thrombin ist das Schlüsselenzym der Gerinnung<sup>15, 85</sup>. Es spaltet Fibrinogen zu Fibrin und ist außerdem an der Stabilisierung der Fibrinstruktur beteiligt, indem es Faktor XIII aktiviert, der die Fibrin-Monomere polymerisiert<sup>34</sup>. Desweiteren ist Thrombin der stärkste physiologische Thrombozytenaktivator. Über die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII und XI beschleunigt Thrombin seine eigene Bildung<sup>30</sup>.

Thrombin hat aber auch eine antikoagulatorische Wirkung. Nach Bindung an Thrombomodulin aktiviert Thrombin Protein C, welches seinerseits in Verbindung mit Protein S die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert<sup>116</sup>. Thrombin löst außerdem die Freisetzung von Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) aus. TFPI hemmt die extrinsische Gerinnung und führt zudem zur Bildung von Tissue Plasminogen Aktivator (tPA). tPA ist an der Fibrinolyse beteiligt und inaktiviert die Faktoren V und VIII.

Thrombin spielt nicht nur für das pro- und antikoagulatorische Geschehen eine Rolle, es ist auch für inflammatorische Prozesse von Bedeutung<sup>47, 78</sup>. Diese Beziehung wurde als „Crosstalk“ zwischen Koagulation und Inflammation bezeichnet<sup>28</sup> (Abb. 2). Thrombin ist an der Produktion von verschiedenen Wachstumsfak-



toren beteiligt, die die Mitogenese von glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Makrophagen stimulieren. An verletzten Körperstellen löst Thrombin die Produktion von Zytokinen, chemotaktischen Stoffen und vasoaktiven Substanzen aus<sup>25, 28, 101</sup>. Als Folge davon steigt die Gefäßpermeabilität, und Neutrophile und Makrophagen wandern in das Gewebe ein<sup>43</sup>. Diese inflammatorischen Prozesse sind ein Abwehrmechanismus des Körpers gegen potentiell schädliche Vorgänge. Die Extremform einer systemischen Inflammationsreaktion (SIRS) ist ein Multiorganversagen, welches bei Herzoperationen gehäuft vorkommt<sup>3, 16, 36</sup>.



**Abbildung 2. Crosstalk**

Beziehung zwischen verschiedenen Mediatoren der Gerinnung und Inflammation mit der zentralen Rolle von Thrombin.

(APC – aktiviertes Protein C, F – Faktor, IL – Interleukin, MCP – Monozytenchemoattrahierendes Protein, PC – Protein C, PL – Phospholipide, TF – Tissue Factor, TM – Thrombomodulin, TNF – Tumornekrosefaktor, tPA – Gewebeplasminogenaktivator)

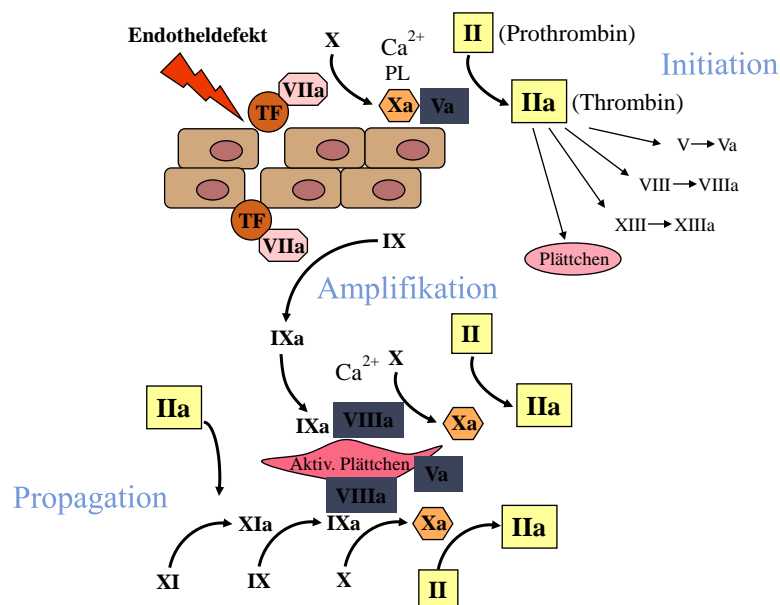
Modifiziert nach Cicala et al.<sup>28</sup>

Bildung und Hemmung von Thrombin wird bei all diesen Prozessen streng reguliert. Eine reduzierte Produktion von Thrombin (Hämophilie) hat schwerwiegende

Folgen. Aber auch eine unkontrollierte Thrombinbildung an falscher Stelle hat Konsequenzen: sie kann zu einer thrombotischen Okklusion führen<sup>83</sup>.

### 1.2.2 Bildung

Die intrinsische und die extrinsische Gerinnungskaskade treffen bei der Aktivierung von Faktor X aufeinander. Faktor Xa lagert sich an Phospholipidoberflächen und an Faktor Va an. So entsteht der sogenannte „Prothrombinasekomplex“. Dieser führt zur Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin<sup>7, 15</sup>. Die Faktoren V, VII und XI werden durch Thrombin aktiviert. So kann Thrombin seine eigene Bildung beschleunigen.



**Abbildung 3. Thrombinbildung**

(Ca<sup>2+</sup> - Kalzium, PL- Phospholipide, <sub>a</sub> – aktiviert)

In der Initiationsphase werden an verletzten Körperstellen über die extrinsische Gerinnung kleine Thrombinmengen gebildet. Die Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktor XI lösen die intrinsische Gerinnungskaskade aus. Damit beginnt die Propagationsphase mit explosionsartiger Thrombinbildung.

Modifiziert nach Hoffman et al<sup>67</sup>

Die Thrombinbildung lässt sich in Initiation, Amplifikation und Propagation untergliedern (Abb. 3). In der Initiationsphase werden an verletzten Körperstellen über

die extrinsische Gerinnung kleine Thrombinmengen gebildet. Die Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktor XI lösen die intrinsische Gerinnungskaskade aus. Damit beginnt die Propagationsphase mit explosionsartiger Thrombinbildung. Sobald das erste Thrombin entstanden ist, dominiert die intrinsische Gerinnung, über die große Mengen an Thrombin produziert werden können<sup>43</sup>.

Man nimmt an, dass eine ungehemmte Propagation mit thromboembolischen Komplikationen verbunden und eine Beeinträchtigung dieser Phase mit hämorrhagischen Krankheiten assoziiert ist<sup>84</sup>.

Die Menge freien Thrombins wird nicht nur durch seine Aktivierung, sondern in entscheidendem Maße auch durch seine Hemmung bestimmt. Antithrombin III bindet und inaktiviert Thrombin. Durch Bindung an Thrombomodulin kann Thrombin seine prokoagulatorischen Substrate nicht länger spalten. Außerdem aktiviert der Thrombomodulin-Thrombin-Komplex Protein C und löst somit eine Gerinnungshemmung aus<sup>101</sup>. Weitere wichtige Thrombininhibitoren sind Tissue Faktor pathway inhibitor (TFPI) und Heparin-Kofaktor II<sup>19, 119</sup>. Desweiteren wird Thrombin durch eine Reihe weiterer unspezifischer Substanzen (z.B.  $\alpha_2$ -Makroglobulin) gehemmt. Durch diese Mechanismen wird eine ungebremste Thrombinfreisetzung vermieden.

### **1.2.3 Laborchemische Analyse der Thrombinbildung**

#### *1.2.3.1 Konventionelle Tests*

Die kurze Halbwertszeit von aktivem Thrombin erschwert einen direkten Nachweis seiner Plasmaaktivität<sup>108</sup>. Bei der Aktivierung des Gerinnungssystems entstehen jedoch eine Reihe anderer Substanzen, die gemessen werden können<sup>22</sup>. Man spricht von „Markern der aktivierten Gerinnung“.

Die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  werden bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin vom N-terminalen Ende des Prothrombinmoleküls abgespalten<sup>5</sup>. Sie machen eine Messung der Prothrombinaktivierung und somit der Thrombinentstehung möglich<sup>108</sup>.

Intravasal entstandenes Thrombin kommt im Plasma praktisch nicht in freier Form vor. Es wird vor allem an Antithrombin gebunden und dadurch inaktiviert. Über die

so gebildeten Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) kann das gehemmte Thrombin bestimmt werden<sup>98</sup>.

Das Fibrinopeptid A (FPA) wird bei der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin durch Thrombin von der  $\text{A}\alpha$ -Kette des Fibrinogens abgespalten. Gleichzeitig wird von der  $\beta$ -Kette das Fibrinopeptid B freigesetzt. Daneben werden bei dieser Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin messbare Fibrinmonomere gebildet<sup>91</sup>.

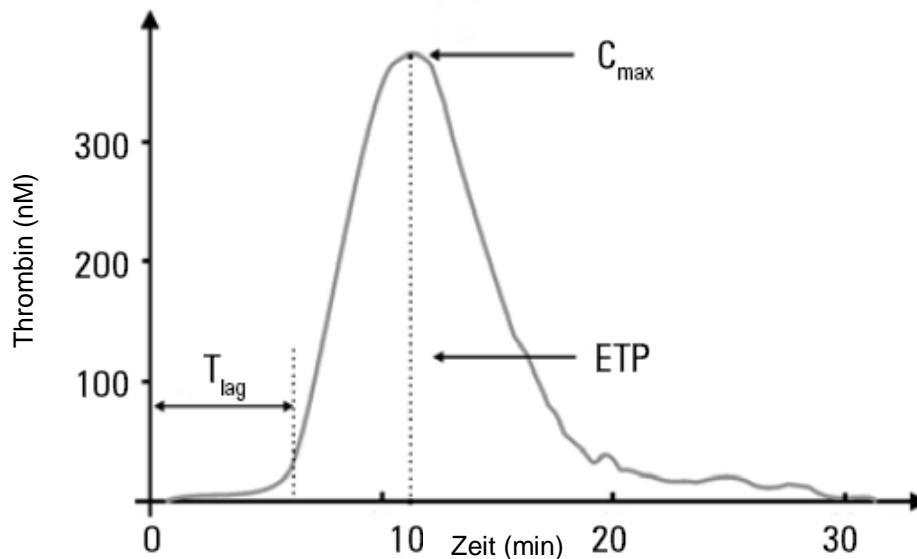
Mit Hilfe dieser Tests erhält man ein Bild über die Aktivierungsprozesse, die im Körper des Patienten stattfinden. Es können jedoch keine Aussagen über das aktuelle Gerinnungspotential getroffen werden. So sind zum Beispiel bei einer Verbrauchskoagulopathie die Marker der aktivierten Gerinnung hoch, das Gerinnungspotential des Blutes ist jedoch aufgrund des Verbrauchs erniedrigt<sup>59</sup>.

### *1.2.3.2 Thrombingenerierungstest nach Hemker*

In den 50er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts wurden erstmals Thrombingenerierungstests vorgestellt<sup>81</sup>. Anhand der Spaltung von Fibrinogen durch Thrombin kann die Thrombinaktivität bestimmt werden<sup>24</sup>. Einem Reaktionsgemisch werden in regelmäßigen Abständen separate Proben entnommen und in diesen jeweils die Thrombinaktivität gemessen (sogenanntes „Sub-sampling“). Diese Verfahren sind allerdings sehr aufwendig.

Diese Tests wurden 1986 von Hemker modifiziert<sup>63</sup>. Dem Plasma des Patienten wird ein geeigneter Trigger (Tissue Factor) zur Auslösung der Thrombinbildung zugegeben. Von diesem Gemisch werden in regelmäßigen Abständen Proben entnommen und zu einer Lösung, die ein Thrombin-spezifisches chromogenes Substrat enthält, gegeben. Das gebildete Thrombin spaltet konzentrationsabhängig das chromogene Substrat. Hierdurch kommt es zu einem zunehmenden Anstieg der optischen Dichte. Diese Zunahme pro Zeiteinheit ist dabei proportional zur jeweiligen Thrombinaktivität. Die Menge des gebildeten Thrombins wird gegen die Zeit aufgetragen. So entsteht eine Thrombinbildungskurve, das sogenannte Thrombogramm. Die erste Ableitung der Kurve stellt die Umsetzung des Substrates und somit die Thrombinaktivität während der Reaktion dar. Mit Hilfe eines Computerprogrammes lassen sich folgende Parameter berechnen: die Latenzzeit

(die Zeit von Beginn der Analyse bis zum Beginn der Thrombinbildung), der Spitzenwert, die Time-to-Peak (die Zeit bis zur Erreichung des Spitzenwertes) und das endogene Thrombinpotential (ETP) (Abb. 4). Die ETP ist die Fläche unter der Thrombinkurve und repräsentiert die Gesamtmenge des gebildeten Thrombins<sup>24</sup>.



#### Abbildung 4. Endogenes Thrombinpotential (ETP)

Die Kurve stellt die Umsetzung des Substrates und somit die Thrombinaktivität während der Reaktion dar. Folgende Parameter lassen sich berechnen: die Latenzzeit ( $T_{lag}$ ), der Spitzenwert ( $C_{max}$ ), die Zeit bis zur Erreichung des Spitzenwertes (= Time to peak) und das endogene Thrombinpotential (ETP). Die ETP ist die Fläche unter der Kurve und repräsentiert die Gesamtmenge des gebildeten Thrombins.

Modifiziert nach Stepien et al.<sup>110</sup>

Mit der Einführung eines langsamen Thrombinsubstrates Anfang der 90er Jahre modifizierte Hemker die Thrombingenerierungstests weiter. Mit dieser Methode ist eine photometrische Bestimmung ohne Entnahme separater Proben („Subsampling“) möglich<sup>62</sup>.

Eine Weiterentwicklung dieses Testes ist die ebenfalls von Hemker beschriebene fluorometrische Erfassung des endogenen Thrombinpotentials<sup>61</sup>. Hierbei wird das chromogene Thrombinsubstrat durch ein fluorogenes ersetzt. Durch Thrombin wird von diesem Peptid eine Gruppe mit fluoreszierenden Eigenschaften abgespalten. Der große Vorteil dieser Methode ist, dass die Fibrinbildung nicht mit der Messung interferiert. Daher muss die Probe nicht mehr wie früher defibriniert werden. Diese Analyse kann sowohl in plättchenreichem als auch plättchenarmem Plasma

durchgeführt werden. Ein Nachteil der Methode ist, dass sie nicht mit Standardinstrumenten gemessen werden kann.

Im Gegensatz zu den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  und den Thrombin-Antithrombin-Komplexen quantifizieren die Thrombingenerierungstests die in-vitro Thrombinaktivität, die potentiell ausgelöst werden kann. Diese Thrombinbildungskapazität ist ein Maß für die Funktionalität des Gerinnungssystems. Diese Methoden könnten die Zustände im Körper besser beschreiben als die Standardtests und so klinisch relevante Koagulopathien erkennen. Die Thrombingenerierungstests wurden bereits bei Faktormangelzuständen<sup>104, 118</sup> und Thrombosen<sup>44</sup> sowie bei der Einstellung von antithrombotischen Therapien<sup>10, 115</sup> untersucht.

### 1.2.3.3 *Thrombin Dynamics Test (TDT)*

Eine Weiterentwicklung der oben vorgestellten Methoden stellt der Thrombin Dynamics Test (TDT) dar. Dieses neuere Testverfahren macht eine rasche und vollautomatische Quantifizierung der initialen Thrombinbildungsdynamik möglich<sup>17, 111</sup>.

Der wesentliche methodische Unterschied zu dem von Hemker beschriebenen endogenen Thrombinpotential (ETP) ist, dass für die ETP ein langsames Thrombinsubstrat verwendet wird, das bei der Reaktion nicht vollständig umgesetzt wird. Bei dem TDT hingegen wird ein schnelles Substrat benutzt, das bereits nach wenigen Sekunden vollständig verbraucht ist. Dies hat einen Einfluss auf den Teil der Reaktion, der aufgezeichnet wird. Die ETP beschreibt die komplette in vitro-Reaktion vom Beginn der Bildung freien Thrombins (Initiationsphase) über die Periode der Thrombinaktivierung, die maximale Akkumulation bis zur Thrombinhemmung. Dagegen konzentriert sich der TDT nur auf die Initiation und die physiologisch wichtige initiale Dynamik der Thrombinbildung.

Der TDT wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet.

### 1.3 Antifibrinolytika

Perioperative Blutungen stellen ein großes Problem in der Herzchirurgie dar. Starker Blutverlust und ein daraus resultierender gesteigerter Transfusionsbedarf erhöhen das Risiko<sup>50</sup>. Es besteht die Gefahr von transfusionsbedingten Zwischenfällen (Unverträglichkeitsreaktionen, Infektionen). Außerdem wurde der Einfluss von allogenen Blutprodukten auf ein schlechteres Outcome nach kardiochirurgischen Operationen nachgewiesen<sup>72, 73</sup>.

Medikamente, die nachgewiesenermaßen die Blutungstendenz reduzieren, sind Aprotinin<sup>64</sup> und das synthetische Antifibrinolytikum Tranexamsäure<sup>43</sup>. Aprotinin (Trasyolol®) ist ein unspezifischer Protease-Inhibitor, der dosisabhängig Serinproteasen wie Plasmin, Kallikrein und Trypsin über Enzym-Inhibitor-Komplexe reversibel hemmt<sup>114</sup>. Sein Hauptcharakteristikum ist die Hemmung von Plasmin, einem Enzym der Fibrinolyse. Es reduziert dadurch die fibrinolytische Aktivierung<sup>36</sup>. Außerdem läuft ohne den verstärkenden Effekt von Kallikrein auf die Umwandlung von Faktor XII zu XIIa die intrinsische Gerinnungskaskade langsamer ab. Daher hat Aprotinin in höheren Konzentrationen eine antikoagulatorische Wirkung. Das ist ein wesentlicher Unterschied zu Tranexamsäure. Dieses Medikament, ein kleines Molekül, besetzt die Lysinbindungsstelle von Plasminogen und dessen Spaltprodukt Plasmin und verhindert so spezifisch die Bindung von Plasmin an Fibrin<sup>43</sup>. Tranexamsäure hat keinen weiteren direkten Einfluss auf die Hämostase.

Eine signifikante Reduktion der Blutungstendenz durch Aprotinin wurde in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesen<sup>50</sup>. Untersuchungen über Tranexamsäure, seine Dosierung und Sicherheitsaspekte sind vergleichsweise seltener<sup>42</sup>. Wenige Studien vergleichen direkt die Wirkung von Aprotinin und Tranexamsäure<sup>6, 21, 39, 89, 92, 126</sup>. Aprotinin scheint den Transfusionsbedarf<sup>64, 105</sup> und die Anzahl von Re-Operationen aufgrund von Blutungen<sup>50</sup> effektiver zu verringern, ist jedoch mit höheren Kosten verbunden als Tranexamsäure. Außerdem kamen vor kurzem Bedenken zur Sicherheit des Medikaments auf, vor allem die Nierenfunktion betreffend<sup>11, 71, 82</sup>. Im Oktober 2007 wurde die Patientenaufnahme einer großen Studie (BART – Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) zum

Vergleich verschiedener Antifibrinolytika wegen einer höheren Mortalitätstendenz in der Aprotiningruppe abgebrochen<sup>48</sup>. Daraufhin wurde Aprotinin vom Markt genommen<sup>37</sup>.



## 2 Problemstellung

Thrombin ist das Schlüsselenzym der Gerinnung. Eine durch die EKZ veränderte Thrombinbildung kann zu Störungen der Hämostase, Fibrinolyse und zu inflammatorischen Prozessen führen. Die meisten Studien zu dieser Thematik konzentrierten sich auf die intraoperative Periode<sup>68, 108</sup>. Außerdem wurden Blutungen und der Transfusionsbedarf in früheren Untersuchungen weit mehr beachtet als das Thromboserisiko. Dennoch sind Komplikationen einer prothrombotischen Situation, wie Schlaganfälle und Herzinfarkte, insgesamt relativ häufige postoperative Folgen von Herzoperationen<sup>1, 54, 103, 125</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Aktivierung des Gerinnungssystems in der intra- und besonders in der postoperativen Phase nach Herzoperationen mit extrakorporaler Zirkulation darzustellen. Es wurde hypothetisch angenommen, dass Eingriffe am Herzen postoperativ einen prothrombotischen Zustand zu Folge haben. Dieser sollte mit Hilfe des Thrombin Dynamics Test (TDT) und der Messung der Konzentration der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  bestimmt werden.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Nach Autorisierung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München wurde von allen teilnehmenden Patienten eine schriftliche Zustimmung zur Durchführung der Untersuchungen eingeholt. In diese prospektive, randomisierte und doppelblind durchgeführte Studie wurden 220 Patienten, die älter als achtzehn Jahre waren, eingeschlossen. Geplante Operationen waren entweder eine primäre Koronararterienbypassoperation (ACVB) aufgrund einer koronaren Herzkrankheit oder ein Aortenklappenersatz (AKE) aufgrund einer Aortenklappenstenose, einer -insuffizienz oder eines kombinierten Vitiums. Ausschlusskriterien waren frühere Herzoperationen, eine bekannte Aprotininexposition, die Einnahme von Phenprocoumon-Präparaten bis zum fünften Tag vor der Operation oder die Ablehnung allogener Bluttransfusionen seitens des Patienten. Eine Medikation mit ASS oder Thienopyridinen stellte kein Ausschlusskriterium dar.

Diese Studie wurde bei Clinical Trials angemeldet (ClinicalTrials.gov NCT00396760, <http://www.clinicaltrials.gov>).

Teile der Arbeit, vor allem den Blutverlust betreffend, wurden bereits publiziert<sup>38</sup>.

Mit Hilfe eines Computers erfolgte die Randomisierung der Patienten. Gruppen von je 20 Patienten bekamen entweder Tranexamsäure oder Aprotinin. Danach wurden sie im Verhältnis drei zu zwei für eine Koronararterienbypassoperation oder einen Aortenklappenersatz stratifiziert. Die Krankenhausapotheke plante die Studien- und Placebomedikation. Für jeden Patienten wurde eine Papiertüte mit seiner Randomisierungsnummer vorbereitet. In den Tüten befanden sich jeweils sechs identische weiße Flaschen, die Kochsalzlösung oder Aprotinin ( $10^6$  KIU pro Flasche) enthielten, und eine braune Flasche, die entweder mit Tranexamsäure (acht Gramm) oder Kochsalzlösung gefüllt war. Während der Operation wurden

den Patienten die Flüssigkeiten aus beiden Flaschen gegeben. Aus den weißen Flaschen (Aprotinin oder Kochsalzlösung) wurde zuerst ein Milliliter als Testdosis injiziert, dann wurden über zehn Minuten zweihundert Milliliter (entsprechend  $2 \times 10^6$  KIU) Aprotinin oder Kochsalzlösung intravenös gegeben. Danach wurden für die Dauer der Operation kontinuierlich fünfzig Milliliter (entsprechend  $5 \times 10^5$  KIU) Aprotinin oder Kochsalzlösung pro Stunde infundiert. Zusätzlich befanden sich zweihundert Milliliter (entsprechend  $2 \times 10^6$  KIU) Aprotinin oder Kochsalzlösung in der Primingflüssigkeit des kardiopulmonalen Bypass. Die erste Medikamenten- bzw. Placebobolusgabe erfolgte nach der Sternotomie, so konnte der Chirurg im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion schnell die Aorta kanülieren. Gleichzeitig bekamen die Patienten eine Bolusgabe von 20 Milliliter aus der braunen Flasche (entsprechend zwei Gramm Tranexamsäure oder Kochsalzlösung), gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von zehn Milliliter (entsprechend einem Gramm) Tranexamsäure oder Kochsalzlösung pro Stunde. Außerdem wurden 20 Milliliter (also zwei Gramm) Tranexamsäure oder Kochsalzlösung in die Primingflüssigkeit des kardiopulmonalen Bypass gegeben.

### **3.2 Perioperativer Verlauf**

Das präoperative Risiko wurde analog des Cleveland Risk Scores<sup>66</sup> und des EuroSCOREs<sup>90</sup> berechnet.

Die Narkose erfolgte mit Sufentanil und Midazolam und wurde durch eine Sevofluraninhalation ergänzt. Als Muskelrelaxantien dienten Pancuroniumbromid oder Rocuronium. Der kardiopulmonalen Bypass wurde in Standardtechnik angelegt. Hierfür wurden ein Membranoxygenator, ein offenes Kardiotomiereservoir, unbeschichtete Schlauchsysteme und eine venöse Zweistufenkanüle benutzt. Der Oxygenator wurde mit 1500 Milliliter kristalloider Lösung vorgefüllt und die Flußrate auf 2,4 l/m<sup>2</sup> festgelegt. Die Patienten wurden auf 32°C heruntergekühlt, es wurde entweder kalte Kristalloid- oder Blutkardioplegie verwendet. Intraoperativ

wurde bei allen Patienten das während der Heparinisierung ausgetretene Blut über die Kardiotomie abgesaugt und retransfundiert.

Vor Anschluss des kardiopulmonalen Bypass wurden 375 U/kg unfraktioniertes Heparin vom Schwein intravenös gegeben. Weitere 10 000 Einheiten befanden sich in der Priminglösung. Alle 30 Minuten erfolgte simultan eine Messung der Antikoagulation mittels Celite- und Kaolin-ACT (Ziel ACT, 480 Sekunden, Hemochron 800, Intern Technidyne Corp, Edison, NY). In den Fällen, in denen die Celite-ACT weniger als 480 Sekunden betrug, wurde ein zusätzlicher Bolus von 125 U/kg Heparin verabreicht. Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypass wurde das Heparin im Verhältnis 1:1, bezogen auf die initiale Heparindosis, mit Protaminchlorid antagonisiert.

Die Patienten bekamen allogene Erythrozytenkonzentrate, falls der Hämatokrit weniger als 18% während des kardiopulmonalen Bypasses oder postoperativ weniger als 21-24% betrug, oder, falls über physiologische Parameter (Tachykardie >100/min bei adäquater Volumensubstitution und Schmerzmedikation und/oder Tachypnoe >25/min und/oder ein Abfall des zentralvenösen Sauerstoffgehalts unter 65%) ersichtlich war, dass die Patienten eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Gewebes hatten. Bei einer verstärkten Blutungsneigung wurden bei einer um 100% verlängerten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) FFPs gegeben und, sobald die Thrombozytenzahl unter 80 000 mm<sup>3</sup> sank, Blutplättchen transfundiert.

Die Patienten wurden nach der Operation auf der Intensivstation beatmet, bis die Körpertemperatur 37°C betrug, die Oxygenierung und die Hämodynamik ausreichend waren, und die Patienten weniger als 100 Milliliter Blut pro Stunde verloren. Am Morgen des ersten, dritten und fünften postoperativen Tages wurde ein Standard 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Die Indikation für eine erneute chirurgische Blutstillung wurde klinisch oder bei einem Blutverlust von mehr als 200 Millilitern pro Stunde über zwei aufeinander folgende Stunden gestellt.

Die AKE-Patienten wurden ab dem zweiten postoperativen Tag mit Phenprocoumon (Marcumar®) antikoaguliert.

Um das 1-Jahres-Ergebnis zu beurteilen, wurden die Patienten oder deren Familien ein Jahr nach der Operation telefonisch kontaktiert und über ihr körperliches Befinden befragt.

Jeder Todesfall, der entweder während des Krankenhausaufenthalts oder dreißig Tage nach der Operation eintrat, wurde als „Mortalität“ definiert. Eine erstmalige Dialysepflicht nach dem Eingriff, ein Anstieg des postoperativen Kreatinins auf mindestens 2 mg/dl oder eine Differenz der prä- und postoperativen Kreatininplasmakonzentration von mehr als 0,7 mg/dl wurde als „Niereninsuffizienz“ interpretiert. Vom einem „Herzinfarkt“ wurde bei neu aufgetretenen Q-Wellen im EKG oder bei Troponin-T-Werten von mehr als 1,58 ng/ml<sup>69</sup> gesprochen. Die Diagnose eines Schlaganfalls erfolgte zunächst klinisch und wurde mittels einer Computertomographie verifiziert.

### **3.3 Blutprobenabnahme**

Zu insgesamt sechs definierten Zeitpunkten wurden Blutproben abgenommen: vor der Einleitung der Anästhesie (1), am Ende der Operation nach Verschluss des Thorax (2), vier Stunden nach dem Eingriff (3) und am Morgen des ersten (4), dritten (5) und fünften (6) postoperativen Tages.

Das Blut wurde ohne Stauung aus einem arteriellen oder zentralvenösen (ZVK) Katheter gewonnen. Die ersten zehn Milliliter wurden verworfen, dann wurde das Blut für die Analysen abgenommen. Neun Milliliter Blut wurden zu einem Milliliter Citrat (Natriumcitrat 0,106 mol/l, Sarstedt Numbrecht, Deutschland) gegeben. Das citratversetzte Blut wurde zehn Minuten lang zentrifugiert (3000 G) und das Plasma sofort in Teilproben bei -80°C eingefroren. Die Durchführung aller Messungen fand direkt nach dem Auftauen des Plasmas statt.

### 3.4 Testdurchführung des Thrombin Dynamics Test (TDT)

Der Thrombin Dynamics Test (Pefakit, in-TDT, Pentapharm, Basel, Schweiz) ermöglicht die Bestimmung der Thrombinbildungskinetik in plättchenarmen Plasma nach Auslösung der intrinsischen Gerinnungskaskade. Die Messungen wurden optisch auf dem Behring Koagulationssystem Analysiergerät (BCS, Dade Behring, Marburg, Deutschland) aufgezeichnet.

Die Pipettierung des Testes erfolgte folgendermaßen:

60 µl plättchenarmes Plasma (Probe) oder Kontrollplasma

60 µl Pefakit in-TDT-Aktivatorreagenz (Verdünnung 1:3 in 0,9% NaCl-Lösung)

180 Sekunden Inkubationszeit bei 37°C

60 µl Pefakit in-TDT-Reagenz

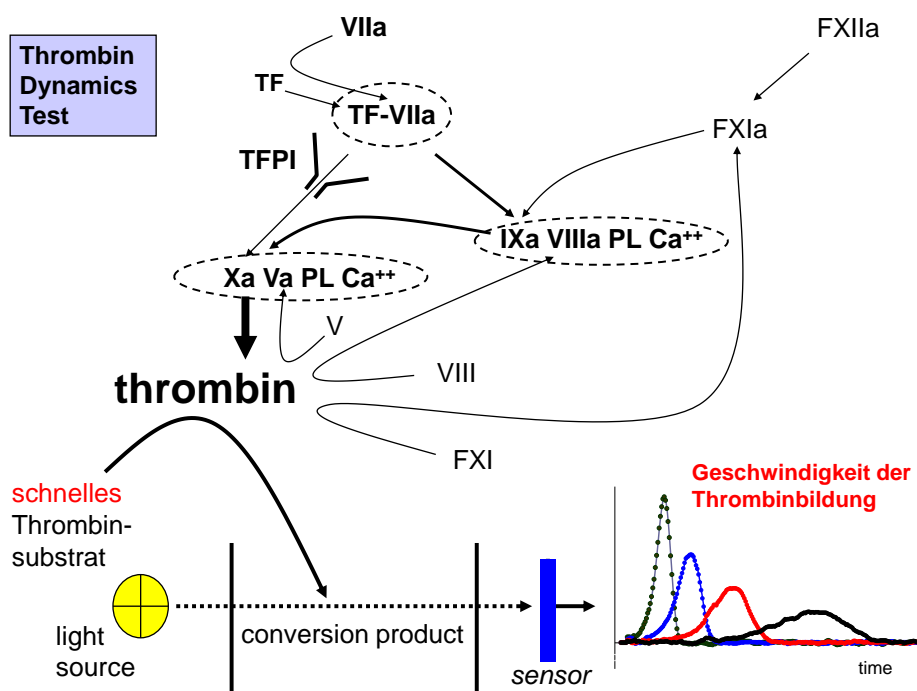
Das Aktivatorreagenz enthielt einen Kontaktaktivator und Phospholipide, das in-TDT-Reagenz  $\text{CaCl}_2$ , einen Fibrinpolymeraseinhibitor (H-Gly-Pro-Arg-Pro-OH AcOH) und ein schnelles chromogenes Substrat (H-D-CHG-Ala-Arg-pNA 2AcOH,  $K_M$  2000µM).

Die intrinsische Blutgerinnungskaskade wurde durch den spezifischen Kontaktphasenaktivator ausgelöst. Die Bestimmung der Thrombinbildung erfolgte mit Hilfe des schnellen chromogenen Thrombinsubstrates (Abb.5). Bei der Umwandlung dieses Substrates durch Thrombin wurde p-Nitroanilin (p-NA) freigesetzt, welches kontinuierlich über vier bis zehn Minuten bei einer Wellenlänge von 405 nm aufgezeichnet wurde. Die Fibrinbildung wurde durch den Fibrinpolymeraseinhibitor verhindert. So war eine ungestörte optische Aufzeichnung möglich.

Von der entstehenden Kurve wurde die erste Ableitung berechnet. Sie stellt die Geschwindigkeit der Umwandlung des chromogenen Substrats dar.

Zwei Parameter wurden bestimmt: Time-to-Peak bezeichnet die Zeit von der Aktivierung bis zum Erreichen des Spitzenwertes (= maximale optische Dichte). Der zweite Parameter ist das Maximum der ersten Ableitung. Er beschreibt die Höchstgeschwindigkeit der Thrombinsubstratumwandlung und damit die Dynamik

der Thrombinbildung. Dieser Parameter wird als Thrombindynamik bezeichnet und üblicherweise in % der Norm ausgedrückt.



**Abbildung 5. TDT – Testprinzip**

(TF – Tissue Faktor, F – Faktor,  $\text{Ca}^{2+}$  - Kalzium, PL - Phospholipide, TFPI - Tissue factor pathway inhibitor, <sub>a</sub> – aktiviert)

Die intrinsische Blutgerinnungskaskade wird durch einen Kontaktphasenaktivator ausgelöst. Die Bestimmung der Thrombinbildung erfolgt mit Hilfe eines schnellen chromogenen Substrates. Bei der Umwandlung dieses Substrates durch Thrombin wird ein Konversionsprodukt gebildet. Dieses wird optisch aufgezeichnet.

### 3.5 Bestimmung von Gerinnungsparametern

Die Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) erfolgte mit Hilfe eines Pathromtin SL Reagens auf dem Dade Behring Koagulationssystem (BCS) Analysiergerät (Dade Behring, Deutschland, Referenzwert: 25-37 sec).

Die D-Dimere wurden mit Hilfe des BCS bestimmt. Dazu wurde das D-Dimer PLUS Reagens (Dade Behring, Deutschland) verwendet, ein latexgestützter

turbidimetrischer Test für die quantitative Analyse von quervernetzten D-Dimeren (Referenzwert: 0,06-0,25 mg/l).

Die Bestimmung des Fibrinogens erfolgte mit Hilfe einer Modifikation der Clauss Methode (Multifibren, Dade Behring, Deutschland, Referenzwert 1,8-3,5 g/l).

Die klassische Messung der Thrombinaktivierung fand über die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  statt. Verwendet wurde ein Sandwich-Immunoassay, der auf einer Mikrotiter-Platte aufgetragen wurde (Enzygnost monoclonal, Dade Behring, Deutschland, Referenzwert: 69-229 pmol/l).

Der Einfluss von Aprotinin und Tranexamsäure auf die Fibrinolyse und Blutgerinnung wurde mit einer Rotationsthromboelastometrie am Ende der Operation bestimmt. Dazu diente ein computergesteuertes mehrkanaliges Rotem-Instrument (Pentapharm, München, Deutschland).

### **3.6 Bestimmung von Markern der Inflammation**

Sowohl Interleukin 6 (IL-6) als auch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) wurden mit Hilfe eines chemilumineszenten immunometrischen Assays gemessen (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA, Referenzwert: IL-6 < 11,3 pg/ml, TNF- $\alpha$  < 8,1 pg/ml).

Das kardiale Troponin wurde mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay in einem Elecsys 2010 Analysiergerät bestimmt (untere Nachweisgrenze: 0,01 ng/ml; empfohlener diagnostischer Schwellenwert: 0,03 ng/ml für akute Koronarsyndrome; Roche Diagnostics, Schweiz). Diese Messung erfolgte direkt nach Entnahme der Blutproben.



### 3.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (IMSE) durchgeführt.

Die benötigte Stichprobengröße wurde ursprünglich für die Auswertung eines geschätzten postoperativen 24-Stunden-Blutverlustes von 600 ml (+/- 350 ml) berechnet.

Bei der Fallzahlschätzung für die Auswertung der TDT-Veränderung war eine Gruppengröße von 110 Patienten ausreichend, um einen Unterschied der TDT-Werte von mindestens 2,5 Prozentpunkten zwischen dem ersten postoperativen Tag und dem Ausgangswert mit einer Power von 80% festzustellen. Dabei wurde für die Veränderung eine gemeinsame Standardabweichung von 6% angenommen.

Primärer Endpunkt war eine Änderung der Thrombindynamik am ersten postoperativen Tag im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Sekundäre Endpunkte waren eine mögliche Änderung der Thrombindynamik, der Time-to-Peak oder der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  an den weiteren postoperativen Abnahmezeitpunkten. Die Thrombindynamik und die Time-to-Peak wurden mit Gerinnungsparametern verglichen. Außerdem wurden der Einfluss zweier verschiedener Antifibrinolytika sowie einer postoperativen Phenprocoumontherapie auf die oben genannten Parameter untersucht.

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 16, IBM SPSS Statistics) bearbeitet.

Bei der Darstellung der Daten wurde der Median mit der 25. bis 75. Perzentile angegeben. Für qualitative Merkmale wurden Prozentangaben benutzt. Variablen mit einer stark verzerrten Verteilung (Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  und D-Dimere) wurden logarithmiert.

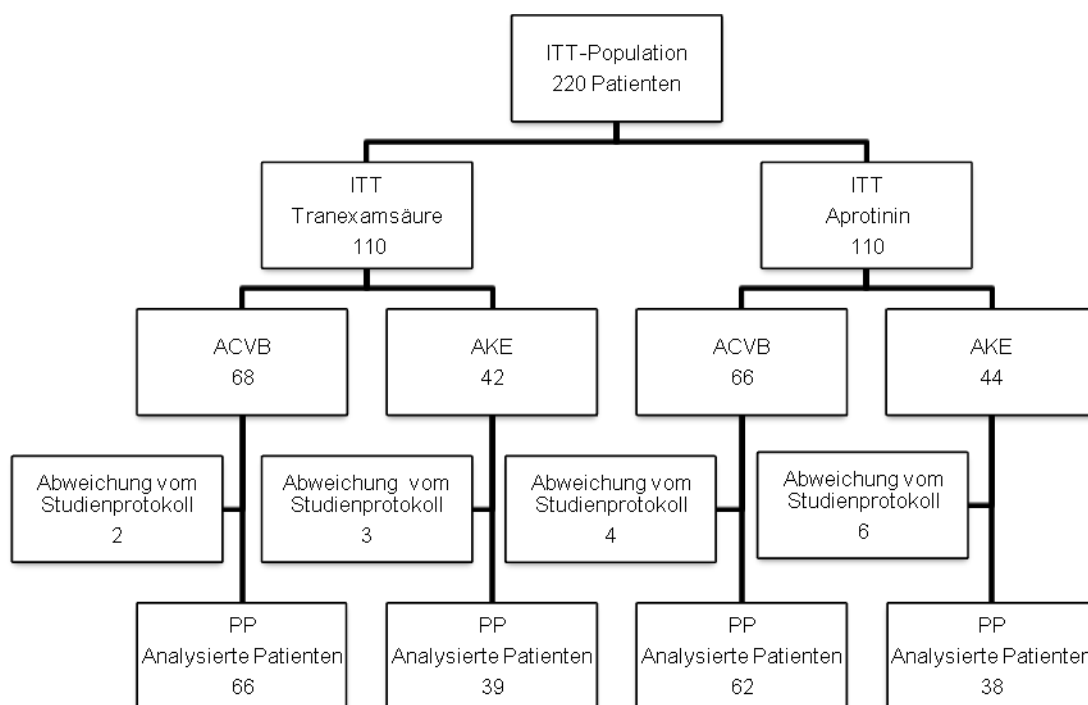
Die Darstellung des zeitlichen Verlaufes quantitativer Messungen erfolgte mit dem Friedman-Test. Im Falle eines signifikanten Gesamtergebnisses wurde der multiple Paarvergleich nach Daniel<sup>107</sup>, eine nicht parametrische post-hoc-Analyse, an-

gewandt. So konnte die Signifikanz der einzelnen Veränderungen zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert beurteilt werden. Ebenso erfolgte die Auswertung innerhalb der Medikamenten- bzw. Operationsuntergruppen (Aprotinin und Tranexamsäure bzw. Aortenklappenersatz und Koronararterienbypassoperation). Unterschiede zwischen den Gruppen zu den einzelnen Zeitpunkten wurden mit Hilfe des Mann-Whitney U-Testes berechnet. Mit dem Pearson Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) wurde eine bivariate Korrelation quantitativer Messungen zu allen Zeitpunkten durchgeführt. Bei den statistischen Berechnungen wurde ein  $p$ -Wert unter 0,05 als signifikant betrachtet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Demographische und operative Daten**

220 Patienten, 110 je Tranexamsäure- und Aprotiningruppe, wurden operiert und in der vorliegenden Studie untersucht. 134 Patienten – 68 in der Tranexamsäure- und 66 in der Aprotinin-Gruppe – erhielten eine Koronararterienbypassoperation, bei 86 Patienten – 42 in der Tranexamsäure- und 44 in der Aprotinin-Gruppe – wurde die Aortenklappe ersetzt. Alle 220 Patienten dieser Studie unterzogen sich erstmalig einer Herzoperation. Vier Patienten hatten einen kombinierten Eingriff. Bei 15 Patienten wich man vom Studienprotokoll ab (Abb. 6). 12 Patienten benötigten außer der koronararteriellen Bypassoperation oder des Aortenklappenersatzes noch weitere operative Verfahren. Bei einem Patienten wurde eine roboterassistierte Operation durchgeführt. Bei einem anderen Patienten wurde die Medikamenteninfusion aufgrund einer vermuteten allergischen Reaktion abgebrochen. Bei einem Patienten wurde Aprotinin ohne Randomisierung für einen zweiten kardiopulmonalen Bypass benutzt.



**Abbildung 6. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Diagramm zur Darstellung der Patientenverteilung**

(ACVB – Koronararterienbypassoperation, AKE – Aortenklappenersatz, ITT – Intention-to-treat, PP – Per Protokoll).

Das Diagramm zeigt die Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden. Die Auswertung basierte auf der „Intention to treat“-Population. Bei den Patienten, die nur die Indexoperation erhielten, wurde auch eine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt. Patienten, bei denen vom Studienprotokoll abgewichen wurde, sind aufgelistet.

#### 4.1.1 Operationsuntergruppen

Typische Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit, wie aktives Rauchen, Hypertonus, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht und früherer Myokardinfarkt waren bei den ACVB-Patienten signifikant häufiger als bei den AKE-Patienten (Tabelle 1).

**Tabelle 1.** Demographische Daten in den OP-Gruppen (Median (25.-75. Perzentile) oder N (%))

	<b>Gesamt</b>	<b>ACVB (n=134)</b>	<b>AKE (n=86)</b>	<b>p</b>
Alter	70 (64;76)	69 (64;75)	71 (64;76)	0,626
Geschlecht (weiblich)	66 (30,1)	22 (16,4)	44 (51,8)	<0,001
Präoperatives Risiko	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,241
EuroSCORE	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,254
Früherer Myokardinfarkt (ja) (n)	62 (28,2)	52 (38,8)	10 (11,6)	<0,001
Früherer Schlaganfall (ja) (n)	3 (1,4)	2 (1,5)	1 (1,2)	0,845
Aktiver Raucher (ja) (n (%))	28 (12,7)	23 (20,9)	5 (7,4)	0,010
Vorhofflimmern (ja) (n (%))	17 (7,7)	10 (7,5)	7 (8,2)	0,887
Diabetes mellitus (ja) (n (%))	17 (7,7)	16 (11,9)	1 (1,2)	0,003
Hämoglobin präoperativ (g/dl)	135 (124;146)	136 (125;150)	131 (124;140)	0,030
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	0,9 (0,8;1,1)	1,0 (0,8;1,1)	0,9 (0,7;1,1)	0,151
ASS (ja) (n (%))	60 (27,3)	44 (32,8)	16 (18,6)	0,021
Clopidogrel (ja) (n (%))	27 (12,3)	24 (18,2)	3 (3,5)	0,001
Bluthochdruck (ja) (n (%))	171 (77,7)	110 (82,7)	60 (72,3)	0,020
NYHA II	75 (34,1)	45 (33,6)	30 (34,9)	
NYHA III	141 (64,1)	86 (64,2)	55 (64,0)	0,835
NYHA IV	4 (1,8)	3 (2,2)	1 (1,2)	

AVCB - Koronararterienbypass, AKE - Aortenklappenersatz

NYHA - New York Heart Association

ASS - Acetylsalicylsäure

Der Gesamt-Heparinverbrauch war bei den ACVB-Patienten signifikant höher (257 (229;307) mg bzw. 231 (209;260) mg,  $p < 0,001$ ).

Das Hämoglobin (Median (25.;75. Perzentile)) war am ersten postoperativen Tag in der ACVB-Gruppe signifikant niedriger als in der AKE-Gruppe (107 (97;115) mg/dl und 114 (101;122) mg/dl,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 2).

Der Blutverlust nach sechs, zwölf und vierundzwanzig Stunden war bei den ACVB-Patienten signifikant höher als bei den AKE-Patienten (300 (200;500) ml bzw. 200 (129;293) ml, 400 (250;600) ml bzw. 250 (250;350) ml und 600 (400;800) ml bzw. 340 (250;600) ml,  $p < 0,001$ ). Bei der Gabe von Fremdblut konnte kein Unterschied festgestellt werden. Die weiteren operativen Daten waren in beiden Gruppen vergleichbar.

**Tabelle 2.** Operative Daten in den OP-Gruppen (Median (25.-75. Perzentile) oder N (%))

	<b>Gesamt</b>	<b>ACVB (n=134)</b>	<b>AKE (n=86)</b>	<b>p</b>
EKZ-Dauer (min)	85 (72;101)	83 (71;99)	88 (74;103)	0,190
Beatmungszeit (min)	520 (380;715)	460 (365;711)	550 (438;728)	0,027
Operationsdauer (min)	200 (165;235)	210 (185;251)	175 (145;210)	<0,001
Heparin gesamt (mg)	245 (220;292)	257 (229;307)	231 (209;260)	<0,001
Rotem CT	198 (174;223)	203 (178;230)	191 (164;215)	0,011
Rotem CFT	89 (73;122)	92 (73;122)	89 (70;121)	0,639
Rotem MCF	58 (54;62)	58 (53;61)	59 (54;63)	0,381
Blutverlust 6 Stunden (ml)	250 (153;400)	300 (200;500)	200 (129;293)	<0,001
Blutverlust 12 Stunden (ml)	300 (200;500)	400 (250;600)	250 (250;350)	<0,001
Blutverlust 24 Stunden (ml)	500 (300;738)	600 (400;800)	340 (250;600)	<0,001
Fremdblut gesamt (Einheiten)	1 (0;2)	1 (0;2)	2 (0;2)	0,557
Fremdblut (ja) (n (%))	119 (54,1)	67 (50,0)	52 (60,5)	0,129
Fremdblut OP (Einheiten)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,924
Fremdblut OP (ja) (n (%))	44 (20)	27 (20,1)	17 (19,8)	0,945
Fremdblut Intensivstation (Einheiten)	0 (0;0)	0 (0;1,3)	0 (0;0)	0,291
Fremdblut Intensivstation (ja) (n (%))	48 (21,8)	32 (23,9)	16 (18,6)	0,355
Hämoglobin 1. p.o. Tag (mg/dl)	108 (99;118)	107 (97;115)	114 (101;122)	0,009
Hb Ankunft Intensivstation (mg/dl)	105 (96;114)	105 (95;113)	107 (98;114)	0,342
Kreatinin 1. p.o. Tag (mg/dl)	0,8 (0,7;1,1)	0,9 (0,7;1,1)	0,8 (0,7;1,0)	0,033
Kreatinin Maximum p.o. (mg/dl)	0,9 (0,7;1,1)	0,9 (0,8;1,2)	0,98(0,7;1,1)	0,101
Delta Kreatinin (mg/dl)	0 (-0,2;0,1)	0 (-0,1;0,1)	0 (-0,2;0,1)	0,515
Rethorakotomie (Blutung) (ja) (n)	5 (2,3)	2 (1,5)	3 (3,5)	0,332
Intensivstation (d)	1 (1;1)	1 (1;1)	1 (1;1)	0,310
Krankenhausaufenthalt (d)	9 (8;12)	9 (8;11)	10 (8;13)	0,026
Mortalität innerhalb von 30 Tagen (n)	3 (1,4)	2 (1,5)	1 (1,2)	

TX - Tranexamsäure, A - Aprotinin

AKE - Aortenklappenersatz, ACVB - Koronararterienbypass, EKZ - extrakorporale Zirkulation, Hb - Hämoglobin

Rotem CT - Gerinnungszeit, CFT - Gerinnselbildungszeit, MCF - maximale Gerinnselfestigkeit

Delta Kreatinin - Unterschied von präoperativem und maximalem postoperativen Kreatininwert

#### 4.1.2 Medikamentenuntergruppen

Die demographischen Daten waren in den Medikamentenuntergruppen vergleichbar (Tabelle 3)

**Tabelle 3.** Demographische Daten (Medikamentengruppen) (Median (25.-75. Perzentile) oder N (%))

	<b>Gesamt</b>	<b>TX (n=110)</b>	<b>A (n=110)</b>	<b>p</b>
Alter	70,0 (64,0;76,0)	71,0 (64,0;77,3)	69,0 (62,5;75,0)	0,057
Geschlecht (weiblich)	66 (30,1)	38 (34,5)	28 (25,5)	0,079
Body mass index (BMI)	26 (24;29)	26 (25;29)	26 (24;29)	0,818
Präoperatives Risiko	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,293
EuroSCORE	2 (1;3)	2 (1;3)	2 (1;3)	0,389
Früherer Myokardinfarkt (ja) (n)	62 (28,2)	34 (30,9)	28 (25,5)	0,369
Früherer Schlaganfall (ja) (n)	3 (1,4)	0 (0)	3 (2,7)	0,080
Aktiver Raucher (ja) (n (%))	28 (12,7)	19 (17,1)	9 (8,2)	0,073
Vorhofflimmern (ja) (n (%))	17 (7,7)	8 (7,3)	9 (8,2)	0,831
Diabetes mellitus (ja) (n (%))	17 (7,7)	8 (7,3)	9 (8,2)	0,801
Hämoglobin präoperativ (g/dl)	135 (124;146)	132 (123;147)	136 (124;146)	0,324
Kreatinin präoperativ (mg/dl)	0,9 (0,8;1,1)	1,0 (0,8;1,2)	0,9 (0,8;1,1)	0,272
ASS (ja) (n (%))	60 (27,3)	27 (24,5)	33 (30,0)	0,364
Clopidogrel (ja) (n (%))	27 (12,3)	12 (10,9)	15 (13,6)	0,571
Bluthochdruck (ja) (n (%))	171 (77,7)	95 (85,6)	76 (69,1)	0,010
NYHA II	75 (34,1)	39 (35,5)	36 (32,7)	
NYHA III	141 (64,1)	71 (64,5)	70 (63,6)	0,127
NYHA IV	4 (1,8)	0 (0)	4 (3,6)	

TX - Tranexamsäure, A - Aprotinin

NYHA - New York Heart Association

ASS - Acetylsalicylsäure

Der Gesamt-Heparinverbrauch war in der Tranexamsäure-Gruppe signifikant höher als in der Aprotinin-Gruppe (261 (222;320) mg bzw. 240 (216;267) mg,  $p = 0,007$ ).

Das Hämoglobin (Median (25.;75. Perzentile)) war am ersten postoperativen Tag in der Tranexamsäure-Gruppe signifikant niedriger als in der Aprotinin-Gruppe (106 (99;116) mg/dl und 113 (99;121) mg/dl,  $p = 0,023$ ) (Tabelle 4).

Der Blutverlust war in beiden Gruppen vergleichbar. Fremdblut (N (%)) bekamen signifikant mehr Patienten aus der Tranexamsäure-Gruppe (67 (60,9) Patienten bzw. 52 (47,3) Patienten,  $p = 0,042$ ). Die weiteren operativen Daten der Medikamentenuntergruppen waren vergleichbar.

**Tabelle 4.** Operative Daten in den Medikamentengruppen (Median (25.-75. Perzentile) oder N (%))

	<b>Gesamt</b>	<b>TX (n=110)</b>	<b>A (n=110)</b>	<b>p</b>
Operation - AKE (n (%))	86 (39,1)	42 (38,2)	44 (40)	0,782
Operation - ACVB (n (%))	134 (60,9)	68 (61,8)	66 (60)	0,782
EKZ-Dauer (min)	85 (72;101)	88 (73;102)	83 (71;98)	0,605
Beatmungszeit (min)	520 (380;715)	480 (370;691)	548 (405;726)	0,278
Operationsdauer (min)	200 (165;235)	200 (170;235)	195 (165;238)	0,787
Heparin gesamt (mg)	245 (220;292)	261 (222;320)	240 (216;267)	0,007
Rotem CT	198 (174;223)	192 (173;217)	204 (177;230)	0,027
Rotem CFT	89 (73;122)	88 (70;122)	93 (74;121)	0,330
Rotem MCF	58 (54;62)	59 (54;62)	57 (53;62)	0,242
Blutverlust 6 Stunden (ml)	250 (153;400)	268 (165;462)	250 (150;350)	0,128
Blutverlust 12 Stunden (ml)	300 (200;500)	345 (200;550)	300 (200;463)	0,096
Blutverlust 24 Stunden (ml)	500 (300;738)	565 (300;800)	500 (300;700)	0,136
Fremdblut gesamt (Einheiten)	1 (0;2)	2 (0;2)	0 (0;2)	0,077
Fremdblut (ja) (n (%))	119 (54,1)	67 (60,9)	52 (47,3)	0,042
Fremdblut OP (Einheiten)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0,523
Fremdblut OP (ja) (n (%))	44 (20)	24 (21,8)	20 (18,2)	0,500
Fremdblut Intensivstation (Einheiten)	0 (0;0)	0 (0;1,3)	0 (0;0)	0,022
Fremdblut Intensivstation (ja) (n (%))	48 (21,8)	31 (28,3)	17 (15,5)	0,022
Hämoglobin 1. p.o. Tag (mg/dl)	108 (99;118)	106 (99;116)	113 (99;121)	0,023
Hb Ankunft Intensivstation (mg/dl)	105 (96;114)	103 (94;112)	107 (98;115)	0,068
Kreatinin 1. p.o. Tag (mg/dl)	0,8 (0,7;1,1)	0,9 (0,7;1,1)	0,8 (0,7;1,0)	0,377
Kreatinin Maximum p.o. (mg/dl)	0,9 (0,7;1,1)	0,9 (0,7;1,2)	0,9 (0,7;1,1)	0,329
Delta Kreatinin (mg/dl)	0 (-0,2;0,1)	0 (-0,2;0,1)	0 (-0,2;0,1)	0,443
Rethorakotomie (Blutung) (n)	5 (2,3)	3 (2,7)	2 (1,8)	0,651
Intensivstation (d)	1 (1;1)	1 (1;2)	1 (1;1)	0,091
Krankenhausaufenthalt (d)	9 (8;12)	9 (8;12)	9 (8;13)	0,463
Mortalität innerhalb von 30 Tagen (n)	3 (1,4)	1 (0,9)	2 (1,9)	

TX - Tranexamsäure, A - Aprotinin

AKE - Aortenklappenersatz, ACVB - Koronararterienbypass, EKZ - extrakorporale Zirkulation, Hb - Hämoglobin

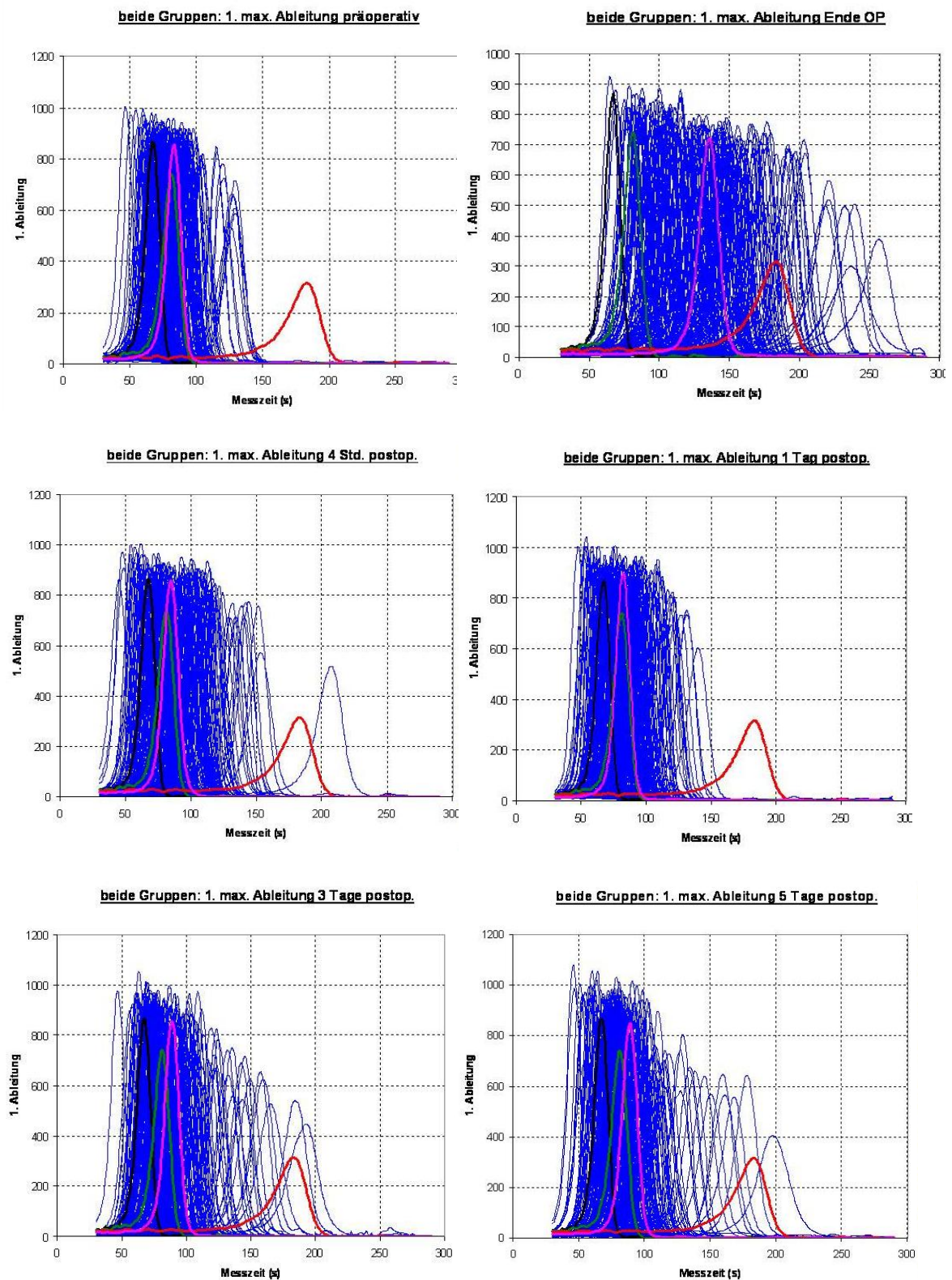
Rotem CT - Gerinnungszeit, CFT - Gerinnselfestigkeit, MCF - maximale Gerinnselfestigkeit

Delta Kreatinin - Unterschied von präoperativem und maximalem postoperativen Kreatininwert

## 4.2 Thrombin Dynamics Test (TDT)

Für alle Patienten sind die ersten Ableitungen des TDT zu den sechs Abnahmezeitpunkten in Abbildung 7 dargestellt.





**Abbildung 7. Erste Ableitung des TDT zu den sechs Messzeitpunkten**

(blau – einzelne Patienten, schwarz – Kalibrator, violett – Mittelwerte, grün und rot – Kontrollen, postop – postoperativ, s - Sekunden)

### 4.2.1 Thrombindynamik

Die Thrombindynamik (Median, 25.-75.Perzentile) war am Ende der Operation (83 (77;88) %) im Vergleich zum Ausgangswert (97 (93;101) %) signifikant erniedrigt ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 5 und Abb.8). Am ersten postoperativen Tag, dem primären Endpunkt, zeigte sich ein signifikanter Wiederanstieg der Thrombindynamik (100 (96;103) %,  $p < 0,05$ ). Am dritten und fünften Tag nach der Operation näherten sich die Werte abermals dem Ausgangswert an (98 (92;103) % und 98 (85;104) %, nicht signifikant).

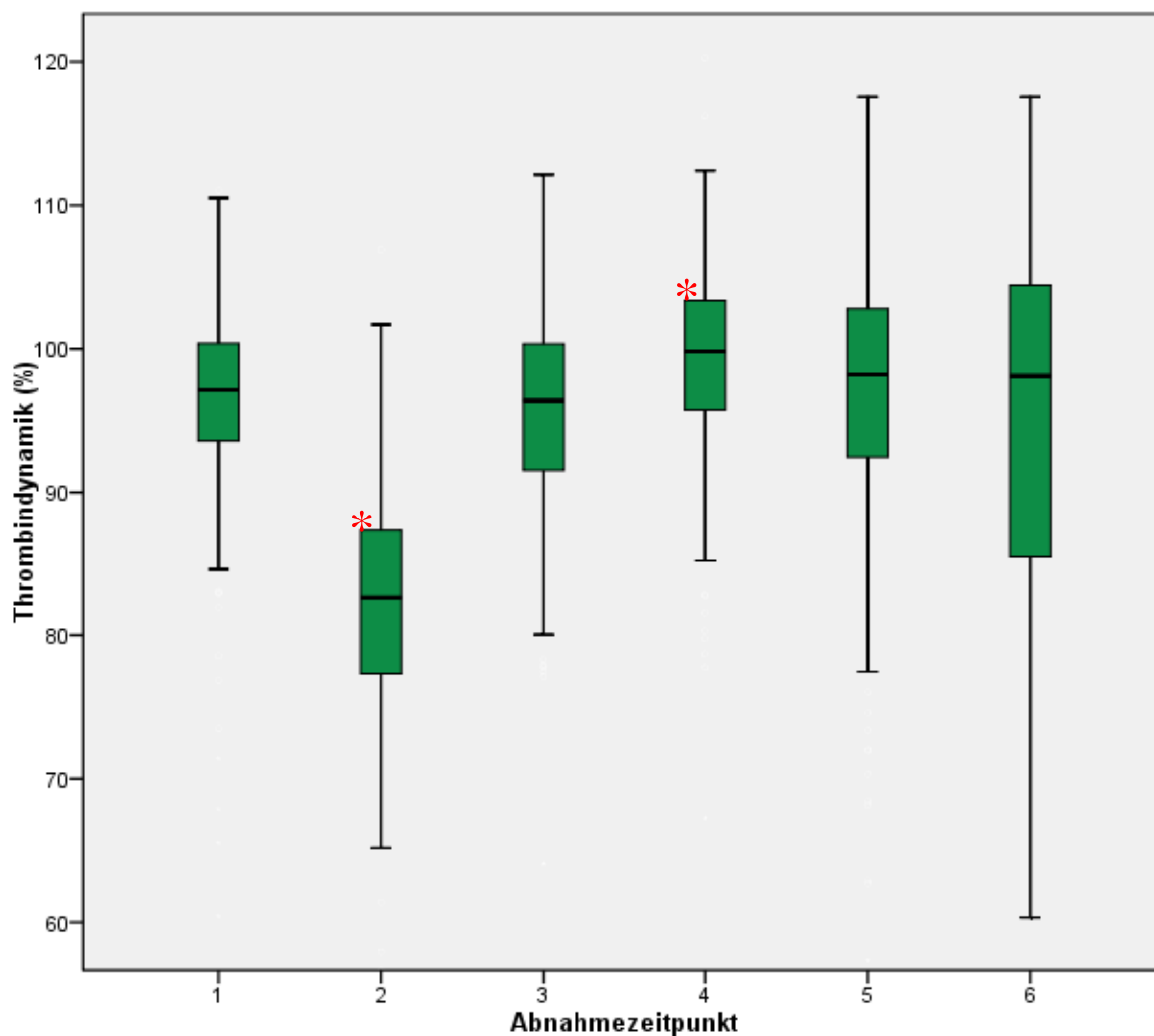
**Tabelle 5.** TDT in den Operationsgruppen (Median 25.-75. Perzentile)

	Abnahme	Gesamt	ACVB (n=134)	AKE (n=86)	p
Time to Peak (sec)	1	80 (72;90)	80 (73;90)	82 (71;92)	0,917
	2	129 (102;152)	126 (101;149)	135 (107;160)	0,161
	3	85 (74;103)	87 (75;102)	84 (73;104)	0,809
	4	81 (72;92)	83 (72;92)	79 (70;93)	0,467
	5	82 (73;97)	79 (73;94)	86 (75;102)	0,025
	6	82 (75;97)	79 (72;88)	95 (79;108)	<0,001
Thrombindynamik (%)	1	97 (93;101)	97 (94;100)	97 (93;102)	0,814
	2	83 (77;88)	83 (77;88)	81 (77;87)	0,358
	3	96 (91;100)	96 (92;100)	96 (89;100)	0,737
	4	100 (96;103)	100 (96;103)	100 (95;104)	0,643
	5	98 (92;103)	101 (96;104)	94 (86;99)	<0,001
	6	98 (85;104)	103 (98;107)	83 (77;92)	<0,001

ACVB - Koronararterienbypass, AKE - Aortenklappenersatz

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag,

5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag



**Abbildung 8. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik**

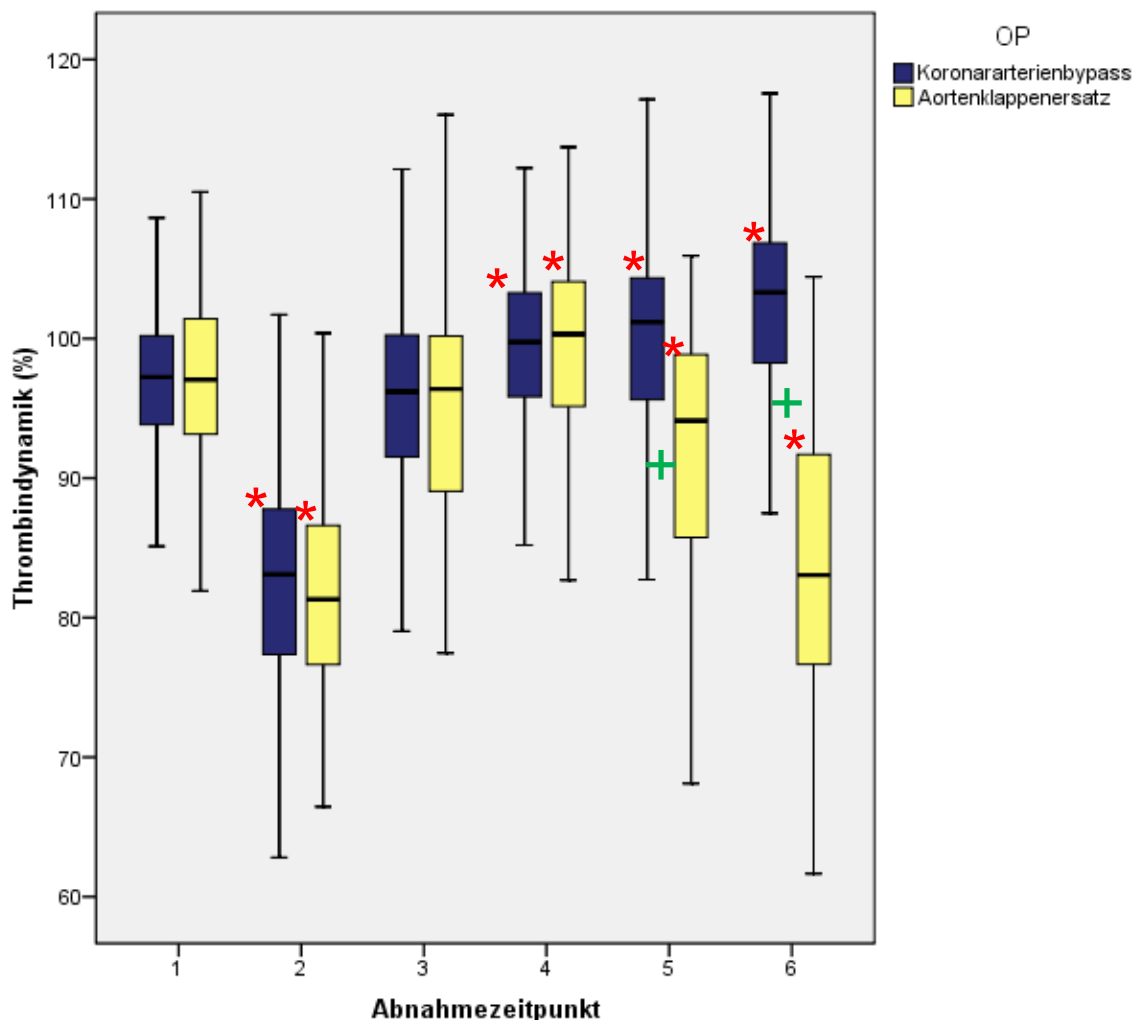
(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern markiert.

Primärer Endpunkt ist Abnahmezeitpunkt 4. Hier zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Thrombindynamik.

Die Patienten, die einen Aortenklappenersatz bekommen hatten, wurden ab dem zweiten postoperativen Tag mit Phenprocoumon (Marcumar®) antikoaguliert. Daher wurden die Patienten anhand des durchgeführten Eingriffes – Koronararterienbypassoperation oder Aortenklappenersatz - in zwei Untergruppen aufgeteilt. In diesen Gruppen wurde der zeitliche Verlauf der Thrombindynamik noch einmal gesondert betrachtet (Tabelle 3 und Abb. 9). Dabei fiel auf, dass bei den AKE-Patienten die Thrombindynamik (Median, 25.-75. Perzentile) am dritten und fünften postoperativen Tag (Abnahmezeitpunkte 5 und 6) signifikant niedriger

als bei den ACVB-Patienten war (94 (86;99) % bzw. 101 (96;104) %,  $p < 0,001$  und 83 (77;92) % bzw. 103 (98;107) %,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 9. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik in den Operationsgruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Bei den AKE-Patienten, die mit Phenprocoumon antikoaguliert wurden, sah man am dritten und fünften postoperativen Tag signifikant niedrigere Werte als bei den ACVB-Patienten.

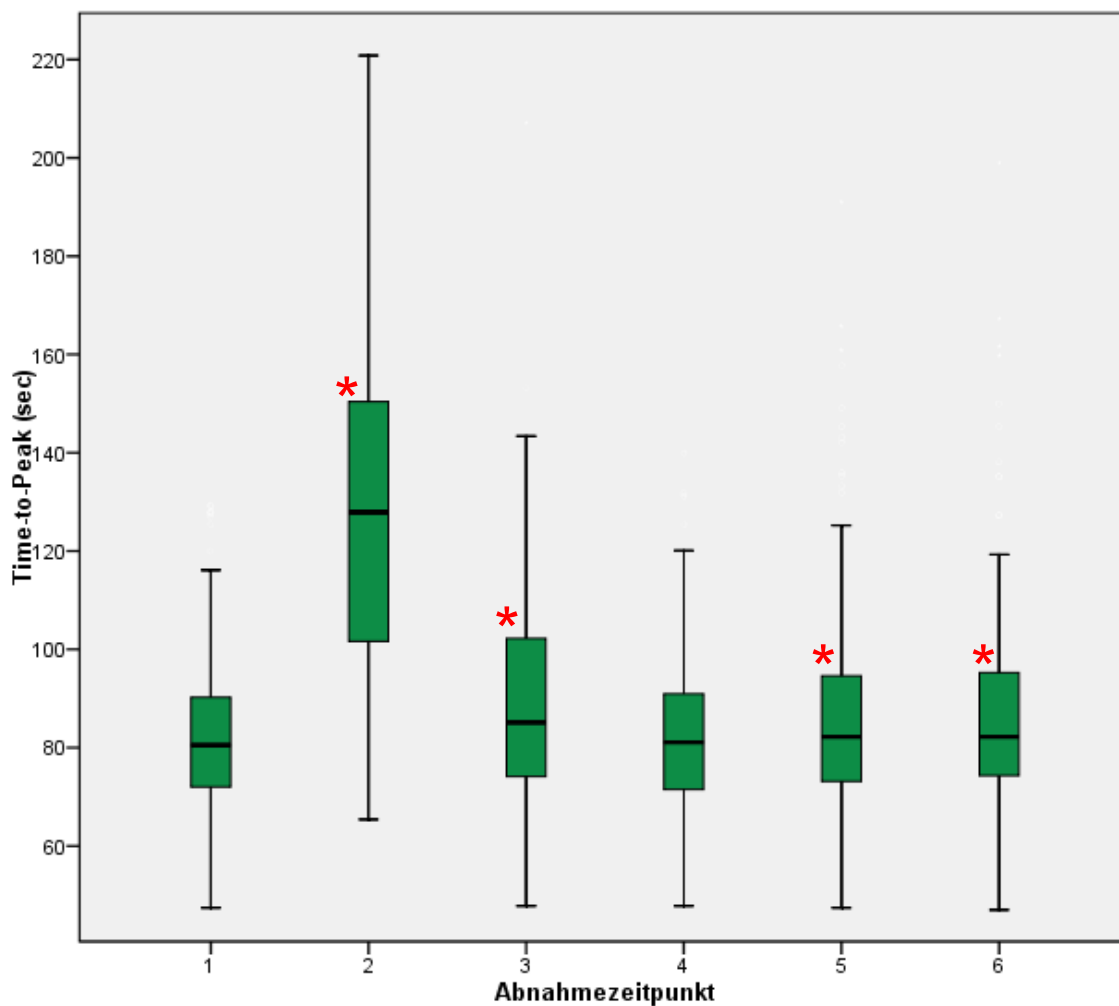
In der AKE-Gruppe wurde sowohl am dritten als auch am fünften postoperativen Tag eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erniedrigte Thrombindynamik beobachtet (94 (86;99) % und 83 (77;92) %,  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu sah man bei den ACVB-Patienten, die postoperativ nicht antikoaguliert wurden, am

dritten und am fünften postoperativen Tag einen signifikanten Anstieg im Vergleich zum präoperativen Wert (101 (96;104) % und 103 (98;107) %,  $p < 0,05$ ).

In der Gesamtgruppe hoben sich die postoperativ in den Operationsuntergruppen erhöhten bzw. erniedrigten Werte gegenseitig auf, so dass insgesamt ab dem dritten postoperativen Tag keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert gemessen wurde.

#### **4.2.2 Time-to-Peak**

Die Time-to-Peak (Median, 25.-75. Perzentile) war am Ende der Operation (129 (102;152) Sekunden,  $p < 0,05$ ) und vier Stunden nach dem Eingriff (85 (74;103) Sekunden,  $p < 0,05$ ) signifikant verlängert (Ausgangswert 80 (72;90) Sekunden) (Tabelle 5 und Abbildung 10). Am ersten postoperativen Tag war kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert festzustellen (81 (72;92) Sekunden, nicht signifikant). Am dritten und fünften Tag nach der Operation wurde eine erneute Verlängerung der Time-to-Peak beobachtet (82 (73;97) Sekunden und 82 (75;97) Sekunden,  $p < 0,05$ ).



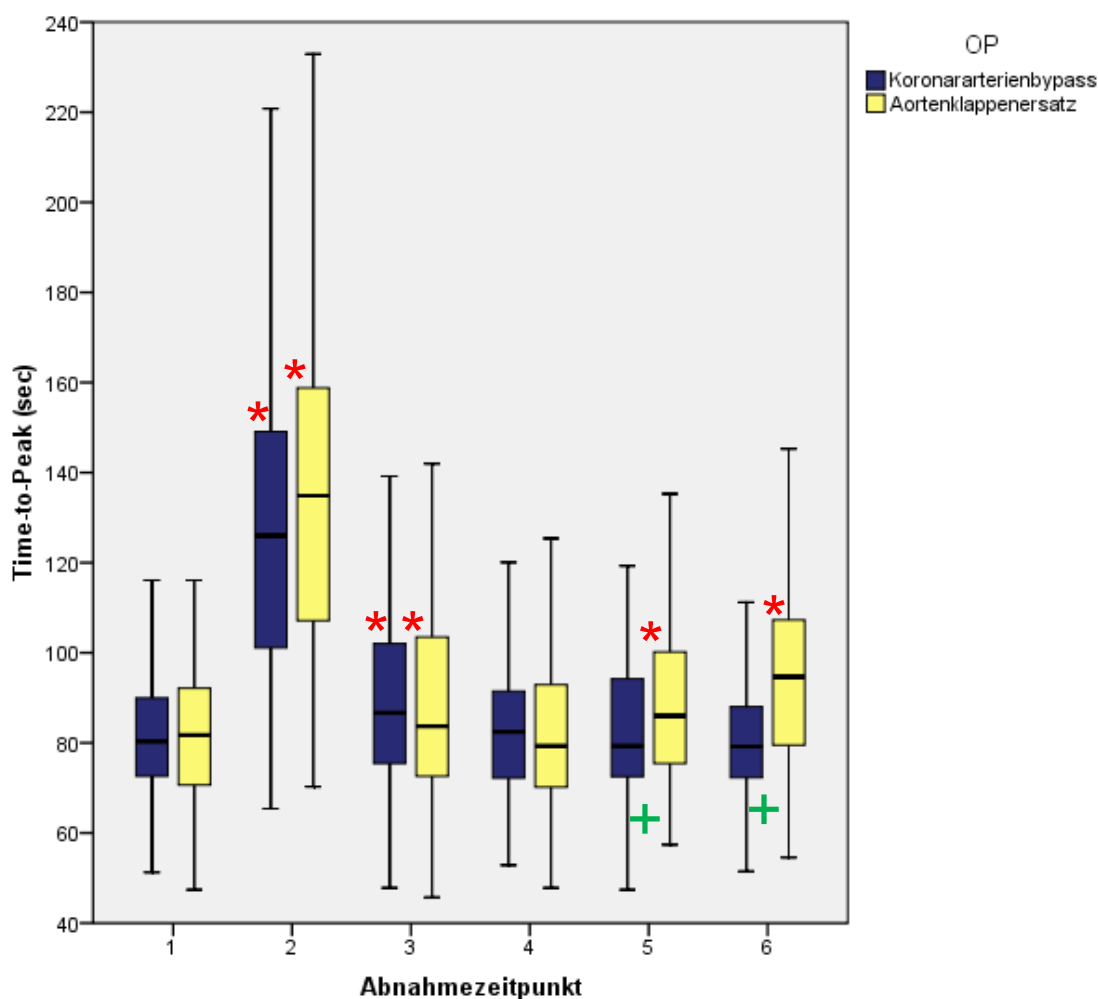
**Abbildung 10. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern markiert.

Zum Abnahmezeitpunkt 4 wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Auch die Time-to-Peak wurde in den beiden Operationsgruppen getrennt analysiert (Tabelle 5 und Abb. 11). Dabei fiel auf, dass sie drei und fünf Tage postoperativ (Abnahmezeitpunkte 5 und 6) in der ACVB-Gruppe signifikant kürzer als in der AKE-Gruppe war (79 (73;94) Sekunden bzw. 86 (75;102) Sekunden,  $p = 0,025$  und 79 (72;88) Sekunden bzw. 95 (79;108) Sekunden,  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 11. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak in den Operationsgruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

In der Aortenklappenersatz-Gruppe wurde sowohl am dritten als auch am fünften postoperativen Tag eine signifikante Verlängerung der Time-to-Peak gemessen.

In der AKE-Gruppe zeigte sich sowohl am dritten als auch am fünften postoperativen Tag eine signifikante Verlängerung der Time-to-Peak (86 (75;102) Sekunden und 95 (79;108) Sekunden,  $p < 0,05$ ) im Vergleich zum Ausgangswert (82 (71;92) Sekunden), während in der ACVB-Gruppe keine signifikante Veränderung zu sehen war.

### 4.3 Molekulare Marker der Gerinnung

Am Ende der Operation und vier Stunden nach dem Eingriff waren die Fibrinogenwerte (Median (25.;75. Perzentile)) im Vergleich zum präoperativen Wert (328 (249;418) mg/dl) signifikant erniedrigt (213 (181;338) und 247 (215;338) mg/dl,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 6 und Abb. 12). Am ersten Tag nach der Operation kam es zu einem signifikanten Anstieg (411 (328;479) mg/dl  $p < 0,05$ ) mit einer weiteren Steigerung (692 (574;778) und 693 (584;778) mg/dl,  $p < 0,05$ ) am dritten und fünften portoperativen Tag.

**Tabelle 6.** Molekulare Marker der Gerinnung (Operationsgruppen) (Median (25.-75. Perzentile))

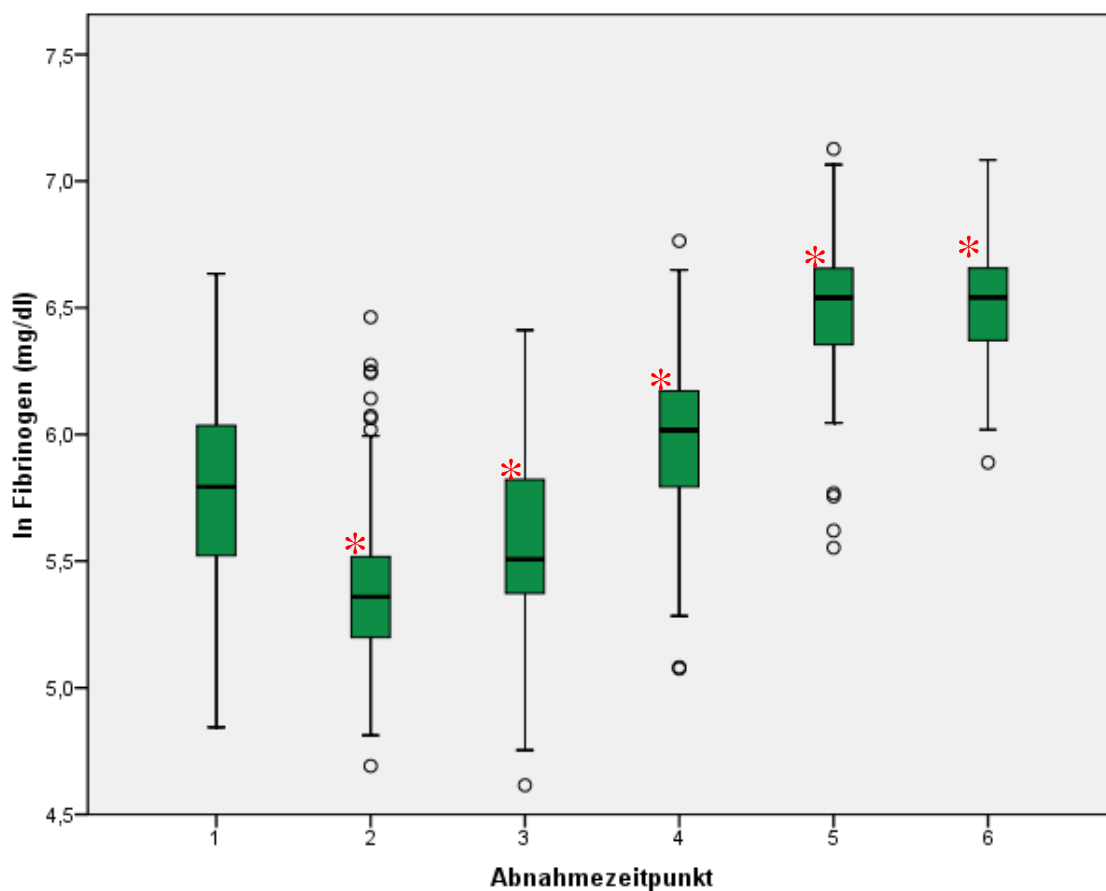
	Abnahme	Gesamt	ACVB (n=134)	AKE (n=86)	p
Fibrinogen (mg/dl)	1	328 (249;418)	351 (271;434)	272 (238;389)	0,001
	2	213 (181;338)	213 (181;252)	212 (179;236)	0,541
	3	247 (215;338)	251 (218;339)	243 (210;337)	0,404
	4	411 (328;479)	422 (340;495)	393 (292;465)	0,018
	5	692 (574;778)	714 (609;811)	623 (561;744)	0,007
	6	693 (584;778)	718 (605;790)	659 (577;772)	0,077
D-Dimere (mg/dl)	1	0,13 (0,09;0,21)	0,14 (0,09;0,22)	0,13 (0,09;0,20)	0,424
	2	0,17 (0,12;0,23)	0,18 (0,12;0,24)	0,13 (0,11;0,19)	0,003
	3	0,14 (0,10;0,21)	0,14 (0,10;0,21)	0,13 (0,09;0,21)	0,302
	4	0,15 (0,11;0,21)	0,14 (0,10;0,20)	0,16 (0,11;0,24)	0,044
	5	0,20 (0,15;0,25)	0,19 (0,15;0,24)	0,20 (0,15;0,28)	0,382
	6	0,26 (0,21;0,34)	0,26 (0,20;0,34)	0,27 (0,23;0,35)	0,138
Prothrombinfragmente F1+2 (pmol/l)	1	160 (119;220)	164 (124;245)	154 (112;203)	0,061
	2	922 (652;1194)	870 (627;1182)	955 (726;1287)	0,160
	3	512 (349;800)	437 (315;607)	704 (504;935)	< 0,001
	4	222 (149;333)	190 (138;302)	272 (179;339)	0,001
	5	246 (190;306)	254 (193;318)	238 (184;286)	0,073
	6	256 (184;361)	301 (222;389)	198 (159;273)	< 0,001
Antithrombin (%)	1	74 (68;80)	75 (68;80)	73 (65;80)	0,104
	2	58 (51;63)	57 (49;63)	59 (52;64)	0,135
	3	65 (58;72)	65 (58;72)	66 (59;74)	0,385
	4	74 (65;81)	72 (65;79)	75 (66;82)	0,239
	5	77 (66;86)	77 (67;85)	78 (65;86)	0,805
	6	86 (75;96)	88 (78;98)	86 (73;94)	0,392
aPTT (sec)	1	33 (30;36)	32 (30;35)	33 (31;36)	0,110
	2	48 (38;59)	46 (38;55)	52 (38;64)	0,065
	3	35 (31;40)	35 (31;41)	35 (31;39)	0,424
	4	35 (32;38)	35 (32;38)	34 (32;38)	0,614
	5	37 (33;44)	35 (31;39)	41 (37;50)	<0,001
	6	34 (30;44)	31 (30;35)	44 (37;49)	<0,001

ACVB - Koronararterienbypass, AKE - Aortenklappenersatz, aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h nach Operation, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag

6 – 5. postoperativer Tag





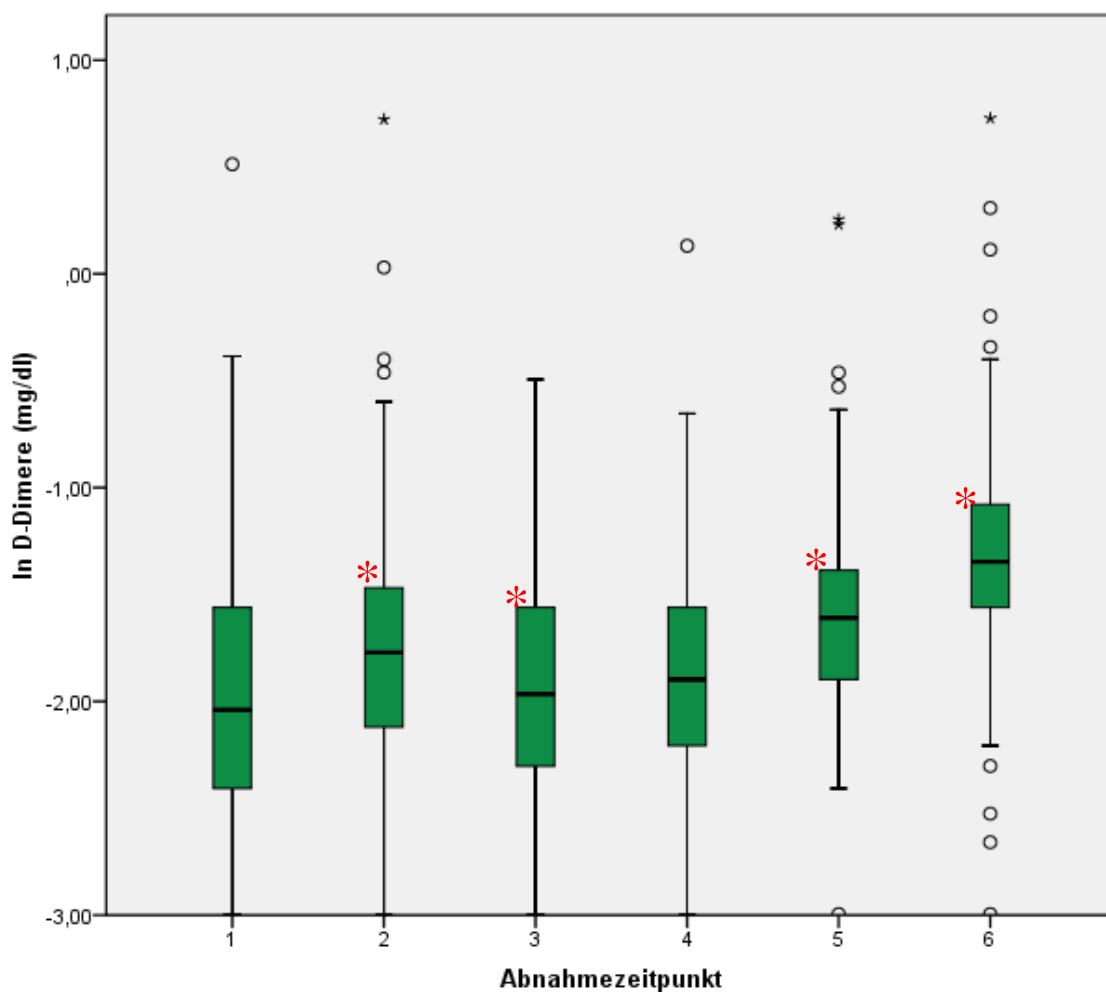
**Abbildung 12. Zeitlicher Verlauf des Fibrinogens**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, ln –logarithmische Darstellung)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern markiert.

Zum Abnahmezeitpunkt 2 und 3 zeigt sich eine signifikante Erniedrigung der Werte, ab Zeitpunkt 4 ein signifikanter Anstieg.

Die D-Dimere zeigten am Ende der Operation signifikant erhöhte Werte (0,17 (0,12;0,23) mg/dl, Ausgangswert 0,13 (0,09;0,21) mg/dl,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 6 und Abb. 13) (die Patienten wurden mit stark wirksamen Antifibrinolytika behandelt). Am ersten postoperativen Tag unterschieden sich die Werte der D-Dimere nicht signifikant vom Ausgangswert (0,15 (0,11;0,21) mg/dl). In der weiteren postoperativen Phase stiegen sie wieder an (dritter postoperativer Tag: 0,20 (0,15;0,25) mg/dl, fünfter postoperativer Tag: 0,26 (0,21;0,34) mg/dl,  $p < 0,05$ ).



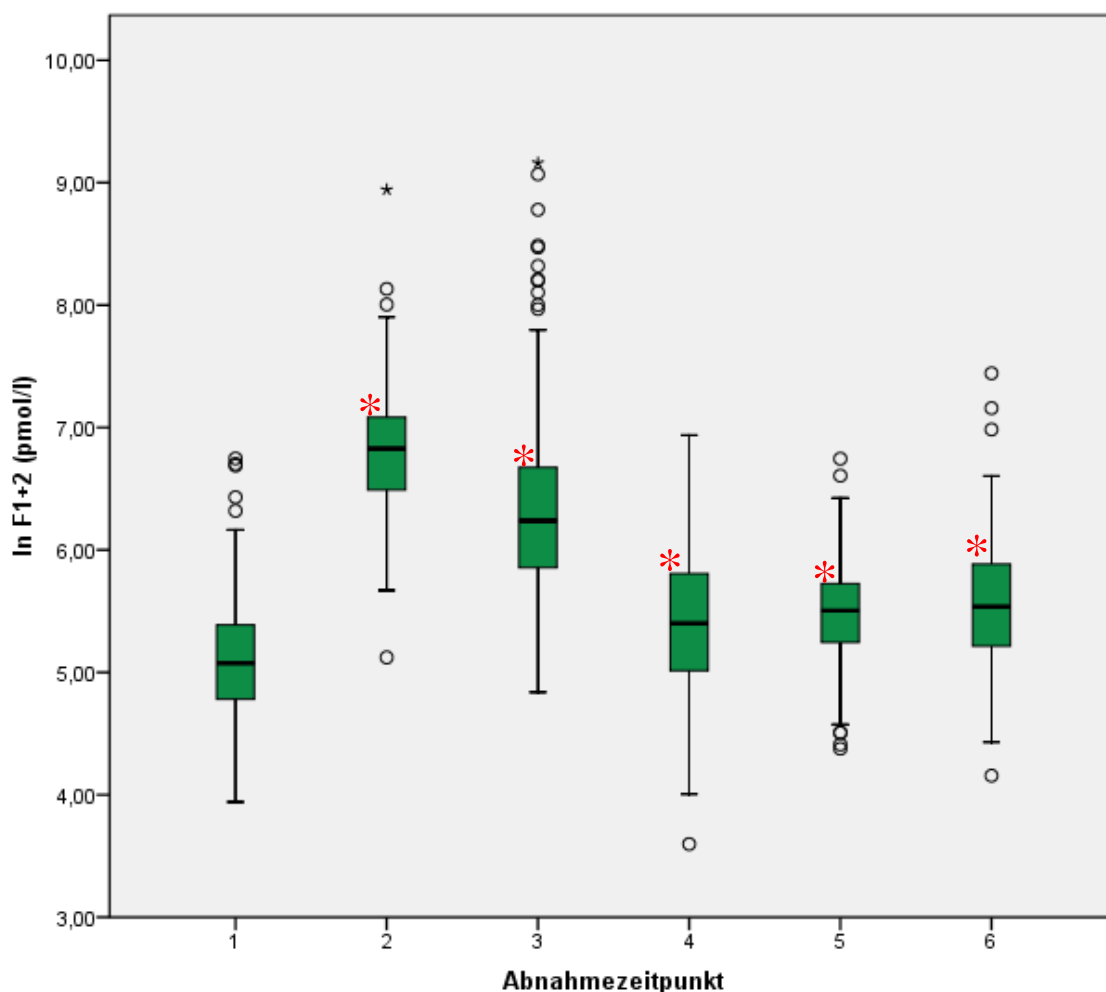
**Abbildung 13. Zeitlicher Verlauf der D-Dimere**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, ln – logarithmische Darstellung)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern markiert.

Am ersten postoperativen Tag zeigt sich kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert. Später postoperativ ist ein signifikanter Anstieg festzustellen.

Die Werte der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  stiegen unmittelbar nach der Operation an (Ausgangswert: 160 (119;220) pmol/l, Abnahmezeitpunkt 2: 922 (652;1194) pmol/l,  $p < 0,05$ ) und blieben am ersten, dritten und fünften postoperativen Tag signifikant erhöht (222 (149;333) pmol/l, 246 (190;306) und 256 (184;361) pmol/l,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 6 und Abb. 14).

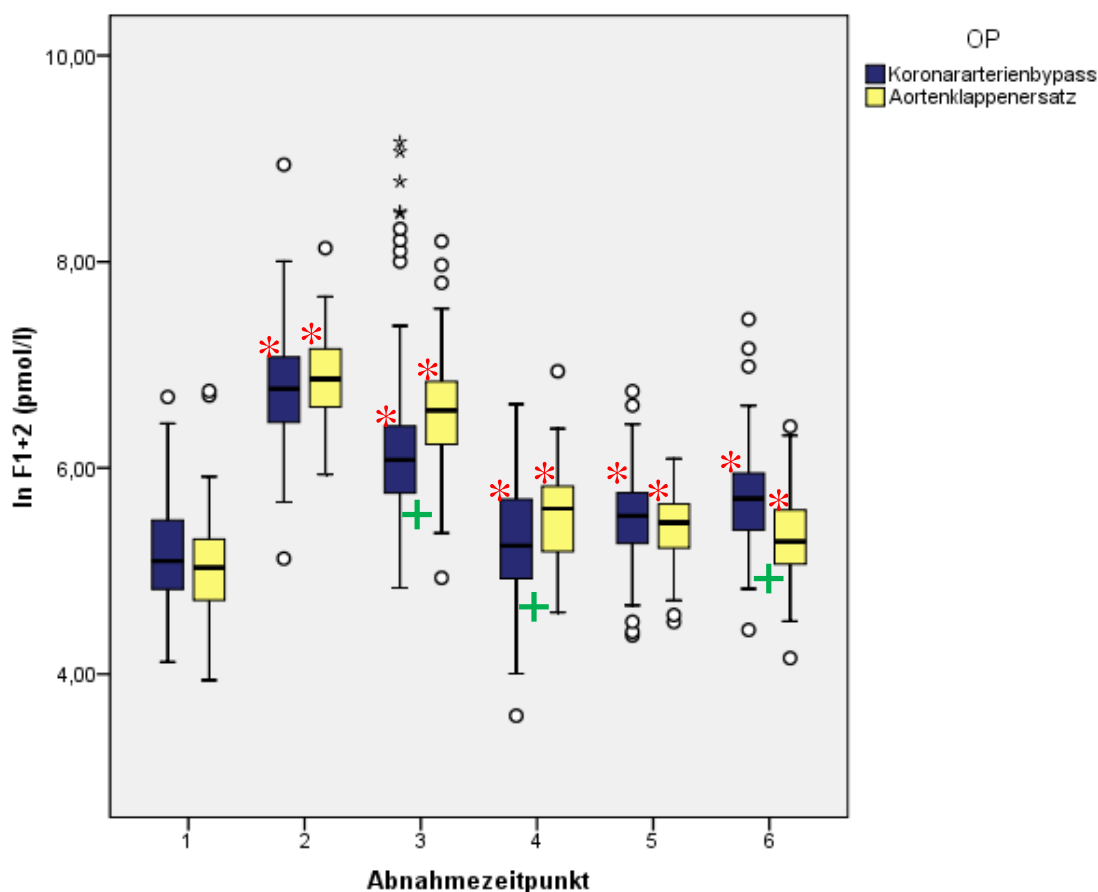


**Abbildung 14. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, ln – logarithmische Darstellung)  
Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern markiert.  
Postoperativ sieht man einen signifikanten Anstieg der Werte.

Vier Stunden nach der Operation und am ersten postoperativen Tag (Abnahmezeitpunkte 3 und 4) zeigten sich in der ACVB-Gruppe signifikant niedrigere Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  als in der AKE-Gruppe (437 (315;607) pmol/l bzw. 704 (504;935) pmol/l,  $p < 0,001$  und 190 (138;302) pmol/l bzw. 272 (179;339) pmol/l,  $p = 0,001$ ) (Tabelle 6 und Abb. 15). Drei Tage nach dem Eingriff war keine Differenz zwischen den Gruppen zu erkennen. Am fünften postoperativen Tag waren die Werte in der Koronararterienbypassoperation-Gruppe signifikant höher als in der mit Phenprocoumon (Marcumar®) behandelten Aortenklappenersatz-Gruppe (301 (222;389) pmol/l bzw. 198 (159;273) pmol/l,  $p < 0,001$ ).

In beiden Untergruppen entsprach der zeitliche Verlauf dem oben dargestellten Gesamtverlauf: die Werte der Prothrombinfragmente waren zu allen Abnahmezeitpunkten signifikant höher als der präoperative Ausgangswert ( $p < 0,05$ ).



**Abbildung 15. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente in den Operationsgruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, In – logarithmische Darstellung)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Postoperativ sieht man einen signifikanten Anstieg in beiden Gruppen.

Zu Abnahmezeitpunkt 2 und 3 sieht man erniedrigte Prothrombinfragmente und zu Abnahmezeitpunkt 6 erhöhte Werte in der ACVB-Gruppe.

#### 4.4 Marker der Inflammation

Zu den je sechs Abnahmezeitpunkten wurden Parameter einer inflammatorischen Aktivierung, wie Interleukin 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  und CRP, gemessen.

Das IL-6 betrug präoperativ im Median (25.;75.Perzentile) 2,8 (2,0;4,9) pg/ml, vier Stunden nach der Operation (Abnahme 3) war es auf 295,0 (130,0;592,0) pg/ml gestiegen, um postoperativ wieder abzufallen (Tabelle 7). Bei den ACVB-Patienten war das Interleukin am Ende der Operation sowie vier Stunden nach dem Eingriff signifikant höher als bei den AKE-Patienten (113 (58,6;167,8) pg/ml bzw. 46,9 (27,3;83,4) pg/ml,  $p < 0,001$  und 322,0 (172,5;766,0) pg/ml bzw. 216,0 (108,0;443,0) pg/ml,  $p = 0,003$ ) (Tabelle 7).

Die TNF- $\alpha$ -Messungen ergaben einen postoperativen Anstieg (Ausgangswert: 7,2 (5,5;8,9) pg/ml, erster postoperativer Tag: 10,8 (8,1;14,0) pg/ml) (Tabelle 7). Bei den ACVB-Patienten wurden am dritten und fünften postoperativen Tag höhere TNF- $\alpha$ -Werte als bei den AKE-Patienten gemessen (16,6 (11,7;22,2) pg/ml bzw. 12,3 (9,2;17,4) pg/ml,  $p = 0,001$  und 11,4 (8,6;16,1) pg/ml bzw. 9,2 (7,4;11,9) pg/ml,  $p = 0,001$ ) (Tabelle 7).

Auch das CRP stieg nach dem Eingriff an (Ausgangswert 2,3 (1,0;5,2) mg/l) (siehe Tabelle 7). Am dritten postoperativen Tag erreichten die Werte ein Maximum (167,8 (117,7;207,2) mg/l).

Das Troponin (Median (25.;75.Perzentile) stieg am Ende der Operation an (0,25 (0,13;0,44) ng/ml, Ausgangswert 0,01 (0,01;0,01) ng/ml) und fiel bis zum fünften postoperativen Tag wieder ab (0,16 (0,06;0,36) ng/ml) (Tabelle 7).

Bei den ACVB-Patienten wurde postoperativ ein niedrigeres Troponin als bei den AKE-Patienten beobachtet ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 7). Nach der Koronararterienbypassoperation waren die Troponin-Werte im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht, mit einem Maximum vier Stunden nach dem Eingriff (0,20 (0,10;0,34) ng/ml,  $p < 0,05$ ). Bei fünf ACVB-Patienten – davon zwei in der Aprotinin- und drei in der Tranexamsäuregruppe – wurde eine Erhöhung über den festgelegten

Schwellenwert von 1,58 ng/ml beobachtet. Drei dieser Patienten hatten auch am ersten postoperativen Tag erhöhte Werte.

**Tabelle 7.** Marker der Inflammation in den Operationsgruppen (Median (25.-75. Perzentile))

	Abnahme	Gesamt	ACVB (n=136)	AKE (n=86)	p
Interleukin 6 (pg/ml)	1	2,8 (2,0;4,9)	2,8 (2,0;4,9)	2,9 (2,0;4,7)	0,562
	2	76,3 (38,9;137,0)	113 (58,6;167,8)	46,9 (27,3;83,4)	<0,001
	3	295,0 (130,0;592,0)	322,0 (172,5;766,0)	216,0 (108,0;443,0)	0,003
	4	107,0 (72,2;193,5)	107,0 (72,2;197,0)	108,0 (68,9;184,3)	0,699
	5	35,7 (25,4;58,1)	35,1 (24,7;54,9)	37,5 (27,0;64,4)	0,262
	6	19,5 (14,4;28,3)	18,3 (13,6;25,8)	20,6 (15,2;31,4)	0,083
TNF-alpha (pg/ml)	1	7,2 (5,5;8,9)	7,5 (5,5;8,9)	7,1 (5,5;8,8)	0,928
	2	11,1 (8,8;14,2)	11,7 (9,2;15,3)	10,5 (8,5;12,5)	0,031
	3	10,7 (7,8;14,1)	11,1 (8,5;13,9)	10,1 (7,0;14,1)	0,225
	4	10,8 (8,1;14,0)	11,0 (8,5;14,4)	10,2 (7,5;13,7)	0,211
	5	15,2 (10,5;20,6)	16,6 (11,7;22,2)	12,3 (9,2;17,4)	0,001
	6	10,5 (8,1;13,9)	11,4 (8,6;16,1)	9,2 (7,4;11,9)	0,001
CRP (mg/l)	1	2,3 (1,0;5,2)	2,5 (1,2;6,0)	1,5 (1,0;4,5)	0,126
	2	1,8 (0,8;4,5)	1,9 (0,8;4,6)	1,6 (0,8;3,7)	0,324
	3	6,4 (3,1;13,7)	7,0 (3,6;13,4)	4,5 (2,4;15,1)	0,091
	4	84,6 (61,8;106,0)	87,3 (67,7;115,0)	74,5 (55,4;101,5)	0,019
	5	167,8 (117,7;207,2)	170,8 (132,0;223,3)	159,0 (100,8;195,4)	0,128
	6	74,4 (52,2;99,2)	72,4 (52,1;92,8)	77,7 (52,8;104,3)	0,454
Troponin (ng/ml)	1	0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,01)	0,840
	3	0,25 (0,13;0,44)	0,20 (0,1;0,33)	0,32 (0,17;0,72)	<0,001
	4	0,23 (0,12;0,44)	0,18 (0,94;0,40)	0,31 (0,23;0,60)	<0,001
	5	0,19 (0,09;0,39)	0,12 (0,63;0,34)	0,30 (0,18;0,50)	<0,001
	6	0,16 (0,06;0,36)	0,09 (0,04;0,29)	0,26 (0,14;0,44)	<0,001

ACVB - Koronararterienbypass, AKE - Aortenklappenersatz

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag,

6 – 5. postoperativer Tag

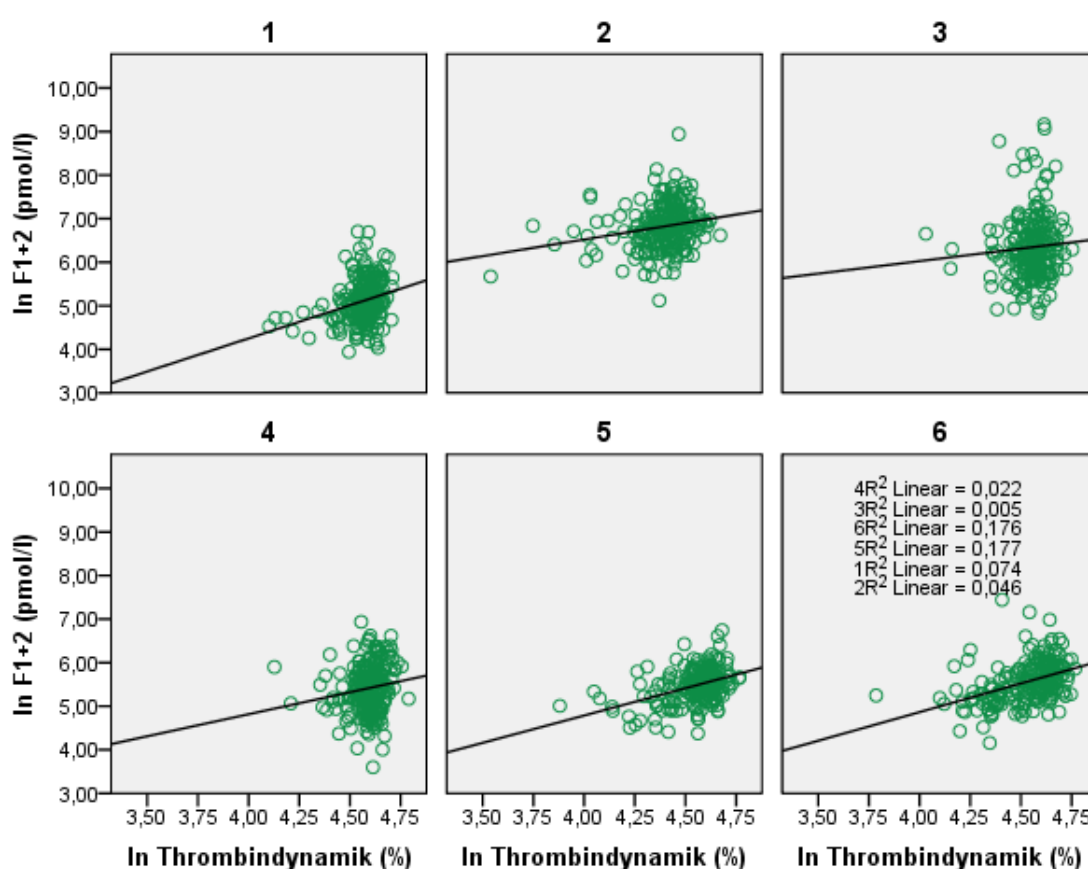
TNF- $\alpha$  – Tumornekrosefaktor-alpha, CRP – C-reaktives-Protein

## 4.5 Assoziation des TDT

### 4.5.1 Molekulare Marker der Gerinnung

Eine Assoziation der Thrombindynamik und der Time-to-Peak mit Markern der Gerinnung wurde über die sechs Abnahmezeitpunkte hinweg untersucht.

Zwischen den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  und der Thrombindynamik ließ sich über die sechs Abnahmezeitpunkte hinweg ein insgesamt signifikant positiver Zusammenhang nachweisen ( $p < 0,001$ ) (Abb. 16). Für den ersten Tag nach der Operation ergab sich eine schwache Assoziation ( $r = 0,15$ ). Zu den späteren postoperativen Abnahmezeitpunkten war der Zusammenhang ausgeprägter (dritter und fünfter postoperativer Tag:  $r = 0,42$ ).

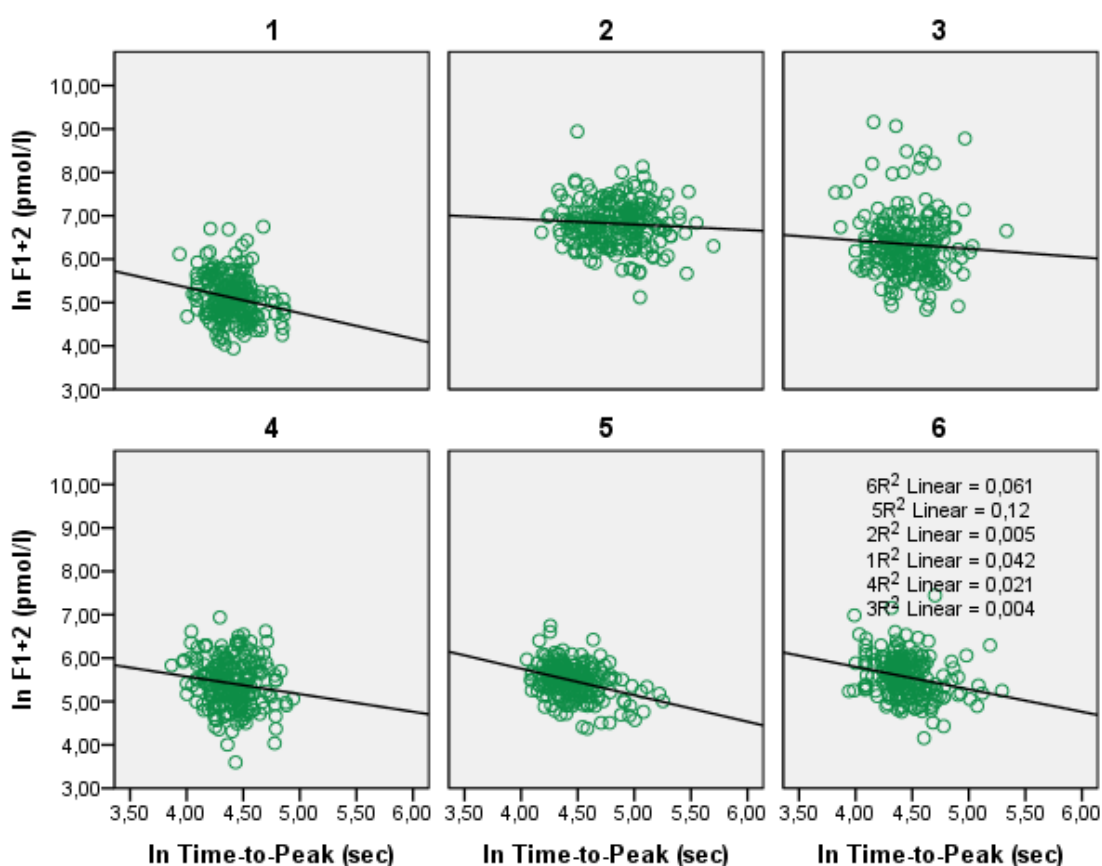


**Abbildung 16. Zusammenhang der Thrombindynamik und der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$**  (1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, In – logarithmische Darstellung)  
Zwischen den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  und der Thrombindynamik ließ sich über die sechs Abnahmezeitpunkte hinweg ein signifikant positiver Zusammenhang messen ( $p < 0,001$ ).

In den Operationsuntergruppen ACVB und AKE wurde der Zusammenhang zwischen den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  und der Thrombindynamik noch einmal gesondert untersucht. Ein Unterschied zu der oben beschriebenen Assoziation bestand nicht. In beiden Untergruppen ergab sich insgesamt eine signifikant positive Korrelation ( $p < 0,001$ ).

Für die Time-to-Peak sah man eine insgesamt negative Korrelation mit den Prothrombinfragmenten ( $p < 0,001$ ) (Abb. 17). Am ersten postoperativen Tag zeigte sich ein schwacher Zusammenhang ( $r = -0,15$ ). Bei den späteren postoperativen Abnahmen war die Korrelation ausgeprägter (dritter postoperativer Tag:  $r = -0,35$ , fünfter postoperativer Tag:  $r = -0,25$ ).

In den Operationsuntergruppen konnte kein Unterschied zu der oben beschriebenen Assoziation der Gesamtgruppe beobachtet werden. In beiden Untergruppen ergab sich insgesamt jeweils eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 17. Zusammenhang der Time-to-Peak und der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, In – logarithmische Darstellung)

Zwischen der Time-to-Peak und den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  sah man insgesamt eine signifikant negative Korrelation ( $p < 0,001$ ).

Bei der Analyse des Fibrinogens sah man einen signifikant negativen Zusammenhang mit der Time-to-Peak ( $p = 0,008$ ). Eine Assoziation mit der Thrombindynamik war nicht zu erkennen ( $p = 0,055$ ).



Ein signifikanter Zusammenhang der D-Dimere und der Thrombindynamik oder der Time-to-Peak ließ sich nicht nachweisen ( $p = 0,510$  bzw.  $p = 0,226$ ).

#### **4.5.2 Marker der Inflammation**

Ein signifikanter Zusammenhang der Thrombindynamik und der Time-to-Peak mit molekularen Markern eines inflammatorischen Geschehens, wie Interleukin 6, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und CRP, konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch eine Assoziation der Thrombindynamik oder der Time-to-Peak mit den Troponin T-Werten war nicht festzustellen.

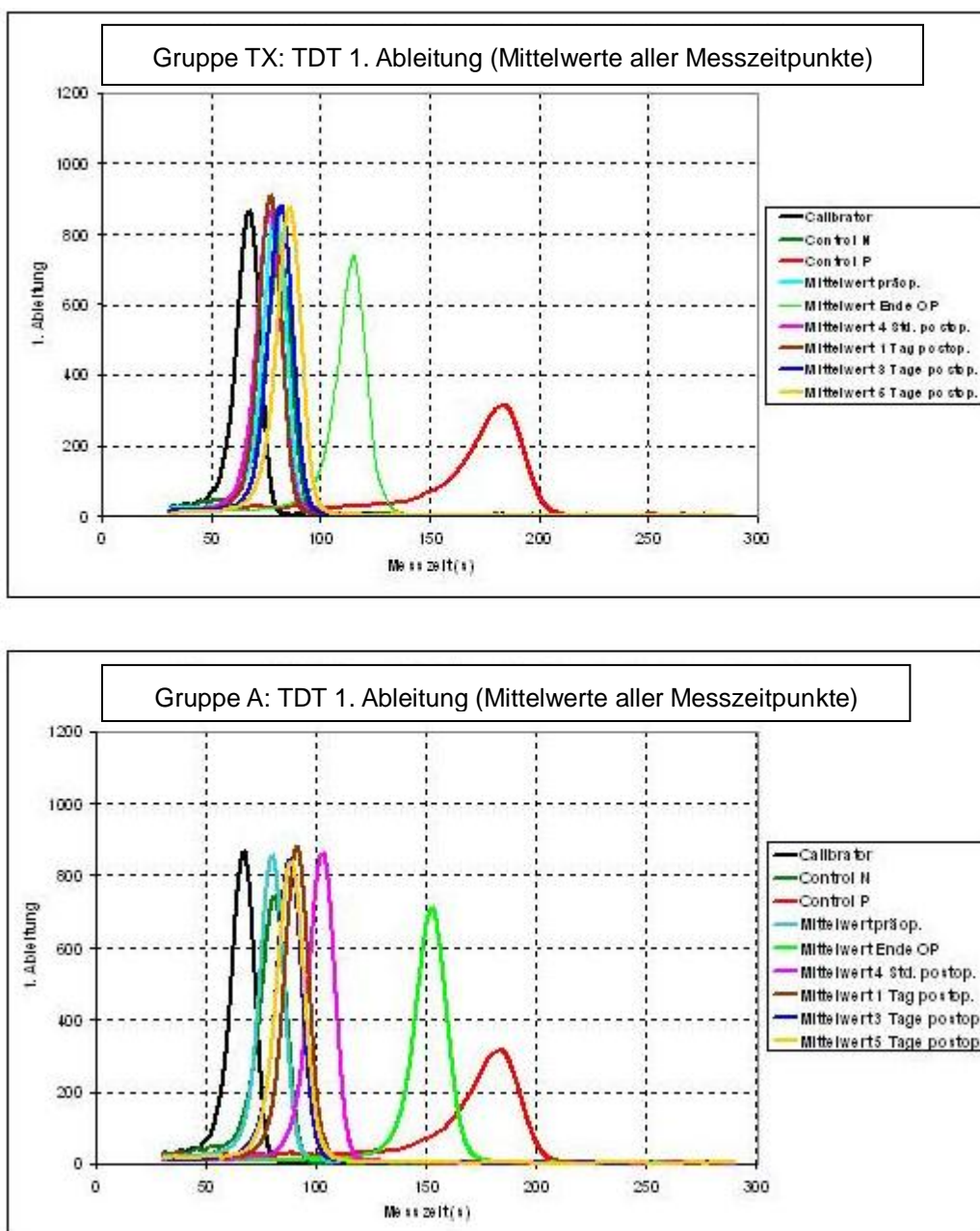
#### **4.5.3 Postoperative Komplikationen**

Als Hinweise für Komplikationen dienten die Anzahl der Tage auf der Intensivstation, Rethorakotomie (wegen Blutung), Operationsdauer, Beatmungszeit, gesamter Krankenhausaufenthalt, Blutverlust, Transfusionen und präoperatives Risiko. Ein signifikanter Zusammenhang der Thrombindynamik oder der Time-to-Peak mit postoperativen Komplikationen konnte nicht nachgewiesen werden.

### **4.6 Auswirkung von Antifibrinolytika**

#### **4.6.1 Thrombin Dynamics Test (TDT)**

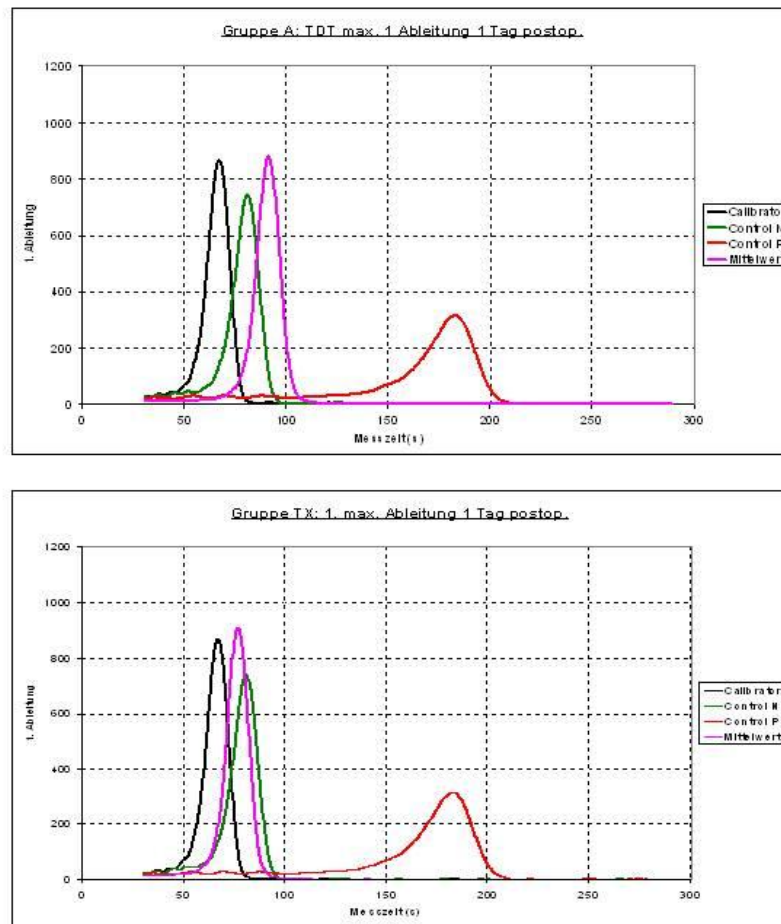
Der zeitliche Verlauf der Thrombindynamik und der Time-to-Peak wurde in den Medikamentengruppen Tranexamsäure und Aprotinin nochmals gesondert untersucht. Die Mittelwerte der ersten Ableitung des TDT in den Medikamentengruppen zu allen Messzeitpunkten sind in Abbildung 18 dargestellt. Vier Stunden postoperativ sowie am ersten Tag nach dem Eingriff sind die ersten Ableitungen des TDT nochmals gesondert aufgeführt (Abb. 19 und 20)



**Abbildung 18. 1. Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen (Mittelwerte) zu allen Messzeitpunkten**

(TX – Tranexamsäure, A – Aprotinin, s – Sekunden, postop. – postoperativ)

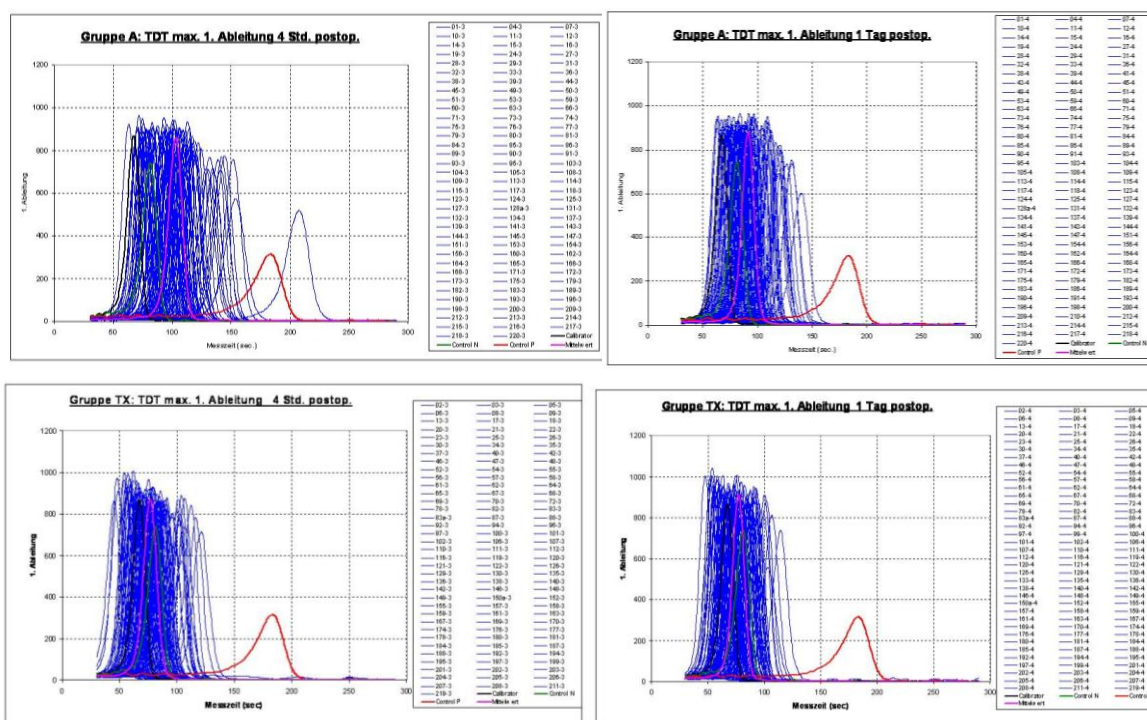
Am Ende der Operation sowie am ersten postoperativen Tag sah man in der Aprotinigruppe eine verminderte Thrombindynamik (geringere Amplitude). Die Time-to-peak (Zeit bis zum Erreichen des Maximums) war in dieser Gruppe postoperativ verlängert.



**Abbildung 19. Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen (Mittelwert) am ersten postoperativen Tag**

(TX – Tranexamsäure, A – Aprotinin, s – Sekunden, postop. – postoperativ)

In der Aprotinigruppe wurden eine niedrigere Thrombindynamik (Amplitude) und eine verlängerte Time-to-peak (Zeit bis zum Erreichen des Maximums) (Rechtsverschiebung der Kurve) gemessen.



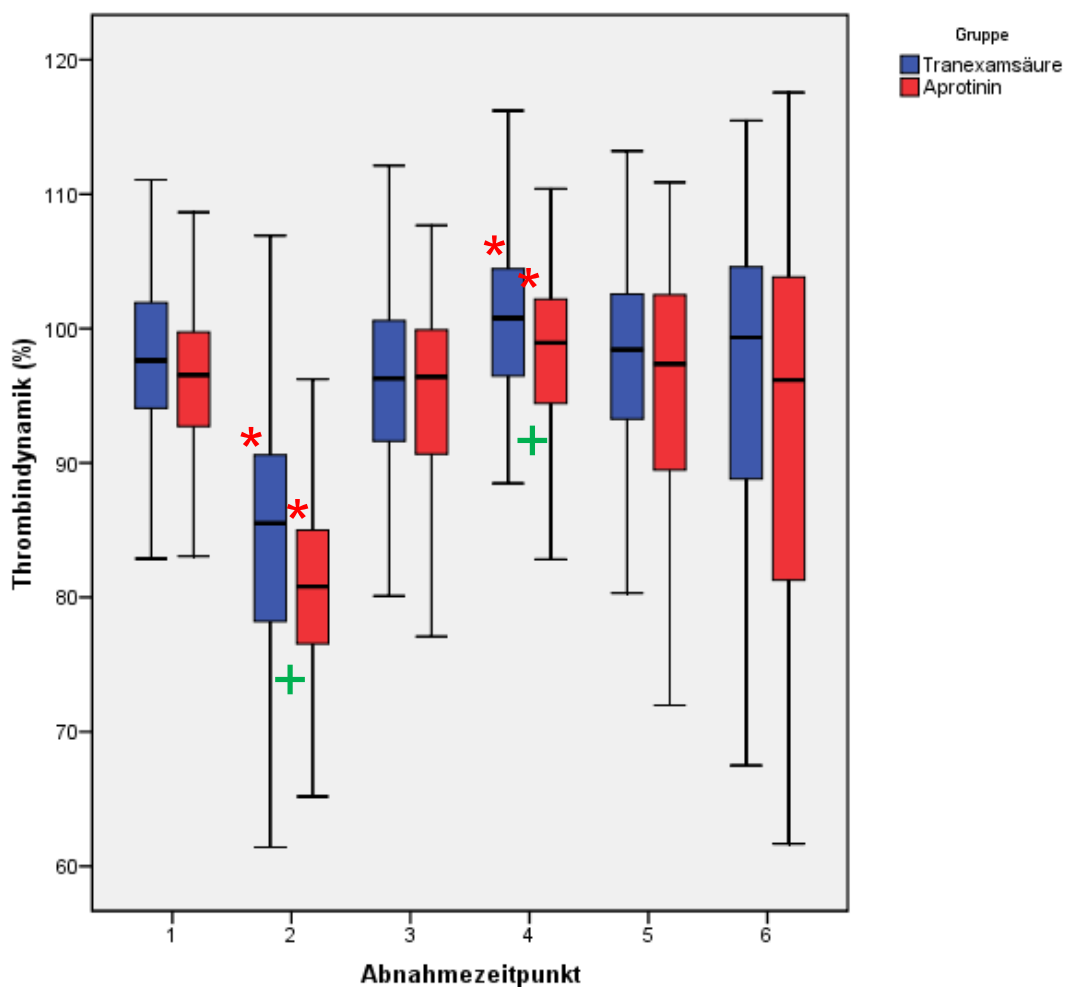
**Abbildung 20. Erste Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen vier Stunden nach der Operation sowie am ersten postoperativen Tag**

(blau – einzelne Patienten, schwarz – Kalibrator, violett – Mittelwerte, grün und rot – Kontrollen, postop – postoperativ, sec – Sekunden, TX – Tranexamsäure, A - Aprotinin)

In der Aprotinigruppe wurden eine niedrigere Thrombindynamik (Amplitude) und eine verlängerte Time-to-peak (Zeit bis zum Erreichen des Maximums) gemessen.

Am Ende der Operation war die Thrombindynamik (Median (25.-75. Perzentile) in der Aprotinigruppe signifikant niedriger als in der Tranexamsäure-Gruppe (86 (78;91) % bzw. 81 (77;85) %,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 8 und Abb. 21). Auch am ersten postoperativen Tag sah man bei den Aprotinin-Patienten eine signifikant erniedrigte Thrombindynamik (101 (96;105) % bzw. 99 (94;102) %,  $p = 0,013$ ).

Ein Unterschied zu dem oben dargestellten Gesamtverlauf war in den Untergruppen nicht zu erkennen.



**Abbildung 21. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik in den Medikamentengruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Am Ende der Operation sowie am ersten postoperativen Tag, dem primären Endpunkt, sieht man eine signifikant niedrigere Thrombindynamik in der Aprotinigruppe.

**Tabelle 8.** TDT in den Medikamentengruppen (Median (25.-75.Perzentile))

	Abnahme	Gesamt	TX (n=110)	A (n=110)	p
Time-to-Peak (sec)	1	80 (72;90)	80 (69;88)	83 (74;93)	0,012
	2	129 (102;152)	102 (88;118)	149 (134;167)	<0,001
	3	85 (74;103)	76 (67;86)	101 (84;111)	<0,001
	4	81 (72;92)	73 (66;85)	88 (80;98)	<0,001
	5	82 (73;97)	80 (73;94)	85 (74;101)	0,089
	6	82 (75;97)	80 (73;94)	86 (76;100)	0,010
Thrombindynamik (%)	1	97 (93;101)	98 (94;102)	97 (93;100)	0,057
	2	83 (77;88)	86 (78;91)	81 (77;85)	<0,001
	3	96 (91;100)	96 (92;101)	96 (91;100)	0,375
	4	100 (96;103)	101 (96;105)	99 (94;102)	0,013
	5	98 (92;103)	98 (93;103)	97 (89;103)	0,223
	6	98 (85;104)	99 (89;105)	96 (81;104)	0,157

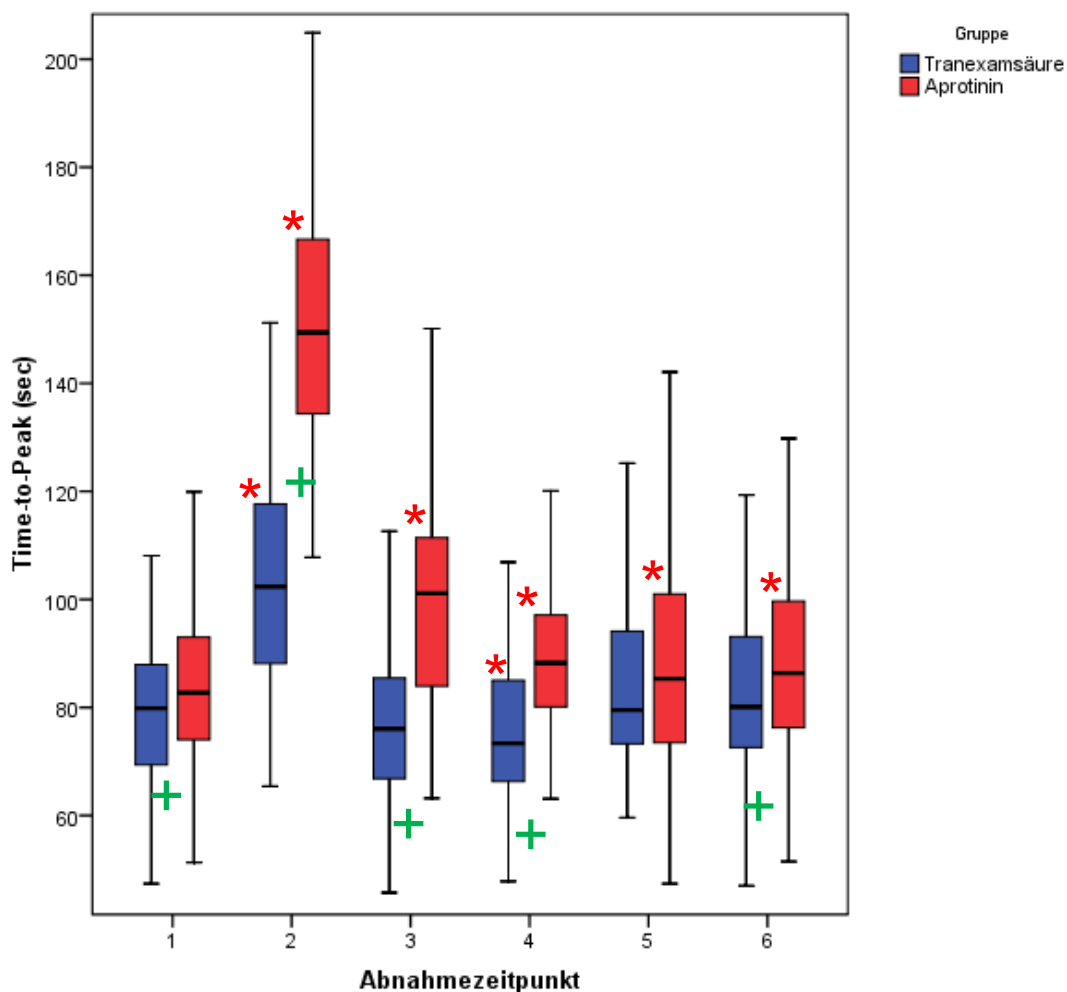
TX – Tranexamsäure, A - Aprotinin

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag,

5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag

Die Time-to-Peak (Median, 25.-75. Perzentile) war postoperativ bei den mit Aprotinin behandelten Patienten signifikant länger als bei den Patienten, die Tranexamsäure erhalten hatten (Tabelle 8 und Abb. 22).

In beiden Medikamentenuntergruppen sah man am Ende der Operation (TX: 102 (88;118) Sekunden bzw. A: 149 (134;167) Sekunden,  $p < 0,05$ ) eine signifikante Verlängerung der Time-to-Peak im Vergleich zum Ausgangswert (TX: 80 (69;88) Sekunden bzw. A: 83 (74;93) Sekunden). Vier Stunden postoperativ bestand in der Tranexamsäure-Gruppe kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (76 (67;86) Sekunden), während die Time-to-Peak bei den Patienten, die Aprotinin erhalten hatten, signifikant verlängert war (101 (84;111) Sekunden,  $p < 0,05$ ). Am ersten Tag nach dem Eingriff wurde bei den Tranexamsäure-Patienten ein verminderter Wert gemessen (73 (66;85) Sekunden,  $p < 0,05$ ). Im Gegensatz dazu war dieser in der Aprotinin-Gruppe erhöht (88 (80;98) Sekunden,  $p < 0,05$ ). Bei den Patienten, die mit Tranexamsäure behandelt wurden, bestand zu den späteren Abnahmezeitpunkten keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert. Dagegen war in der Aprotinin-Gruppe sowohl am dritten als auch am fünften postoperativen Tag eine signifikante Verlängerung der Time-to-Peak feststellbar (85 (74;101) Sekunden und 86 (76;100) Sekunden,  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 22. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak in den Medikamentengruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Am ersten postoperativen Tag, dem primären Endpunkt, wurde im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert eine signifikant verlängerte Time-to-Peak in der Aprotinin-Gruppe gemessen, in der Tranexamsäure-Gruppe war sie signifikant verkürzt.

#### 4.6.2 Molekulare Marker der Gerinnung

Auch der zeitliche Verlauf einzelner Gerinnungsparameter wurde in den Antifibrinolytika-Gruppen noch einmal gesondert betrachtet (Tabelle 9).

**Tabelle 9.** Molekulare Marker der Gerinnung (Medikamentengruppen) (Median (25.-75. Perzentile))

	Abnahme	Gesamt	TX (n=110)	A (n=110)	p
Fibrinogen (mg/dl)	1	328 (249;418)	328 (251;413)	328 (247;419)	0,899
	2	213 (181;338)	212 (182;251)	214 (181;247)	0,860
	3	247 (215;338)	243 (210;333)	255 (220;340)	0,186
	4	411 (328;479)	409 (307;480)	416 (333;480)	0,630
	5	692 (574;778)	694 (570;787)	686 (576;777)	0,962
	6	693 (584;778)	702 (594;772)	684 (579;796)	0,910
D-Dimere (mg/dl)	1	0,13 (0,09;0,21)	0,15 (0,10;0,22)	0,13 (0,08;0,17)	0,015
	2	0,17 (0,12;0,23)	0,18 (0,12;0,24)	0,15 (0,11;0,21)	0,171
	3	0,14 (0,10;0,21)	0,14 (0,10;0,22)	0,13 (0,09;0,20)	0,180
	4	0,15 (0,11;0,21)	0,16 (0,11;0,22)	0,14 (0,10;0,21)	0,443
	5	0,20 (0,15;0,25)	0,18 (0,13;0,22)	0,21 (0,16;0,28)	0,001
	6	0,26 (0,21;0,34)	0,27 (0,20;0,33)	0,26 (0,21;0,35)	0,289
Prothrombinfragment F1+2 (pmol/l)	1	160 (119;220)	178 (124;248)	147 (111;202)	0,039
	2	922 (652;1194)	841 (630;1134)	972 (692;1321)	0,098
	3	512 (349;800)	547 (405;736)	483 (312;868)	0,214
	4	222 (149;333)	231 (171;348)	206 (136;316)	0,057
	5	246 (190;306)	252 (194;307)	238 (186;305)	0,600
	6	256 (184;361)	268 (197;378)	242 (182;336)	0,107
Antithrombin (%)	1	74 (68;80)	74 (68;80)	74 (68;79)	0,716
	2	58 (51;63)	58 (51;65)	58 (50;63)	0,680
	3	65 (58;72)	64 (58;72)	67 (59;72)	0,608
	4	74 (65;81)	75 (66;82)	72 (64;80)	0,289
	5	77 (66;86)	78 (67;86)	75 (65;85)	0,296
	6	86 (75;96)	86 (78;98)	86 (74;94)	0,460
aPTT (sec)	1	33 (30;36)	32 (30;35)	33 (31;36)	0,207
	2	48 (38;59)	46 (38;55)	52 (38;64)	<0,001
	3	35 (31;40)	35 (31;41)	35 (31;39)	<0,001
	4	35 (32;38)	35 (32;38)	34 (32;38)	<0,001
	5	37 (33;44)	35 (31;39)	41 (37;50)	0,664
	6	34 (30;44)	31 (30;35)	44 (37;49)	0,807

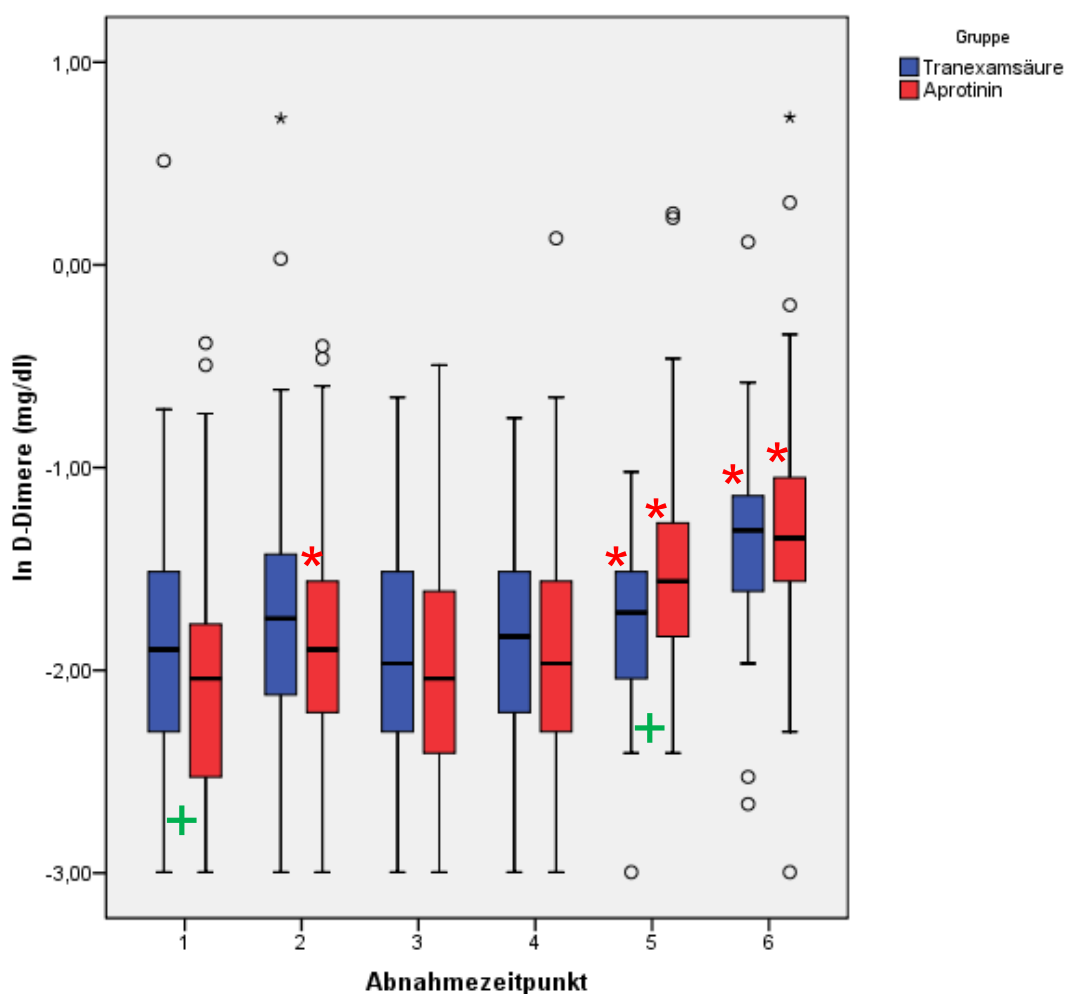
TX – Tranexamsäure, A – Aprotinin, aPTT – aktivierte partielle Tromboplastinzeit

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h nach Operation, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag

6 – 5. postoperativer Tag

In beiden Gruppen sah man am Ende der Operation eine Erhöhung der D-Dimere (Median, 25.-75. Perzentile) im Vergleich zum Ausgangswert, wobei dieser Anstieg nur in der Aprotinin-Gruppe signifikant ausfiel (0,15 (0,11;0,21) mg/dl, Ausgangswert 0,13 (0,08;0,17) mg/dl,  $p < 0,05$ ) (Tabelle 9 sowie Abb. 23). Am ersten Tag nach dem Eingriff waren in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen feststellbar. Am dritten und fünften postoperativen Tag dagegen waren die D-Dimere im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen signifikant erhöht (Tranexamsäure: 0,18 (0,13;0,22) mg/dl und 0,27 (0,20;0,33) mg/dl bzw. Aprotinin: 0,21 (0,16;0,28) mg/dl 0,26 (0,21;0,35) mg/dl,  $p < 0,05$ ).





**Abbildung 23. Zeitlicher Verlauf der D-Dimere in den Medikamentengruppen**

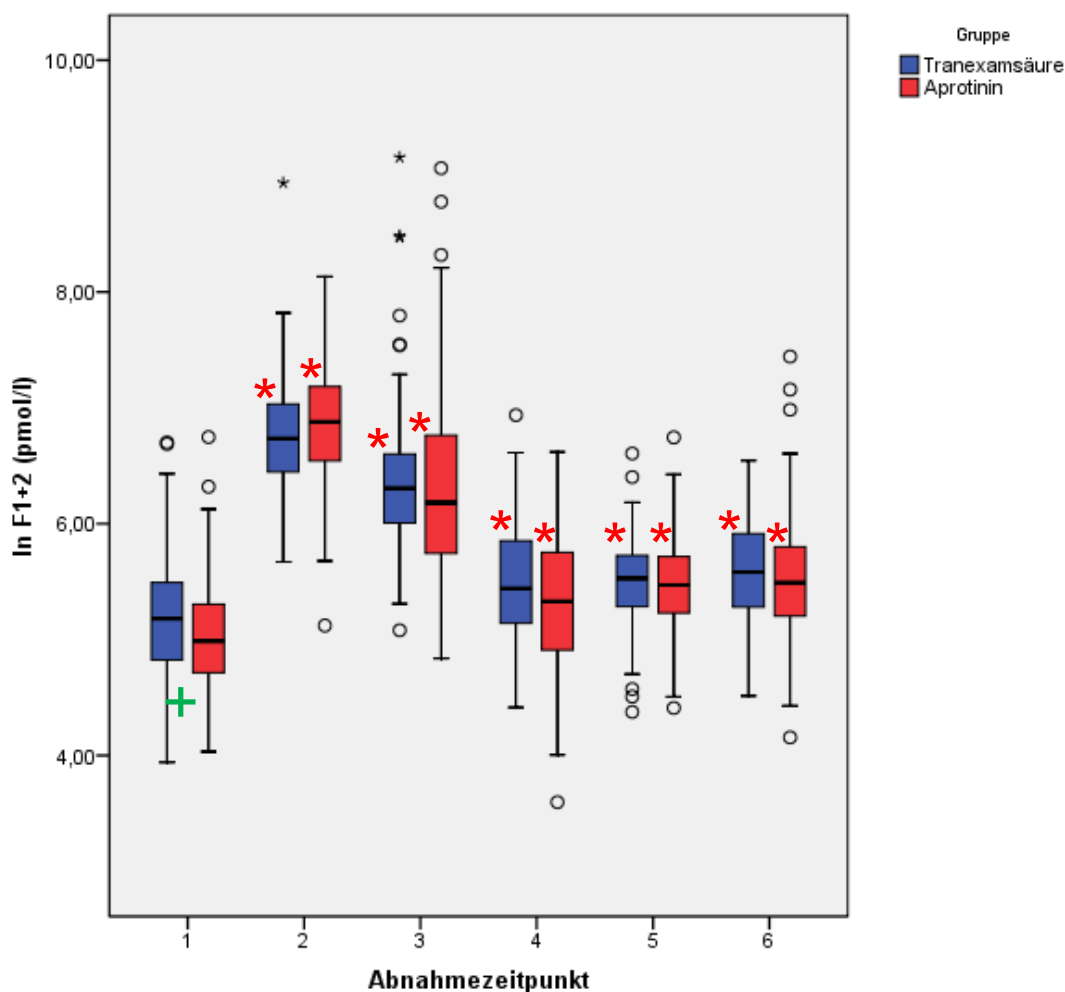
(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Am ersten postoperativen Tag waren keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert zu erkennen.

Präoperativ waren die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  in der Aprotinin-Gruppe signifikant niedriger als in der Tranexamsäure-Gruppe (178 (124;248) bzw. 147 (111;202) pmol/l,  $p = 0,039$ ) (Tabelle 9 und Abb. 24). Zu den späteren Abnahmezeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar.

In beiden Untergruppen entsprach der zeitliche Verlauf dem oben dargestellten Gesamtverlauf: die Werte der Prothrombinfragmente waren zu allen Abnahmezeitpunkten signifikant höher als der präoperative Ausgangswert.



**Abbildung 24. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  in den Medikamentengruppen**

(1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 Stunden postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag, 6 – 5. postoperativer Tag, ln – logarithmierte Darstellung)

Signifikante Unterschiede zum Ausgangswert wurden mit einem roten Stern und zwischen den Gruppen mit einem grünen Kreuz markiert.

Postoperativ zeigt sich in beiden Gruppen eine signifikante Erhöhung der Werte.

Die aPTT war postoperativ bei den Patienten, die Aprotinin erhalten hatten, verlängert im Vergleich zu den Tranexamsäure-Patienten (erster postoperativer Tag: Tranexamsäure: 34 (31;37) Sekunden bzw. Aprotinin: 35 (32;39) Sekunden,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 9).

#### 4.6.3 Marker der Inflammation

Der Verlauf der Marker der Entzündung war in den beiden Medikamentenuntergruppen vergleichbar (Tabelle 10).

Die Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, hatten sowohl am Ende der Operation als auch vier Stunden nach dem Eingriff niedrigere Troponinwerte als die Tranexamsäure-Patienten (TX: 0,36 (0,24;0,75) ng/ml bzw. A: 0,1 (0,09;0,26) ng/ml und TX: 0,31 (0,18;0,64) ng/ml bzw. A: 0,18 (0,10;0,30) ng/ml,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 10).

**Tabelle 10.** Marker der Inflammation in den Medikamentengruppen (Median (25.-75. Perzentile))

	<b>Abnahme</b>	<b>Gesamt</b>	<b>TX (n=110)</b>	<b>A (n=110)</b>	<b>p</b>
Interleukin 6 (pg/ml)	1	2,8 (2,0;4,9)	2,9 (2,0;5,0)	2,7 (2,1;4,9)	0,733
	2	76,3 (38,9;137,0)	76,0 (39,2;127,0)	77,0 (38,2;152,0)	0,436
	3	295,0 (130,0;592,0)	298,0 (128,5;501,5)	290,5 (132,5;709,3)	0,397
	4	107,0 (72,2;193,5)	97,2 (61,8;165,0)	113,0 (77,1;213,5)	0,045
	5	35,7 (25,4;58,1)	33,8 (24,5;56,3)	38,5 (27,7;62,5)	0,820
	6	19,5 (14,4;28,3)	18,7 (13,4;27,4)	20,7 (15,0;28,9)	0,255
TNF-alpha (pg/ml)	1	7,2 (5,5;8,9)	7,2 (5,8;8,8)	7,5 (5,3;8,9)	0,783
	2	11,1 (8,8;14,2)	11,2 (9,0;14,0)	10,8 (8,6;14,5)	0,835
	3	10,7 (7,8;14,1)	10,9 (7,7;14,0)	10,6 (7,7;14,2)	0,807
	4	10,8 (8,1;14,0)	10,5 (7,8;13,1)	10,8 (8,3;14,5)	0,347
	5	15,2 (10,5;20,6)	15,0 (10,4;19,7)	15,4 (10,8;21,9)	0,500
	6	10,5 (8,1;13,9)	10,1 (8,4;13,8)	10,6 (7,8;14,8)	0,992
CRP (mg/l)	1	2,3 (1,0;5,2)	2,3 (0,9;5,0)	2,4 (1,2;6,9)	0,432
	2	1,8 (0,8;4,5)	1,8 (0,8;4,3)	1,8 (0,8;5,5)	0,660
	3	6,4 (3,1;13,7)	5,7 (3,0;11,9)	7,0 (3,1;15,7)	0,228
	4	84,6 (61,8;106,0)	85,1 (60,3;105,0)	83,5 (62,3;107,0)	0,815
	5	167,8 (117,7;207,2)	161,0 (109,0;193,0)	171,0 (132,6;221,0)	0,057
	6	74,4 (52,2;99,2)	70,0 (49,9;93,5)	78,9 (56,3;99,3)	0,240
Troponin (ng/ml)	1	0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,01)	0,01 (0,01;0,01)	0,306
	3	0,25 (0,13;0,44)	0,36 (0,24;0,75)	0,1 (0,09;0,26)	<0,001
	4	0,23 (0,12;0,44)	0,31 (0,18;0,64)	0,18 (0,10;0,30)	<0,001
	5	0,19 (0,09;0,39)	0,17 (0,08;0,44)	0,23 (0,11;0,36)	0,574
	6	0,16 (0,06;0,36)	0,16 (0,05;0,38)	0,15 (0,06;0,36)	0,935

TX – Tranexamsäure, A – Aprotinin

1 – präoperativ, 2 – Ende der Operation, 3 – 4 h postoperativ, 4 – 1. postoperativer Tag, 5 – 3. postoperativer Tag,

6 – 5. postoperativer Tag

TNF- $\alpha$  – Tumornekrosefaktor-alpha, CRP – C-reaktives-Protein

## 4.7 Unerwünschte Ereignisse

Eine Rethorakotomie war aufgrund von Blutungen bei fünf Personen nötig. Drei Patienten verstarben in der Klinik oder in den ersten 30 Tagen nach der Operation. Von diesen drei Patienten befanden sich zwei in der Aprotinin-Gruppe. Bei beiden wurden zusätzliche Interventionen durchgeführt. Ein Patient hatte ein offenes Foramen ovale, das verschlossen wurde. Dieser Patient starb fünf Tage postoperativ an einem ischämischen Apoplex. Der andere Patient litt an einer präoperativ nicht bekannten Trikuspidalinsuffizienz. Diese wurde eine Woche nach dem primären Aortenklappenersatz operiert. Der Patient starb 45 Tage postoperativ an Multiorganversagen. Der verstorbene Patient aus der Tranexamsäure-Gruppe bekam eine koronararterielle Bypassoperation. Er starb nach seiner Entlassung 14 Tage postoperativ an plötzlichem Herztod. Ein Jahr nach der Operation waren sechs weitere Personen (je drei pro Gruppe) verstorben. Dialysebedürftige Niereninsuffizienz trat bei keinem Patienten nach der Primäroperation auf.

## 4.8 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die Thrombindynamik war in der Gesamtgruppe am Ende der Operation signifikant reduziert. Am ersten postoperativen Tag, dem primären Endpunkt, war sie dagegen signifikant höher als vor dem Eingriff. Betrachtet man nur die Werte der Koronararterienbypassoperation-Patienten, die postoperativ im Gegensatz zu den Aortenklappenersatz-Patienten kein Phenprocoumon (Marcumar®) erhalten hatten, sah man auch am dritten und fünften postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung der Thrombindynamik.

Die Time-to-Peak war in der Gesamtgruppe postoperativ signifikant verlängert. Die Analyse der ACVB-Gruppe ergab ab dem ersten Tag nach dem Eingriff keine signifikante Änderung im Vergleich zum Ausgangswert. Dagegen wurde in der AKE-

Gruppe am dritten und fünften postoperativen Tag eine signifikante Verlängerung der Time-to-Peak gemessen.

Für die Thrombindynamik ließ sich über die sechs Abnahmezeitpunkte hinweg ein positiver Zusammenhang mit den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  nachweisen. Die Time-to-Peak korrelierte über die sechs Zeitpunkte negativ mit den Prothrombinfragmenten.

Bei den Aprotinin-Patienten waren die Werte der Thrombindynamik am Ende der Operation sowie am ersten postoperativen Tag signifikant niedriger als in der Tranexamsäure-Gruppe. Der zeitliche Verlauf entsprach in beiden Untergruppen dem oben dargestellten Gesamtverlauf.

Die Time-to-Peak war bei den Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, postoperativ im Vergleich zum Ausgangswert verlängert. In der Tranexamsäure-Gruppe bestand nur am Ende der Operation eine signifikante Verlängerung. Am ersten postoperativen Tag sah man in dieser Gruppe eine Verkürzung der Time-to-Peak.

Die Werte der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  waren zu allen Abnahmezeitpunkten im Vergleich zum Ausgangswert signifikant gesteigert, wobei der Höchstwert am Ende der Operation beobachtet wurde. Danach fiel die Konzentration der Prothrombinfragmente ab.

Der zeitliche Verlauf der D-Dimere war zwei-gipflig: am Ende der Operation stiegen sie signifikant an, danach fielen sie wieder ab, am dritten und fünften postoperativen Tag sah man eine zweite, stärkere Erhöhung ihrer Werte. Dabei ist zu beachten, dass alle Patienten intraoperativ antifibrinolytisch behandelt wurden.

Die Werte des Fibrinogens sanken während der Operation signifikant ab. Einen Tag postoperativ kam es zu einem signifikanten Anstieg, der bis zum fünften Tag nach dem Eingriff anhielt.

## 5 Diskussion

### 5.1 Ergebnisse der Untersuchung

Die vorliegende Studie zeigte postoperativ eine im Sinne eines prothrombotischen Zustandes gesteigerte Thrombinbildung. Die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  erreichten unmittelbar nach der Operation ihren Höchstwert und waren dann bis zum fünften Tag nach der Operation signifikant erhöht. Da sie bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin abgespalten werden<sup>5</sup>, sind sie ein spezifischer Indikator für die Menge des gebildeten Thrombins<sup>123</sup> und ein sensitiver Marker der Gerinnungsaktivierung. Im Gegensatz zu den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  quantifiziert der TDT die Thrombinaktivität, die potentiell ausgelöst werden kann. Diese Thrombinbildungskapazität ist ein Maß für das Funktionieren des gesamten Gerinnungssystems<sup>58, 60, 115</sup>.

Trotz der erhöhten Thrombinbildung ließ sich postoperativ über die TDT-Werte auch eine vermehrte Thrombinbildungskapazität nachweisen. Obwohl also vermehrt Thrombin gebildet wurde, stieg die Kapazität, weiteres Thrombin zu generieren, ebenfalls an. Dies lässt einen deutlich hyperkoagulatorischen Zustand nach der Operation erkennen.

### 5.2 Thrombin

#### 5.2.1 Funktion

Thrombin ist das Schlüsselenzym der Gerinnung<sup>15</sup>. Es spielt aber nicht nur für das pro- und antikoagulatorische Geschehen eine bedeutende Rolle, es ist auch für inflammatorische Prozesse von großer Wichtigkeit (siehe auch 1.2.1).<sup>47, 78</sup>

Eine übermäßige Thrombinbildung führt zu einer Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts zur prokoagulatorischen Seite hin<sup>56, 75, 78, 80</sup>. Außerdem werden Entzündungsvorgänge aktiviert<sup>47, 78, 101</sup>. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Gerinnungsaktivierung und postoperativer Organdysfunktion wurde in früheren Studien festgestellt<sup>40, 100</sup>.

### 5.2.2 Thrombinbildung bei Operationen

Die postoperative Phase nach Herzoperationen hat bis jetzt relativ wenig Beachtung hinsichtlich hämostasiologischer Veränderungen erfahren. Die meisten Untersuchungen zur Gerinnungsaktivierung konzentrierten sich auf die intraoperative Phase<sup>108, 113</sup>. Mit Hilfe der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$ , den Thrombin-Antithrombin-Komplexen TAT und einem Computermodell konnte während der EKZ eine gesteigerte Thrombinbildung nachgewiesen werden<sup>22</sup>. Eine Gerinnungsaktivierung bis zu zwei Stunden nach der Operation wurde beschrieben<sup>46, 77</sup>.

Blutungen und Transfusionsbedarf wurden in früheren Untersuchungen weit mehr beachtet als das Thromboserisiko<sup>108</sup>. Dennoch können Folgen einer prothrombotischen Situation, wie Schlaganfälle und Herzinfarkte, die perioperative Phase von Herzoperationen häufig komplizieren<sup>1, 29, 54, 103, 106, 121, 125</sup>.

Die direkte Aktivierung von Faktor X durch Monozyten-ständigen Tissue Factor während der EKZ wurde von Parratt und Hunt<sup>97</sup> untersucht. Wie frühere Studien beschrieben diese Autoren einen Anstieg der Thrombinbildung während der EKZ. Sie konnten außerdem nachweisen, dass die Gerinnungsaktivierung nicht mit dem Ende der EKZ aufhörte, sondern auch 24 Stunden nach dem Eingriff, also in der postoperativen Periode feststellbar war. Auch Operationen am schlagenden Herzen („off-pump“) waren mit einem hyperkoagulatorischen Zustand in den ersten 24<sup>87</sup> bzw. 96<sup>79</sup> postoperativen Stunden und sogar Tagen<sup>96</sup> verbunden. Ältere Untersuchungen berichteten von einer anhaltenden hyperkoagulatorischen Aktivierung bis 30 Tage nach der EKZ<sup>86</sup>. Diesem Aspekt einer postoperativen Gerinnungsaktivierung wurde bisher jedoch relativ wenig Beachtung geschenkt.

Nicht nur Herzoperationen, sondern auch andere große Eingriffe haben einen prothrombotischen Zustand zur Folge. Wilson et al.<sup>124</sup> untersuchten mittels

Thrombelastographie Patienten, die aufgrund einer Schenkelhalsfraktur operiert wurden. Erhöhte Werte bestanden bis 42 Tage nach dem Eingriff. Auch nach größeren Bauchoperationen wurde eine gesteigerte Thrombinbildung beobachtet<sup>9</sup>.

### 5.2.3 Thrombinbildung bei Herzinfarkten

Thrombin spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Herzinfarkten<sup>65</sup>. Chong et al.<sup>26</sup> haben Kaninchenherzen Reperfusionsschäden zugefügt, ohne intravaskuläres Fibrin oder mikrovaskuläre Thrombosen zu sehen. Sie vermuteten ursächlich eine proinflammatorische Wirkung von Thrombin, unabhängig von Gerinnung und Thrombose.

Die „Thrombin-Hypothese“<sup>4</sup> in der Kardiologie besagt, dass eine vollständigere und konsequentere Thrombinhemmung das Outcome akuter Koronarsyndrome verbessern könnte. Verschiedene Studien<sup>55, 2, 117</sup> belegen, dass erhöhte Parameter der Thrombinbildung, wie die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$ , bei Infarktpatienten mit häufiger auftretenden Komplikationen assoziiert sind. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass eine Thrombinhemmung die postischämische kardiale Erholung verbessert<sup>70, 88</sup>.

Die Gerinnungsaktivierung bei Herzoperationen könnte eine vergleichbare Situation darstellen. Wie oben beschrieben, zieht die EKZ trotz klinisch adäquater Heparinisierung eine gesteigerte Thrombinbildung und eine aktivierte Fibrinolyse nach sich<sup>43</sup>. Diese Veränderungen der Gerinnung führen zu einer erhöhten perioperativen Blutungstendenz sowie zu prothrombotischen und inflammatorischen Komplikationen<sup>56, 75, 78, 80</sup>. Ein Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Thrombingenerierung während kardiochirurgischen Eingriffen und eines größeren Risikos einer Myokardschädigung wurde in Studien festgestellt<sup>101</sup>.

Die vorliegende Arbeit zeigte eine bis zum fünften Tag nach der Operation andauernde Thrombinbildung. Dies könnte die postoperativen ischämischen Ereignisse, wie Herzinfarkte, Bypassverschlüsse, Schlaganfälle und Thrombosen, die klinisch häufig beobachtet werden, zum Teil erklären. Die Patientenzahl war jedoch zu gering, um einen Zusammenhang zwischen der Gerinnungsaktivierung und Komplikationen aufzuzeigen.



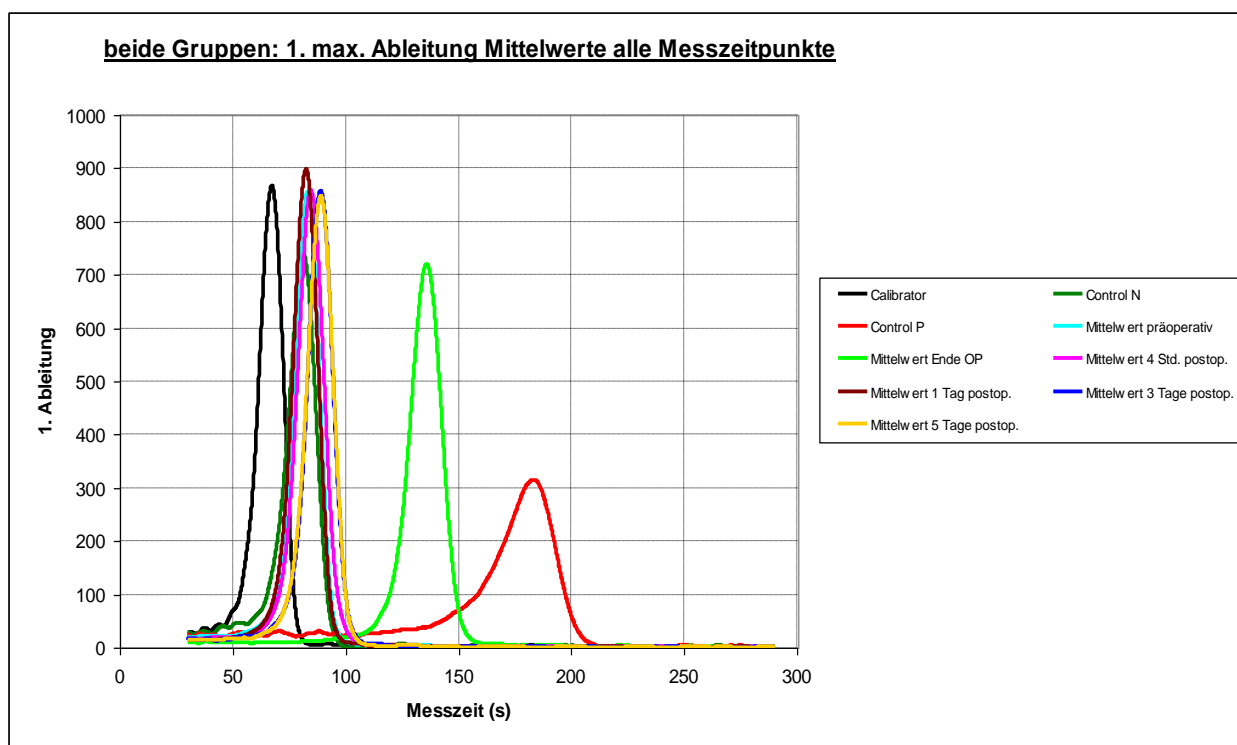
## 5.3 Zeitlicher Verlauf

### 5.3.1 Thrombinbildung

In der vorliegenden Untersuchung erreichten die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  als Marker einer andauernden Thrombinbildung unmittelbar nach der Operation ihren Spitzenwert und waren dann bis zum fünften Tag nach der Operation signifikant erhöht.

Im Gegensatz dazu war die Thrombindynamik, ein Marker der Thrombinbildungskapazität, am Ende der Operation signifikant reduziert (Abb. 25). Am ersten postoperativen Tag war sie dagegen signifikant höher als vor dem Eingriff. Betrachtet man nur die Werte der ACVB-Patienten, die postoperativ im Gegensatz zu den AKE-Patienten kein Phenprocoumon (Marcumar®) erhielten, sah man auch am dritten und fünften postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung der Thrombindynamik im Vergleich zum Ausgangswert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  und der Thrombindynamik am Ende der Operation könnten durch ein vermindertes Gerinnungspotential in der unmittelbaren postoperativen Periode erklärt werden. Zu diesem Zeitpunkt sind die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  erhöht, da während der Operation eine Thrombinbildung stattgefunden hat und auch direkt nach dem Eingriff weiterhin erfolgt. Im Gegensatz dazu ist die Thrombinbildungskapazität wegen einer generellen Verminderung der Gerinnungsfaktoren durch Blutverlust, Verbrauch und Hämodilution erniedrigt.



**Abbildung 25. 1. Ableitung des TDT (Mittelwerte) zu allen Messzeitpunkten**

Die Amplitude entspricht der Thrombindynamik, die Zeit bis zum Erreichen der Amplitude der Time-to-Peak

Zum Thrombin Dynamics Test (TDT) gibt es bis jetzt nur wenige Daten<sup>17, 18, 111</sup>. In der Kardiochirurgie wurde der TDT noch nicht verwendet. Auch andere Thrombin-generierungstests wurden kaum zur Untersuchung der hämostatischen Veränderungen während und nach der EKZ herangezogen. Ähnlich den oben beschriebenen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wiesen Tanaka et al.<sup>114</sup> mit Hilfe der ETP direkt nach dem kardiopulmonalen Bypass eine reduzierte Thrombinbildung im Vergleich zu den präoperativen Werten nach. Allerdings wurden keine späteren postoperativen Messungen durchgeführt. Auch Sniecinski et al.<sup>109</sup> sowie Duff et al.<sup>41</sup> berichteten über vergleichbare Beobachtungen. Die postoperative Phase wurde vergleichsweise kurz untersucht.

Interessanterweise war der Verlauf der Thrombindynamik biphasisch: zum Ende der Operation waren die Werte signifikant vermindert, danach stiegen sie wieder an. Der beobachtete postoperative prothrombotische Zustand kann daher nicht nur auf die EKZ zurückzuführen sein. Er könnte zumindest teilweise durch operativen Stress mit einem systemischen inflammatorischen Geschehen bedingt sein.

Zusammen mit Untersuchungen von Operationen am nicht-schlagenden Herzen („off-pump“) legt dieses Ergebnis den Schluss nahe, dass die EKZ nicht die alleinige Ursache der Gerinnungsveränderungen nach Herzoperationen ist<sup>79, 87</sup>. Diese Hypothese wird durch eine Untersuchung von Parolari et al.<sup>96</sup> gestützt: nach Herzoperationen sowohl mit als auch ohne EKZ wiesen sie mit Hilfe der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  einen prothrombotischen Zustand bis zu einem Monat postoperativ nach.

Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt dieser Arbeit ist die getrennte Auswertung von Koronararterienbypassoperation- und Aortenklappenersatz-Patienten. Nur die Aortenklappen-Patienten wurden ab dem zweiten postoperativen Tag mit Phenprocoumon antikoaguliert. Durch die Wirkung dieses Medikaments auf die Bildung der Faktoren II, VII, IX und X zeigten sich in dieser Gruppe erniedrigte TDT-Werte. Während der Quick-Wert nur die Latenzzeit der Thrombinbildung nach einer Gerinnungsaktivierung erfassen kann, stellen die Thrombingenerierungstests auch die Thrombinbildungskapazität dar. Thrombingenerierungstests könnten daher zusätzliche nützliche Informationen zur Überwachung einer Behandlung mit Phenprocoumon liefern<sup>10, 12, 52</sup>.

Bei den ACVB-Patienten, die postoperativ nicht mit Phenprocoumon antikoaguliert wurden, maß man eine gesteigerte Thrombinbildungskapazität - erkennbar an einer höheren Thrombindynamik und einer verkürzten „Time-to-Peak“ ab dem dritten postoperativen Tag. Auch die Analyse der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  zeigte am fünften Tag nach dem Eingriff signifikant höhere Werte in der ACVB-Gruppe als in der AKE-Gruppe. Zusammen weist das auf eine ausgeprägt hyperkoagulatorische Situation hin.

### 5.3.2 Fibrinolyse

Während der EKZ findet neben einer gesteigerten Thrombinbildung auch unaufhörlich Fibrinolyse statt<sup>23, 43, 46, 68</sup>. Die vorliegende Studie zeigte auch nach Beendigung der Operation eine fibrinolytische Aktivierung. Die Werte der D-Dimere am dritten und fünften postoperativen Tag entsprachen mindestens den intraoperati-

ven Werten. Andere Untersuchungen zeigten ebenfalls postoperativ signifikant erhöhte D-Dimere<sup>20, 79, 86, 95</sup>.

Die Patienten der vorliegenden Arbeit wurden intraoperativ mit starken Antifibrinolytika (entweder Aprotinin oder Tranexamsäure) behandelt. Untersuchungen an Patienten ohne Antifibrinolytika beschrieben einen noch stärkeren Anstieg der D-Dimere nach kardiochirurgischen Eingriffen<sup>35</sup>.

Erhöhte D-Dimere sind ein Marker für das Wiederauftreten von tiefen Beinvenenthrombosen<sup>45, 94</sup>. Eichinger et al.<sup>44</sup> zeigten, dass ETP und D-Dimere voneinander unabhängige Prädiktoren eines Thromboserezidivs sind.

Postoperativ wurde zusammen mit der gesteigerten Fibrinolyse eine hohe Thrombinbildung nachgewiesen. Gemeinsam deutet dies auf eine massive Gerinnungsaktivierung hin.

### **5.3.3 Fibrinogen**

In der vorliegenden Untersuchung sank das Fibrinogen während der Operation signifikant ab. Einen Tag postoperativ kam es zu einem Anstieg, der bis zum fünften Tag nach dem Eingriff zu sehen war. Dieser Verlauf entspricht einer Akutphasenreaktion, die den hyperkoagulatorischen Zustand noch zusätzlich verschärfen könnte. Ähnlich den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung beobachteten Welters et al.<sup>123</sup> niedrigere Fibrinogenwerte während der EKZ und einen Anstieg in der postoperativen Periode.

Fibrinogen gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor. Zahlreiche Studien stellten einen positiven Zusammenhang zwischen dem Plasmafibrinogenwert und dem Auftreten von koronarer Herzkrankheit und Schlaganfällen fest<sup>32, 57</sup>.

## 5.4 Assoziation der Thrombinbildungsdynamik

### 5.4.1 Konventionelle Gerinnungsparameter

Die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  werden bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin vom N-terminalen Ende des Prothrombinmoleküls abgespalten<sup>5</sup>. Sie sind ein spezifischer Indikator für die Menge des gebildeten Thrombins<sup>123</sup> und ein sensitiver Marker der Gerinnungsaktivierung. Im Gegensatz zu den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  quantifizieren Thrombinbildungstests wie ETP und TDT die Thrombinbildungskapazität, also die Thrombinaktivität, die potentiell ausgelöst werden kann.

Die vorliegende Studie konnte über alle sechs Messzeitpunkte hinweg eine signifikant positive Assoziation der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  mit der Thrombindynamik sowie einen signifikant negativen Zusammenhang mit der „Time-to-Peak“ nachweisen ( $p < 0,001$ ).

Koestenberger et al.<sup>74</sup> untersuchten bei 40 pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern vor und sieben Tage nach einer Herzoperation die Thrombinbildung mittels ETP. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit zeigte diese Analyse eine signifikant negative Assoziation des Thrombinhöchstwertes mit den Prothrombinfragmenten  $F_{1+2}$  ( $r = -0,236$ ) sowie der ETP mit  $F_{1+2}$  ( $r = -0,254$ ). Dieses Ergebnis erklärten die Autoren damit, dass Patienten mit einer anhaltenden Gerinnungsaktivierung ihre hämostatischen „Vorräte“ möglicherweise verbrauchen und daher ein niedrigeres Thrombinbildungspotential haben. Das bedeutet, dass Marker des gebildeten Thrombins ( $F_{1+2}$ ) in hohem Maße nachweisbar sind, während Parameter der Thrombinkapazität (ETP und Höchstwert) erniedrigt, also bereits verbraucht sind.

Die vorliegende Arbeit zeigte, dass trotz anhaltender Gerinnungsaktivierung eine gesteigerte Thrombinbildungskapazität bestehen bleibt. Das bedeutet, dass ein ausgeprägter hyperkoagulatorischer Zustand besteht. Die unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte der beiden Untersuchungen könnten eine Erklärung der abweichenden Ergebnisse liefern. Möglicherweise besteht bis zum fünften postoperati-

ven Tag noch ausreichend Thrombinbildungspotential, am siebten postoperativen Tag könnte es jedoch aufgebraucht sein.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen denen von Sumann et al.<sup>111</sup>: nach langanhaltender sportlicher Verausgabung wurde eine Gerinnungsaktivierung beobachtet. Erhöhungen der TDT-Werte korrelierten gut mit gesteigerten Prothrombinfragmenten F<sub>1+2</sub>. Dies wurde als neue Thrombinbildung nach der fortgesetzten Anstrengung interpretiert.

#### **5.4.2 Komplikationen**

Die vorliegende Studie konnte keine Korrelation erhöhter TDT-Werte mit prothrombotischen Komplikationen feststellen. Die Patientenzahl war dazu zu gering. Umfangreichere Studien werden nötig sein, um einen Zusammenhang zwischen der Thrombinbildung und Komplikationen nach Operationen zu untersuchen.

### **5.5 Antifibrinolytika**

Starker Blutverlust und ein daraus resultierender gesteigerter Transfusionsbedarf erhöhen das Risiko bei Herzoperationen<sup>50</sup>. Sogar Herzpatienten mit einem niedrigen Risiko haben eine hohe Transfusionsrate<sup>53</sup>. Sowohl Aprotinin als auch Tranexamsäure reduzieren nachgewiesenermaßen die Anzahl der Transfusionen nach Herzoperationen<sup>64</sup>. Vor kurzem kamen Bedenken zur Sicherheit von Aprotinin auf, die vor allem die Nierenfunktion betreffen<sup>11, 71, 82</sup>. Im Oktober 2007 wurde die Patientenaufnahme einer großen Studie (BART – Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) zum Vergleich verschiedener Antifibrinolytika wegen einer höheren Mortalitätstendenz in der Aprotinigruppe abgebrochen<sup>48</sup>. Daraufhin wurde Aprotinin vom Markt genommen<sup>37</sup>.

In der vorliegenden Arbeit unterschied sich der Blutverlust in den beiden Medikamentenuntergruppen nicht. Dennoch verringerte Aprotinin den Bedarf allogener

Bluttransfusionen etwas effektiver als Tranexamsäure. Es gibt wenige Studien, die direkt die Wirkung von Aprotinin und Tranexamsäure vergleichen<sup>50</sup>. Auch andere Autoren<sup>39</sup> konnten eine stärkere Reduktion allogener Transfusionen mit Aprotinin nachweisen, aber keinen signifikanten Unterschied der Thoraxdrainageflüssigkeit feststellen. Diese Verringerung des Transfusionsbedarfs konnte aber nicht in allen Studien bestätigt werden<sup>71</sup>.

Die Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, hatten in der vorliegenden Arbeit am ersten postoperativen Tag signifikant höhere Hämoglobinwerte, obwohl sie weniger Transfusionen als die Tranexamsäure-Patienten bekamen. Dies könnte auf einen unterschiedlichen Hämoglobingehalt der Thoraxdrainageflüssigkeit zurückzuführen sein. Dies würde bedeuten, dass Aprotinin-Patienten im Vergleich zu anderen Patienten weniger Hämoglobin verlieren<sup>38</sup>.

Die Werte der Thrombindynamik waren am Ende der Operation sowie am ersten postoperativen Tag in der Aprotinin-Gruppe signifikant niedriger als in der Tranexamsäure-Gruppe. Die Time-to-Peak war nur bei den Patienten, die mit Aprotinin behandelt wurden, postoperativ im Vergleich zum Ausgangswert verlängert. Diese Beobachtung könnte auf die antikoagulatorische Wirkung von Aprotinin zurückzuführen sein (siehe auch 1.3)<sup>33, 99</sup>. Diese reduzierte Thrombinbildung wurde auch von anderen Autoren beschrieben<sup>114, 77</sup>, konnte aber nicht in allen Studien bestätigt werden<sup>76</sup>.

In der vorliegenden Studie hatten die Aprotinin-Patienten sowohl vier Stunden postoperativ als auch am ersten Tag nach dem Eingriff signifikant niedrigere Troponinwerte als die Tranexamsäure-Patienten. Dies könnte auf geringere myokardiale Reperfusionsschäden hinweisen. Andere Autoren<sup>13</sup> konnten zeigen, dass Aprotinin über eine Hemmung von proinflammatorischen Genen das Risiko von Reperfusionsschäden verringert. Außerdem hatten die Aprotinin-Patienten eine niedrigere Thrombindynamik (siehe oben). In Studien wurde ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Thrombinbildung während Herzoperationen und dem Risiko für Myokardschäden vermutet<sup>101</sup>.

## 5.6 Bedeutung der Messung der Thrombinbildungsdynamik

### 5.6.1 Vergleich mit konventionellen Gerinnungstests

Routinemethoden für die funktionelle Beurteilung der plasmatischen Gerinnung wie die aPTT erkennen den Zeitpunkt der Bildung freien Thrombins, können aber die Kinetik seiner Entstehung nicht beschreiben. Bei diesen Tests wird die intrinsische Gerinnungskaskade ausgelöst. Sobald freies Thrombin im Reaktionsgemisch gebildet wird, wird das Fibrinogen zu Fibrin gespalten und die Probe gerinnt. Daher zeigt dieser Test nur die Anfangsphase der Gerinnung auf, in der weniger als 5% des Thrombin gebildet werden<sup>84</sup>. Der Großteil der Thrombinbildung findet aber nach Beendigung des Tests an der Oberfläche des erzeugten Thrombus statt. Daher eignet sich die aPTT nicht für die Darstellung aller Phasen von prokoagulatorischen Zuständen<sup>115</sup>.

Um geringe Aktivierungen der Gerinnung darzustellen, wurden spezielle Tests, wie die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  und die Thrombin-Antithrombin-Komplexe TAT (siehe 1.2.3.1), entwickelt. Diese Verfahren können jedoch keine Aussagen über das aktuelle Gerinnungspotential treffen.

Die Bedeutung der oben beschriebenen Thrombingenerierungstests (siehe 1.2.3.2) erklärt sich durch die Schlüsselstellung des Enzyms Thrombin<sup>74</sup>. Diese Analysen werden von allen Gerinnungsfaktoren beeinflusst und bieten so ein umfassendes Bild der Gerinnungsaktivierung. Sie stellen das mögliche Potential des Blutes zur Thrombinbildung dar. Mit Hilfe dieser Tests können Aussagen über die Funktionalität des gesamten Gerinnungssystems getroffen werden<sup>58, 60, 115</sup>. Man könnte sagen, dass Thrombingenerierungstests, wie der TDT, das Risiko eines „Feuers“ abbilden, während Parameter wie die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  den Rauchmelder des Feuers darstellen<sup>59</sup>.

Thrombinbildungstests wurden bereits benutzt, um hypokoagulatorische Zustände wie zum Beispiel die Hämophilie<sup>104, 118</sup> zu beschreiben. Auch bei der Untersuchung von hyperkoagulatorischen Zuständen wie Thrombosen<sup>44, 58</sup>, koronarer Herzkrankheit (KHK)<sup>93</sup> und der Überwachung von antithrombotischen Therapien<sup>10, 115</sup> fand diese Methode Anwendung.



### 5.6.2 Vergleich der TDT mit der Messung nach Hemker (ETP)

Der wesentliche methodische Unterschied zu dem von Hemker beschriebenen endogenen Thrombinpotential (ETP)<sup>62</sup> ist, dass für die ETP ein langsames Thrombinsubstrat ( $K_m$  1-2 mM) verwendet wird, das bei der Reaktion nicht komplett umgesetzt wird. Bei der TDT hingegen wird ein schnelles Thrombinsubstrat ( $K_m$  ca. 10  $\mu$ M) benutzt, das bereits nach wenigen Sekunden vollständig verbraucht ist. Das hat einen Einfluss auf den Teil der Reaktion, der aufgezeichnet wird: bei der ETP wird die komplette Reaktion vom Beginn der Bildung freien Thrombins bis zur Thrombinhemmung beschrieben. Der TDT hingegen konzentriert sich nur auf die Initiation und die initiale Dynamik der Thrombinbildung. Die Stärke der Aktivierung wird mit der Thrombindynamik wiedergegeben. So wird klar, ob das Thrombin explosiv oder langsam gebildet werden kann.

Diese initiale Dynamik der Thrombinentstehung ist wahrscheinlich von großer physiologischer Relevanz<sup>17</sup>. Der Stellenwert der mit der ETP aufgezeichneten Thrombinhemmung ist fraglich, da wesentliche Inhibitoren, wie zum Beispiel das Protein-C-System, in vitro nicht erfasst werden<sup>119</sup>.

Desweiteren liefert der TDT ein viel stärkeres optisches Signal als die ETP. Er benötigt kürzere Messzeiten (200 – 1000 Sekunden statt 20 bis 30 Minuten) und läuft auf Standardmessgeräten. Die einfachen Algorithmen zur Berechnung des TDT lassen sich leicht in die Software von Routinemessgeräten integrieren.

## 5.7 Beschränkungen der vorliegenden Studie

Die vorliegende Untersuchung hat einige Beschränkungen.

Eine Assoziation erhöhter TDT-Werte mit Komplikationen oder erhöhten Troponin T-Werten konnte nicht festgestellt werden. Dazu war die Patientenzahl zu gering. Außerdem waren die Patienten vergleichsweise „gesund“. Daher wurden nur wenige Komplikationen beobachtet. Umfangreichere Studien werden nötig sein, um

einen Zusammenhang zwischen der Thrombinbildung und Komplikationen zu untersuchen. Diese Studie diente lediglich der Hypothesenbildung.

Desweiteren wurde keine Kontrollgruppe ohne pharmakologische Intervention untersucht. Daher können keine Aussagen über die Thrombinbildung ohne Behandlung mit Antifibrinolytika getroffen werden. Die Wirksamkeit beider Medikamente ist jedoch bewiesen. Weitere Studien werden nicht benötigt, um diese Tatsache zu stützen<sup>49</sup>. Beim Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung war es ethisch nicht vertretbar, eine weitere Gruppe ohne antifibrinolytische Therapie einzuschließen.

Nur ein Teil der Patienten wurde postoperativ konsequent antikoaguliert. Dies erschwert Aussagen über das Gesamtkollektiv.

Außerdem erfolgten die Messungen nur bis zum fünften postoperativen Tag. Zu diesem Zeitpunkt waren die Werte verschiedener Parameter, wie der Thrombindynamik, der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  und der D-Dimere, höher als am dritten Tag nach dem Eingriff. Dies könnte bedeuten, dass diese Marker ihren jeweiligen Höhepunkt noch nicht erreicht hatten. Möglicherweise wären weitere Messungen, zum Beispiel bis zum zehnten postoperativen Tag, sinnvoll.

## 5.8 Ausblick

Die vorliegende Studie konnte in der postoperativen Phase nach Herzoperationen eine gesteigerte Thrombinbildung nachweisen. Zum ersten Mal wurde der TDT, eine Weiterentwicklung der Thrombingenerierungstests, bei Routine-Herzoperationen verwendet. Die Ergebnisse konnten die Hypothese bestätigen, dass hämostatische Veränderungen während der Operation postoperativ in einem ausgeprägt prothrombotischen Zustand resultieren. Diese hyperkoagulatorischen Verhältnisse konnten nicht nur auf die EKZ zurückgeführt werden. Sie könnten zumindest teilweise durch operativen Stress verbunden mit einem systemischen

inflammatorischen Geschehen bedingt sein. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um diese Annahme zu überprüfen.

Desweiteren werden zukünftige Studien in größeren Patientenkollektiven nötig sein, um den Zusammenhang der Thrombinbildung und thromboembolischen Komplikationen zu untersuchen.

Nach einem Klappenersatz werden die Patienten routinemäßig antikoaguliert. Doch auch nach einer Koronararterienbypassoperation besteht postoperativ ein hyperkoagulatorischer Zustand. Eine Einführung einer konsequenteren postoperativen Antikoagulation sollte überdacht werden.

## 6 Zusammenfassung

Thrombin ist das Schlüsselenzym der Gerinnung. Eine veränderte Thrombinbildung kann zu Störungen der Hämostase führen. Die meisten Studien dazu konzentrierten sich auf die intraoperative Periode. Außerdem wurden Blutungen und der Transfusionsbedarf in früheren Untersuchungen weit mehr beachtet als das Thromboserisiko. Dennoch komplizieren Folgen einer hyperkoagulatorischen Situation, wie Schlaganfälle und Herzinfarkte, die perioperative Phase von Herzoperationen häufig. Diese könnten teilweise auf eine gesteigerte Thrombinbildung zurückzuführen sein.

Testmethoden zur Bestimmung der Thrombinbildungs- und -aktivität sind unter anderem die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  und die Thrombin-Antithrombin-Komplexe. Mit Hilfe dieser Tests erhält man ein Bild über die Aktivierungsprozesse, die im Körper des Patienten stattfinden. Es können jedoch keine Aussagen über das aktuelle Gerinnungspotential getroffen werden. Thrombingenerierungstests, wie zum Beispiel die ETP, stellen die Thrombinkapazität, also die Aktivität, die potentiell ausgelöst werden kann, dar. Der Thrombin Dynamics Test (TDT) ist eine Weiterentwicklung dieser Methoden. Er stellt die initiale Kinetik der Thrombinbildung dar. Der TDT benötigt kürzere Messzeiten als ältere Methoden, wie zum Beispiel die ETP (200 – 1000 Sekunden statt 20 bis 30 Minuten), und läuft auf Standardmessgeräten. Die einfachen Algorithmen zur Berechnung des TDT lassen sich leicht in die Software von Routinemessgeräten integrieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde hypothetisch angenommen, dass Eingriffe am Herzen einen hyperkoagulatorischen Zustand postoperativ zu Folge haben.

In die prospektive Studie wurden 220 Patienten, die entweder eine koronararterielle Bypassoperation (ACVB) oder einen Aortenklappenersatz (AKE) erhielten, aufgenommen. Intraoperativ wurden die Patienten verblindet mit zwei verschiedenen Antifibrinolytika behandelt. Ab dem zweiten postoperativen Tag erhielten die AKE-Patienten Phenprocoumon (Marcumar®). Zu insgesamt sechs definierten Zeit-

punkten wurden Blutproben abgenommen: vor der Einleitung der Anästhesie (1), am Ende der Operation nach Verschluss des Thorax (2), vier Stunden nach dem Eingriff (3) und am Morgen des ersten (4), dritten (5) und fünften (6) postoperativen Tages. Neben dem TDT wurden weitere Parameter, wie die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$ , die D-Dimere und das Troponin T bestimmt.

Die Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$ , als Marker einer andauernden Thrombinbildung, erreichten unmittelbar nach der Operation ihren Höchstwert und waren dann bis zum fünften Tag nach der Operation signifikant erhöht. Der TDT, als Marker der Thrombinbildungskapazität, war am Ende der Operation signifikant reduziert. Am ersten postoperativen Tag zeigte er dagegen einen signifikanten Anstieg im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Dieser biphasische Verlauf legt den Schluss nahe, dass die EKZ nicht die alleinige Ursache der Gerinnungsveränderungen nach Herzoperationen ist.

Betrachtet man nur die Werte der ACVB-Patienten, die postoperativ im Gegensatz zu den AKE-Patienten kein Phenprocoumon (Marcumar®) erhielten, maß man auch am dritten und fünften postoperativen Tag eine signifikante Erhöhung des TDT.

Trotz der erhöhten Thrombinbildung, die mit Hilfe der Prothrombinfragmente  $F_{1+2}$  aufgezeigt wurde, ließ sich über die TDT-Werte auch eine postoperativ vermehrte Thrombinbildungskapazität nachweisen. Dies lässt einen deutlich hyperkoagulativen Zustand nach der Operation erkennen. Dieses hohe prothrombotische Potential könnte das Risiko prothrombotischer Komplikationen erhöhen. Zukünftige Studien in großen Patientenkollektiven werden nötig sein, um zu untersuchen, ob eine konsequentere Thrombinhemmung das Outcome kardiochirurgischer Patienten verbessert.

## Literaturverzeichnis

- 1 Effects of acadesine on the incidence of myocardial infarction and adverse cardiac outcomes after coronary artery bypass graft surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. 83 (1995) 658-673
- 2 Ardissino, D., Merlini, P. A., Bauer, K. A., Galvani, M., Ottani, F., Franchi, F., Bertocchi, F., Rosenberg, R. D. and Mannucci, P. M., Coagulation activation and long-term outcome in acute coronary syndromes. *Blood*. 102 (2003) 2731-2735
- 3 Asimakopoulos, G. and Taylor, K. M., Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg*. 66 (1998) 2135-2144
- 4 Bates, E. R., Clinical trial results with hirudin and bivalirudin for acute coronary artery syndromes. *Semin Thromb Hemost*. 23 (1997) 575-581
- 5 Bauer, K. A., Goodman, T. L., Kass, B. L. and Rosenberg, R. D., Elevated factor Xa activity in the blood of asymptomatic patients with congenital antithrombin deficiency. *J Clin Invest*. 76 (1985) 826-836
- 6 Bernet, F., Carrel, T., Marbet, G., Skarvan, K. and Stulz, P., Reduction of blood loss and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting: similar efficacy of tranexamic acid and aprotinin in aspirin-treated patients. *J Card Surg*. 14 (1999) 92-97
- 7 Bevan, D. H., Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol*. 104 (1999) 208-219
- 8 Boisclair, M. D., Lane, D. A., Philippou, H., Esnouf, M. P., Sheikh, S., Hunt, B. and Smith, K. J., Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood*. 82 (1993) 3350-3357
- 9 Boldt, J., Huttner, I., Suttner, S., Kumle, B., Piper, S. N. and Berchthold, G., Changes of haemostasis in patients undergoing major abdominal surgery--is there a difference between elderly and younger patients? *Br J Anaesth*. 87 (2001) 435-440
- 10 Brodin, E., Seljeflot, I., Arnesen, H., Hurlen, M., Appelbom, H. and Hansen, J. B., Endogenous thrombin potential (ETP) in plasma from patients with AMI during antithrombotic treatment. *Thromb Res*. 123 (2009) 573-579

- 11 Brown, J. R., Birkmeyer, N. J. and O'Connor, G. T., Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 115 (2007) 2801-2813
- 12 Brummel, K. E., Paradis, S. G., Branda, R. F. and Mann, K. G., Oral anticoagulation thresholds. *Circulation*. 104 (2001) 2311-2317
- 13 Buerke, M., Pruefer, D., Sankat, D., Carter, J. M., Buerke, U., Russ, M., Schlitt, A., Friedrich, I., Borgermann, J., Vahl, C. F. and Werdan, K., Effects of aprotinin on gene expression and protein synthesis after ischemia and reperfusion in rats. *Circulation*. 116 (2007) 1121-126
- 14 Burman, J. F., Chung, H. I., Lane, D. A., Philippou, H., Adami, A. and Lincoln, J. C., Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet*. 344 (1994) 1192-1193
- 15 Butenas, S., van't Veer, C. and Mann, K. G., "Normal" thrombin generation. *Blood*. 94 (1999) 2169-2178
- 16 Butler, J., Rucker, G. M. and Westaby, S., Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 55 (1993) 552-559
- 17 Calatzis A, Reininger A J, Thürmel K, Schramm W, Spannagl M, Rapid and automated quantification of the kinetics of thrombin formation using the Thrombin Dynamics Test (TDT). *J Thromb Haemost*. 1 (2003) 1589
- 18 Calatzis A., SM and W., Schramm, Influence of FV Leiden on the kinetics of thrombin formation as determined by the thrombin dynamics test (TDT). *J Thromb Haemost*. 5 (2007) 465
- 19 Camerer, E., Unchecked thrombin is bad news for troubled arteries. *J Clin Invest*. 117 (2007) 1486-1489
- 20 Casati, V., Gerli, C., Franco, A., Della Valle, P., Benussi, S., Alfieri, O., Torri, G. and D'Angelo, A., Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology*. 95 (2001) 1103-1109
- 21 Casati, V., Guzzon, D., Oppizzi, M., Bellotti, F., Franco, A., Gerli, C., Cossolini, M., Torri, G., Calori, G., Benussi, S. and Alfieri, O., Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 120 (2000) 520-527
- 22 Chandler, W. L. and Velan, T., Estimating the rate of thrombin and fibrin generation in vivo during cardiopulmonary bypass. *Blood*. 101 (2003) 4355-4362

- 23 Chandler, W. L. and Velan, T., Plasmin generation and D-dimer formation during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul.Fibrinolysis*. 15 (2004) 583-591
- 24 Chantarangkul, V., Clerici, M., Bressi, C., Giesen, P. L. and Tripodi, A., Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica*. 88 (2003) 547-554
- 25 Choi, G., Schultz, M. J., Levi, M. and van der Poll, T., The relationship between inflammation and the coagulation system. *Swiss Med Wkly*. 136 (2006) 139-144
- 26 Chong, A. J., Pohlman, T. H., Hampton, C. R., Shimamoto, A., Mackman, N. and Verrier, E. D., Tissue factor and thrombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*. 75 (2003) 649-655
- 27 Chung, J. H., Gikakis, N., Rao, A. K., Drake, T. A., Colman, R. W. and Edmunds, L. H., Jr., Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 93 (1996) 2014-2018
- 28 Cicala, C. and Cirino, G., Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. *Life Sci*. 62 (1998) 1817-1824
- 29 Comunale, M. E., Body, S. C., Ley, C., Koch, C., Roach, G., Mathew, J. P., Herskowitz, A. and Mangano, D. T., The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. 88 (1998) 945-954
- 30 Crawley, J. T., Zanardelli, S., Chion, C. K. and Lane, D. A., The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 5 Suppl 1 (2007) 95-101
- 31 D'Agostino, R. B., Russell, M. W., Huse, D. M., Ellison, R. C., Silbershatz, H., Wilson, P. W. and Hartz, S. C., Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 139 (2000) 272-281
- 32 Danesh, J., Lewington, S., Thompson, S. G., Lowe, G. D., Collins, R., Kostis, J. B., Wilson, A. C., Folsom, A. R., Wu, K., Benderly, M., Goldbourt, U., Willeit, J., Kiechl, S., Yarnell, J. W., Sweetnam, P. M., Elwood, P. C., Cushman, M., Psaty, B. M., Tracy, R. P., Tybjaerg-Hansen, A., Haverkate, F., de Maat, M. P., Fowkes, F. G., Lee, A. J., Smith, F. B., Salomaa, V., Harald, K., Rasi, R., Vahtera, E., Jousilahti, P., Pekkanen, J., D'Agostino, R., Kannel, W. B., Wilson, P. W., Tofler, G., Arocha-Pinango, C. L., Rodriguez-Larralde, A., Nagy, E., Mijares, M., Espinosa, R., Rodriguez-Roa, E., Ryder, E., Diez-Ewald, M. P., Campos, G., Fernandez, V., Torres, E., Marchioli, R., Valagussa, F., Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Lappas, G., Eriksson, H., Cremer, P., Nagel, D., Curb, J. D., Rodriguez, B., Yano, K., Salonen, J. T.,



Nyyssonen, K., Tuomainen, T. P., Hedblad, B., Lind, P., Loewel, H., Koenig, W., Meade, T. W., Cooper, J. A., De Stavola, B., Knottenbelt, C., Miller, G. J., Bauer, K. A., Rosenberg, R. D., Sato, S., Kitamura, A., Naito, Y., Palosuo, T., Ducimetiere, P., Amouyel, P., Arveiler, D., Evans, A. E., Ferrieres, J., Juhan-Vague, I., Bingham, A., Schulte, H., Assmann, G., Cantin, B., Lamarche, B., Despres, J. P., Dagenais, G. R., Tunstall-Pedoe, H., Woodward, M., Ben-Shlomo, Y., Davey Smith, G., Palmieri, V., Yeh, J. L., Rudnicka, A., Ridker, P., Rodeghiero, F., Toso, A., Shepherd, J., Ford, I., Robertson, M., Brunner, E., Shipley, M., Feskens, E. J., Kromhout, D., Dickinson, A., Ireland, B., Juzwishin, K., Kaptoge, S., Memon, A., Sarwar, N., Walker, M., Wheeler, J., White, I. and Wood, A., Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 294 (2005) 1799-1809

33 Despotis, G. J., Avidan, M. S. and Hogue, C. W., Jr., Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*. 72 (2001) S1821-1831

34 Di Nisio, M., Middeldorp, S. and Buller, H. R., Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 353 (2005) 1028-1040

35 Dietrich, W., Reducing thrombin formation during cardiopulmonary bypass: is there a benefit of the additional anticoagulant action of aprotinin? *J Cardiovasc Pharmacol*. 27 Suppl 1 (1996) 50-57

36 Dietrich, W., Cardiac surgery and the coagulation system. *Curr Opin Anaesthesiol*. 13 (2000) 27-34

37 Dietrich, W., Aprotinin: 1 year on. *Curr Opin Anaesthesiol*. 22 (2009) 121-127

38 Dietrich, W., Spannagl, M., Boehm, J., Hauner, K., Braun, S., Schuster, T. and Busley, R., Tranexamic acid and aprotinin in primary cardiac operations: an analysis of 220 cardiac surgical patients treated with tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg*. 107 (2008) 1469-1478

39 Diprose, P., Herbertson, M. J., O'Shaughnessy, D., Deakin, C. D. and Gill, R. S., Reducing allogeneic transfusion in cardiac surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial of antifibrinolytic therapies used in addition to intra-operative cell salvage. *Br J Anaesth*. 94 (2005) 271-278

40 Dixon, B., Santamaria, J. and Campbell, D., Coagulation activation and organ dysfunction following cardiac surgery. *Chest*. 128 (2005) 229-236

41 Duff, E., Billing V., McPherson D., Coakley M., Collins P. and J.E., Hall, Thrombin generation during cardiac bypass surgery. *Anaesthesia*. 63 (2008) 1271-1273

- 42 Dunn, C. J. and Goa, K. L., Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 57 (1999) 1005-1032
- 43 Edmunds, L. H., Jr. and Colman, R. W., Thrombin during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 82 (2006) 2315-2322
- 44 Eichinger, S., Hron, G., Kollars, M. and Kyrle, P. A., Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin Chem*. 54 (2008) 2042-2048
- 45 Eichinger, S., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Quehenberger, P., Schneider, B., Weltermann, A., Wagner, O. and Kyrle, P. A., D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 290 (2003) 1071-1074
- 46 Eisses, M. J., Seidel, K., Aldea, G. S. and Chandler, W. L., Reducing hemostatic activation during cardiopulmonary bypass: a combined approach. *Anesth Analg*. 98 (2004) 1208-1216
- 47 Esmon, C. T., Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 1 (2003) 1343-1348
- 48 Fergusson, D. A., Hebert, P. C., Mazer, C. D., Frenes, S., MacAdams, C., Murkin, J. M., Teoh, K., Duke, P. C., Arellano, R., Blajchman, M. A., Bussieres, J. S., Cote, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J. A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J. and Pretorius, R., A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 358 (2008) 2319-2331
- 49 Fergusson, D., Glass, K. C., Hutton, B. and Shapiro, S., Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? *Clin Trials*. 2 (2005) 218-232
- 50 Ferraris, V. A., Ferraris, S. P., Saha, S. P., Hessel, E. A., 2nd, Haan, C. K., Royston, B. D., Bridges, C. R., Higgins, R. S., Despotis, G., Brown, J. R., Spiess, B. D., Shore-Lesserson, L., Stafford-Smith, M., Mazer, C. D., Bennett-Guerrero, E., Hill, S. E. and Body, S., Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 83 (2007) 27-86
- 51 Fontes, M. L., Aronson, S., Mathew, J. P., Miao, Y., Drenger, B., Barash, P. G. and Mangano, D. T., Pulse pressure and risk of adverse outcome in coronary bypass surgery. *Anesth Analg*. 107 (2008) 1122-1129
- 52 Gatt, A., van Veen, J. J., Bowyer, A., Woolley, A. M., Cooper, P., Kitchen, S. and Makris, M., Wide variation in thrombin generation in patients with atrial fibrilla-

tion and therapeutic International Normalized Ratio is not due to inflammation. *Br J Haematol.* 142 (2008) 946-952

53 Gombotz, H., Rehak, P. H., Shander, A. and Hofmann, A., Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion.* 47 (2007) 1468-1480

54 Gomes, W. J. and Braile, D. M., SYNTAX trial: analysis and clinical implications. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 23 (2008) 3-5

55 Granger, C. B., Becker, R., Tracy, R. P., Califf, R. M., Topol, E. J., Pieper, K. S., Ross, A. M., Roth, S., Lambrew, C. and Bovill, E. G., Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-I Trial. GUSTO-I Hemostasis Substudy Group. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol.* 31 (1998) 497-505

56 Harker, L. A., Malpass, T. W., Branson, H. E., Hessel, E. A., 2nd and Slichter, S. J., Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood.* 56 (1980) 824-834

57 Held, C., Hjemdahl, P., Hakan Wallen, N., Bjorkander, I., Forslund, L., Wiiman, B. and Rehnqvist, N., Inflammatory and hemostatic markers in relation to cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris. Results from the APSIS study. The Angina Prognosis Study in Stockholm. *Atherosclerosis.* 148 (2000) 179-188

58 Hemker, H. C., Al Dieri, R., De Smedt, E. and Beguin, S., Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost.* 96 (2006) 553-561

59 Hemker, H. C. and Beguin, S., Thrombin generation in plasma: its assessment via the endogenous thrombin potential. *Thromb Haemost.* 74 (1995) 134-138

60 Hemker, H. C., Giesen, P., Al Dieri, R., Regnault, V., de Smedt, E., Wagenvoord, R., Lecompte, T. and Beguin, S., Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 33 (2003) 4-15

61 Hemker, H. C., Giesen, P. L., Ramjee, M., Wagenvoord, R. and Beguin, S., The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma. *Thromb Haemost.* 83 (2000) 589-591

62 Hemker, H. C., Wielders, S., Kessels, H. and Beguin, S., Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential. *Thromb Haemost.* 70 (1993) 617-624

- 63 Hemker, H. C., Willems, G. M. and Beguin, S., A computer assisted method to obtain the prothrombin activation velocity in whole plasma independent of thrombin decay processes. *Thromb Haemost.* 56 (1986) 9-17
- 64 Henry, D. A., Carless, P. A., Moxey, A. J., O'Connell, D., Stokes, B. J., McClelland, B., Laupacis, A. and Fergusson, D., Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* (2007) CD001886
- 65 Heras, M., Chesebro, J. H., Webster, M. W., Mruk, J. S., Grill, D. E., Penny, W. J., Bowie, E. J., Badimon, L. and Fuster, V., Hirudin, heparin, and placebo during deep arterial injury in the pig. The in vivo role of thrombin in platelet-mediated thrombosis. *Circulation.* 82 (1990) 1476-1484
- 66 Higgins, T. L., Estafanous, F. G., Loop, F. D., Beck, G. J., Blum, J. M. and Pararandi, L., Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA.* 267 (1992) 2344-2348
- 67 Hoffman, M., Monroe, D. M., 3rd and Roberts, H. R., Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 9 Suppl 1 (1998) S61-65
- 68 Hunt, B. J., Parratt, R. N., Segal, H. C., Sheikh, S., Kallis, P. and Yacoub, M., Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg.* 65 (1998) 712-718
- 69 Januzzi, J. L., Lewandrowski, K., MacGillivray, T. E., Newell, J. B., Kathiresan, S., Servoss, S. J. and Lee-Lewandrowski, E., A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 39 (2002) 1518-1523
- 70 Jormalainen, M., Vento, A. E., Lukkarinen, H., Kaapa, P., Kyto, V., Lauronen, J., Paavonen, T., Suojaranta-Ylinen, R. and Petaja, J., Inhibition of thrombin during reperfusion improves immediate postischemic myocardial function and modulates apoptosis in a porcine model of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 21 (2007) 224-231
- 71 Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Hamdy, A., Wijeyesundera, D. N., Fedorko, L. and Yau, T. M., A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion.* 46 (2006) 327-338
- 72 Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Starr, N. J. and Blackstone, E. H., Morbidity and mortality risk associated with red

blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 34 (2006) 1608-1616

73 Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Loop, F. D., Starr, N. J. and Blackstone, E. H., Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 81 (2006) 1650-1657

74 Koestenberger, M., Cvirn, G., Rosenkranz, A., Leschnik, B., Raith, W. and Muntean, W., Thrombin generation in paediatric patients with congenital heart disease. Determination by calibrated automated thrombography. *Hamostaseologie.* 28 Suppl 1 (2008) 61-66

75 Koster, A., Fischer, T., Praus, M., Haberzettl, H., Kuebler, W. M., Hetzer, R. and Kuppe, H., Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management. *Anesthesiology.* 97 (2002) 837-841

76 Koster, A., Huebler, S., Merkle, F., Hentschel, T., Grundel, M., Krabatsch, T., Tambeur, L., Praus, M., Habazettl, H., Kuebler, W. M. and Kuppe, H., Heparin-level-based anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: a pilot investigation on the effects of a half-dose aprotinin protocol on postoperative blood loss and hemostatic activation and inflammatory response. *Anesth Analg.* 98 (2004) 285-290

77 Kuitunen, A., Hiippala, S., Vahtera, E., Rasi, V. and Salmenpera, M., The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 49 (2005) 1272-1279

78 Levy, J. H. and Tanaka, K. A., Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 75 (2003) 715-720

79 Lo, B., Fijnheer, R., Castigliego, D., Borst, C., Kalkman, C. J. and Nierich, A. P., Activation of hemostasis after coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 99 (2004) 634-640

80 Lu, H., Du Buit, C., Soria, J., Touchot, B., Chollet, B., Commin, P. L., Conseiller, C., Echter, E. and Soria, C., Postoperative hemostasis and fibrinolysis in patients undergoing cardiopulmonary bypass with or without aprotinin therapy. *Thromb Haemost.* 72 (1994) 438-443

81 Macfarlane, R. G. and Biggs, R., A thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia. *J Clin Pathol.* 6 (1953) 3-8

82 Mangano, D. T., Tudor, I. C. and Dietzel, C., The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 354 (2006) 353-365

- 83 Mann, K. G., Thrombin: can't live without it; probably die from it. *Chest*. 124 (2003) 1-3
- 84 Mann, K. G., Brummel, K. and Butenas, S., What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost.* 1 (2003) 1504-1514
- 85 Mann, K. G., Butenas, S. and Brummel, K., The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 23 (2003) 17-25
- 86 Mannucci, L., Gerometta, P. S., Mussoni, L., Antona, C., Parolari, A., Salvi, L., Biglioli, P. and Tremoli, E., One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. Effect of aprotinin. *Thromb Haemost.* 73 (1995) 356-361
- 87 Mariani, M. A., Gu, Y. J., Boonstra, P. W., Grandjean, J. G., van Oeveren, W. and Ebels, T., Procoagulant activity after off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann Thorac Surg.* 67 (1999) 1370-1375
- 88 Mirabet, M., Garcia-Dorado, D., Ruiz-Meana, M., Barrabes, J. A. and Soler-Soler, J., Thrombin increases cardiomyocyte acute cell death after ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 39 (2005) 277-283
- 89 Mongan, P. D., Brown, R. S. and Thwaites, B. K., Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization. *Anesth Analg.* 87 (1998) 258-265
- 90 Nashef, S. A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S. and Salamon, R., European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 16 (1999) 9-13
- 91 Nossel, H. L., Yudelman, I., Canfield, R. E., Butler, V. P., Jr., Spanondis, K., Wilner, G. D. and Qureshi, G. D., Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest.* 54 (1974) 43-53
- 92 Nuttall, G. A., Oliver, W. C., Ereth, M. H., Santrach, P. J., Bryant, S. C., Orszulak, T. A. and Schaff, H. V., Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. *Anesthesiology.* 92 (2000) 674-682
- 93 Orbe, J., Zudaire, M., Serrano, R., Coma-Canella, I., Martinez de Sizarrondo, S., Rodriguez, J. A. and Paramo, J. A., Increased thrombin generation after acute versus chronic coronary disease as assessed by the thrombin generation test. *Thromb Haemost.* 99 (2008) 382-387
- 94 Palareti, G., Cosmi, B., Legnani, C., Tosetto, A., Brusi, C., Iorio, A., Pengo, V., Ghirarduzzi, A., Pattacini, C., Testa, S., Lensing, A. W. and Tripodi, A., D-dimer

testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 355 (2006) 1780-1789

95 Paparella, D., Brister, S. J. and Buchanan, M. R., Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 30 (2004) 1873-1881

96 Parolari, A., Mussoni, L., Frigerio, M., Naliato, M., Alamanni, F., Galanti, A., Fiore, G., Veglia, F., Tremoli, E., Biglioli, P. and Camera, M., Increased prothrombotic state lasting as long as one month after on-pump and off-pump coronary surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 130 (2005) 303-308

97 Parratt, R. and Hunt, B. J., Direct activation of factor X by monocytes occurs during cardiopulmonary bypass. *Br J Haematol.* 101 (1998) 40-46

98 Pelzer, H., Schwarz, A. and Heimbürger, N., Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost.* 59 (1988) 101-106

99 Poullis, M., Manning, R., Laffan, M., Haskard, D. O., Taylor, K. M. and Landis, R. C., The antithrombotic effect of aprotinin: actions mediated via the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120 (2000) 370-378

100 Raivio, P., Kuitunen, A., Suojaranta-Ylinen, R., Lassila, R. and Petaja, J., Thrombin generation during reperfusion after coronary artery bypass surgery associates with postoperative myocardial damage. *J Thromb Haemost.* 4 (2006) 1523-1529

101 Raivio, P., Lassila, R. and Petaja, J., Thrombin in myocardial ischemia-reperfusion during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 88 (2009) 318-325

102 Rihal, C. S., Raco, D. L., Gersh, B. J. and Yusuf, S., Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation.* 108 (2003) 2439-2445

103 Roach, G. W., Kanchuger, M., Mangano, C. M., Newman, M., Nussmeier, N., Wolman, R., Aggarwal, A., Marschall, K., Graham, S. H. and Ley, C., Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 335 (1996) 1857-1863

104 Salvagno, G. L., Astermark, J., Lippi, G., Ekman, M., Franchini, M., Guidi, G. C. and Berntorp, E., Thrombin generation assay: a useful routine check-up tool in the management of patients with haemophilia? *Haemophilia.* 15 (2009) 290-296

- 105 Sedrakyan, A., Treasure, T. and Elefteriades, J. A., Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 128 (2004) 442-448
- 106 Serruys, P. W., Morice, M. C., Kappetein, A. P., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., Stahle, E., Feldman, T. E., van den Brand, M., Bass, E. J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K. D. and Mohr, F. W., Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 360 (2009) 961-972
- 107 Sheldon, M. R., Fillyaw, M. J. and Thompson, W. D., The use and interpretation of the Friedman test in the analysis of ordinal-scale data in repeated measures designs. *Physiother Res Int.* 1 (1996) 221-228
- 108 Slaughter, T. F., LeBleu, T. H., Douglas, J. M., Jr., Leslie, J. B., Parker, J. K. and Greenberg, C. S., Characterization of prothrombin activation during cardiac surgery by hemostatic molecular markers. *Anesthesiology.* 80 (1994) 520-526
- 109 Sniecinski, R., Szlam, F., Chen, E. P., Bader, S. O., Levy, J. H. and Tanaka, K. A., Antithrombin deficiency increases thrombin activity after prolonged cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 106 (2008) 713-718
- 110 Stepien, E., Plicner, D., Branicka, A., Stankiewicz, E., Pazdan, A., Sniezek-Maciejewska, M., Gorkiewicz, I., Kapelak, B. and Sadowski, J., [Factors influencing thrombin generation measured as thrombin-antithrombin complexes levels and using calibrated automated thrombogram in patients with advanced coronary artery disease]. *Pol Arch Med Wewn.* 117 (2007) 297-305
- 111 Sumann, G., Fries, D., Griesmacher, A., Falkensammer, G., Klingler, A., Koller, A., Streif, W., Greie, S., Schobersberger, B. and Schobersberger, W., Blood coagulation activation and fibrinolysis during a downhill marathon run. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 18 (2007) 435-440
- 112 Takayama, H., Soltow, L. O., Chandler, W. L., Vocelka, C. R. and Aldea, G. S., Does the type of surgery effect systemic response following cardiopulmonary bypass? *J Card Surg.* 22 (2007) 307-313
- 113 Tanaka, K. A., Key, N. S. and Levy, J. H., Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 108 (2009) 1433-1446
- 114 Tanaka, K. A., Szlam, F. and Levy, J. H., The effect of aprotinin on activated protein C-mediated downregulation of endogenous thrombin generation. *Br J Haematol.* 134 (2006) 77-82



- 115 Tanaka, K. A., Szlam, F., Sun, H. Y., Taketomi, T. and Levy, J. H., Thrombin generation assay and viscoelastic coagulation monitors demonstrate differences in the mode of thrombin inhibition between unfractionated heparin and bivalirudin. *Anesth Analg.* 105 (2007) 933-939
- 116 Tripodi, A., Primignani, M., Chantarangkul, V., Clerici, M., Dell'Era, A., Fabris, F., Salerno, F. and Mannucci, P. M., Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology.* 44 (2006) 440-445
- 117 Ulrich-Mockel, N. V., Riehle, M., Vollert, J., Heller, G., Jr., Stork, T., Riess, H., Muller, C., Frei, U. and Mockel, M., Thrombin activity throughout the acute phase of acute ST-elevation myocardial infarction and the relation to outcome. *Biomarkers.* 14 (2009) 311-316
- 118 van Veen, J. J., Gatt, A., Bowyer, A. E., Cooper, P. C., Kitchen, S. and Makris, M., Calibrated automated thrombin generation and modified thromboelastometry in haemophilia A. *Thromb Res.* 123 (2009) 895-901
- 119 Velan, T. and Chandler, W. L., Effects of surgical trauma and cardiopulmonary bypass on active thrombin concentrations and the rate of thrombin inhibition in vivo. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 33 (2003) 144-156
- 120 Wachtfogel, Y. T., Harpel, P. C., Edmunds, L. H., Jr. and Colman, R. W., Formation of C1s-C1-inhibitor, kallikrein-C1-inhibitor, and plasmin-alpha 2-plasmin-inhibitor complexes during cardiopulmonary bypass. *Blood.* 73 (1989) 468-471
- 121 Wallace, A., Layug, B., Tateo, I., Li, J., Hollenberg, M., Browner, W., Miller, D. and Mangano, D. T., Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. McSPI Research Group. *Anesthesiology.* 88 (1998) 7-17
- 122 Weerwind, P. W., Lindhout, T., Caberg, N. E. and De Jong, D. S., Thrombin generation during cardiopulmonary bypass: the possible role of retransfusion of blood aspirated from the surgical field. *Thromb J.* 1 (2003) 3
- 123 Welters, I., Menges, T., Ballesteros, M., Knothe, C., Ruwoldt, R., Gorlach, G. and Hempelmann, G., Thrombin generation and activation of the thrombomodulin protein C system in open heart surgery depend on the underlying cardiac disease. *Thromb Res.* 92 (1998) 1-9
- 124 Wilson, D., Cooke, E. A., McNally, M. A., Wilson, H. K., Yeates, A. and Molan, R. A., Changes in coagulability as measured by thrombelastography following surgery for proximal femoral fracture. *Injury.* 32 (2001) 765-770
- 125 Wolman, R. L., Nussmeier, N. A., Aggarwal, A., Kanchuger, M. S., Roach, G. W., Newman, M. F., Mangano, C. M., Marschall, K. E., Ley, C., Boisvert, D. M.,

Ozanne, G. M., Herskowitz, A., Graham, S. H. and Mangano, D. T., Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke*. 30 (1999) 514-522

126 Wong, B. I., McLean, R. F., Femes, S. E., Deemar, K. A., Harrington, E. M., Christakis, G. T. and Goldman, B. S., Aprotinin and tranexamic acid for high transfusion risk cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 69 (2000) 808-816

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Klassisches Modell der sekundären Hämostase.....	2
Abbildung 2. Crosstalk .....	4
Abbildung 3. Thrombinbildung.....	5
Abbildung 4. Endogenes Thrombinpotential (ETP).....	8
Abbildung 5. TDT – Testprinzip .....	18
Abbildung 6. Consolidated Standards of Reporting Trials Diagramm.....	23
Abbildung 7. Erste Ableitung des TDT zu den sechs Messzeitpunkten.....	28
Abbildung 8. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik.....	30
Abbildung 9. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik in den Operationsgruppen .	31
Abbildung 10. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak.....	33
Abbildung 11. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak in den Operationsgruppen .....	34
Abbildung 12. Zeitlicher Verlauf des Fibrinogens.....	36
Abbildung 13. Zeitlicher Verlauf der D-Dimere.....	37
Abbildung 14. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente F1+2 .....	38
Abbildung 15. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente in den Operationsgruppen .....	39
Abbildung 16. Zusammenhang der Thrombindynamik und der Prothrombinfragmente F1+2 .....	42
Abbildung 17. Zusammenhang der Time-to-Peak und der Prothrombinfragmente F1+2.....	43
Abbildung 18. 1. Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen (Mittelwerte) zu allen Messzeitpunkten.....	45
Abbildung 19. Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen (Mittelwert) am ersten postoperativen Tag .....	46
Abbildung 20. Erste Ableitung des TDT in den Medikamentenuntergruppen vier Stunden nach der Operation sowie am ersten postoperativen Tag .....	47
Abbildung 21. Zeitlicher Verlauf der Thrombindynamik in den Medikamentengruppen.....	48
Abbildung 22. Zeitlicher Verlauf der Time-to-Peak in den Medikamentengruppen	50
Abbildung 23. Zeitlicher Verlauf der D-Dimere in den Medikamentengruppen .....	52

---

Abbildung 24. Zeitlicher Verlauf der Prothrombinfragmente F1+2 in den Medikamentengruppen.....	53
Abbildung 25. 1. Ableitung des TDT (Mittelwerte) zu allen Messzeitpunkten .....	61

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Demographische Daten in den Operationsuntergruppen.....	24
Tabelle 2. Operative Daten in den Operationsuntergruppen .....	25
Tabelle 3. Demographische Daten in den Medikamentenuntergruppen.....	26
Tabelle 4. Operative Daten in den Medikamentenuntergruppen .....	27
Tabelle 5. TDT in den Operationsuntergruppen .....	29
Tabelle 6. Molekulare Marker der Gerinnung in den Operationsuntergruppen .....	35
Tabelle 7. Marker der Inflammation in den Operationsuntergruppen .....	41
Tabelle 8. TDT in den Medikmantenuntergruppen .....	49
Tabelle 9. Molekulare Marker der Gerinnung in den Medikamentengruppen .....	51
Tabelle 10. Marker der Inflammation in den Medikamentengruppen.....	54

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Wulf Dietrich für die Überlassung des Themas, und für die Zeit, die er sich für Gespräche und die Klärung von Fragen und Problemen nahm. Herzlich und engagiert hat er mir immer geholfen. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und seiner Erfahrung ermöglicht.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Susanne Lison sehr bedanken. Jederzeit gewährte sie mir freundliche und sachkundige Unterstützung. Sie war stets hilfsbereit.

Tibor Schuster hat mich bei der Statistischen Auswertung geduldig und kompetent beraten. Vielen Dank!

Allen Patienten danke ich für die Bereitstellung ihrer Daten.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere bei meiner Mutter, bedanken. Sie haben mich in vieler Hinsicht unterstützt und motiviert.