

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. T. Volk

Vergleich zweier Point of Care-Geräte zur Gerinnungsdiagnostik:
Multiplate® und Verify Now®

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von: Arne Eckart Westheider
geboren am: 02.03.1986 in Bielefeld

Tag der Promotion: 13.10.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

Berichterstatter: PD Dr. med. Sven Oliver Schneider

Prof. Dr. Hermann Eichler

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
1. Einleitung	6
1.1. Physiologie und Eigenschaften der Thrombozyten.....	6
1.2. Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation.....	7
1.3. Medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation	9
1.3.1. P2Y ₁₂ Antagonisten	10
1.3.2. Cyclooxygenase-1-Hemmer	10
1.3.3. GPIIb/IIIa Antagonisten	10
1.4. Einfluss extrakorporaler Zirkulation auf die Gerinnung	11
1.5. Zielsetzung	11
2. Material und Methoden.....	12
2.1. Studiendesign	12
2.1.1. Einschlusskriterien	12
2.1.2. Ausschlusskriterien	13
2.2. Geräte.....	13
2.2.1. Verify Now®.....	13
2.2.2. Multiplate® Analyzer	15
2.3. Reagenzien.....	17
2.4. Verbrauchsmaterialien	18
2.5. Ablaufplan.....	18
2.6. Software und Statistik	19
3. Ergebnisse	20
3.1. Patientencharakteristika.....	20
3.2. Laborparameter prä- und post-EKZ.....	20
3.3. Korrelationsanalysen.....	26
3.3.1. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ADP-Test prä-EKZ.....	27
3.3.2. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ASPI-Test prä-EKZ.....	28
3.3.3. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. TRAP-Test prä-EKZ.....	29
3.3.4. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. P2Y ₁₂ -Assay prä-EKZ.....	30
3.3.5. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ	31
3.3.6. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ADP-Test post-EKZ.....	32
3.3.7. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ASPI-Test post-EKZ.....	33
3.3.8. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. TRAP-Test post-EKZ.....	34
3.3.9. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. P2Y ₁₂ -Assay post-EKZ.....	35

3.3.10.	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ	36
3.3.11.	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Dauer der EKZ	37
3.3.12.	ADP-Test prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ	38
3.3.13.	ASPI-Test prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ	39
3.3.14.	ADP-Test post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ	40
3.3.15.	ASPI-Test post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ	41
4.	Diskussion	42
4.1.	Thrombozytenfunktionstests in der Kardiochirurgie	42
4.2.	Laborparameter prä- und post-EKZ	44
4.3.	Korrelationsanalysen	44
4.4.	Schlussfolgerung und Limitation	46
5.	Literaturverzeichnis	47
6.	Abbildungsverzeichnis	50
7.	Tabellenverzeichnis	51
8.	Abkürzungsverzeichnis	51
9.	Danksagung	53
10.	Lebenslauf	54

Zusammenfassung

Zielsetzung: Diese Studie ist eine kontrollierte, unverblindete monozentrische Studie zum Vergleich der beiden Point-of-Care Geräte zur Gerinnungsdiagnostik Multiplate® Analyzer und Verify Now®. Hierfür wurden zwischen August 2022 und Juli 2023 insgesamt 75 kardiochirurgische Patienten in die Studie eingeschlossen. Ziel der Arbeit ist es, die Messergebnisse beider Geräte bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, zu erfassen und zu vergleichen. Untersucht werden soll, ob die Störung der Thrombozytenfunktion im Verify Now® ebenfalls detektiert werden kann.

Methodik: Insgesamt 75 kardiochirurgische Patienten wurden innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten in die Studie eingeschlossen. Präoperativ wurden routinemäßige Laborparameter sowie die Thrombozytenfunktion mittels beider Point-of-Care Geräte erfasst. Nach erfolgter extrakorporaler Zirkulation wurden erneut die Gerinnungsparameter im Routinelabor erfasst und die Thrombozytenfunktion bestimmt. Es erfolgten Korrelationsanalysen zwischen den Messwerten beider Geräte.

Ergebnisse: Mittels beider Testverfahren konnte eine Einschränkung der Thrombozytenfunktion dargestellt werden, es zeigte sich ein signifikanter Abfall der Werte nach extrakorporaler Zirkulation sowohl im Verify Now®, als auch im Multiplate® Analyzer (prä-EKZ vs. post-EKZ: ADP (AUC) $51,9 \pm 28,31$ vs. $36,9 \pm 24,96$, $p < 0,001$; ASPI (AUC) $67,1 \pm 33,55$ vs. $42,0 \pm 32,52$, $p < 0,001$; PRU $276,8 \pm 45,31$ vs. $301,6 \pm 44,40$, $p < 0,001$; ARU $612,3 \pm 80,35$ vs. $560,5 \pm 60,54$, $p < 0,01$). In den Korrelationsanalysen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenfunktion gemessen mittels Multiplate® Analyzer sowohl für die Werte prä-EKZ als auch post-EKZ. Die Korrelationsanalysen zwischen den jeweiligen Messwerten von VerifyNow® und Multiplate® Analyzer zeigten heterogene Ergebnisse.

Schlussfolgerung: Dies ist die erste Arbeit, die die Messergebnisse zwischen den beiden Point-of-Care Geräten VerifyNow® und Multiplate® Analyzer bei Patienten verglichen hat, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben. Mittels beider Testverfahren konnte eine Einschränkung der Thrombozytenfunktion dargestellt werden. Die Korrelationsanalysen zwischen den jeweiligen Messwerten von VerifyNow® und Multiplate® Analyzer zeigten heterogene Ergebnisse.

Abstract

Background: This study is a controlled, unblinded, single-center study comparing the two point-of-care coagulation diagnostic devices Multiplate® Analyzer and Verify Now®. A total of 75 cardiac surgery patients were included in the study between August 2022 and July 2023. The aim of the study is to record and compare the measured results of both devices in patients undergoing cardiac surgery using the heart-lung machine. The aim is to investigate whether the disruption of platelet function can also be detected in Verify Now®.

Methods: A total of 75 cardiac surgery patients were included in the study over a period of 12 months. Preoperatively, routine laboratory parameters and platelet function were recorded using both point-of-care devices. After extracorporeal circulation, coagulation parameters were recorded again in the routine laboratory and platelet function was determined. Correlation analyses were carried out between the measured values of both devices.

Results: Using both test methods, a reduction in platelet function could be shown, with a significant drop in values after extracorporeal circulation in both the VerifyNow® and the Multiplate® Analyzer (pre-ECC vs. post-ECC: ADP (AUC) 51.9 ± 28.31 vs. 36.9 ± 24.96 , $p < 0.001$; ASPI (AUC) 67.1 ± 33.55 vs. 42.0 ± 32.52 , $p < 0.001$; PRU 276.8 ± 45.31 vs. 301.6 ± 44.40 , $p < 0.001$; ARU 612.3 ± 80.35 vs. 560.5 ± 60.54 , $p < 0.01$). The correlation analyses showed a significant correlation between the platelet count and platelet function measured by the Multiplate® Analyzer for both the pre-ECC and post-ECC values. The correlation analyses between the respective measured values of VerifyNow® and Multiplate® Analyzer showed heterogeneous results.

Conclusion: This is the first study to compare the measurement results between the two point-of-care devices Verify Now® and Multiplate® Analyzer in patients who have undergone cardiac surgery using a heart-lung machine. Both test methods were able to show a reduction in platelet function. The correlation analyses between the respective measured values of VerifyNow® and Multiplate® Analyzer showed heterogeneous results.

1. Einleitung

1.1. Physiologie und Eigenschaften der Thrombozyten

Die Thrombozyten, auch Blutplättchen genannt sind die kleinsten Bestandteile des menschlichen Blutes. Der Begriff leitet sich vom altgriechischen Wort „thrombos“ ab und bedeutet so viel wie Klumpen. Im Knochenmark entwickeln sich diploide, pluripotente hämatopoetische Stammzellen unter dem Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren wie beispielsweise Thrombopoetin (TPO) zu polyploiden Megakaryozyten. Thrombopoetin wird in Leber und Niere gebildet und dient der Regulation der Thrombozytenproduktion. Megakaryozyten haben im Durchschnitt eine Größe von 35-160µm und sind damit die größten Zellen des Knochenmarks. Aufgrund ihrer Polyloidie können sie mehrfach ihre DNA vervielfältigen, ohne dass anschließend eine Zellteilung stattfindet. Ihr Zellkern enthält dann bis zu 128 Chromosomensätze. Im Laufe der Reifung kommt es zur Fragmentierung des Zytoplasmas. Diese Zytoplasmafragmente werden als Proplättchen bezeichnet und bilden die Vorläufer der eigentlichen Thrombozyten (Abbildung 1). Aus einem Proplättchen können bis zu 1000 Thrombozyten gebildet werden, die zwar mRNA, allerdings keinen Zellkern enthalten [27]. Daher sind sie in der Lage, Proteine wie Fibrinogen, Thrombospondin, Albumin, GPIb und GPIIb-IIIa zu synthetisieren [16].

Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt die Thrombozytenzahl im peripheren Blut ca. 150.000- 450.000/µl. Nach einer mittleren Lebensdauer von 10 Tagen werden die Thrombozyten im retikuloendothelialen System von Milz und Leber abgebaut [34]. Ein Teil der Thrombozyten wird in der Milz gepoolt und kann bei erhöhtem Thrombozytenbedarf mobilisiert werden.

Inaktive Thrombozyten sind diskoid und enthalten unter anderem verschiedene Arten von Granula. Diese diskoidale Struktur wird durch die Interaktion von Aktinfilamenten, Spektrin und einem Mikrotubulus aufrechterhalten. Werden die Thrombozyten durch Thrombin oder ADP aktiviert oder erhalten Kontakt mit Kollagen, vergrößern sie ihre Oberfläche durch die Ausbildung von Filopodien. Dadurch können die Thrombozyten leichter mit benachbarten Zellen interagieren [27]. Der Inhalt der in Thrombozyten enthaltenen Granula wird nach Aktivierung sezerniert. Die alpha-Granula bilden den höchsten Anteil und beinhalten unter anderem Chemokine (Plättchenfaktor 4, β -Thromboglobulin), Gerinnungsfaktoren (Faktor V, VII, XI und XIII), adhäsive Glykoproteine (vWF, Fibronectin, Vitronectin, TSP-1 und Fibrinogen), Wachstumsfaktoren (TGF- β , EGF, VEGF, PDGF) und Komplementfaktoren. Die dense-Granula fungieren als Speicherort für ADP und ATP, welche wiederum Einfluss auf die Plättchenaktivierung und -rekrutierung haben. In den Lysosomen werden Carboxypeptidase,

Kollagenase, Heparinase und Elastase gespeichert, dessen Hauptaufgabe in der Degradierung extrazellulärer Matrixproteine besteht [24].

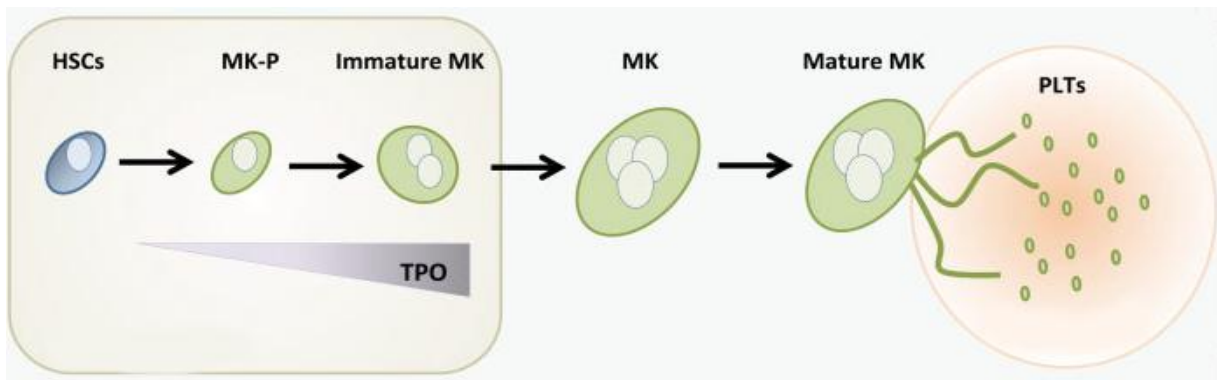


Abbildung 1: Thrombopoese

HSCs: hämatopoetische Stammzelle, MK-P: Megakaryozytenprogenitor, MK: Megakaryozyt, Mature MK: reifer Megakaryozyt, PLTs: Thrombozyten, TPO: Thrombopoetin; mod. nach: [21]

1.2. Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation

Zusätzlich zu ihrer Funktion in der Hämostase und der Kontrolle der Blutstillung spielen Thrombozyten auch eine Rolle als spezialisierte Abwehr- und Entzündungszellen und modulieren Wundheilung, Arteriosklerose, Angiogenese, Infektabwehr sowie Tumormetastasierung und -wachstum [15].

Nach einer Verletzung des Endothels bekommen Thrombozyten Kontakt zu Kollagenfasern der subendothelialen Matrix. Von-Willebrand-Faktor (vWF) aus dem Plasma wird aktiviert und es kommt zur zusätzlichen Freisetzung von vWF aus Thrombozyten und Endothelzellen. Über den Glykoproteinrezeptor GPIb-IX-V auf den Thrombozyten selbst kommt es zur Adhäsion von Thrombozyten an vWF. Der Kontakt mit subendothelialen Kollagenfasern führt über den thrombozytären Glykoproteinrezeptor GPVI zu deren Aktivierung. Dadurch werden Matrixproteine wie beispielsweise Laminin oder Fibronectin und Kollagen durch thrombozytäre Adhäsionsmoleküle wie die Integrine $\alpha 2\beta 1$ und $\alpha IIb\beta 3$ gebunden und somit eine stabile Interaktion der Thrombozyten mit subendothelialen Oberflächen ermöglicht.

Nach der initialen Aktivierung der Thrombozyten durch Kollagen werden deren Granula freigesetzt. ADP aus dense- Granula aktiviert zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf den Thrombozyten, den an die Proteine Gq/G11 gekoppelten $P2Y_1$ und den an das G-Protein G_i gekoppelten $P2Y_{12}$ und es kommt zur intrazellulären Erhöhung der Ca^{2+} -

Konzentration. Durch die Phospholipase A2 (PLA₂) wird Arachidonsäure (AA) gebildet und durch die Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Thromboxansynthase zu Thromboxan A2 (TXA2) metabolisiert. TXA2 aktiviert den auf Thrombozyten exprimierten TP-Rezeptor, der an die G-Proteine Gq/G11 sowie G12/G13 koppelt. Bei der Degranulation von alpha-Granula werden diverse Gerinnungsfaktoren, unter anderem Faktor Va exponiert, der zusammen mit Phospholipiden aus der Membran der Thrombozyten die Bildung von Thrombin aus Prothrombin katalysiert. Thrombin selbst führt auch über zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren zur vollständigen Thrombozytenaktivierung.

Inhibiert wird die Thrombozytenaktivierung durch Prostacyclin (PGI₂) und Stickstoffmonoxid (NO) aus dem Endothel. NO und PGI₂ führen über die Aktivierung von Adenylatzyklase und Guanylatcyclase zur Hemmung der durch Thrombozytenaktivatoren initiierten Signaltransduktionsprozesse.

Nach Aktivierung ändert der Thrombozyt seine bisher dikoide Form, wird rund und bildet Pseudopodien aus. Schließlich kommt es zur Aktivierung von Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), einem Adhäsionsmolekül aus der Gruppe der Integrine, das auch Integrin α IIb β 3 genannt wird. Es bindet mit hoher Affinität vWF und Fibrinogen und führt damit zur Quervernetzung aktivierter Thrombozyten und damit zur Thrombozytenaggregation [25] (Abbildung 2).

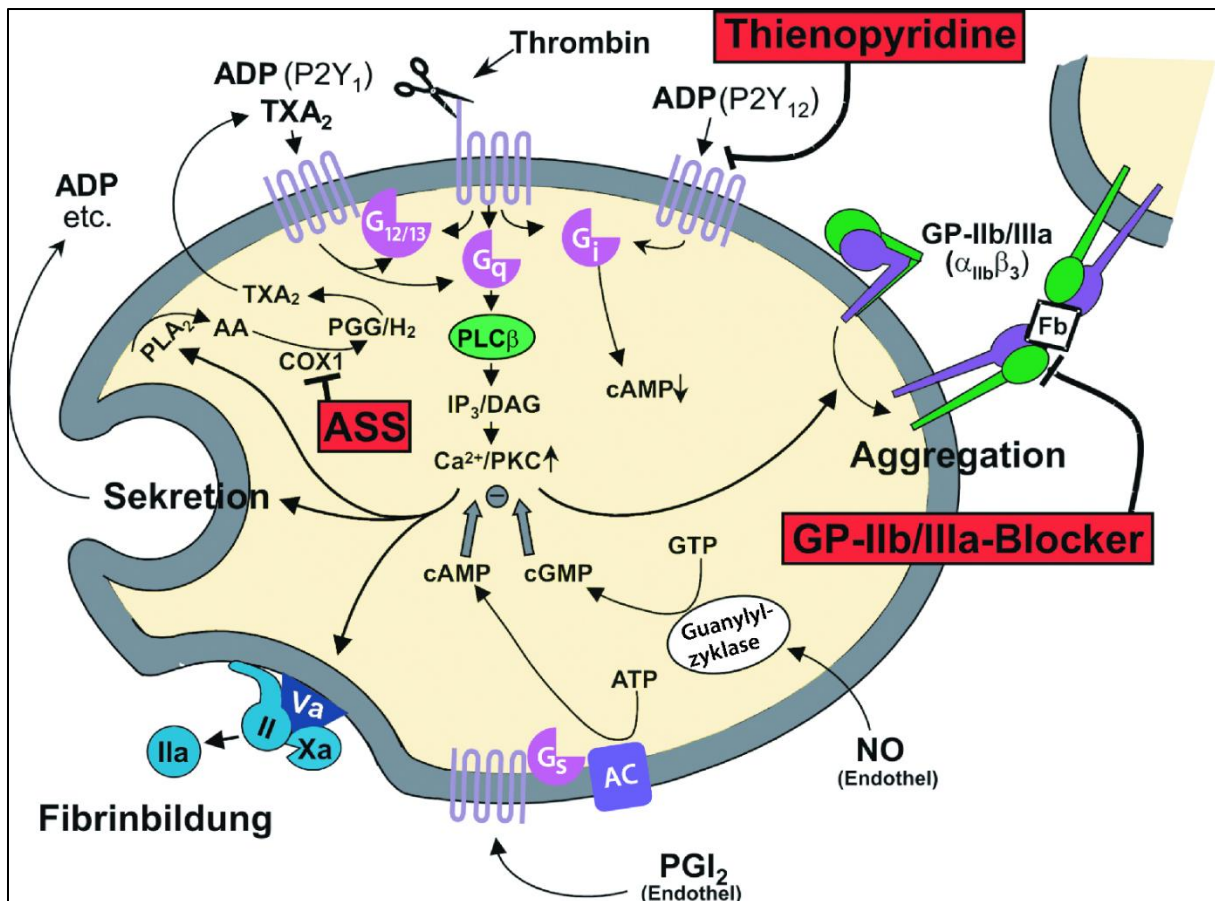


Abbildung 2: Mechanismus der Thrombozytenaktivierung und -hemmung, Angriffspunkte medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung
 Adenosindiphosphat (ADP), Thromboxan A₂ (TXA₂) Faktor IIa (Thrombin), Fibrinogen (Fb), Glykoprotein (GP), zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), Guanosintriphosphat (GTP), Phospholipase A₂ (PLA₂), Cyclooxygenase-1 (COX-1), Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin (PGI₂); mod. Nach: [25]

1.3. Medikamentöse Hemmung der Thrombozytenaggregation

Die Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation läuft über verschiedene Signalwege und Rezeptoren ab. Daher können Thrombozytenaggregationshemmer an verschiedenen Stellen angreifen und so die biochemischen Vorgänge beeinflussen. Nachfolgend sind die häufigsten gebräuchlichen medikamentösen Substanzen und Signalwege zur Thrombozytenaggregationshemmung erläutert (Abbildung 2).

1.3.1. P2Y₁₂ Antagonisten

P2Y₁₂ Antagonisten gehören zur Gruppe der Thienopyridine. Die klinisch wichtigsten Vertreter sind Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor und Cangrelor, wobei lediglich Cangrelor intravenös verabreichbar ist. Sie blockieren irreversibel den P2Y₁₂ Rezeptor, indem sie spezifische Disulfidbrücken mit Cysteinresten des Rezeptors bilden und damit die Bindung von ADP blockieren.

Kann ADP nicht am Gi-Protein-gekoppelten P2Y₁₂ Rezeptor binden, bleibt die Abnahme von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) aus und die Thrombozytenaktivierung wird nicht verstärkt [22].

1.3.2. Cyclooxygenase-1-Hemmer

ASS ist ein in der klinischen Praxis etablierter COX-1-Hemmer. Durch die Acetylierung eines Serinrestes der Cyclooxygenase-1 kann die Arachidonsäure das aktive Zentrum des Enzyms nicht mehr erreichen und die Synthese von TXA₂ in den Thrombozyten wird inhibiert. Dadurch kann kein TXA₂ an den Gq-gekoppelten Thromboxanrezeptor binden und die verstärkte Thrombozytenaktivierung durch Konformationsänderung und die Granulafreisetzung bleiben aus [10].

Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen und daher nur eingeschränkt die Möglichkeit der Proteinbiosynthese besitzen, kann trotz kurzer Halbwertszeit von ASS eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung durch die tägliche Einnahme von 75-100mg ASS gewährleistet werden [35].

1.3.3. GPIIb/IIIa Antagonisten

Aktivierte GPIIb/IIIa Antagonisten können lösliches Fibrinogen und bei hohem Scherstress auch vWF binden und damit Thrombozyten miteinander verbinden. Diese Vernetzung von Thrombozyten bildet den finalen Schritt der Thrombozytenaggregation [23].

Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban sind GPIIb/IIIa Antagonisten, die die Interaktion zwischen GPIIb/IIIa Rezeptor und Fibrinogen verhindern. Tirofiban, ein peptidisches Tyrosinderivat und Eptifibatid, ein zyklisches Heptapeptid binden reversibel an den GPIIb/IIIa Rezeptor. Abciximab wiederum ist das Fab-Fragment eines chimären GPIIb/IIIa Antikörpers mit großer Affinität zum GPIIb/IIIa Rezeptor und bindet diesen irreversibel [35].

1.4. Einfluss extrakorporaler Zirkulation auf die Gerinnung

Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) während kardiochirurgischer Eingriffe hat maßgeblichen Einfluss auf die Thrombozyten. Während der extrakorporalen Zirkulation zeigt sich sowohl ein Thrombozytenabfall als auch eine Funktionseinschränkung der Thrombozyten [13]. Ursächlich für die Abnahme der Thrombozytenzahl ist zum einen die Hämodilution durch das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine (HLM), Hauptursache stellen jedoch die Adhäsion an Materialien der HLM, die Sequestrierung und die Aktivierung und mechanische Zerstörung der Thrombozyten dar [14,40]. Rinder et al. beschreiben bereits 1991 eine vermehrte Thrombozytenaktivierung durch den Kontakt mit Fremdmaterial der Oberfläche, gemessen durch vermehrte Degranulation der Thrombozyten und Veränderung des Glykoproteinmusters auf der Thrombozytenmembran [30]. Harker et al. konnten außerdem eine Einschränkung der ADP- und Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation nachweisen [12], die auch postoperativ bestehen bleibt. Auch die Hypothermie wirkt sich negativ auf die plasmatische Gerinnung aus, führt zum Abfall der Thrombozytenzahl und beeinflusst auch die Thrombozytenfunktion, ebenso wie die Einwirkung von Heparin [2,12,13,26].

1.5. Zielsetzung

Im Rahmen eines Eingriffes unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) kommt es durch den Kontakt zwischen Blut und Fremdoberfläche der HLM zu einer relevanten Thrombozytopathie.

Diese kann durch Point-of-Care Gerinnungsdiagnostik zeitnah erfasst und gezielt therapiert werden.

Am Universitätsklinikum des Saarlandes wird diese Thrombozytenfunktionsstörung durch Messung mit dem Multiplate® Analyzer erfasst. Dieser basiert auf dem Verfahren der Impedanzaggregometrie. Ein weiteres Verfahren zur Detektion von Thrombozytenfunktionsstörungen ist das neue Point-of-Care-Gerät Verify Now®, das die Lichttransmissionsaggregometrie als Messverfahren nutzt.

Für den Multiplate® Analyzer wurden in der Vergangenheit klare Grenzwerte für eine Thrombozytenfunktionsstörung definiert und publiziert, die am Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen eines etablierten Algorithmus angewendet werden und fester Bestandteil der Patientenversorgung sind. Solche Grenzwerte und Algorithmen sind für das VerifyNow® bisher noch nicht definiert worden.

Im Rahmen dieser Studie sollen die Messergebnisse beider Geräte bei Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, erfasst und verglichen werden. Für das Multiplate® ist es bereits bekannt, dass es die

perioperative, trauma- und fremdoberflächenassoziierte Störung der Thrombozytenfunktion gut erfasst. Bisher ist es noch nicht untersucht worden, ob die Störung der Thrombozytenfunktion im VerifyNow® ebenfalls detektiert werden kann. Dies ist Gegenstand der hier vorgestellten Untersuchung.

Hierzu werden für beide Geräte folgende Messwerte vor und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erfasst und miteinander verglichen:

- Multiplate® Analyzer: ADP-Test, ASPI-Test, TRAP-Test
- VerifyNow®: Aspirin-Test, PRU-Test

Des Weiteren werden noch globale Gerinnungsmarker (INR, PTT, TZ, Fibrinogen) und hämatologische Basiswerte (Hkt, Hb, Thrombozytenzahl) zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten erfasst.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine kontrollierte, unverblindete multizentrische Studie zum Vergleich zweier Point-of-Care Geräte zur Gerinnungsdiagnostik: Multiplate® und Verify Now®. Die zuvor durchgeführte Fallzahlplanung ergab eine notwendige Untersuchungsgruppe von 69 Patienten. Im Zeitraum zwischen August 2022 und Juli 2023 wurden insgesamt 75 kardiochirurgische Patienten in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen der anästhesiologischen Aufklärung im Vorfeld des operativen Eingriffes wurden die Patienten über das geplante Narkoseverfahren und entsprechende Risiken aufgeklärt.

Bei Erfüllung der Einschluss- und fehlenden Ausschlusskriterien erfolgte im Rahmen des anästhesiologischen Aufklärungsgespräches die Information über die geplante Studie. Anhand von standardisierten Informations- und Einwilligungsbögen erfolgte die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme. Die Durchführung der Untersuchung erfolgte nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission des Saarlandes Kenn-Nr. 99/22.

2.1.1. Einschlusskriterien

- Alter > 18 Jahre
- Kardiochirurgischer Eingriff unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

2.1.2. Ausschlusskriterien

- Ablehnung durch Patienten
- Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen gerinnungshemmenden Medikamenten (bspw. Phenprocoumon oder DOAK)
- Angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung
- Schwangerschaft

2.2. Geräte

Medikamente zur Thrombozytenfunktionshemmung sind vor allem bei kardial vorerkrankten Patienten weit verbreitet. Die Thrombozytenfunktion wird allerdings durch die in einem Standardlabor bestimmten Gerinnungsparameter nicht abgebildet. Um Aussagen über die Funktion der Thrombozyten treffen zu können, bedarf es gesonderter Testverfahren. Im Allgemeinen wird bei Thrombozytenfunktionstests die Aktivität der Blutplättchen gemessen. Hierfür stehen unterschiedliche Geräte verschiedener Hersteller zur Verfügung.

Tabelle 1: Verwendete Geräte

VerifyNow®	Werfen GmbH, 81829 München
Multiplate® Analyzer	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, 68305 Mannheim

2.2.1. Verify Now®

Das VerifyNow®-System ist ein Point-of-Care-Test für Vollblut, der die plättcheninduzierte Aggregation als Anstieg der Lichtdurchlässigkeit misst. Es besteht aus Einweg-Assay-Geräten, einem turbidimetrisch basierten optischen Detektionsinstrument und zugehörigen Qualitätskontrollen. Die mit Vollblut gefüllten Probenröhrchen können bis zu vier Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden. Aussagen zur Thrombozytenfunktionshemmung liefert das Gerät je nach Assay nach zwei bis fünf Minuten.

Es gibt drei verschiedene Arten von VerifyNow®-Tests: Aspirin, P2Y₁₂ und IIb/IIIa.

Jeder Test enthält einen Thrombozytenagonisten und ein lyophilisiertes Präparat aus mit humanem Fibrinogen beschichteten Kügelchen. Je nach Assay-Typ variiert der jeweilige

Thrombozytenagonist. Die Fähigkeit der GP IIb/IIIa-Rezeptoren auf aktivierten Thrombozyten, an fibrinogenbeschichtete Kügelchen zu binden, bildet die Basis der Assays. Bei Berührung der Thrombozyten mit den Fibrinogen-beschichteten Kügelchen erfolgt die Agglutination im Verhältnis zur Anzahl der zur Verfügung stehenden Thrombozytenrezeptoren. Diese Agglutination wird durch das Gerät als Anstieg der Lichtdurchlässigkeit gemessen (Can et al. 2010; Larsen et al. 2017; Weber et al. 2013).

Aspirin Assay

Der VerifyNow® Aspirin Assay ist ein qualitativer Test zum Nachweis einer Thrombozytenfunktionsstörung aufgrund der Einnahme von Aspirin. Der hierbei zur Aktivierung der Thrombozyten verwendete Agonist ist Arachidonsäure. Der Aspirin Assay zeigt das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung durch Aspirin anhand von Aspirin-Reaktionseinheiten (ARU) innerhalb eines Bereichs von 350-700. ARU-Werte unter 550 weisen auf eine Aspirin-induzierte Thrombozytendysfunktion hin, während ARU-Werte von 550 oder mehr nicht für eine Thrombozytenfunktionshemmung durch Aspirin sprechen [19].

P2Y12 Assay

Der VerifyNow® P2Y12 Assay ist ein Vollbluttest zur Messung der P2Y12-Rezeptorblockade durch beispielsweise Clopidogrel. Der hierbei zur Aktivierung der Thrombozyten verwendete Agonist ist ADP. Der Assay verwendet zusätzlich Prostaglandin E1 (PGE1) zur cAMP-Steigerung in den Thrombozyten und verringert so den Einfluss des P2Y1-Rezeptors auf deren Aktivierung. Dies macht den Test spezifischer für die Auswirkung von ADP auf den P2Y12-Rezeptor. Gemessen wird die Thrombozytenfunktion anhand der Fähigkeit der aktivierten Thrombozyten an Fibrinogen zu binden. Fibrinogen-beschichteten Kügelchen aggregieren im Vollblut im Verhältnis zur Anzahl der aktivierten GP IIb/IIIa-Rezeptoren auf den Thrombozyten. Der VerifyNow® P2Y12-Assay zeigt die prozentuale Hemmung der Thrombozytenaggregation in P2Y12-Reaktionseinheiten (PRU).

IIb/IIIa Assay

Der VerifyNow® IIb/IIIa Assay ist ein semi-quantitativer Vollblut-Thrombozytenfunktionstest zur Messung der GP IIb/IIIa-Rezeptorblockade bei Patienten, die mit Eptifibatid oder Abciximab therapiert werden. Der Assay verwendet den Agonisten Thrombinrezeptor-aktivierendes Peptid (isoTRAP) zur Thrombozytenaktivierung. Gemessen wird die Thrombozytenfunktion anhand der Fähigkeit der aktivierten Thrombozyten, an Fibrinogen zu binden. Iso-TRAP ist ein synthetisches Peptid und dient als Ersatz für Thrombin und aktiviert die Thrombozyten über den PAR-1-Rezeptor. Fibrinogen-beschichtete Kügelchen aggregieren im Vollblut proportional zur Anzahl der nicht blockierten GP IIb/IIIa-Rezeptoren der

Thrombozyten. Der VerifyNow® IIb/IIIa-Assay zeigt das Ausmaß der Thrombozytenaggregation in Thrombozytenaggregationseinheiten (platelet aggregation units, PAUs). In der Regel kann eine Ausgangsprobe vor der Verabreichung eines GP IIb/IIIa-Inhibitors entnommen und das PAU-Ergebnis als Ausgangswert für die Bestimmung der prozentualen Thrombozytenfunktionshemmung verwendet werden [9,20].

2.2.2. Multiplate® Analyzer

Der Multiplate® Analyzer ist ein Gerät zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion mittels Impedanzaggregometrie. Vollblut wird in eine Küvette mit zwei Elektrodenpaaren gegeben und Wechselspannung angelegt. Aktivierte Thrombozyten aggregieren an Sensordrähten und erhöhen somit die Impedanz. Im nächsten Schritt werden die Thrombozyten gezielt stimuliert und die Aggregation und damit auch die Impedanz nimmt weiter zu. Eingesetzt werden hierfür spezifische Aktivatoren, die die Differenzierung zwischen verschiedenen Medikamentengruppen zur Thrombozytenfunktionshemmung erlauben. Beim ADP-Test erfolgt die Zugabe von ADP, beim ASPI-Test die Zugabe von Arachidonsäure. Die Funktionsweise des Multiplate® Analyzer und der spezifischen Aktivatoren ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Verwendung von Thrombin Receptor Activating Peptide (TRAP-6) dient als interne Qualitätskontrolle der Thrombozytenaggregation, da es den Thrombinrezeptor, weitestgehend unabhängig von Aspirin oder P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren, stimuliert. Daher ist es essenziell, Vollblut zu verwenden, dass durch den Thrombinantagonisten Hirudin ungerinnbar gemacht wurde. Allerdings kann die Thrombozytenaggregationshemmung durch GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten auch durch TRAP nicht vollständig rückgängig gemacht werden.

Der durch die Thrombozytenaggregation ausgelöste Anstieg der Impedanz wird durch den Multiplate® Analyzer aufgezeichnet und die hierfür benötigte Zeit gemessen und grafisch aufgetragen (Abbildung 4). Die Impedanzänderung wird in Aggregation Units (AU) gemessen. Aus Zeit und Impedanzänderung ermittelt das Gerät den Area under the curve-Wert (AUC-Wert), der sich aus dem Produkt von AU und der Zeit in Minuten ergibt. 10 AU x min sind durch den Hersteller als eine Unit (U) normiert.

Anhand der jeweiligen U-Werte in den entsprechenden Tests können Rückschlüsse auf die Thrombozytenaggregationshemmung gezogen werden [6,9,19,23].

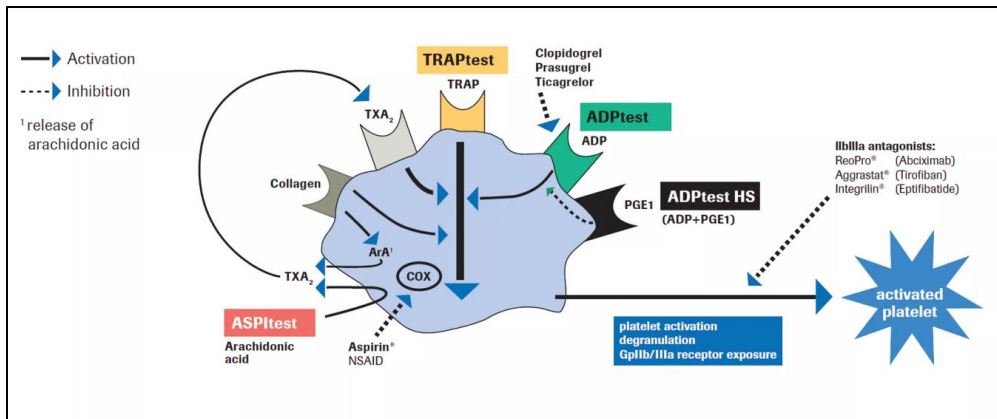


Abbildung 3: Funktionsweise des Multiplate® Analyzer aus: [41]

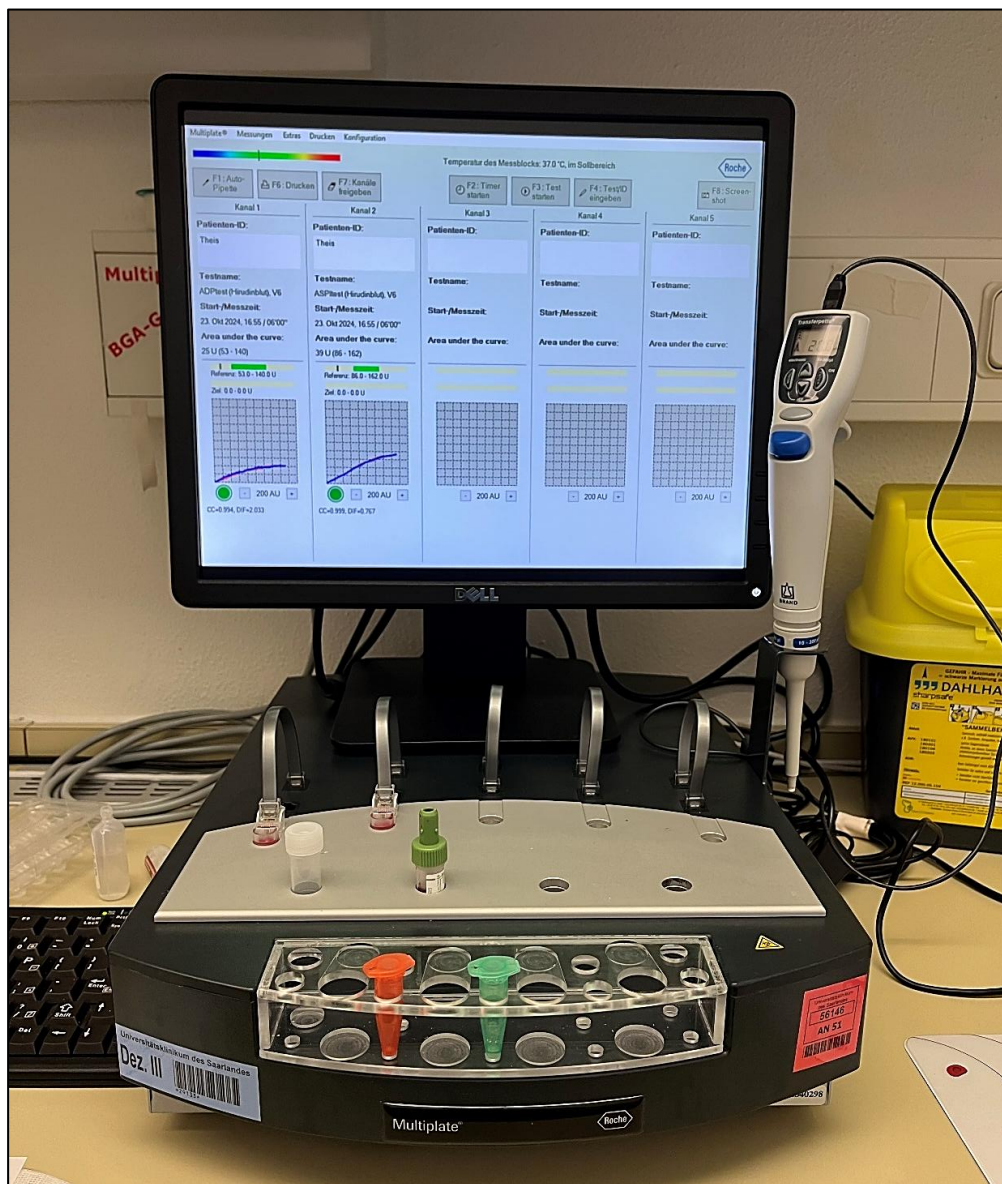


Abbildung 4: Multiplate® Analyzer; dargestellt ist eine pathologische Thrombozytenfunktion im ADP- und ASPI-Test mit Werten <40U

2.3. Reagenzien

Tabelle 2: Verwendete Reagenzien

VerifyNow®	
Aspirin Assay	Werfen GmbH, 81829 München
P2Y12 Assay	Werfen GmbH, 81829 München
Multiplate Analyzer®	
ASPItest	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, 68305 Mannheim
ADPtest	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, 68305 Mannheim
TRAPtest	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, 68305 Mannheim

Die kommerziell erhältlichen Trockenreagenzien für den Multiplate Analyzer® wurden in 1000µl Aqua dest. rekonstituiert und nach 10min Ruhezeit in Eppendorfgefäße à 100µl aufgeteilt.

Die Lagerung erfolgte bei -18°C für max. 28 Tage. Nach dem Auftauen wurden die benötigten Reagenzien innerhalb von 24h verbraucht oder verworfen.

2.4. Verbrauchsmaterialien

Tabelle 3: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Isotone Natriumchloridlösung 0,9%	B.Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen
Aqua ad iniectabilia	B.Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen
SafeSeal Reagiergefäße	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
Schraubröhre (Vorwärmröhrchen)	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
Pipettenspitzen	Sartorius AG, 37079 Göttingen
S-Monovette® EDTA	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
S-Monovette® Citrat	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
S-Monovette® Heparin	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
Multi Adapter, Luer	Sarstedt AG & Co. KG, 51588 Nümbrecht
Vacurette® Blutentnahmeröhrchen	Greiner Bio-One GmbH, 72636 Frickenhausen
Trinatriumcitrat 3,2%	
VACUETTE® Luer Adapter	Greiner Bio-One GmbH, 72636 Frickenhausen

2.5. Ablaufplan

Präoperativ erfolgte bereits eine routinemäßige Laborentnahme, bei der unter anderem Parameter wie Hämoglobinwert (Hb), Hämatokrit (Hkt), Thrombozytenzahl Quick, INR, PTT und die Thrombinzeit (TZ) bestimmt wurden. Im Rahmen der Narkoseeinleitung erfolgte eine erneute Blutabnahme zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion mittels der beiden oben genannten Geräte. Nach der Durchführung des Eingriffes unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wurde nach Antagonisierung der Heparinwirkung durch Protamingabe erneut die oben genannten Laborparameter im Routinelabor erfasst und die Thrombozytenfunktion bestimmt.

Alle weiteren untersuchten Parameter wurden dem Anästhesieprotokoll entnommen.

2.6. Software und Statistik

Die Dokumentation der erfassten Daten erfolgte mit der Software Microsoft® Office Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), ausgewertet wurden die erhobenen Daten mit der Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, USA).

Die Bild- und Diagrammerstellung und -bearbeitung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, USA), der Software Microsoft® Office PowerPoint 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und dem Programm Paint für Windows® 11 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Zur schriftlichen Abfassung der Arbeit wurde Microsoft® Office Word 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) verwendet.

Die Literaturrecherche erfolgte mithilfe der Meta-Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Kategoriale Variablen wurden als Zahlen mit Prozentzahlen in Klammern dargestellt. Die beiden Gruppen wurden mittels Chi²-Test verglichen. Die Darstellung kontinuierlicher Variablen erfolgte als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median [IQR]. Die erfassten Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Bestand eine Normalverteilung, wurden die Werte mit dem t-Test verglichen, nicht-normalverteilte Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. Die grafische Darstellung erfolgte als Boxplot. Zur Analyse eines linearen Zusammenhangs einzelner Parameter wurden Korrelationsanalysen durchgeführt und die Korrelationskoeffizienten nach Pearson für normalverteilte Werte und die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für nicht-normalverteilte Werte errechnet. Die grafische Darstellung der Korrelationsanalysen erfolgte als Streudiagramm.

Ein Signifikanzniveau von 5% wurde angenommen.

Bei PTT-Werten >160 Sekunden und Fibrinogen-Werten >170mg/dl wurde 160 Sekunden respektive 170mg/dl verwendet (n=2).

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 75 Patienten. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Patientencharakteristika.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Männlich	55 (73,33)
Alter (Jahre)	57,28 ± 12,5
ASA-Klassifikation	3 (2)
Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Minuten)	80,03 ± 29,11

Die Daten sind angegeben als Anzahl der Patienten mit Prozentzahlen in Klammern, als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median mit Spannweite in Klammern

3.2. Laborparameter prä- und post-EKZ

Tabelle 5: Laborparameter prä- und post-EKZ

Parameter	Prä-EKZ	Post-EKZ	Signifikanz
Thrombozytenzahl (10 ³ /μl)	248,1 ± 88,02	142,4 ± 48,97	<0,001
PTT (s)	25,1 ± 3,03	37,9 ± 20,94	<0,001
TZ (s)	16,7 ± 0,8	23,0 ± 25,27	<0,001
Fibrinogen (mg/dl)	298,9 ± 66,32	187,2 ± 59,08	<0,001
INR	0,99 ± 0,08	1,45 ± 0,15	<0,001
ADP (AUC)	51,9 ± 28,31	36,9 ± 24,96	<0,001
ASPI (AUC)	67,1 ± 33,55	42,0 ± 32,52	<0,001
TRAP (AUC)	94,7 ± 33,56	85,8 ± 44,40	0,17
PRU	276,8 ± 45,31	301,6 ± 44,40	<0,001
ARU	612,3 ± 80,35	560,5 ± 60,54	<0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen

Die prä- und post-EKZ erhobenen Laborparameter wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht und anschließend mit dem Wilcoxon-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen prä- und post-EKZ zeigte sich bei allen erhobenen Laborparametern ausgenommen vom TRAP-Test. Die Ergebnisse sind anhand von Boxplots grafisch veranschaulicht in den Abbildungen 5-14. Dargestellt ist der Median als horizontale schwarze Linie, das 1. und 3. Quartil (Inhalt der Box) sowie der Bereich der Daten, der innerhalb von 1,5-mal dem IQR liegt (Whiskers). Datenpunkte außerhalb dieses Bereichs werden mit Kreis (Ausreißer: 1,5- bis 3-mal IQR) und Stern (Extremwert: >3-mal IQR) markiert.

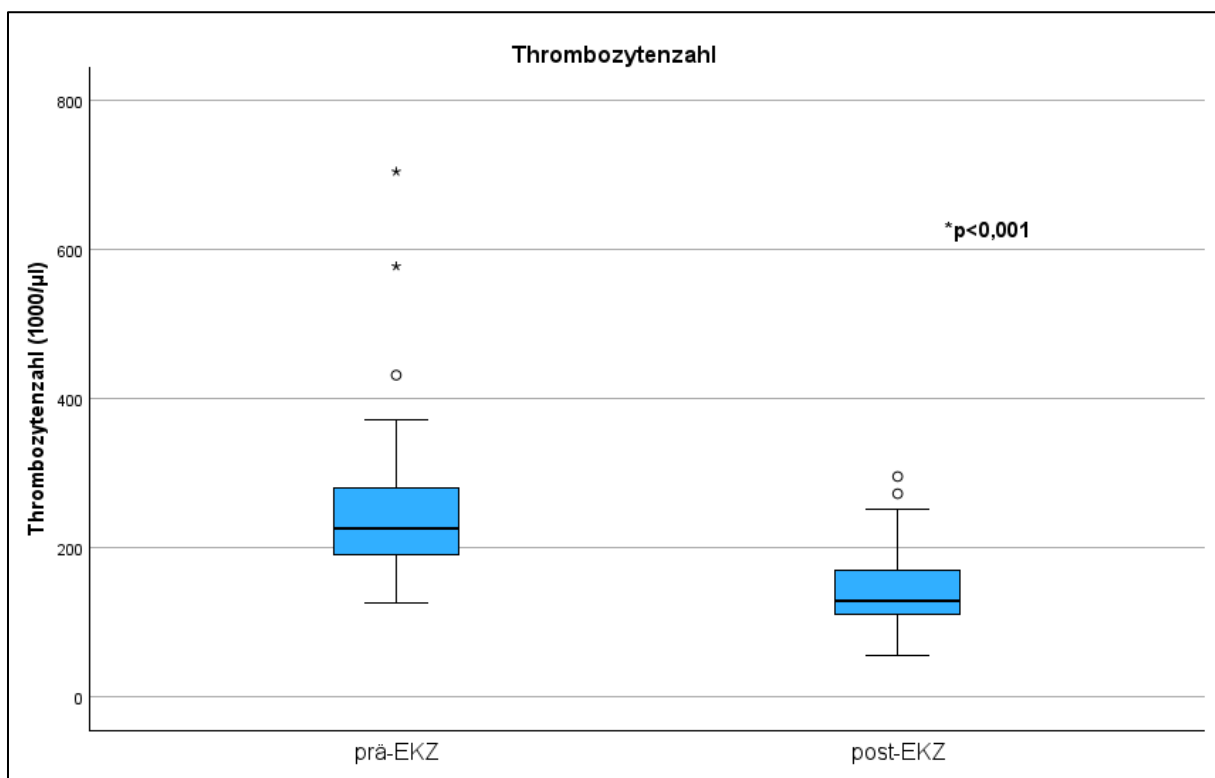


Abbildung 5: Thrombozytenzahl prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Thrombozytenzahl prä- und post-EKZ ($p < 0,001$).

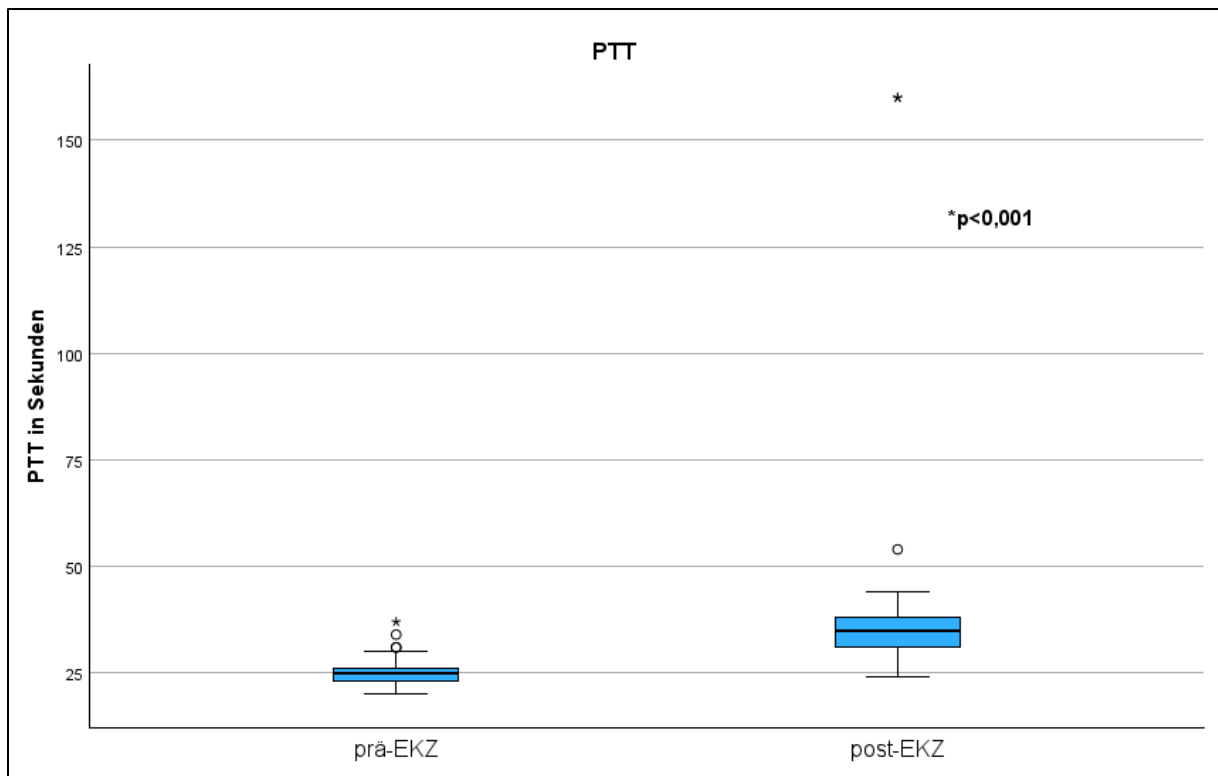


Abbildung 6: PTT prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der PTT prä- und post-EKZ ($p<0,001$).

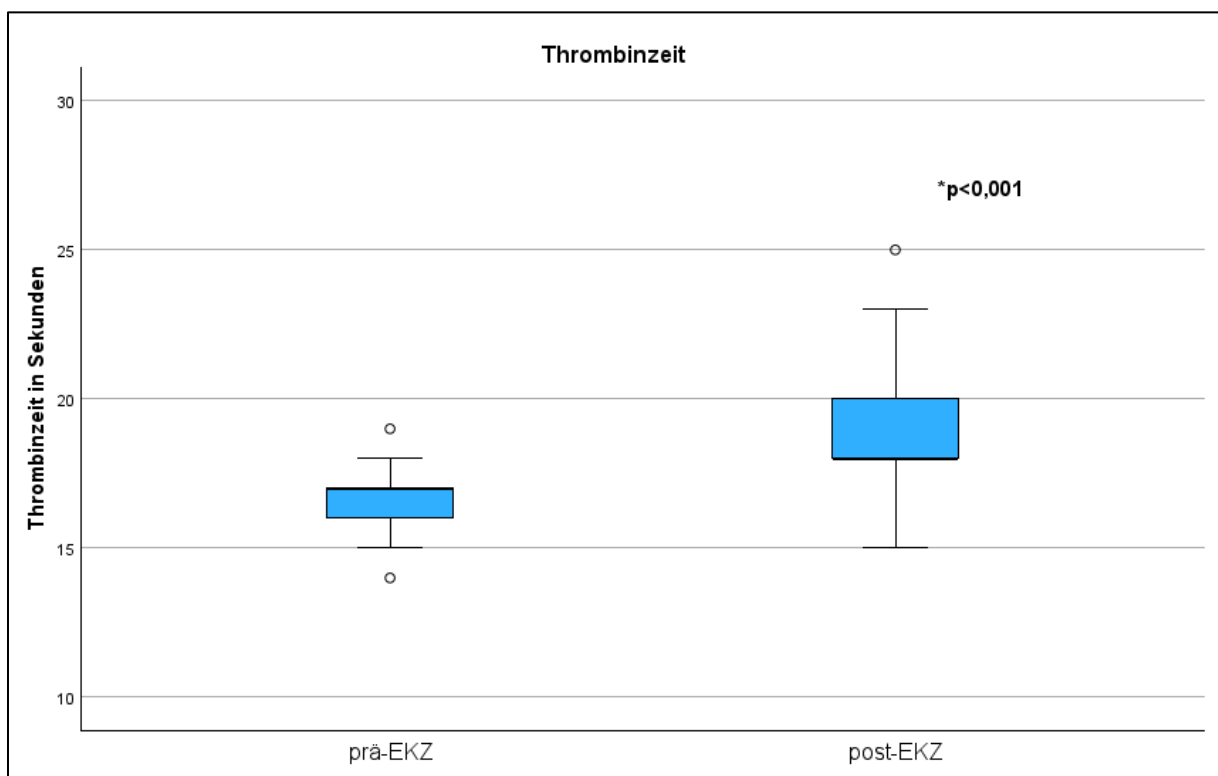


Abbildung 7: Thrombinzeit prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Thrombinzeit prä- und post-EKZ ($p<0,001$).

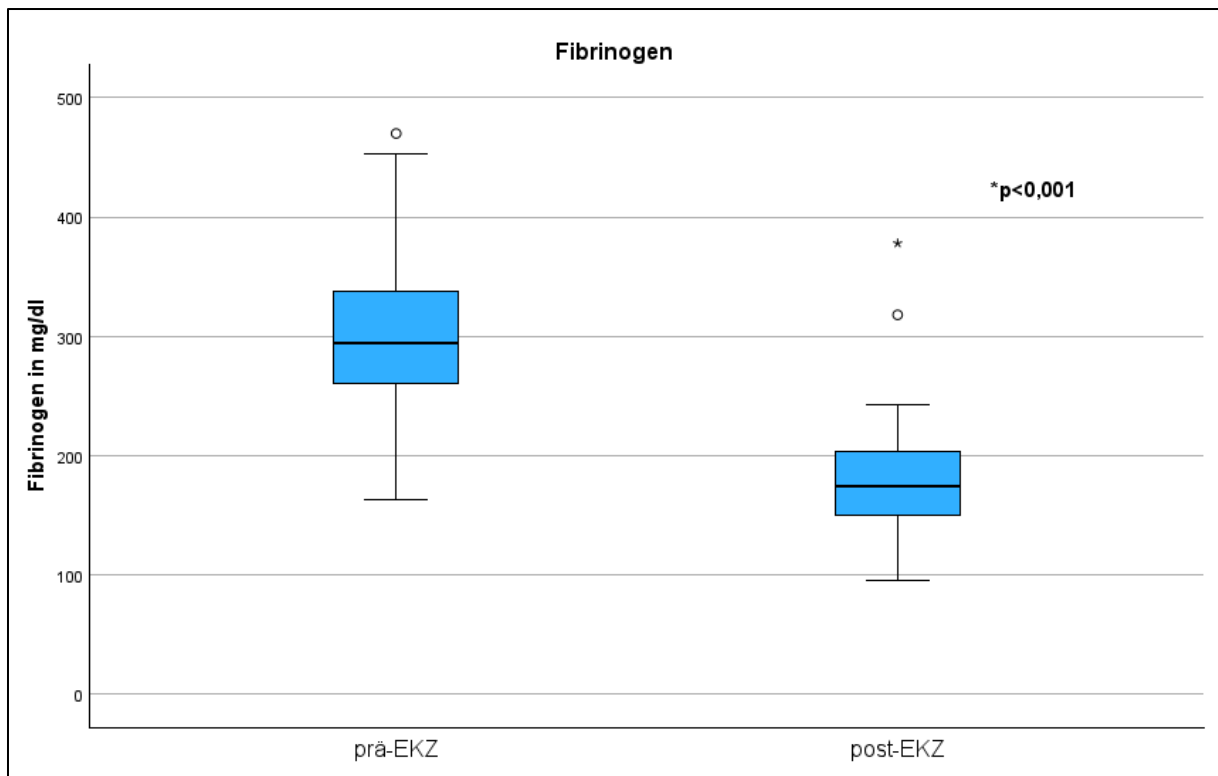


Abbildung 8: Fibrinogen prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Fibrinogenwerten prä- und post-EKZ ($p<0,001$)

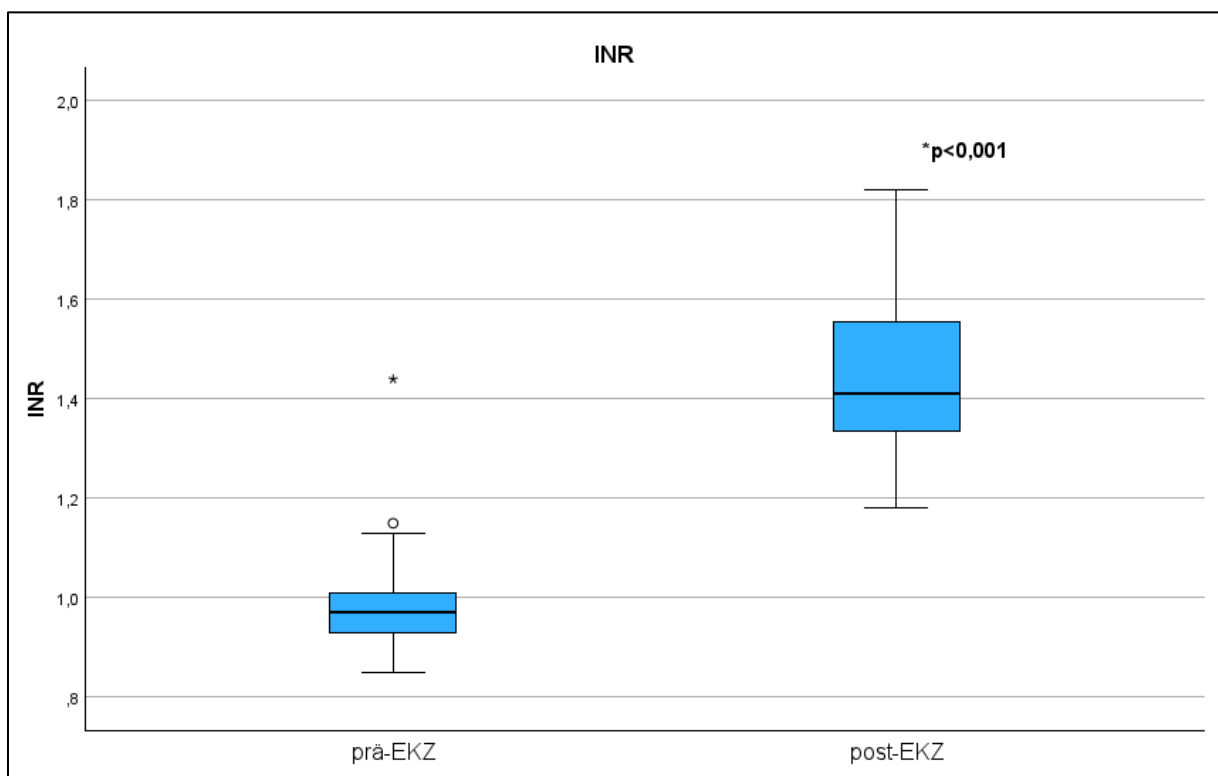


Abbildung 9: INR prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der INR prä- und post-EKZ ($p<0,001$).

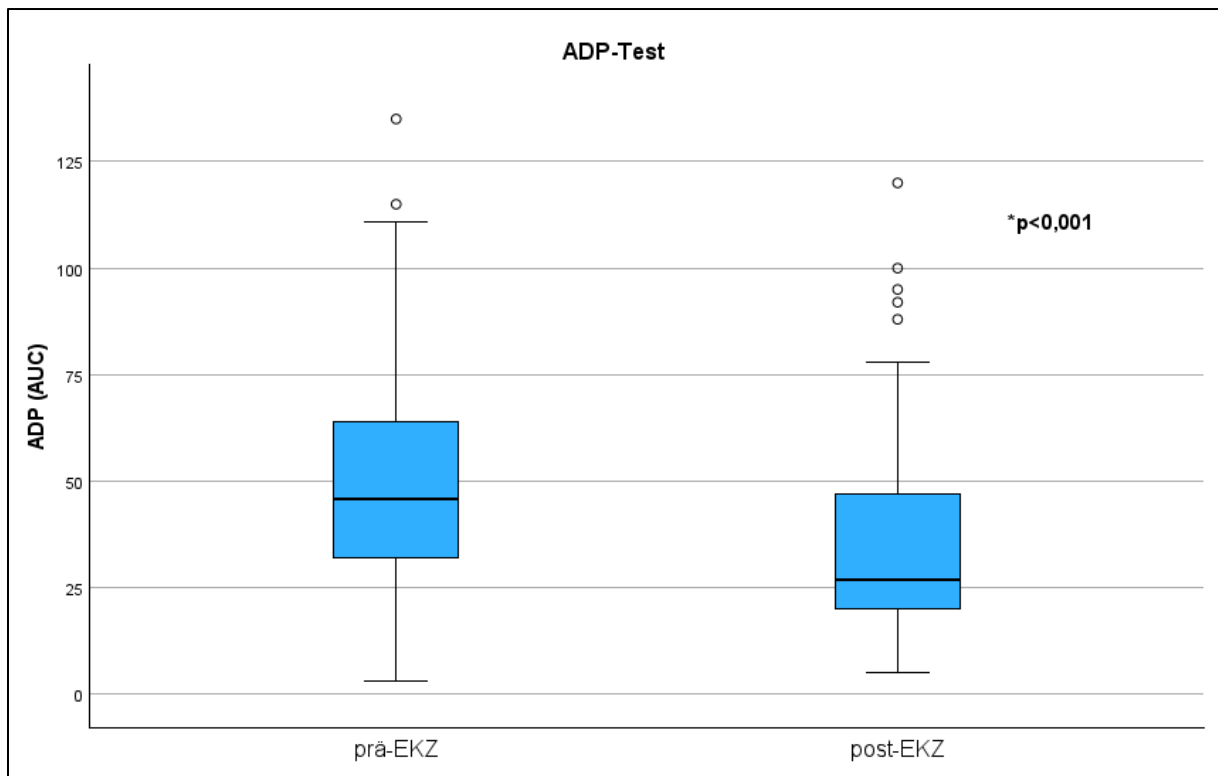


Abbildung 10: ADP-Test prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten im ADP-Test prä- und post-EKZ ($p < 0,001$).

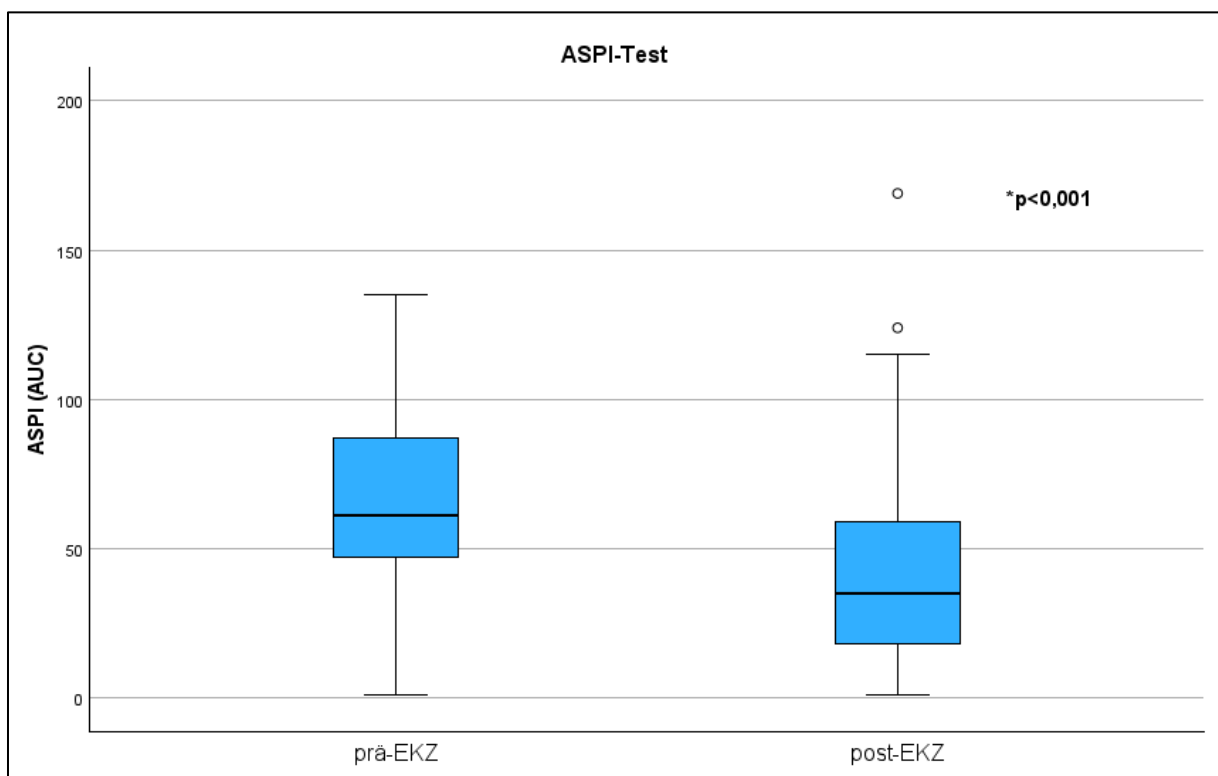


Abbildung 11: ASPI-Test prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten im ASPI-Test prä- und post-EKZ ($p < 0,001$).

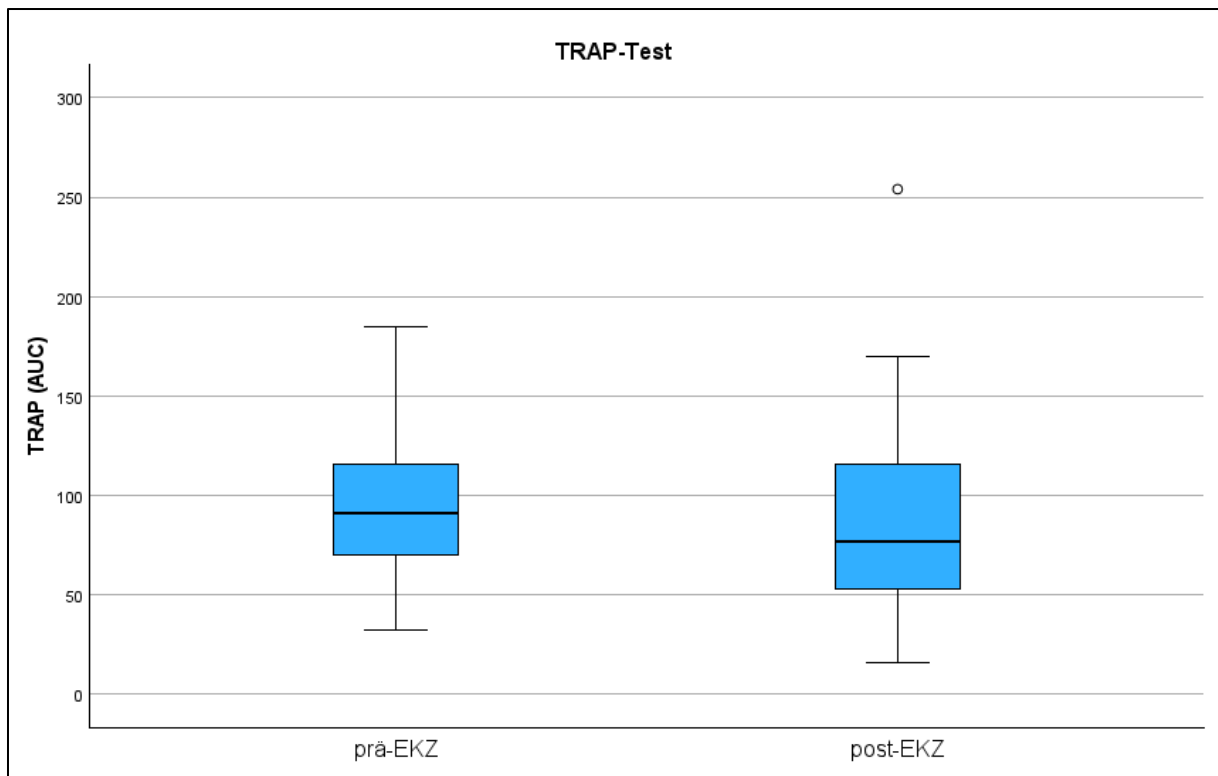


Abbildung 12: TRAP-Test prä- und post-EKZ

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten im TRAP-Test prä- und post-EKZ ($p=0,17$).

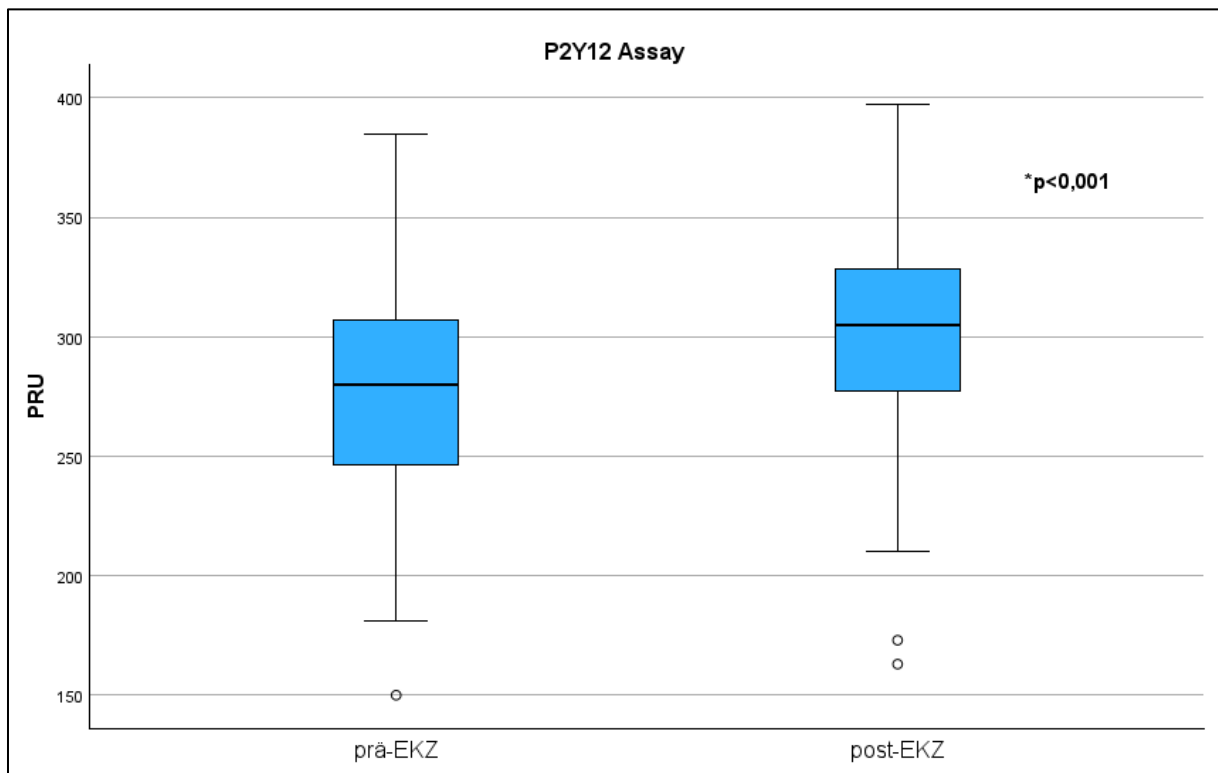


Abbildung 13: P2Y12-Assay prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten im P2Y12 Assay prä- und post-EKZ ($p<0,001$).

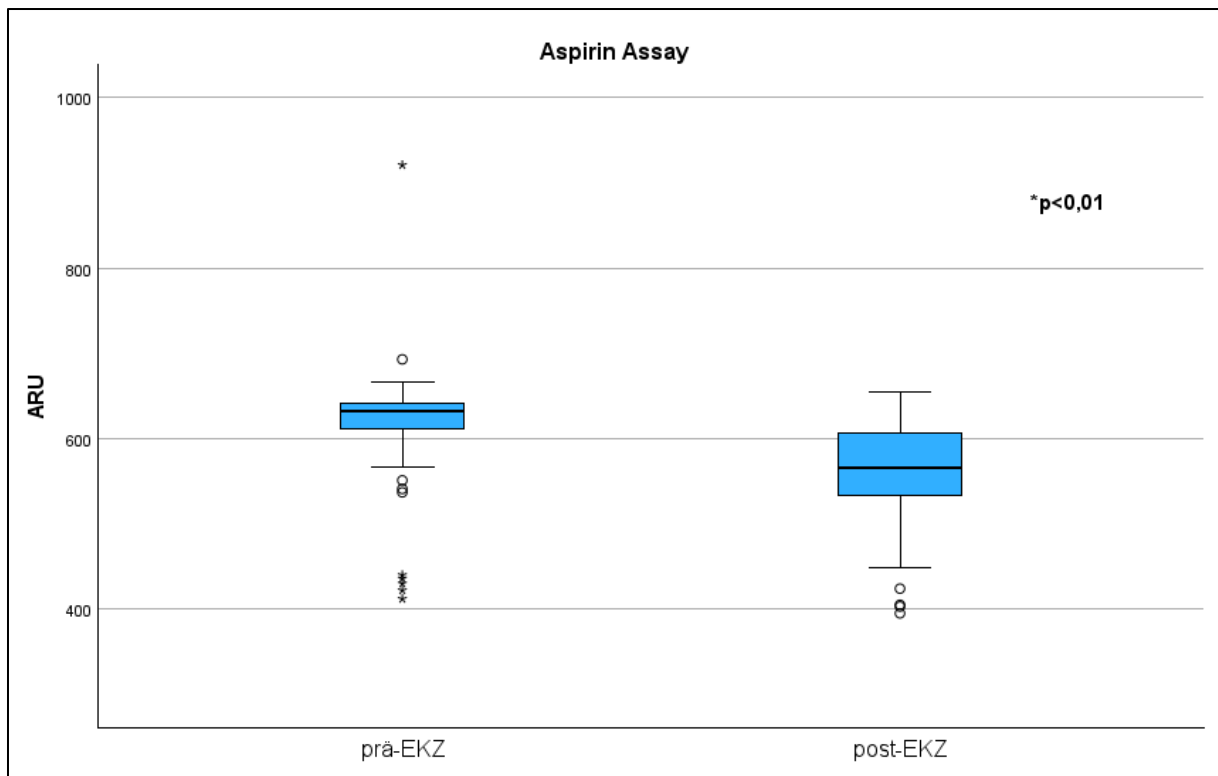


Abbildung 14: Aspirin-Assay prä- und post-EKZ

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten im Aspirin Assay prä- und post-EKZ ($p < 0,01$)

3.3. Korrelationsanalysen

Zur Darstellung eines monotonen Zusammenhangs zwischen der Thrombozytenzahl prä- und post-EKZ und den verschiedenen Messmethoden des Multiplate Analyzer® und des VerifyNow® wurden Korrelationsanalysen durchgeführt und zur Darstellung eines monotonen Zusammenhangs zwischen beiden Messgeräten wurden die entsprechenden Tests beider Point- of-care Geräte zur Gerinnungsdiagnostik miteinander korreliert. Die einzelnen Parameter wurden mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung getestet und mittels Spearman-Korrelation ausgewertet. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen.

3.3.1. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ADP-Test prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl prä-EKZ und den AUC-Werten im ADP-Test ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,38$ ($p<0,001$).

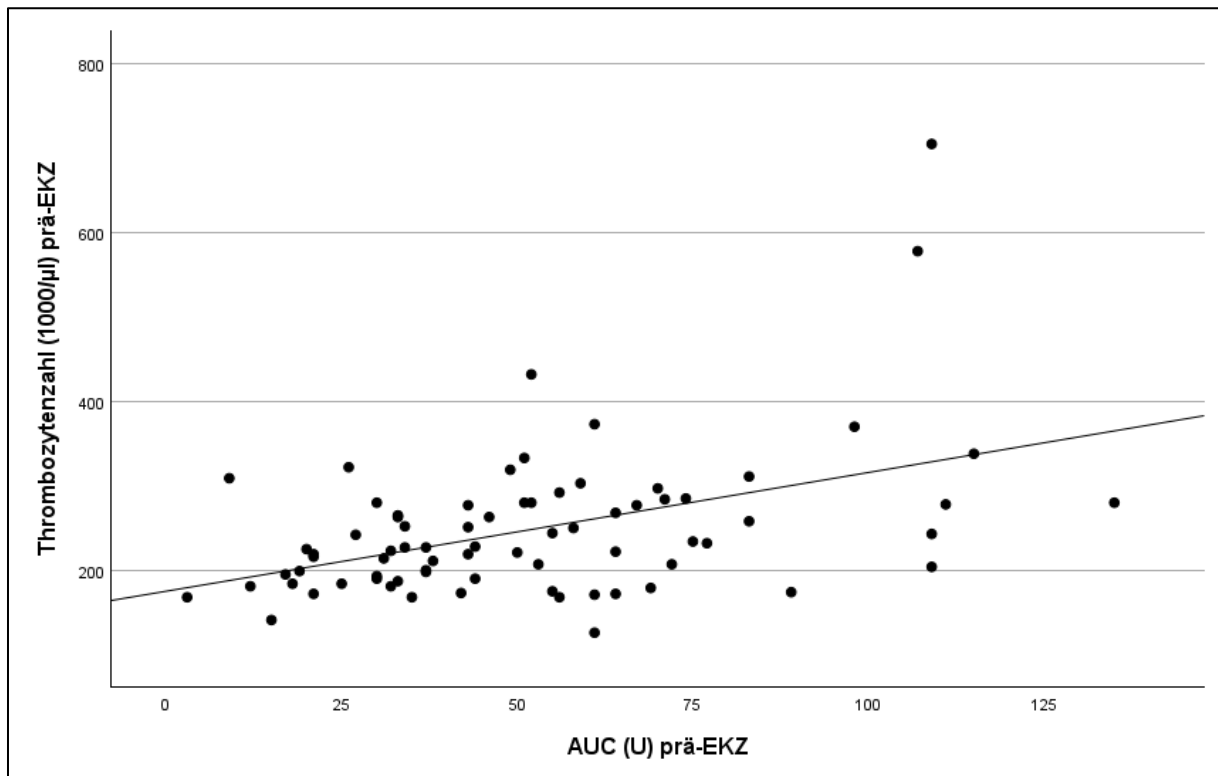


Abbildung 15: Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ADP-Test prä-EKZ

3.3.2. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ASPI-Test prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl prä-EKZ und den AUC-Werten im ASPI-Test ergab eine statistisch signifikante, wenn auch geringe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,23$ ($p=0,04$).

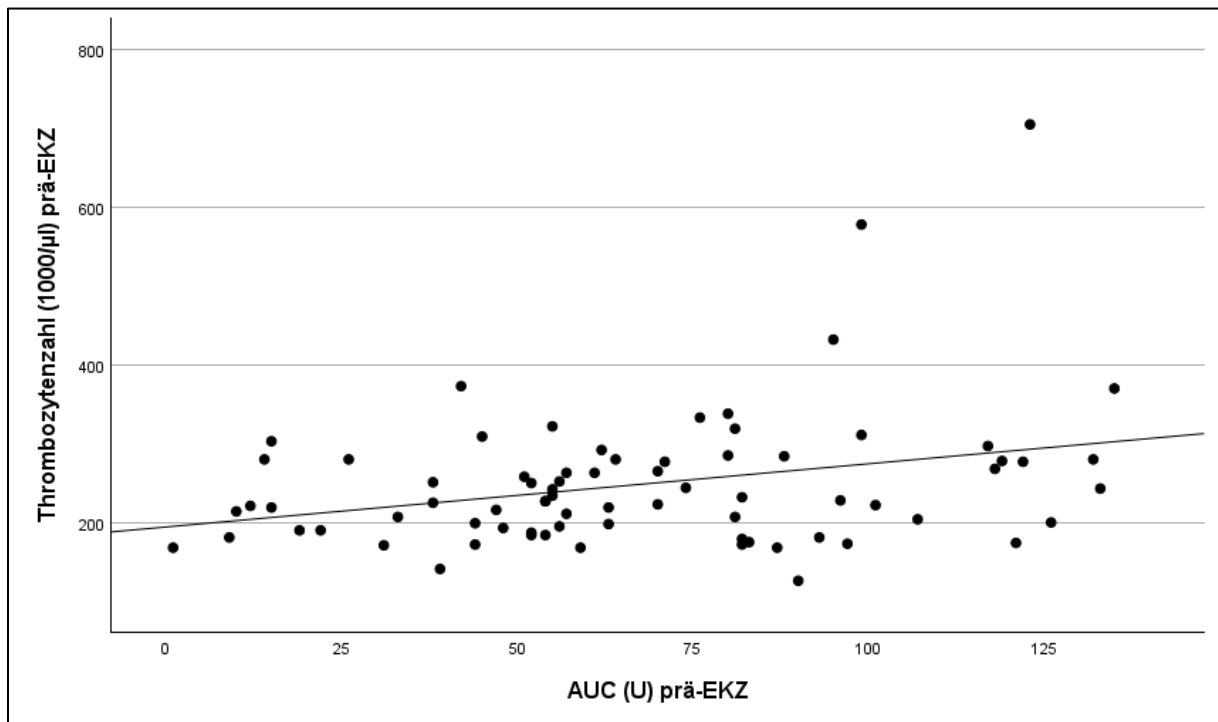


Abbildung 16: Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ASPI-Test prä-EKZ

3.3.3. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. TRAP-Test prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl prä-EKZ und den AUC-Werten im TRAP-Test ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,43$ ($p<0,001$).

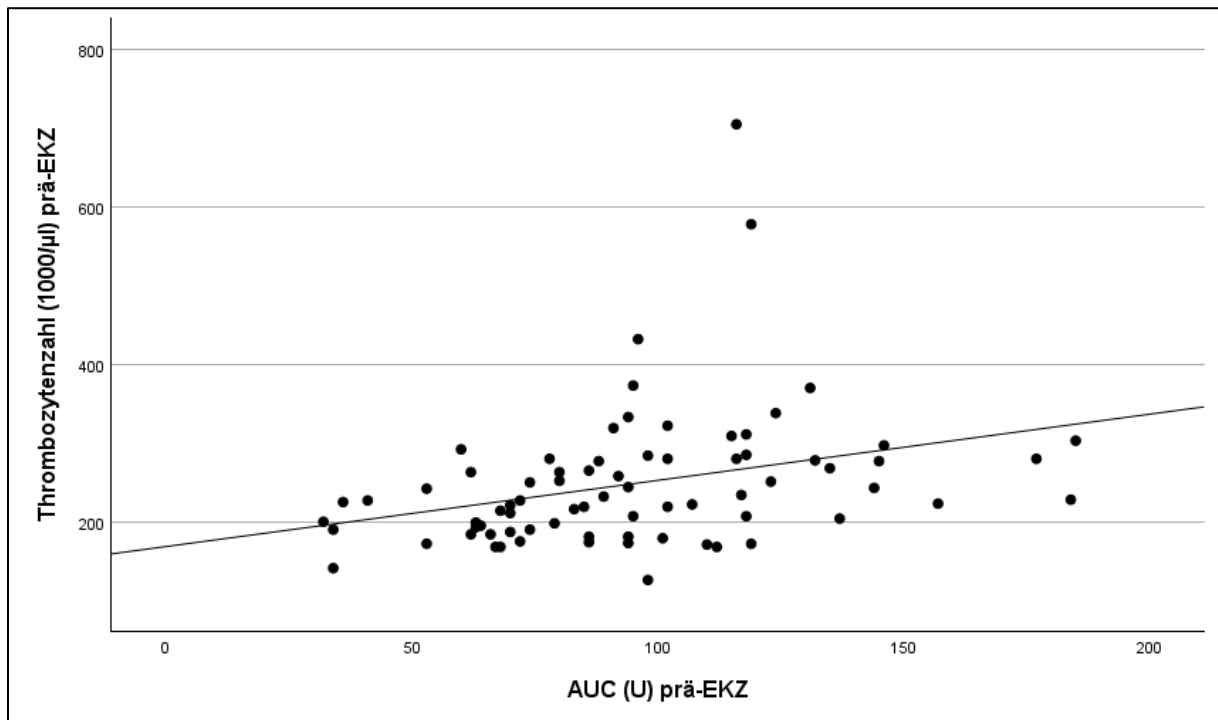


Abbildung 17: Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. TRAP-Test prä-EKZ

3.3.4. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl prä-EKZ und den PRU-Werten im P2Y12-Assay ergab eine statistisch signifikante negative Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=-0,29$ ($p=0,013$).

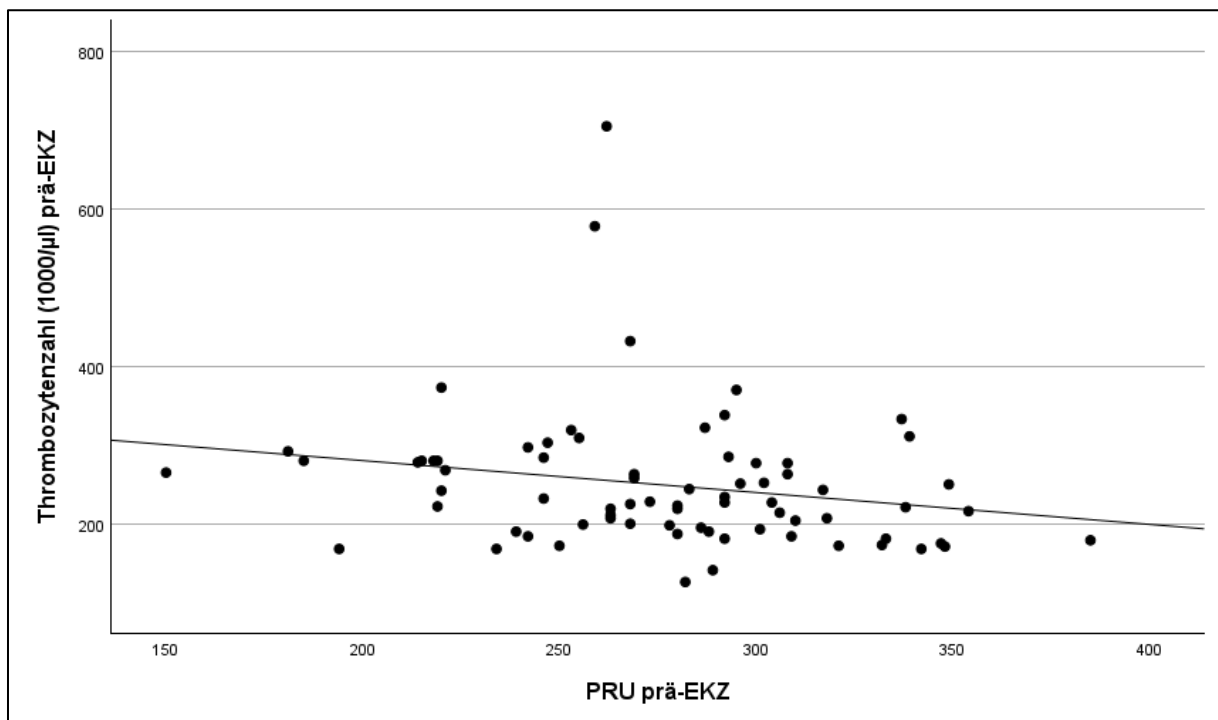


Abbildung 18: Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ

3.3.5. Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl prä-EKZ und den ARU-Werten im Aspirin-Assay ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=-0,06$ ($p=0,59$) und somit keine Korrelation.

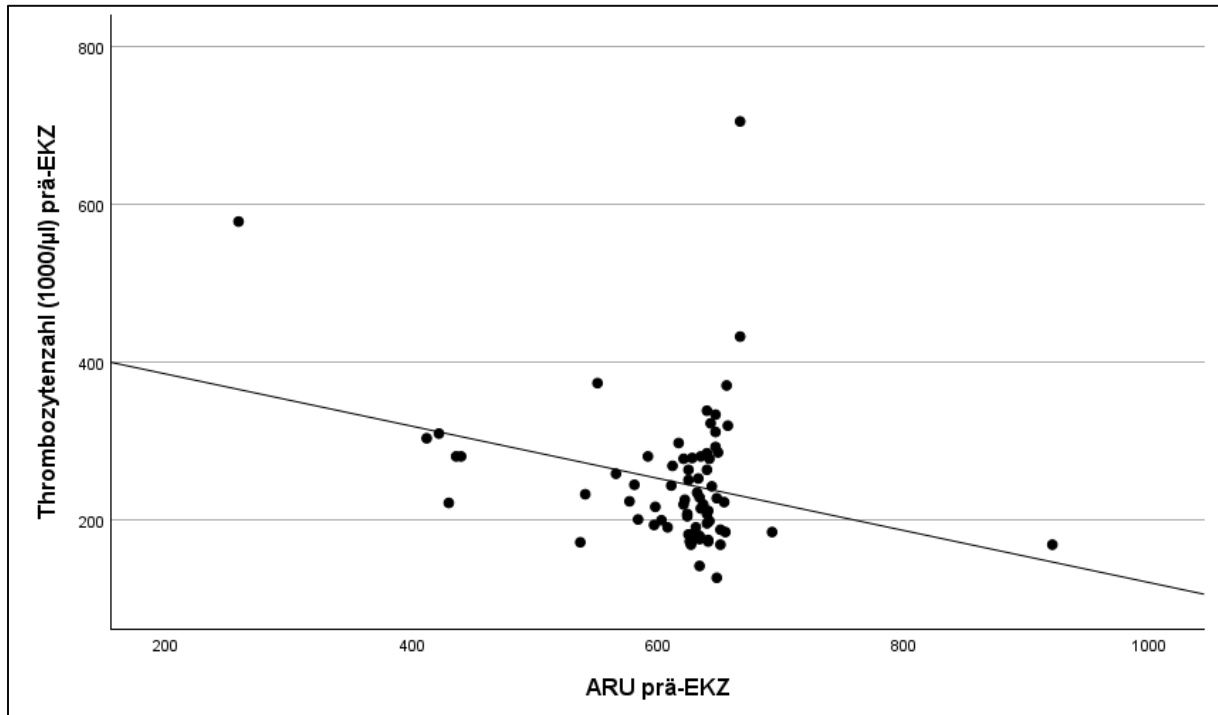


Abbildung 19: Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ

3.3.6. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ADP-Test post-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den AUC-Werten im ADP-Test ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,33$ ($p=0,006$).

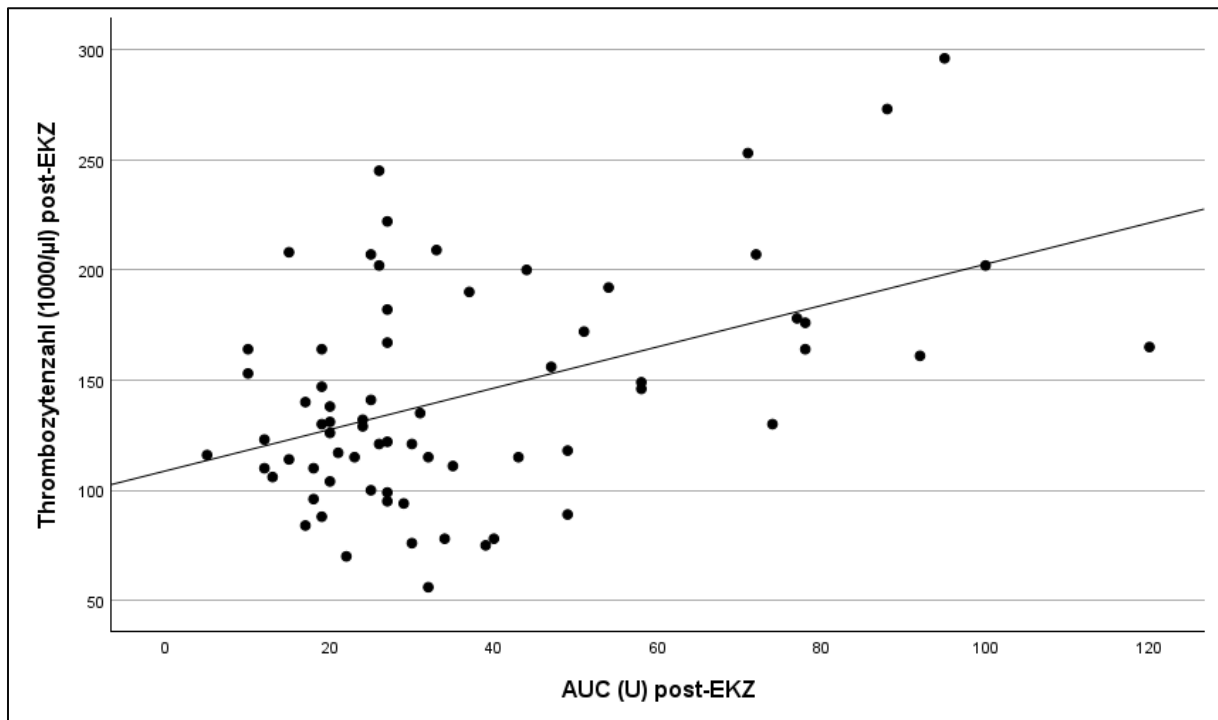


Abbildung 20: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ADP-Test post-EKZ

3.3.7. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ASPI-Test post-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den AUC-Werten im ASPI-Test ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,33$ ($p=0,006$).

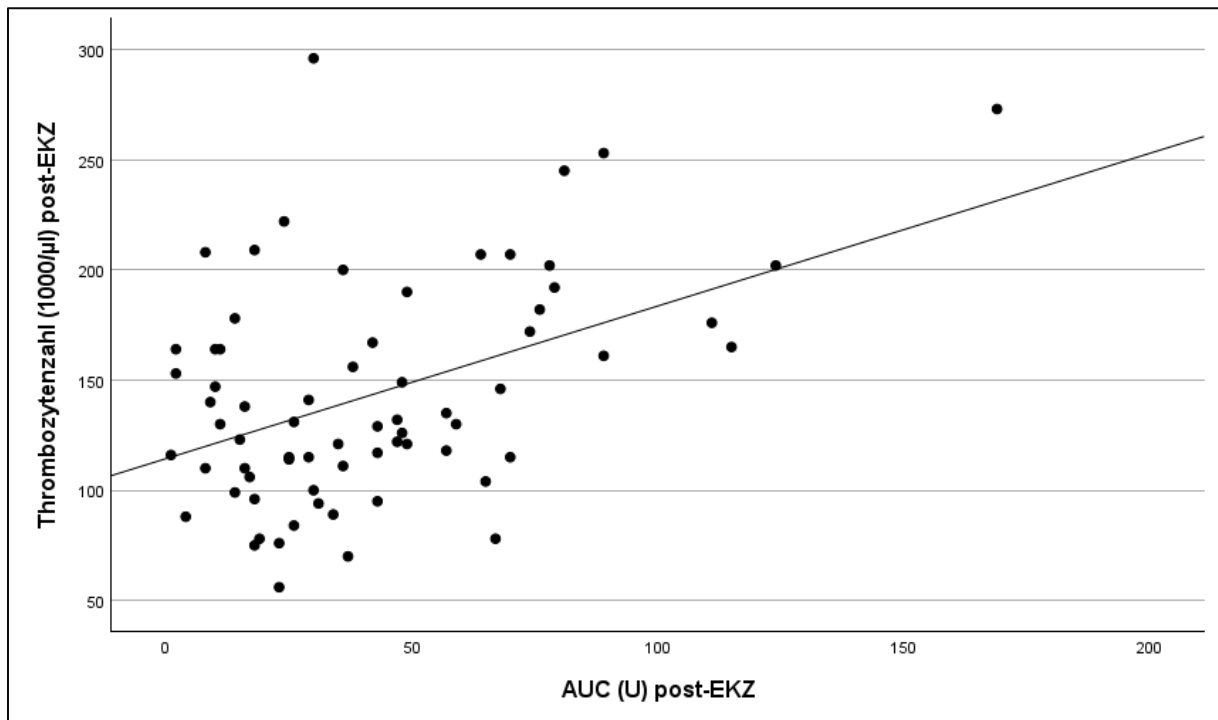


Abbildung 21: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ASPI-Test post-EKZ

3.3.8. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. TRAP-Test post-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den AUC-Werten im TRAP-Test ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,24$ ($p=0,043$).

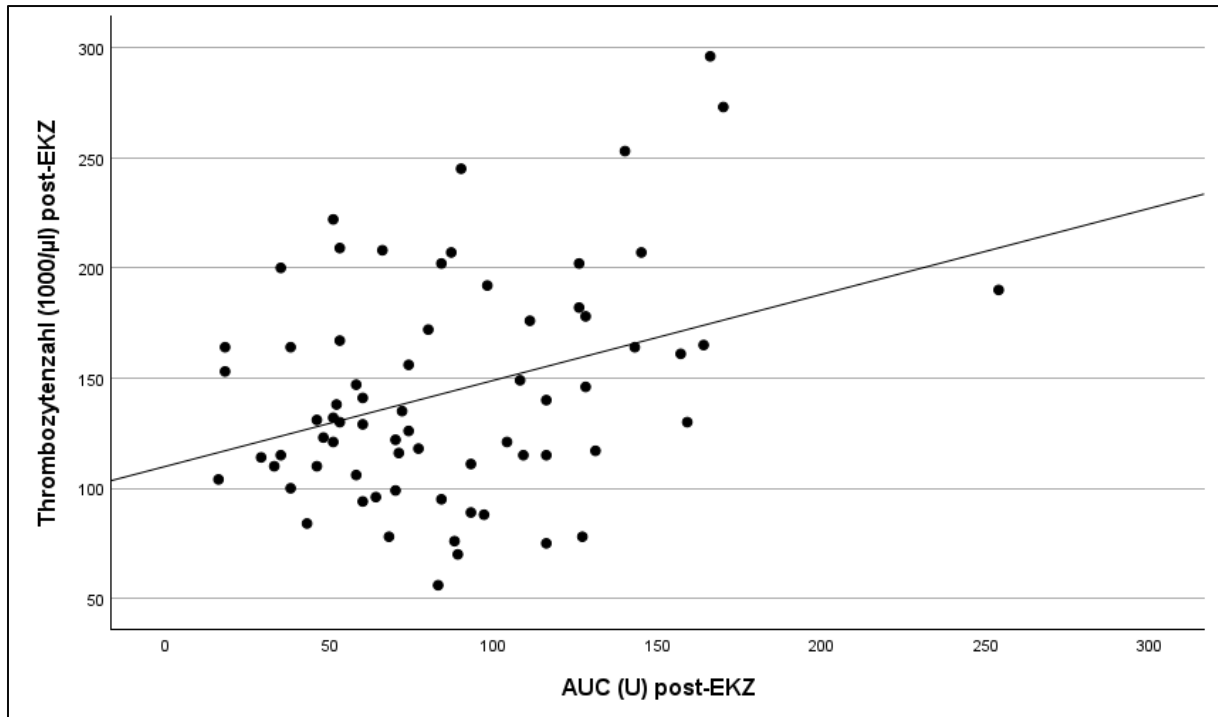


Abbildung 22: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. TRAP-Test post-EKZ

3.3.9. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den PRU-Werten im P2Y12-Assay ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=-0,09$ ($p=0,46$) und somit keine Korrelation.

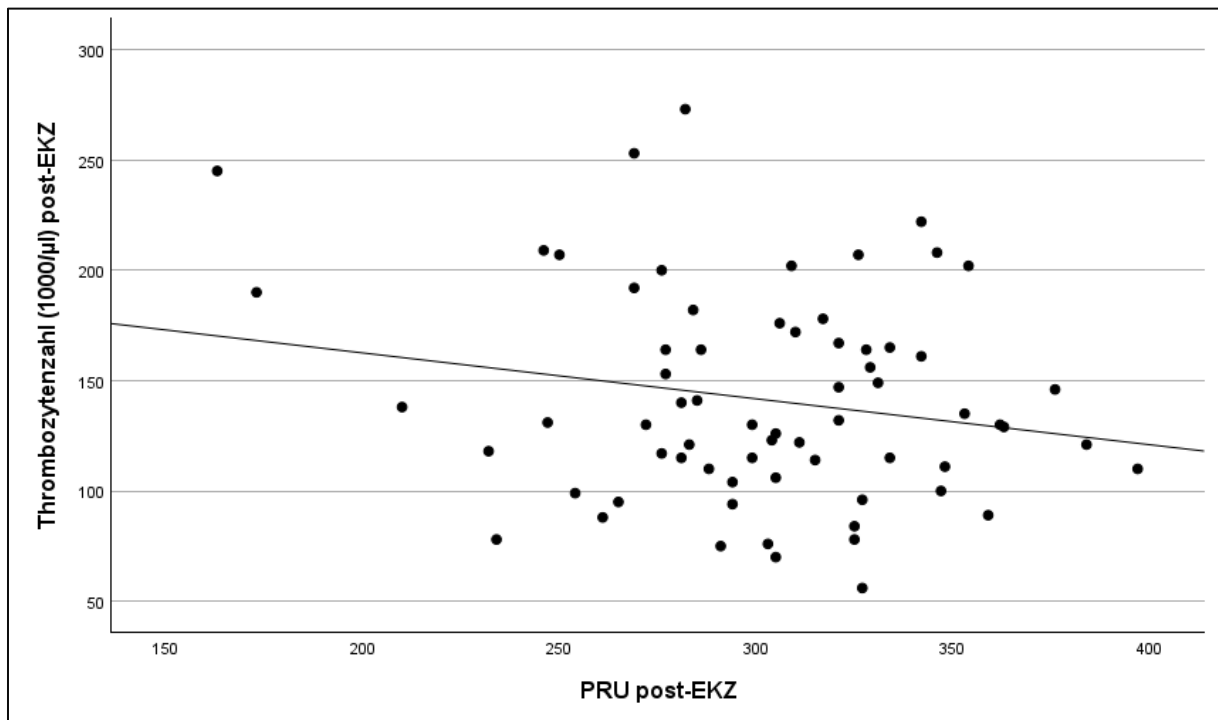


Abbildung 23: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ

3.3.10. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den ARU-Werten im Aspirin-Assay ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,33$ ($p=0,005$).

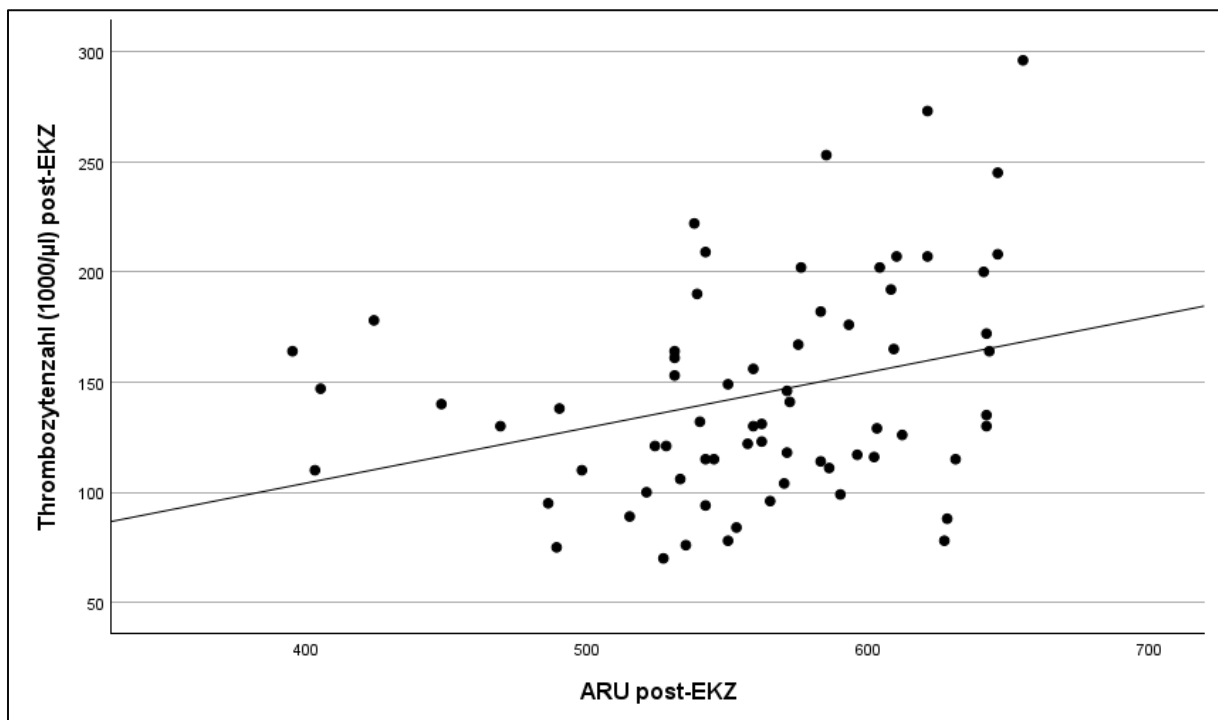


Abbildung 24: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ

3.3.11. Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Dauer der EKZ

Die Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl post-EKZ und den die Dauer der EKZ ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,09$ ($p=0,45$) und somit keine Korrelation.

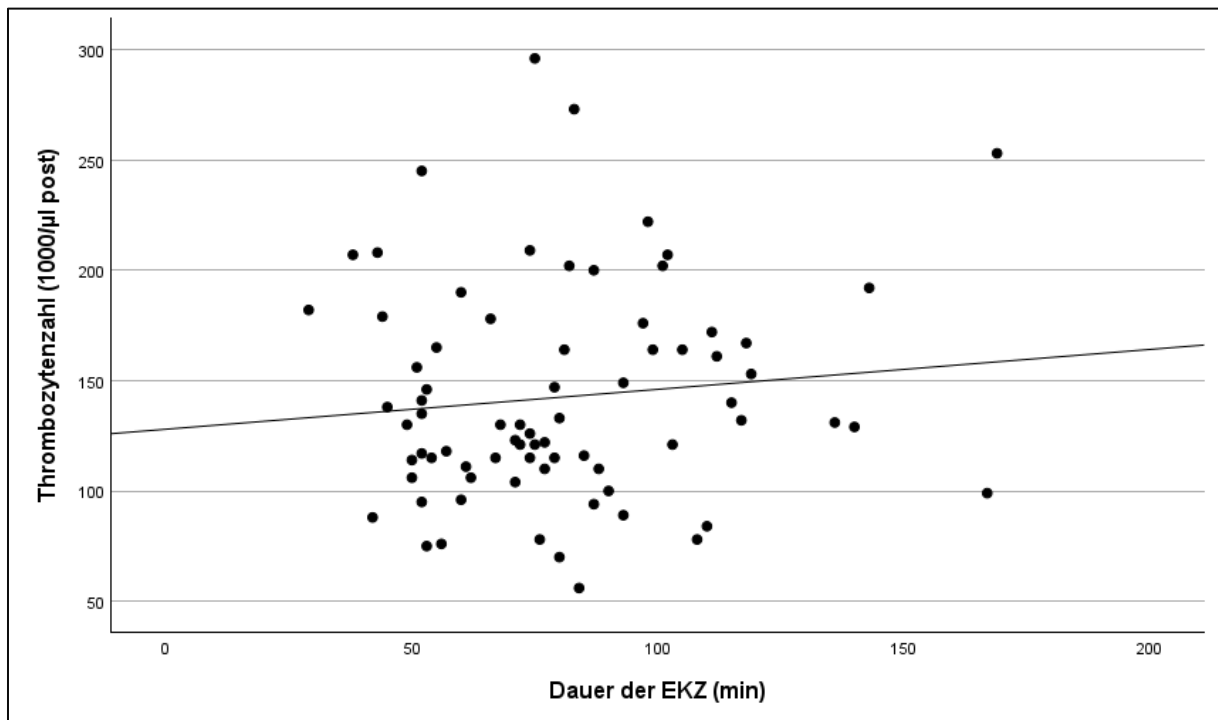


Abbildung 25: Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Dauer der EKZ

3.3.12. ADP-Test prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ

Die Korrelation zwischen ADP-Test und P2Y12-Assay prä-EKZ ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=-0,02$ ($p=0,86$) und somit keine Korrelation.

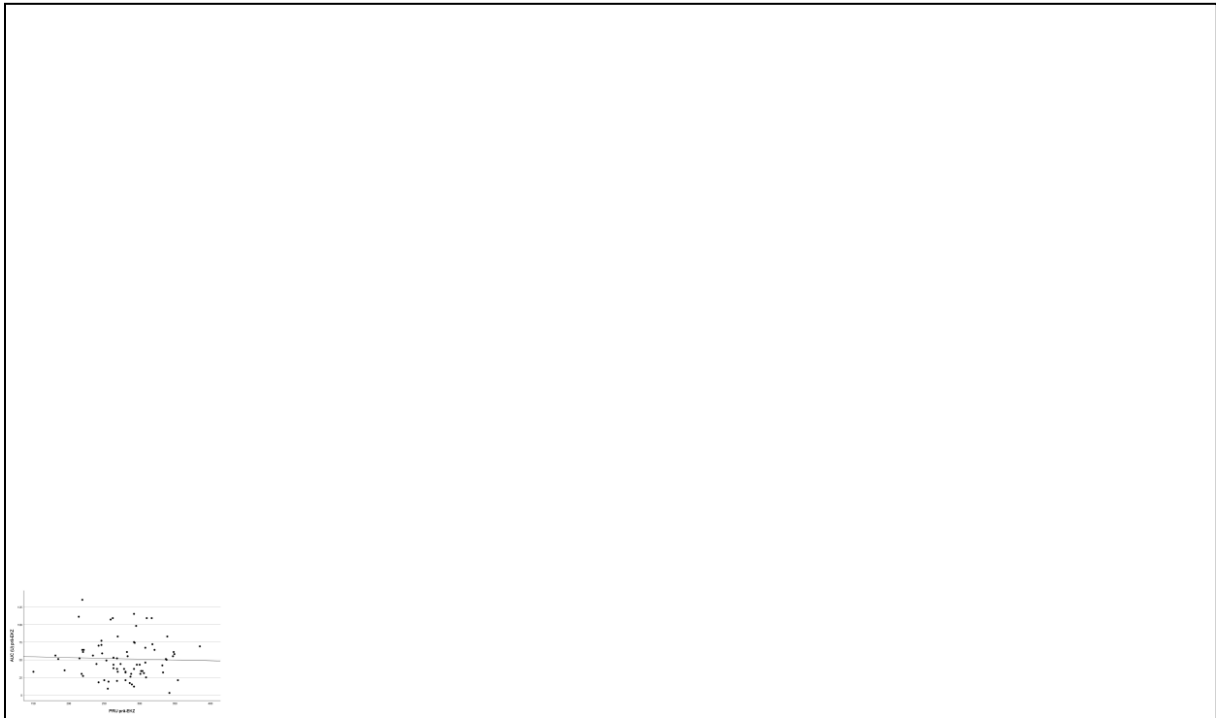


Abbildung 26: ADP-Test prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ

3.3.13. ASPI-Test prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ

Die Korrelation zwischen der den AUC-Werten im ASPI-Test prä-EKZ und den ARU-Werten im Aspirin-Assay ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,27$ ($p=0,06$) und somit knapp keine signifikante Korrelation.

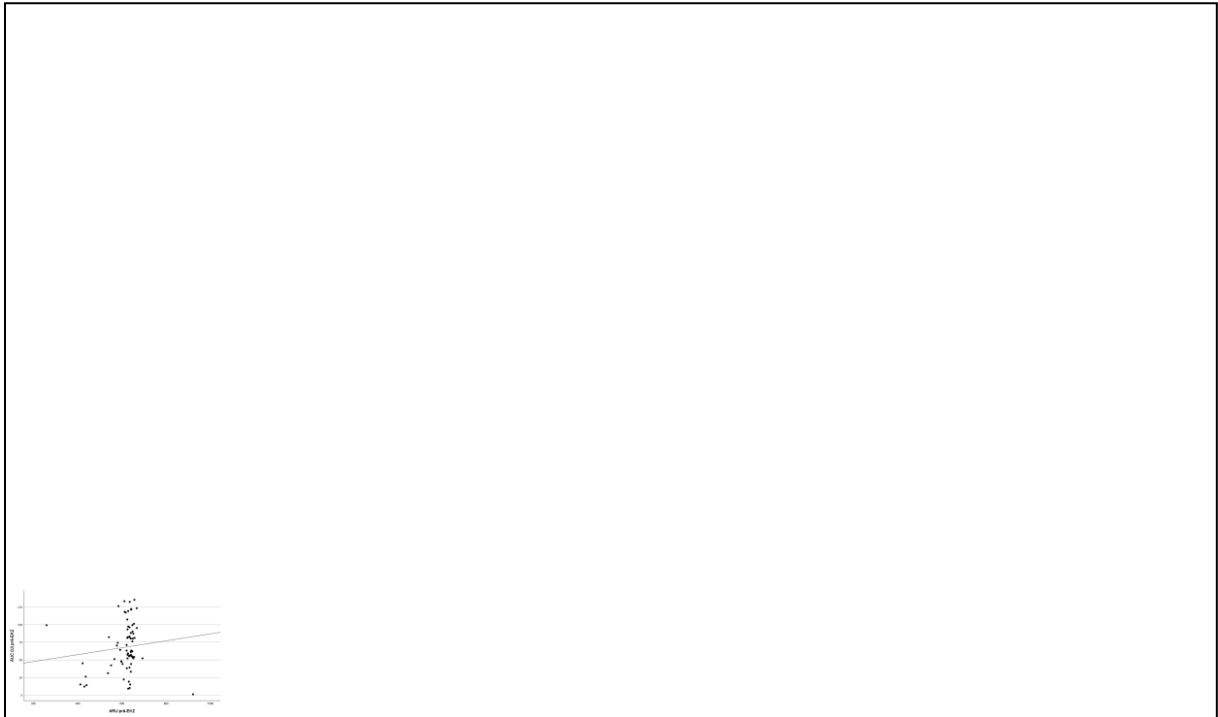


Abbildung 27: ASPI-Test prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ

3.3.14. ADP-Test post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ

Die Korrelation zwischen ADP-Test und P2Y12-Assay post-EKZ ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,06$ ($p=0,62$) und somit keine Korrelation.



Abbildung 28: ADP-Test post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ

3.3.15. ASPI-Test post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ

Die Korrelation zwischen der den AUC-Werten im ASPI-Test post-EKZ und den ARU-Werten im Aspirin-Assay ergab eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,28$ ($p=0,02$).

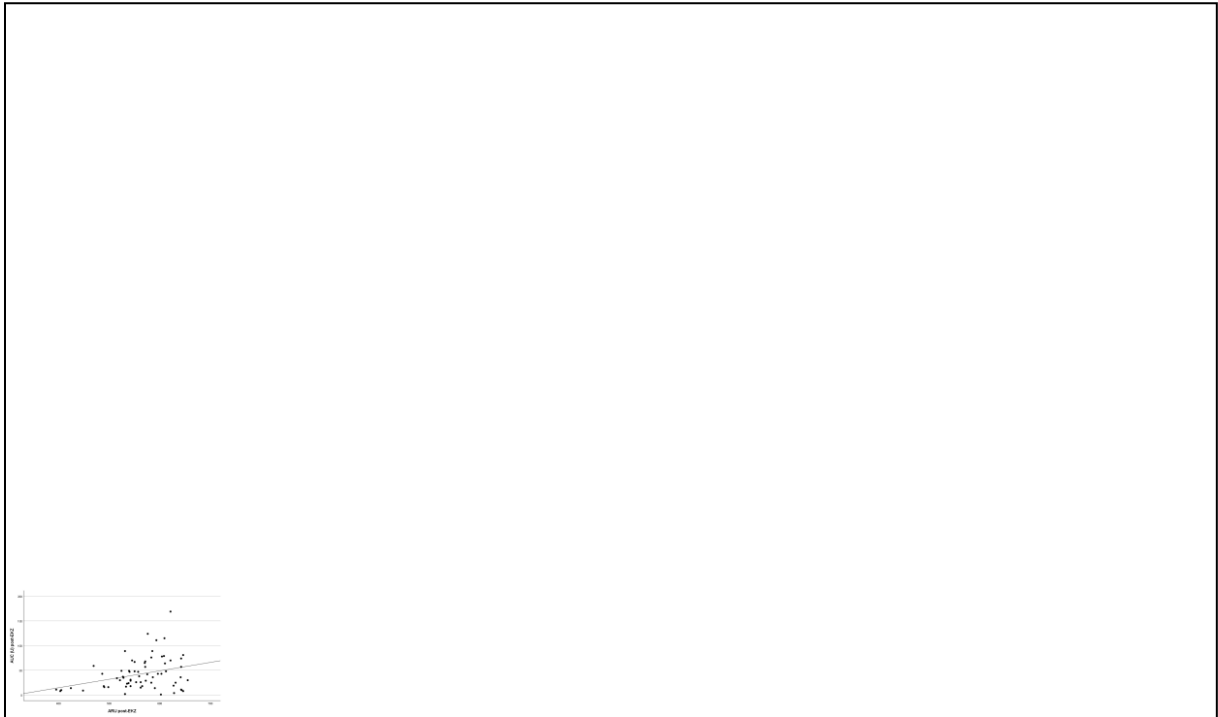


Abbildung 29: ASPI-Test post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ

4. Diskussion

Bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff an einer Herz-Lungen-Maschine unterziehen, kommt es regelhaft zu relevanten Thrombozytenfunktionsstörungen. Ursächlich hierfür ist der Kontakt des Blutes zur Fremdoberfläche der HLM. Zur Detektion dieser Thrombozytenfunktionsstörungen kommen Point-of-Care Geräte wie der Multiplate® Analyzer zum Einsatz. Dieses Gerät arbeitet mit dem Verfahren der Impedanzaggregometrie und es existieren klare Grenzwerte, die eine Thrombozytopathie definieren und anhand derer etablierte Algorithmen zur Patientenversorgung angewendet werden [32]. Ein weiteres Point-of-Care Gerät ist das VerifyNow®, welches die Lichttransmissionsaggregometrie zur Detektion von Thrombozytenfunktionsstörungen nutzt. Im Gegensatz zum Multiplate® Analyzer sind für das VerifyNow® bisher noch keine Grenzwerte und Algorithmen definiert worden. Ziel dieser Arbeit ist es, die Messergebnisse beider Geräte bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unter Einsatz einer HLM unterziehen zu erfassen und zu vergleichen.

Hierfür wurden im Zeitraum zwischen Juli 2022 und August 2023 75 kardiochirurgische Patienten in diese Studie eingeschlossen und gerätespezifische Parameter der jeweiligen Point-of-Care Geräte sowohl vor als auch nach extrakorporaler Zirkulation dokumentiert. Erfasst wurden ADP-Test, ASPI-Test und TRAP-Test mittels Multiplate® Analyzer, Aspirin-Test und PRU-Test mittels VerifyNow® sowie globale Gerinnungsparameter wie Thrombozytenzahl, PTT, TZ, Fibrinogen und INR jeweils vor und nach extrakorporaler Zirkulation.

4.1. Thrombozytenfunktionstests in der Kardiochirurgie

Ranucci et al. publizierten 2011 die Ergebnisse ihrer Studie zur Verwendung des Multiplate® Analyzer in der Kardiochirurgie. Hierbei handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, in der der mittels Multiplate® Analyzer ermittelte Grad der Thrombozytenfunktionsstörung bewertet wurde, bei dem es bei herzchirurgischen Patienten zu verstärkten Blutungen kam. Diese Studie zeigte, dass postoperative Blutungen mit einer verminderten Aggregation auf einen ADP-Stimulus einhergingen; eine AUC von 31U hatte eine Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 66 % für die Vorhersage postoperativer Blutungen [28]. In einem von Görlinger und Kollegen vorgeschlagenen Algorithmus zur Transfusion von Blutprodukten wurden erstmals Messwerte des Multiplate® Analyzer als Grundlage genommen. Entwickelt wurde der Algorithmus anhand Daten aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit 3865 Patienten. Eine Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erfolgte bei Werten <30U im ADP-Test, <20U im ASPI-Test und <50U im TRAP-Test. Diese Studie zeigte einen Rückgang der Transfusion von

Erythrozytenkonzentraten und FFP, aber auch einen signifikanten Anstieg der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten von 10 auf 13 % [11].

Der Nutzen des Multiplate® Analyzer für Transfusionsalgorithmen in der Kardiochirurgie wurde von Weber et al. 2012 erneut bestätigt [38]. In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurden 100 Patienten, die sich einer Herzoperation unterzogen, randomisiert und erhielten eine Behandlung auf der Grundlage von Standard-Labortests oder eine Behandlung auf der Grundlage von Point-of-Care Tests, einschließlich Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) und Thrombozytenfunktionstests mittels Multiplate® Analyzer. Die Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate, wenn eine Thrombozytenhemmung im Multiplate® Analyzer nachgewiesen wurde, wobei dieselben Grenzwerte wie in der Studie von Görlinger et al. verwendet wurden. Im Gegensatz zur Studie von Görlinger et al. wiesen Weber et al. jedoch keinen Anstieg der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten nach.

In einer kontrollierten Studie mit 249 Patienten von Agarwal et al. zu einem Transfusionsalgorithmus wurde ebenfalls der Multiplate® Analyzer verwendet [1]. In dieser Studie wurden Grenzwerte für die Thrombozytenreaktivität bei Stimulation durch ADP von einer AUC < 40 als mäßige Funktionsstörung und eine AUC < 30 als schwere Funktionsstörung festgelegt. Die Mehrzahl der Patienten wies einen verbleibenden ADP-Rezeptor-Antagonismus auf, was weitere Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten zur Folge hatte.

Das VerifyNow® wurde in zahlreichen kardiologischen Studien zur Betätigung der Wirksamkeit von Thrombozytenaggregationshemmern eingesetzt, jedoch noch nicht in einem veröffentlichten Transfusionsalgorithmus in der Herzchirurgie verwendet. Reed et al. konnten zeigen, dass der P2Y12-Test postoperative Blutungen vorhersagen kann; in dieser Studie hatten Patienten mit höheren PRU-Werten einen geringeren Hämoglobinabfall und weniger schwere Blutungen [29]. Präoperative PRU-Werte <207 gingen mit deutlich mehr Blutungen einher. In einer separaten Studie von Rosengart et al., bei der ebenfalls das VerifyNow® verwendet wurde, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedrigen PRU-Werten signifikant häufiger Gerinnungsprodukte erhielten und einen höheren Blutverlust über Thoraxdrainagen hatten [31].

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 1069 kardiologischen Patienten konnten Breet et al. zeigen, dass Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität trotz Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern, gemessen mit dem VerifyNow®, eher atherothrombotische Ereignisse hatten [4]. Almandoz et al. konnten in einer Studie mit neurochirurgischen Patienten zeigen, dass das VerifyNow® sowohl für hämorrhagische als auch für thromboembolische Komplikationen prädiktiv war [8]. Klinische Studien zum Einsatz des VerifyNow® in der Kardiochirurgie sind weiterhin rar.

4.2. Laborparameter prä- und post-EKZ

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es nach extrakorporaler Zirkulation zu einem signifikanten Abfall der Thrombozytenzahl kommt (Thrombozytenzahl ($103/\mu\text{l}$) prä-EKZ $248,1 \pm 88,02$ vs. post-EKZ $142,4 \pm 48,97$, $p < 0,001$). Dies ist ein bekanntes und häufig beschriebenes Phänomen. Holloway et. al begründen dies unter anderem mit dem Effekt der Hämodilution durch das Primingvolumen der HLM. Die mechanische Zerstörung, ebenso wie die Adhäsion der Thrombozyten an Fremdmaterial der HLM, die Aktivierung und die Sequestrierung tragen zu diesem Thrombozytenabfall bei [14]. Harker beschreibt bereits in seiner Arbeit von 1980 eine eingeschränkte Kollagen- und Adenosindiphosphat-induzierte Thrombozytenaggregation unter extrakorporaler Zirkulation [12]. Die Hypothermie unter extrakorporaler Zirkulation trägt ebenfalls maßgeblich zur Thrombozytopenie und -pathie bei. So konnten Boldt und Kollegen genauso wie Amer et. al zeigen, dass der Thrombozytenabfall beim hypothermen kardiopulmonalen Bypass deutlich höher war als unter Normothermie [2,3]. Des Weiteren wird die Thrombozytenaggregation beeinflusst durch eine Hypothermie bedingte Veränderung der Form der Thrombozyten, der Senkung der Blutflussrate und der erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen [36].

Diese Einschränkung der Thrombozytenfunktion konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt werden, gemessen anhand der ASPI- und ADP-AUC-Werte im Multiplate® Analyzer und der PRU- und ARU-Werte im VerifyNow®. Hier zeigte sich ein signifikanter Abfall der Werte nach extrakorporaler Zirkulation in beiden Messverfahren (prä-EKZ vs. post-EKZ: ADP (AUC) $51,9 \pm 28,31$ vs. $36,9 \pm 24,96$, $p < 0,001$; ASPI (AUC) $67,1 \pm 33,55$ vs. $42,0 \pm 32,52$, $p < 0,001$; PRU $276,8 \pm 45,31$ vs. $301,6 \pm 44,40$, $p < 0,001$; ARU $612,3 \pm 80,35$ vs. $560,5 \pm 60,54$, $p < 0,01$).

4.3. Korrelationsanalysen

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenfunktion gemessen mittels Multiplate® Analyzer sowohl für die Werte prä-EKZ als auch post-EKZ gezeigt werden. Dies deckt sich mit Erkenntnissen von Skipper et al. aus dem Jahr 2018, in dessen Arbeit ebenfalls ein Einfluss der Thrombozytenzahl auf die Werte in der Vollblutaggregometrie gezeigt werden konnte [33]. In der Studie von Skipper und Kollegen wurde Hirudin-antikoaguliertes Blut von 20 gesunden Freiwilligen, 20 Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie und 17 hämatologischen Krebspatienten entnommen und mittels Multiplate® Analyzer analysiert.

Die Thrombozytenzahl prä-EKZ korrelierte signifikant mit den PRU-Werten des P2Y12-Assays im VerifyNow® ($p = 0,013$), allerdings konnte für die ARU-Werte des Aspirin-Assays im

VerifyNow® keine signifikante Korrelation zur Thrombozytenzahl prä-EKZ gezeigt werden. In der Korrelationsanalyse zur Thrombozytenzahl post-EKZ zeigte sich eine signifikante Korrelation bezogen auf die ARU-Werte im Aspirin-Assay ($p=0,005$). Keine Korrelation bestand zwischen PRU-Werten im P2Y12-Assay und der Thrombozytenzahl post-EKZ.

Zwar kam es bei allen Patienten nach extrakorporaler Zirkulation zu einem signifikanten Abfall der Thrombozytenzahl verglichen zum Ausgangswert, allerdings korrelierte die Thrombozytenzahl post-EKZ in dieser Arbeit nicht signifikant mit der Dauer der EKZ. In einer Studie von Wang et. al konnte eine schwache inverse Korrelation zwischen der postoperativen Thrombozytenzahl und der Dauer der EKZ gezeigt werden [37]. In diese Single-Center Studie wurden 427 Patienten eingeschlossen, die sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben. Mit zunehmender EKZ-Dauer war auch der Abfall der Thrombozytenzahl in dieser Studienpopulation stärker ausgeprägt. Die Gesamtdauer der EKZ in allen drei Subgruppen der Studie von Wang et. al war allerdings deutlich länger als die EKZ-Dauer in dieser Arbeit, sodass die fehlende Korrelation in dieser Arbeit möglicherweise dadurch erklärt werden kann.

Die Korrelationsanalysen zwischen den jeweiligen Messwerten von VerifyNow® und Multiplate® Analyzer zeigten heterogene Ergebnisse. Die Korrelation zwischen ASPI-Test und Aspirin-Assay prä-EKZ verfehlte mit $p=0,06$ nur knapp das Signifikanzniveau. Eine signifikante Korrelation zwischen ASPI-Test und Aspirin-Assay konnte für die post-EKZ erhobenen Werte gezeigt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von Ko und Kollegen aus dem Jahr 2011 [17]. In dieser Studie wurden VerifyNow® und Multiplate® Analyzer hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur Vorhersage des klinischen Outcomes nach perkutaner Koronarintervention verglichen. Betrachtet wurden die Messwerte einer Studienpopulation von 222 Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen. Trotz deutlich größerer Patientenzahl konnte auch diese Studie nur eine schwache, wenn auch signifikante Korrelation zwischen beiden Testverfahren zeigen.

Keine Signifikanz und damit keine Korrelation sowohl prä- als auch post-EKZ zeigte sich in den Korrelationsanalysen zwischen ADP-Test und P2Y12-Assay.

Bereits in vorangegangenen Studien von Dias und Kollegen und auch der Arbeitsgruppe von Danielak war die Übereinstimmung zwischen VerifyNow® und Multiplate® Analyzer schlecht [7,9].

4.4. Schlussfolgerung und Limitation

Dies ist die erste Arbeit, die die Messergebnisse zwischen den beiden Point-of-Care Geräten VerifyNow® und Multiplate® Analyzer bei Patienten verglichen hat, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben.

Mittels beider Testverfahren konnte eine Einschränkung der Thrombozytenfunktion dargestellt werden, es zeigte sich ein signifikanter Abfall der Messwerte nach extrakorporaler Zirkulation sowohl im VerifyNow®, als auch im Multiplate®.

In den Korrelationsanalysen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und der Thrombozytenfunktion gemessen mittels Multiplate® Analyzer sowohl für die Werte prä-EKZ als auch post-EKZ. Die Korrelationsanalysen zwischen den jeweiligen Messwerten von VerifyNow® und Multiplate® Analyzer zeigten heterogene Ergebnisse.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen darauf schließen, dass jedes Testverfahren für sich gesehen eine Thrombozytenfunktionsstörung nach extrakorporaler Zirkulation detektiert, allerdings besteht keine eindeutige Übereinstimmung in der Korrelation beider Point-of-Care Geräte.

In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich 75 Patienten untersucht und es ist schwierig, bei einer solch geringen Kohortengröße Rückschlüsse auf die Gesamtheit aller Patienten zu ziehen, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation unterziehen. Des Weiteren handelt es sich um eine single-center Studie mit möglichen zentrumsspezifischen Einflussfaktoren wie beispielsweise Operationstechniken, beziehungsweise operativen und anästhesiologischen Standards, die sich möglicherweise zu anderen Zentren unterscheiden.

Da dies zum jetzigen Zeitpunkt die einzige Arbeit ist, die Messwerte mittels VerifyNow® an einem Patientenkollektiv nach extrakorporaler Zirkulation erhoben hat, um sie mit Messwerten des Multiplate® zu korrelieren, bestehen in der Literatur wenig Vergleichsmöglichkeiten.

Um für das VerifyNow® klare Grenzwerte festzulegen, die eine Thrombozytopathie definieren und anhand derer etablierte Algorithmen zur Patientenversorgung erstellt werden können, bedarf es weiterer multizentrischer klinischer Studien.

5. Literaturverzeichnis

1. Agarwal S, Johnson RI, Kirmani BH (2015) Pre- and Post-Bypass Platelet Function Testing with Multiple Electrode Aggregometry and TEG Platelet Mapping in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 29:1272–1276
2. Amer GF, Elawady MS, ElDerie A, Sanad M (2020) Normothermia versus Hypothermia during Cardiopulmonary Bypass in Cases of Repair of Atrioventricular Septal Defect. *Anesth Essays Res* 14:112
3. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G (1996) Normothermic Versus Hypothermic Cardiopulmonary Bypass: Do Changes in Coagulation Differ?
4. Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJT, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, Van Der Heyden JAS, Rensing BJWM, Suttorp MJ, Hackeng CM, Ten Berg JM (2010) Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation.
5. Can MM, Tanboğa IH, Türkyilmaz E, Karabay CY, Akgun T, Koca F, Tokgoz HC, Keles N, Ozkan A, Bezgin T, Ozveren O, Sonmez K, Sağlam M, Ozdemir N, Kaymaz C (2010) The risk of false results in the assessment of platelet function in the absence of antiplatelet medication: Comparison of the PFA-100, multiplate electrical impedance aggregometry and verify now assays. *Thromb Res* 125:
6. Connelly CR, Yonge JD, McCully SP, Hart KD, Hilliard TC, Lape DE, Watson JJ, Rick B, Houser B, Deloughery TG, Schreiber MA, Kiraly LN (2017) Assessment of three point-of-care platelet function assays in adult trauma patients. *Journal of Surgical Research* 212:260–269
7. Danielak D, Komosa A, Tomczak A, Graczyk-Szuster A, Lesiak M, Głowska F, Karaźniewicz-Łada M (2017) Determinants of high on-treatment platelet reactivity and agreement between VerifyNow and Multiplate assays. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 77:190–198
8. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Anderson RE, Kadkhodayan Y, Tubman DE, Delgado Almandoz E, Delgado A, Je C, Bm S, Jm A (2013) Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *J NeuroIntervent Surg*
9. Dias JD, Pottgiesser T, Hartmann J, Duerschmied D, Bode C, Achneck HE (2020) Comparison of three common whole blood platelet function tests for in vitro P2Y12 induced platelet inhibition. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 50:135–143
10. Goli RR, Contractor MM, Nathan A, Tuteja S, Kobayashi T, Giri J (2017) Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Vascular Disease Complications. *Curr Atheroscler Rep* 19:1–10
11. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J (2011) First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 115:1179–1191
12. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Li EAH, Slichter SJ (1980) Mechanism of Abnormal Bleeding in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass: Acquired

Transient Platelet Dysfunction Associated With Selective α -Granule Release. *Blood* 56:

13. Hartmann M, Boehm O, Koch A, Zacharowski K (2005) 43 *Kardiotechnik* 2/2005. 43–48
14. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA (1988) Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 59:62–67
15. Jurk K, Kehrel BE (2008) [The role of platelets in haemostasis, thrombosis, immune defense and inflammation]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 133:1130–1135
16. Kieffer N, Guichard J, Farcet J -P, Vainchenker W, Breton-Gorius J (1987) Biosynthesis of major platelet proteins in human blood platelets. *European Journal of Biochemistry* 164:189–195
17. Ko YG, Suh JW, Kim BH, Lee CJ, Kim JS, Choi D, Hong MK, Seo MK, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Jang Y (2011) Comparison of 2 point-of-care platelet function tests, VerifyNow Assay and Multiple Electrode Platelet Aggregometry, for predicting early clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *American Heart Journal* 161:383–390
18. Larsen PD, Holley AS, Sasse A, Al-Sinan A, Fairley S, Harding SA (2017) Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Res* 152:14–19
19. Larsen PD, Holley AS, Sasse A, Al-Sinan A, Fairley S, Harding SA (2017) Comparison of Multiplate and VerifyNow platelet function tests in predicting clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *Thrombosis Research* 152:14–19
20. Maas MB, Naidech AM, Kim M, Batra A, Manno EM, Sorond FA, Prabhakaran S, Liotta EM (2018) Medication History versus Point-of-Care Platelet Activity Testing in Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 27:1167–1173
21. Marini I, Bakchoul T (2019) Pathophysiology of Autoimmune Thrombocytopenia: Current Insight with a Focus on Thrombopoiesis. *Hämostaseologie* 39:227–237
22. Michelson AD (2010) Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010 9:2 9:154–169
23. Michelson AD, Bhatt DL (2017) How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy. *Blood* 130:713–721
24. Morgenstern E (2010) Thrombozytenmorphologie. *Hämostaseologie* 15–28
25. Offermanns S (2020) Pharmaka mit Wirkung auf die Hämostase. *Pharmakologie und Toxikologie* 469–499
26. Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR (2004) Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: A review. *Intensive Care Medicine* 30:1873–1881
27. Pötzsch Bernd, Madlener Katharina (2010) *Hämostaseologie*. 972

28. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D (2011) Multiple Electrode Whole-Blood Aggregometry and Bleeding in Cardiac Surgery Patients Receiving Thienopyridines. *The Annals of Thoracic Surgery* 91:123–129
29. Reed GW, Kumar A, Guo J, Aranki S, Shekar P, Agnihotri A, Maree AO, McLean DS, Rosenfield K, Cannon CP (2015) Point-of-care platelet function testing predicts bleeding in patients exposed to clopidogrel undergoing coronary artery bypass grafting: Verify pre-op TIMI 45 - A pilot study. *Clinical Cardiology* 38:92–98
30. Rinder CS, Bohnert J, Rinder HM, Mitchell J, Ault K, Hillman R (1991) Platelet Activation and Aggregation during Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesiology* 75:388–393
31. Rosengart TK, Romeiser JL, White LJ, Fratello A, Fallon E, Senzel L, Shroyer AL (2013) Platelet activity measured by a rapid turnaround assay identifies coronary artery bypass grafting patients at increased risk for bleeding and transfusion complications after clopidogrel administration. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 146:1259-1266.e1
32. Schmitt FCF, Schöch H, Brün K, Kreuer S, Schneider S, Hofer S, Weber CF (2024) Update on point-of-care-based coagulation treatment: Systems, reagents, device-specific treatment algorithms. *Anaesthesiologie* 73:110–123
33. Skipper MT, Rubak P, Stentoft J, Hvas AM, Larsen OH (2018) Evaluation of platelet function in thrombocytopenia. *Platelets* 29:270–276
34. Spiess BD (2010) Platelet transfusions: the science behind safety, risks and appropriate applications. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 24:65–83
35. Tsoumani ME, Tselepis AD (2017) Antiplatelet Agents and Anticoagulants: From Pharmacology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des* 23:1279–1293
36. Van Poucke S, Stevens K, Emanuel Marcus A, Lancé M (2014) Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis.
37. Wang N, Zhao T, Li J, Zeng S, Wan J, Li X, Wang F (2023) Effects of extracorporeal circulation with different time on platelet count after cardiac surgery: a retrospective study based on medical records. *Scientific Reports* 13:
38. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K (2012) Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 117:531–547
39. Weber CF, Zacharowski K, Brün K, Volk T, Martin EO, Hofer S, Kreuer S (2013) Basisalgorithmus für “point-of-Care” basierte Hämotherapie: Perioperative Versorgung koagulopathischer Patienten. *Anaesthesist* 62:464–472
40. Weerasinghe A, Taylor KM (1998) The Platelet in Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 66:2145–52
41. <https://diagnostics.roche.com/ch/de/products/instruments/multiplate-5-analyzer-ins-3691.html>.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Thrombopoese
Abbildung 2:	Mechanismus der Thrombozytenaktivierung und -hemmung, Angriffspunkte medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung
Abbildung 3:	Funktionsweise des Multiplate® Analyzer
Abbildung 4:	Multiplate® Analyzer
Abbildung 5:	Thrombozytenzahl prä- und post-EKZ
Abbildung 6:	PTT prä- und post-EKZ
Abbildung 7:	Thrombinzeit prä- und post-EKZ
Abbildung 8:	Fibrinogen prä- und post-EKZ
Abbildung 9:	INR prä- und post-EKZ
Abbildung 10:	ADP-Test prä- und post-EKZ
Abbildung 11:	ASPI-Test prä- und post-EKZ
Abbildung 12:	TRAP-Test prä- und post-EKZ
Abbildung 13:	P2Y12-Assay prä- und post-EKZ
Abbildung 14:	Aspirin-Assay prä- und post-EKZ
Abbildung 15:	Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ADP-Test prä-EKZ
Abbildung 16:	Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. ASPI-Test prä-EKZ
Abbildung 17:	Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. TRAP-Test prä-EKZ
Abbildung 18:	Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ
Abbildung 19:	Thrombozytenzahl prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ
Abbildung 20:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ADP-Test post-EKZ
Abbildung 21:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. ASPI-Test post-EKZ
Abbildung 22:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. TRAP-Test post-EKZ
Abbildung 23:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ
Abbildung 24:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ
Abbildung 25:	Thrombozytenzahl post-EKZ vs. Dauer der EKZ
Abbildung 26:	ADP-Test prä-EKZ vs. P2Y12-Assay prä-EKZ
Abbildung 27:	ASPI-Test prä-EKZ vs. Aspirin-Assay prä-EKZ
Abbildung 28:	ADP-Test post-EKZ vs. P2Y12-Assay post-EKZ
Abbildung 29:	ASPI-Test post-EKZ vs. Aspirin-Assay post-EKZ

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verwendete Geräte
Tabelle 2:	Verwendete Reagenzien
Tabelle 3:	Verwendete Verbrauchsmaterialien
Tabelle 4:	Patientencharakteristika
Tabelle 5:	Laborparameter prä- und post-EKZ

8. Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ARU	Aspirin-Reaktionseinheiten
AU	Aggregation Units
AUC	Area under the curve
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
COX-1	Cyclooxygenase-1
DOAK	direkte orale Antikoagulation
EKZ	extrakorporale Zirkulation
Fb	Fibrinogen
FFP	Fresh Frozen Plasma
GP	Glykoprotein
GTP	Guanosintriphosphat
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range

NO	Stickstoffmonoxid
PAU	platelet aggregation unit
PGE1	Prostaglandin E1
PGI ₂	Prostacyclin
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PRU	P2Y ₁₂ -Reaktionseinheiten
PTT	partielle Thromboplastinzeit
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
S	Sekunden
U	Unit
TPO	Thrombopoetin
TRAP	Thrombin Receptor Activating Peptide
TZ	Thrombinzeit
vWF	Von-Willebrand-Faktor

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei denjenigen bedanken, die mich unterstützt haben und ohne deren Hilfe die Fertigstellung dieser Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Schneider für die Überlassung des Themas und seine tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Promotionsarbeit.

Dem Team der Prämedikationsambulanz der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie für die Aufklärung der Patienten im Rahmen der Studie.

Frau Jung-Mielchen für die Unterstützung bei den Probenmessungen.

Frau Dipl.-Stat. Wagenpfeil für die Überprüfung der statistischen Auswertung.

Meiner Partnerin Nina Soldinger für ihre unermüdliche Geduld und das Verständnis während der Erstellung der Promotionsarbeit.

Auch bei meinen Eltern möchte ich mich an dieser Stelle bedanken, die mir durch ihren Rückhalt und ihre Unterstützung überhaupt erst das Studium der Medizin ermöglicht haben.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.