



(10) **DE 10 2009 040 879 B4** 2012.12.06

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2009 040 879.7**
(22) Anmeldetag: **09.09.2009**
(43) Offenlegungstag: **18.08.2011**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **06.12.2012**

(51) Int Cl.: **G01N 33/49** (2006.01)
G01N 11/16 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01)

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**Andreas Hettich GmbH & Co. KG, 78532,
Tuttlingen, DE**

(74) Vertreter:
**Puschmann Borchert Bardehle Patentanwälte
Partnerschaft, 82041, Oberhaching, DE**

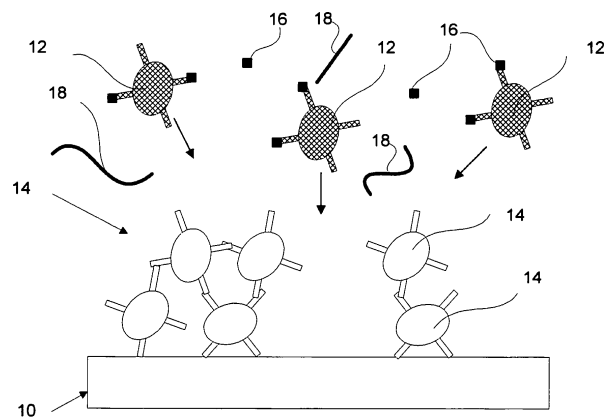
(72) Erfinder:
**Gehring, Frank K., Dr.rer.nat., 72364, Obernheim,
DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

US	2008 / 0 114 549	A1
EP	0 215 669	A2
EP	0 737 853	A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Bestimmung der Gerinnungszeit**

(57) Hauptanspruch: Verfahren zur Bestimmung der Gerinnungszeit eines Blutbestandteile enthaltenden Probenfluids mittels eines Resonators, dessen Schwingungsparameter gemessen werden, mithilfe derer die Viskositätsänderung des Probenfluids bestimmt wird, wobei der Resonator eine wenigstens teilweise adhäsive Oberfläche (10) aufweist, die mit dem Probenfluid (12) in Kontakt steht, wobei eine Vorinkubation der Oberfläche (10) mit einem Blutbestandteile enthaltendem Vorinkubationsfluid (14), das eine bekannte Interaktionsweise mit dem Gerinnungssystem aufweist, durchgeführt wird, wobei sich dadurch Ankerstellen an den adhäsiven Bereichen der Oberfläche ausbilden, dadurch gekennzeichnet, dass der Resonator nach der Vorinkubation gespült wird, dass dem Probenfluid (12) ein Aktivator (16) zugegeben wird und dass ferner die Gerinnungszeit als Zeitspanne von der Aktivierung des Probenfluids bis zu einem lokalen Extremwert oder dem Wendepunkt des Verlaufs der Schwingungsparameter über die Zeit gemessen wird, wobei die gemessene Zeitspanne der Thromboplastinzeit (Quickzeit) oder der aPTT oder der Activated Clotting Time (ACT) entspricht.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

[0002] In der Notfallmedizin oder auch zur Überwachung von Patienten mit Gerinnungsstörungen ist der Gerinnungszustand bzw. die Gerinnungsfähigkeit des Blutes eines Patienten von großer Bedeutung. Gerinnungsstörungen haben meist gravierende Folgen für den Betroffenen. Die Folgen können sowohl bei zu hoher Gerinnungsneigung als auch bei zu geringer Gerinnungsneigung erheblich sein. Im Allgemeinen werden zur Beurteilung der Gerinnungsneigung Verfahren verwendet, die eine Bestimmung der sogenannten Quickzeit ermöglichen. Diese haben sich in der Historie unterschiedlich weiter entwickelt.

[0003] Eine besonders attraktive Methode bezüglich des technischen Potentials, ist die Gerinnungszeit mittels eines Schwingquarzes zu messen. Bei dieser Methode wird Blut oder Plasma auf die Schwingquarzoberfläche aufgebracht und das Frequenz- bzw. Dämpfungsverhalten über die Zeit gemessen. Sobald die Frequenz um einen gewissen Anteil abgefallen ist, schließt man auf die bis dahin gemessene Gerinnungszeit.

[0004] Aus dem Stand der Technik ist grundsätzlich bekannt, Blutbestandteile mittels eines Schwingquarzes zu messen. Die bislang verwendeten Verfahren haben allerdings häufig den Nachteil, dass die Gerinnungszeit, also die Zeit von der Aktivierung des Blutes bzw. Plasmas bis zur Messung einer signifikanten Viskositätsänderung nicht genau bestimmt werden kann. Dadurch sind diese Verfahren relativ ungenau, da nie ein markanter Wert einer Kurve ermittelt wird, sondern lediglich eine Messung vorgenommen wird aufgrund dieser erst durch anschließende Datenverarbeitung die Bestimmung der Gerinnungszeit möglich ist.

[0005] Es ist ferner bekannt, eine Vorinkubation eines Schwingquarzes mit zittrathaltigen Plasma durchzuführen, um die unspezifischen Bindungsstellen abzusättigen. Dies hat zur Folge, dass die Anlagerung von Fibrin gemessen werden kann.

[0006] Die Schrift „The effect of substrate molecular mobility on surface induced immune complement activation and blond plasma coagulation“ Biomaterials, Vol. 25 (2004) S. 4581–4590, untersucht den Einfluss von molekularer Beweglichkeit von Polymerketten auf die Gerinnungsmessung. Sie offenbart, dass eine Gerinnungszeit durch Messung der Frequenzänderung eines Schwingquarzes durchgeführt werden kann, indem zuerst Citratplasma zwei Minuten auf der Sensoroberfläche vorinkubiert wird und anschließend aktiviertes Plasma hinzugegeben wird.

Mit diesem Verfahren wird eine Fibrinablagerungsrate über einen Zeitraum von 20 min bis 120 min gemessen, wobei verschiedene Oberflächen mit diesem Verfahren untersucht werden.

[0007] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, mit dem es möglich ist, den Zeitpunkt der Blutgerinnung schnell und exakt mittels eines Resonators in verbesserter Weise zu bestimmen.

[0008] In bekannter Weise wird der Schwingquarz mit einem Vorinkubationsfluid in Kontakt gebracht, bevor auf diesen ein Probenfluid appliziert wird. Dadurch bilden sich Ankerstellen aus, an welchen eine Gerinnung stattfinden soll. Durch die Vorinkubation lagern sich bereits Blutbestandteile an der adhäsiven Oberfläche des Resonators an. Auf diese Weise wird bereits eine Schicht aus Blutbestandteilen gebildet. Diese Schicht erleichtert im späteren Verfahren die Anlagerung weiterer Blutbestandteile, insbesondere die Ausbildung eines Fibrinnetzes, wodurch sich die Viskosität ändert. Somit wird gewährleistet, dass die Gerinnung gezielt in der Nähe der Schwingquarzoberfläche stattfindet und die von der Gerinnung verursachte Viskositätsänderung des Probenfluids zeitnah gemessen werden kann.

[0009] Erfindungsgemäß wird die Sensoroberfläche nach der Vorinkubation gespült. Durch Spülen des Resonators wird gewährleistet, dass überschüssige bzw. ungebundene Blutbestandteile, die sich an dem Resonator angelagert haben, entfernt werden.

[0010] Dadurch dass das Vorinkubationsfluid von der Resonatoroberfläche gespült wird, kann bei der anschließend aufgebrachten Probe ein exaktes Mischverhältnis zwischen Blutprobe und Aktivierungsreagenz eingehalten werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine Abweichung des Mischverhältnisses die Gerinnungszeit entscheidend beeinflusst. Gerade in Verbindung mit zu messenden Gerinnungszeiten PT, aPTT und ACT, bei denen eine sekundengenaue Bestimmung notwendig ist, sorgt die Vorinkubation zusammen mit dem anschließenden Spülschritt für eine zuverlässige und genaue Messung der Gerinnungszeit mit einem Resonator. Die Gerinnungszeit wird bestimmt, indem die Zeitspanne von der Aktivierung des Probenfluids bis zu einem lokalen Frequenzmaximum in der Resonanzfrequenzkurve gemessen wird.

[0011] Anstatt eines lokalen Maximums bei der Resonanzfrequenz, bzw. Minimum bei der Dämpfung, kann auch der Wendepunkt bestimmt werden. Ob der Wendepunkt oder ein Extrempunkt bestimmt wird, ist abhängig von der Oberflächenbeschichtung des Resonators.

[0012] Dieses Verfahren ermöglicht eine schnelle, genaue und vielseitige Bestimmung von plasmatischen Gerinnungsparametern mit nur einer Vorrichtung, die darüber hinaus ein hohes Potential zur Miniaturisierung und Automatisierung bietet.

[0013] Das Probenfluid wird vor der Applikation mit einem Aktivator versetzt, der die Gerinnung auslöst. Das aktivierte Probenfluid wird dann auf den vorinkubierten Schwingquarz aufgebracht, woraufhin die Schwingungsparameter des Resonators gemessen werden. Die Gerinnung findet dann nahe der Schwingquarzoberfläche statt, da sich die aktivierten Blutbestandteile an die durch die Vorinkubation entstandene Schicht anlagern.

[0014] Auf diese Weise ist eine Bestimmung der entsprechenden Gerinnungszeit binnen weniger Sekunden möglich. Ohne Vorinkubation des Resonators bestünde immer eine Unsicherheit in der Bestimmung der Gerinnungszeit, da der Ort der Gerinnung nicht beeinflusst werden kann. Die Unsicherheit rührt daher, dass sich die Viskosität zwar um den Gerinnungsstartpunkt verändert, aber aufgrund des Abstands zum Resonator von diesem noch nicht detektiert wird bzw. durch die möglichen Grenzschichten nicht detektierbar ist.

[0015] Der Resonator wird nach der Vorinkubation vorzugsweise mit einer Pufferlösung gespült. Durch Spülen des Resonators wird gewährleistet, dass überschüssige bzw. ungebundene Blutbestandteile, die sich an dem Resonator angelagert haben, entfernt werden. Ferner kann die Oberfläche der Resonatoren nach diesem Schritt außerhalb der Messkammer trocken geblasen werden, was wiederum eine Lagerung der Resonatoren ermöglicht. Die Resonatoren können auf diese Weise zuerst vorinkubiert, und getrocknet werden und erst bei Bedarf in ein entsprechendes Messgerät eingesetzt werden.

[0016] Zudem stellen überschüssige, nicht gebundene Blutbestandteile in der Messkammer oder an der Resonatoroberfläche einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor dar. Indem überzählige Blutbestandteile abgewaschen werden, wird diese Störgröße eliminiert.

[0017] In vorteilhafter Weise entspricht das Vorinkubationsfluid, mit dem der Resonator vorinkubiert wird, dem Probenfluid. Dies vermeidet eine Einschleusung von Gerinnungsfaktoren durch die Vorinkubation, die das Probenfluid möglicherweise nicht beinhaltet.

[0018] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird als Schwingungsparameter die Resonanzfrequenz über die Zeit gemessen. Die Messung der Resonanzfrequenz eignet sich besonders gut zur Bestimmung einer Viskositätsänderung, da sich diese schon bei geringer Anlagerung merklich verändert. Die Gerin-

nungszeit wird bestimmt, indem die Zeitspanne von der Aktivierung des Probenfluids bis zu einem lokalen Frequenzmaximum in der Resonanzfrequenzkurve gemessen wird. Alternativ dazu kann auch die Dämpfung als Schwingungsparameter gemessen werden. Die Charakteristik des Dämpfungsverlaufs ist dabei invers zu dem der Resonanzfrequenz.

[0019] Aufgrund dieses Zeitwertes, also der Zeitspanne von der Aktivierung der Probe bis zur Gerinnung, kann abhängig vom zugegebenen Aktivator auf entsprechende Gerinnungsanomalien geschlossen werden.

[0020] Wird die Probe beispielsweise mittels Calciumthromboplastinlösung aktiviert, entspricht die gemessene Zeitspanne bis zur Gerinnung der Thromboplastinzeit, die auch in der Literatur als Quickzeit bezeichnet wird. Die Ermittlung der Quickzeit ist beispielsweise für Marcumar-Patienten von großer Bedeutung. Ist die Quickzeit zu lange, besteht für diese die Gefahr innerer Blutungen.

[0021] Wird das Probenfluid andererseits mittels Kontaktphase und Phospholipiden aktiviert, entspricht die zugeordnete Zeitspanne der aPTT, welches eine weitere wichtige Größe in der heutzutage durchgeführten Gerinnungsdiagnostik darstellt.

[0022] Ferner kann die Activated Clotting Time (ACT) gemessen werden. Die ACT wird bestimmt, indem das Probenfluid mit Kaolin oder Kieselerde (Silica) aktiviert wird. Mittels der ACT in Kombination mit der Kenntnis der Thrombozytenzahl, kann eine Aussage über die Funktion des endogenen Gerinnungssystems und das Vorliegen einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) getroffen werden.

[0023] Zusätzlich zur Bestimmung der Gerinnungszeit, kann die Kinetik der Frequenz und/oder der Dämpfungskurve vor allem aus der Funktion der Frequenz in Abhängigkeit der Dämpfung bestimmt werden. Dadurch kann zusätzlich eine Aussage über die Cloteigenschaften getroffen werden. Dadurch wird eine genauere Analyse der Gerinnung ermöglicht.

[0024] Als Probenfluid wird vorzugsweise Vollblut oder Plasma verwendet. Vollblut eignet sich vorrangig bei einer Analyse der Gerinnungszeit eines Notfallpatienten, Plasma für den Einsatz in der Forschung.

[0025] In besonders vorteilhafter Weise lässt sich eine Hyperfibrinolyse belegen. Dafür werden die Schwingungsparameter länger gemessen, als für die Gerinnungszeitbestimmung notwendig ist. Für die Messung der Gerinnungszeit ergibt sich ein Frequenzabfall respektive ein Dämpfungsanstieg. Bei einer Hyperfibrinolyse bzw. Fibrinolyse entwickelt sich dieser Wert wieder zurück.

[0026] Untersuchungen haben ergeben, dass es besonders vorteilhaft ist, den Resonator mindestens 15 Sekunden vorzuinkubieren.

[0027] In Ausgestaltung des Verfahrens wird die Hyperfibrinolyse bestimmt, indem wenigstens ein Schwingungsparameter über den Zeitpunkt der Gerinnung hinaus gemessen wird, wobei auf eine Hyperfibrinolyse geschlossen wird, sofern nach dem Gerinnungszeitpunkt eine entgegengesetzte Charakteristik des Schwingungsparameterverlaufs zur Gerinnung detektiert wird.

[0028] Dies bedeutet, wenn als Schwingungsparameter die Frequenz beobachtet wurde, konnte ein Abfallen der Frequenz während der Gerinnung beobachtet werden. Steigt die Frequenz nach der Gerinnung wieder an, wird auf eine Hyperfibrinolyse geschlossen werden. Analog wird bei einem Abfallen der Dämpfungskurve nach der Gerinnung eine Hyperfibrinolyse diagnostiziert. Dieses Verfahren kann im Anschluss an das erfindungsgemäße Verfahren durchgeführt werden, wodurch sich enorme Kosten und Zeiteinsparungen ergeben.

[0029] Es ist, wie bereits ausgeführt, grundsätzlich bekannt, die Gerinnungszeit mittels eines Schwingquarzes der eine der Blutprobe zugewandten Oberfläche aufweist, zu bestimmen. Nach dem Stand der Technik besteht jedoch das Problem, dass bei einer völlig protein- beziehungsweise zellresistenten Oberfläche die Gerinnung nicht unmittelbar auf der Schwingquarzoberfläche stattfindet. In diesem Fall kann die durch die Gerinnung hervorgerufene Viskositätsänderung nicht oder zumindest nicht valide gemessen werden. Im Fall einer adhäsiven Oberfläche ist die angelagerte Schicht so dick, dass der Resonator derart beeinflusst wird, dass keine Messung mehr möglich ist.

[0030] Das Verfahren wird deshalb insbesondere mit einem Resonator durchgeführt, dessen Oberfläche sowohl adhäsive als auch nicht-adhäsive Bereiche gegenüber den Blutbestandteilen aufweist.

[0031] Diese Kombination aus adhäsiver und nicht-adhäsiver Oberfläche hat den Vorteil, dass sich Blutbestandteile an den adhäsiven Bereichen anlagern und durch die Ausbildung von Aggregaten und Fibrinnetzen die nicht-adhäsiven Bereiche überspannen.

[0032] Dadurch erreicht man, entgegen dem Stand der Technik zuverlässig, dass die Gerinnung unmittelbar an der Schwingquarzoberfläche stattfindet und die durch die Gerinnung hervorgerufene Viskositätsänderung zu einem aussagekräftigen Sensorsignal führt. Dadurch ist eine zuverlässige und genaue Messung von Parametern der plasmatischen Blutgerinnung gewährleistet.

[0033] In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform der verwendeten Vorrichtung sind die nicht-adhäsiven Bereiche protein- und/oder zellresistent ausgebildet. Dies hat den Vorteil, dass sich Blutbestandteile nicht an dieser Oberfläche anlagern. Adhärenzen zu viele Blutbestandteile, kann keine Viskositätsänderung mehr gemessen werden, da die Viskosität mit der Adhäsion überlagert ist.

[0034] Ferner können die adhäsiven und nicht-adhäsiven Bereiche mosaikförmig auf der Schwingquarzoberfläche angeordnet sein. Bei einer solchen Oberflächengestaltung können besonders genaue Messungen durchgeführt werden.

[0035] Insbesondere sind die adhäsiven Bereiche aus Gold und die nicht-adhäsiven Bereiche aus Polyethylen (PE) ausgebildet. Eine Ausbildung der Oberfläche aus diesen Materialien hat den Vorteil, dass sowohl Gold als auch Polyethylen (PE) in der Mikrosystemtechnik weitverbreitete Werkstoffe sind und daher gut bekannt und leicht zu verarbeiten sind. Ein weiterer Vorteil in der Verwendung einer Goldschicht besteht darin, dass diese gleichzeitig als Elektrode des Schwingquarzes dienen kann.

[0036] Insbesondere ist die Oberfläche des verwendeten Schwingquarzes so aufgeteilt, dass die nicht adhäsiven Bereiche einen Anteil von mindestens 20 Prozent und maximal 90 Prozent der Gesamtfläche des Sensors einnehmen. In diesem Bereich werden die besten Ergebnisse erzielt.

[0037] Einen weiteren vorteilhaften Effekt kann man erzielen, indem ein Aktivator, wie beispielsweise Thrombin, bereits in die Oberfläche des Schwingquarzes integriert ist. Man erzielt dadurch den Vorteil, dass der Zeitpunkt von der Aktivierung der Probe bis zur Applikation auf den Schwingquarz besonders kurz, sogar zeitgleich erfolgt. Ferner erreicht man, dass die gesamte Vorrichtung einfacher gestaltet werden kann, da nicht versucht werden muss, aktiviertes Blut möglichst schnell durch Kanalsysteme oder ähnliches dem Resonator zuzuführen. Die Blutbestandteile adhären an der aktivierten Schicht und werden damit aktiviert, wodurch die plasmatische Gerinnung ausgelöst wird. Dadurch kann beispielsweise die Gerinnungszeit vom Zeitpunkt der Blutapplikation bis zur Gerinnung bestimmt werden.

[0038] Weitere Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten des Verfahrens ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung in Verbindung mit der Zeichnung.

[0039] [Fig. 1](#) zeigt eine Darstellung der Anlagerung der Blutbestandteile des Probenfluids an die des Vorinkubationsfluids;

[0040] **Fig. 2** zeigt eine Aufzeichnung einer Resonanzfrequenz zur Bestimmung der Quickzeit (PTT), und

[0041] **Fig. 3** zeigt eine Schwingquarzoberfläche aus PE und Gold.

[0042] **Fig. 1** zeigt eine vorinkubierte Oberfläche **10** eines Resonators, an dessen adhäsiver Oberfläche sich durch die Vorinkubation Blutbestandteile **14** des Inkubationsfluids angelagert haben. Ferner sind die Blutbestandteile **12** des aktivierten Probenfluids dargestellt. Der Aktivator **16** löst die Gerinnung aus.

[0043] Durch die bereits bestehenden Ankerstellen, die durch die Blutbestandteile **14** des Vorinkubationsfluids zu Stande gekommen sind, ist das aktivierte Probenfluid bestrebt, an diesen Stellen, die sich unmittelbar an der Schwingquarzoberfläche befinden, den plasmatischen Gerinnungsprozess z. B. durch Ankopplung von Fibrin auszulösen. Eine aktivierte plasmatische Gerinnung führt unter anderem durch die Ausbildung eines Fibrinnetzes zu einer Viskositätsänderung des Probenfluids direkt an der Schwingquarzoberfläche bzw. innerhalb der sensorisch wichtigen Eindringtiefe der akustischen Welle und kann somit sehr gut vom Resonator erfasst werden. Damit ist eine sehr schnelle und genaue Bestimmung des Gerinnungszeitpunktes möglich.

[0044] **Fig. 2** zeigt die Frequenzkurve über die Zeit. Die Kurve startet zum Zeitpunkt der Applikation des Probenfluids. Die Gerinnung des Probenfluids hat stattgefunden, sobald ein lokales Maximum der Kurve erreicht ist. Diese Zeitspanne entspricht abhängig vom Aktivator einer spezifischen Gerinnungszeit, in diesem Fall, bei einer Plasmathrombinlösung, der Quickzeit.

[0045] Im weiteren Verlauf der Kurve sieht man ein starkes Absinken der Frequenz. Diese gibt Rückschluss darauf, dass die Viskosität durch die Bildung von Fibrin weiter zunimmt. Gegen Ende der Kurve nimmt die Frequenz wieder zu, was darauf hindeutet, dass eine Hyperfibrinolyse bzw. Fibrinolyse stattfindet, und somit das während der Gerinnung gebildete Fibrin wieder aufgelöst wird.

[0046] **Fig. 3** zeigt die Oberfläche eines Schwingquarzes **20**, die eine PE-Schicht **22** und eine Goldschicht **24** aufweist. Die PE-Schicht **22** ist in bekannter Weise zellresistent. Sie verhindert daher eine Anlagerung von Proteinen und anderen Zellbestandteilen und Blutbestandteilen **26**. Die Goldschicht hingegen ist adhäsiv und erlaubt daher eine Anlagerung von Blutbestandteilen **26** in diesem Bereich. Die Blutbestandteile **26** überspannen die nicht adhäsiven PE-Bereiche **22**. Durch die geringen Anlagerungsmöglichkeiten wird eine Schichtdicke aus Blutbestandteilen gewährleistet, die eine Gerinnung direkt an der

Oberfläche des Schwingquarzes erzielt. Durch diese Anordnung, wird eine dünne Schicht aus Blutbestandteilen erreicht, die zum einen dafür verantwortlich ist, dass die Gerinnung nahe der Quarzoberfläche stattfindet, andererseits, die an der Oberfläche angelagerte Schicht nicht zu dick ist, um das Schwingungsverhalten des Sensors zu beeinflussen.

[0047] Mit Hilfe des vorgestellten Verfahrens können verschiedene Gerinnungszeiten gemessen werden. Durch die Verwendung eines Schwingquarzes wird ein hohes Maß an Automationsfähigkeit und Miniaturisierungspotential bereitgestellt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Gerinnungszeit eines Blutbestandteile enthaltenden Probenfluids mittels eines Resonators, dessen Schwingungsparameter gemessen werden, mithilfe derer die Viskositätsänderung des Probenfluids bestimmt wird, wobei der Resonator eine wenigstens teilweise adhäsive Oberfläche (**10**) aufweist, die mit dem Probenfluid (**12**) in Kontakt steht, wobei eine Vorinkubation der Oberfläche (**10**) mit einem Blutbestandteile enthaltendem Vorinkubationsfluid (**14**), das eine bekannte Interaktionsweise mit dem Gerinnungssystem aufweist, durchgeführt wird, wobei sich dadurch Ankerstellen an den adhäsiven Bereichen der Oberfläche ausbilden, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Resonator nach der Vorinkubation gespült wird, dass dem Probenfluid (**12**) ein Aktivator (**16**) zugegeben wird und dass ferner die Gerinnungszeit als Zeitspanne von der Aktivierung des Probenfluids bis zu einem lokalen Extremwert oder dem Wendepunkt des Verlaufs der Schwingungsparameter über die Zeit gemessen wird, wobei die gemessene Zeitspanne der Thromboplastinzeit (Quickzeit) oder der aPTT oder der Activated Clotting Time (ACT) entspricht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Vorinkubationsfluid synthetisch hergestellt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Vorinkubationsfluid (**14**) dem Probenfluid (**12**) entspricht.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der gemessene Schwingungsparameter der Resonanzfrequenz des Resonators entspricht.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Messung der Thromboplastinzeit (Quickzeit) der Aktivator (**16**) eine Calcium-Thromboplastinlösung ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Messung der aPTT

der Aktivator eine Kontaktphase und Phospholipide umfasst.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Messung der Activated Clotting Time (ACT) der Aktivator (**16**) Kaolin oder Kieselerde ist.

8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Probenfluid (**12**) Vollblut, Plasma oder Fibrinogen umfasst.

9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Vorinkubation der Schwingquarz mit einer Pufferlösung gespült wird.

10. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorinkubationszeit mindestens 15 Sekunden beträgt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Hyperfibrinolyse bestimmt wird, indem der Schwingungsparameter über den Zeitpunkt der Gerinnung hinaus gemessen wird, sofern nach dem Gerinnungszeitpunkt ein invertierter Verlauf des Schwingungsparameters detektiert wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei ein Resonator verwendet wird, dessen Oberfläche adhäsive Bereiche (**24**) und nicht-adhäsive Bereiche (**22**) gegenüber Blutbestandteilen aufweist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei ein Resonator verwendet wird, bei welchem die nicht-adhäsiven Bereiche (**22**) und die adhäsiven Bereiche (**24**) mosaikförmig auf der Oberfläche angeordnet sind.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, wobei ein Resonator verwendet wird, dessen adhäsive Bereiche aus Gold (**24**), die nicht-adhäsiven Bereiche aus Polyethylen (PE) (**22**) ausgebildet sind.

15. Verfahren nach Anspruch 12 bis 14, wobei ein Resonator verwendet wird, bei dem die nicht-adhäsiven Bereiche (**22**) einen Anteil von mindestens 20% und maximal 90% der Gesamtoberfläche einnehmen.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

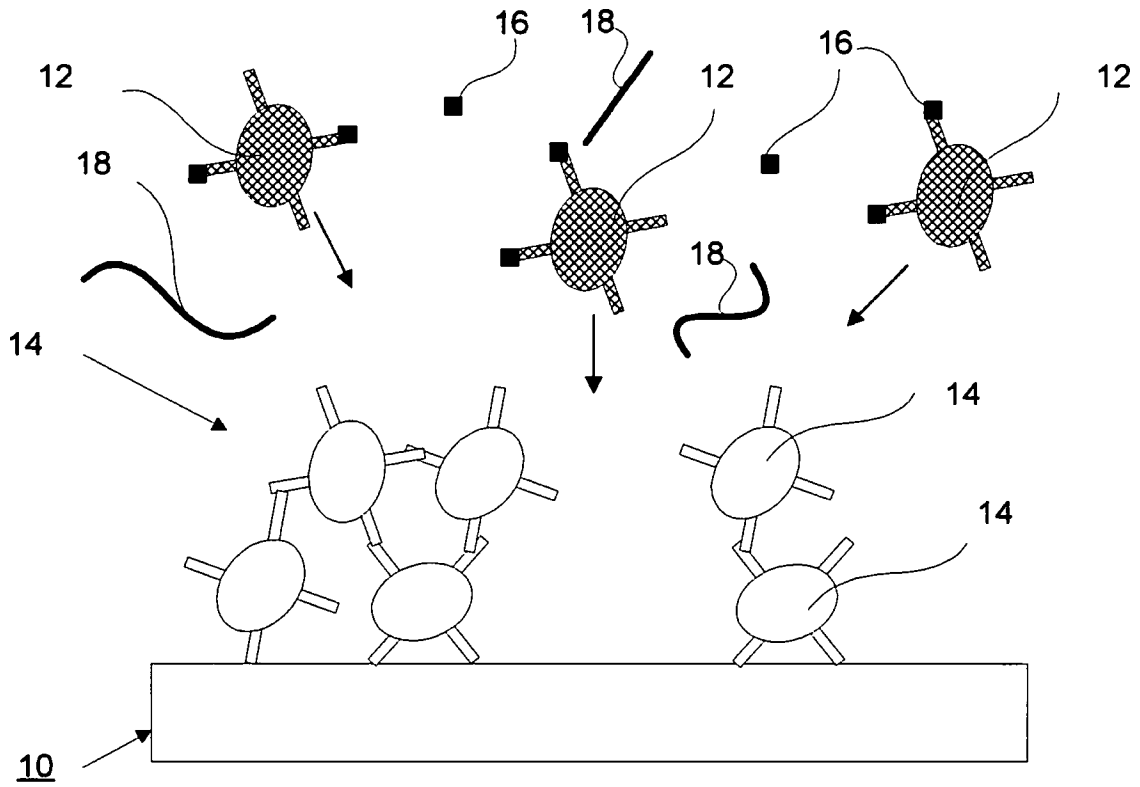


Fig. 1

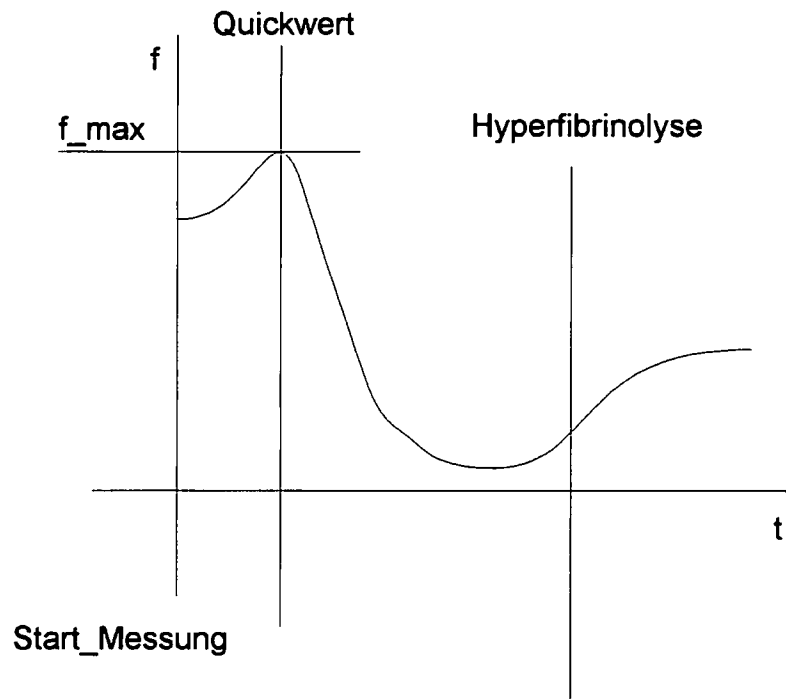


Fig.2

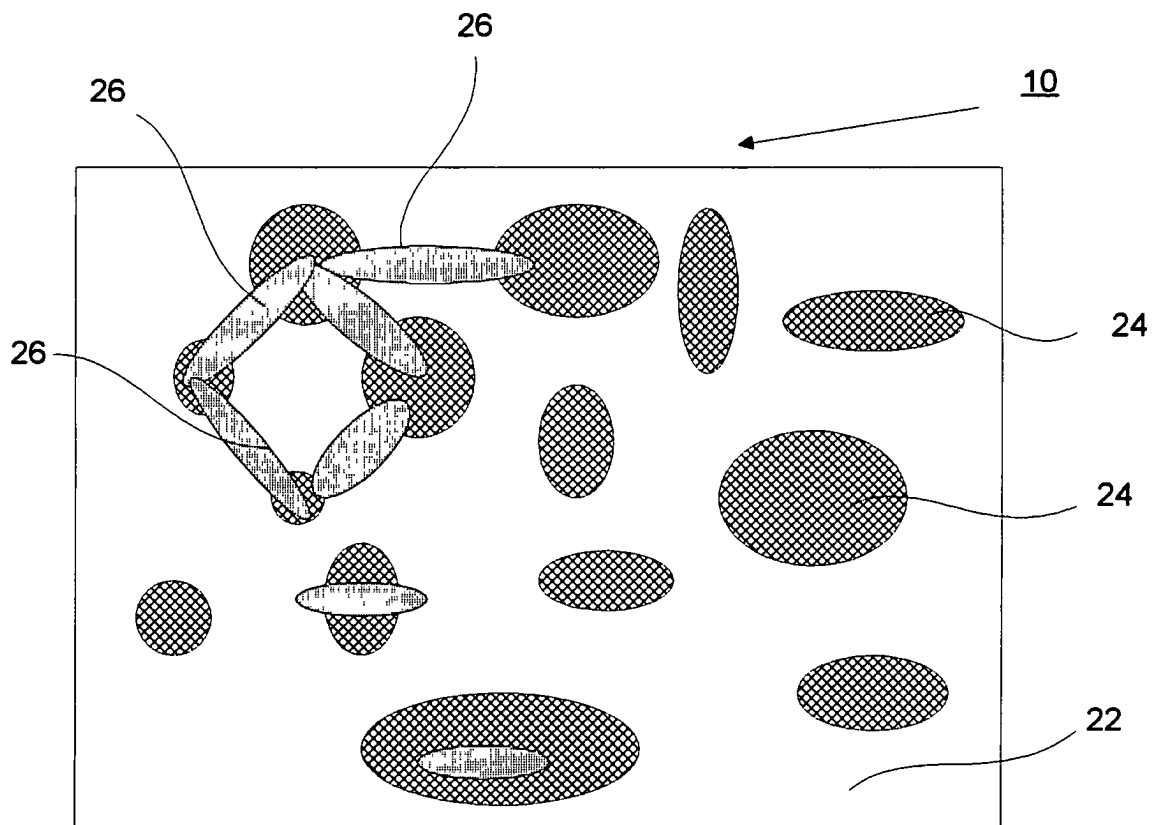


Fig. 3