

**Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München**

Klinikum rechts der Isar

(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. A.-E. Trappe)

**Die Korrelation von gerinnungs- und entzündungsspezifischen
Laborparametern mit dem klinischen Verlauf bei intrakraniellen Blutungen**

Michael Friedrich

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. A.-E. Trappe
2. apl.-Prof. Dr. W. Theiss

Die Dissertation wurde am 12.01.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite > 1
2.	Problemstellung	> 8
3.	Material und Methoden	> 10
3.1.	Methodik	> 10
3.1.1.	Patientenrekrutierung, Ausschlusskriterien	> 10
3.1.2.	Anamnese- u. Datenerhebung	> 11
3.1.3.	Befunde radiologischer Bildgebung	> 12
3.1.4.	Therapieoptionen	> 12
3.1.5.	Inflammation, SIRS (<u>s</u> ystemic <u>i</u> nflammatory <u>r</u> eaction <u>s</u> yndrome), MODS (<u>m</u> ultiple <u>o</u> rgan <u>d</u> ysfunction <u>s</u> yndrome), DIC (<u>d</u> isseminated <u>i</u> ntravascular <u>c</u> oagulation)	> 12
3.1.6.	Erstellung eines spezifischen Gerinnungsprofils	> 14
3.1.7.	Hämostase	> 15
3.1.7.1.	Zelluläres Gerinnungssystem	> 16
3.1.7.1.1.	Thrombozyten	> 16
3.1.7.2.	Plasmatisches Gerinnungssystem	> 17
3.1.7.2.1.	Gerinnungsaktivatoren	> 17
3.1.7.2.1.1.	Plasmafaktoren	> 17
3.1.7.2.1.1.1.	Fibrinogen (Faktor I)	> 18
3.1.7.2.1.1.2.	Prothrombin (Faktor II)	> 18
3.1.7.2.1.1.3.	Faktor VIII	> 19
3.1.7.2.1.1.4.	Faktor XIII	> 19
3.1.7.2.2.	Gerinnungsinhibitoren	> 19
3.1.7.2.2.1.	Physiologische Inhibitoren (Serpine)	> 19
3.1.7.2.2.1.1.	Antithrombin (AT, früher AT III)	> 20
3.1.7.2.2.2.	Therapeutisch genutzte (externe) Inhibitoren	> 21
3.1.7.2.2.2.1.	Hirudin, Cumarinpräparate	> 21
3.1.7.3.	Fibrinolytisches System	> 21
3.1.7.3.1.	Plasmin	> 22
3.1.7.3.2.	Plasminogenaktivatoren (PA)	> 23

3.1.7.3.2.1.	Physiologische Aktivatoren	> 23
3.1.7.3.2.1.1.	Urokinase, Gewebefibrinolyseaktivator (t-PA, r-TPA)	> 23
3.1.7.3.2.2.	Therapeutisch genutzte (externe) Aktivatoren	> 24
3.1.7.3.2.2.1.	Streptokinase, APSAC (anisolated plasminogen streptokinase activator complex)	> 24
3.1.7.3.3.	Fibrinolyseinhibitoren	> 25
3.1.7.3.3.1.	Physiologische Fibrinolyseinhibitoren	> 25
3.1.7.3.3.1.1.	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)	> 25
3.1.7.3.3.1.2.	α 2-Antiplasmin (α 2AP)	> 25
3.1.7.3.3.2.	Therapeutisch genutzte (externe) Fibrinolyseinhibitoren	> 26
3.1.7.3.3.2.1.	Aprotinin (Trasylol [®]), Aminocarbonsäuren (Tranexamsäure, PAMBA, AMCHA)	> 26
3.1.7.4.	Fibrinogenspaltprodukte (FSP; D-Dimere)	> 26
3.1.8.	Routinelaborparameter	> 26
3.1.9.	Vorgehen bei der Diagnostik von Hämostasestörungen	> 27
3.1.10.	Labortests	> 28
3.1.10.1.	Messprinzip	> 29
3.1.11.	Bestimmung des neurologischen Defizits an Hand der Glasgow Coma Scale (GCS)	> 30
3.1.11.1.	Patientenkollektiv mit schwerem neurologischen Defizit	> 31
3.1.11.2.	Patientenkollektiv mit leichtem neurologischen Defizit	> 31
3.1.12.	Differenzierung von intrakraniellen Blutungen	> 32
3.2.	Statistische Verfahren	> 34
3.3.	Software	> 37
4.	Ergebnisse	> 39
4.1.	Verteilung von Alter und Geschlecht	> 39
4.2.	Anamnesedauer	> 39
4.3.	Aufnahmeursachen und Therapiemaßnahmen	> 40
4.4.	Zusammensetzung der Patientengruppen mit schwerem bzw. leichtem neurologischen Defizit	> 41
4.5.	Letalität und neurologisches Outcome	> 41
4.6.	Blutungslokalisation	> 42

4.6.1.	Blutungslokalisation und neurologisches Defizit	> 43
4.6.2.	Blutungslokalisation und Ausprägung der Inflamationsreaktion	> 44
4.6.3.	Outcome, Letalität und Ausprägung der Inflamationsreaktion	> 45
4.6.4.	Hypertonie und neurologisches Defizit	> 46
4.7.	Einfluss therapieunabhängiger Faktoren auf die Prognose	> 47
4.7.1.	Einfluss des Alters auf die Prognose	> 47
4.8.	Klinischer Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter des gesamten Patientenkollektivs	> 47
4.8.1.	Charakteristische Veränderungen gerinnungsspezifischer Parameter	> 50
4.8.2.	Charakteristische Veränderungen von Hämostaseparametern	> 50
4.8.3.	Charakteristische Veränderungen von Fibrinolyseparametern	> 51
4.9.	SIRS (<u>s</u> ystemic <u>i</u> nflammatory <u>r</u> eaction <u>s</u> yndrome) und klinischer Verlauf entzündungsspezifischer Parameter	> 53
4.9.1.	Leukozyten	> 54
4.9.2.	C-reaktives Protein (CRP)	> 55
4.10.	Verlauf der gerinnungsspezifischen Parameter bei nachweisbarer SIRS	> 56
4.10.1.	Faktor XIII	> 56
4.10.2.	Fibrinogen (Faktor I)	> 57
4.10.3.	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	> 58
4.10.4.	D-Dimere (DD)	> 59
4.10.5.	Plasminogen	> 60
4.10.6.	Faktor XIII	> 61
4.10.7.	α 2-Antiplasmin (α 2AP)	> 62
4.10.8.	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)	> 63
4.10.9.	FDP (fibrinogen <u>d</u> egradation <u>p</u> roducts)	> 64
4.10.10.	Faktor VIII	> 66
4.10.11.	Thromboplastinzeit (Quick-Test)	> 67
4.11.	Verlauf entzündungsspezifischer Parameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome	> 68

4.11.1.	C-reaktives Protein (CRP)	> 68
4.11.2.	Leukozyten	> 69
4.12.	Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome	> 70
4.12.1.	Thrombozyten	> 70
4.12.2.	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	> 71
4.12.3.	Faktor XIII	> 72
4.12.4.	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)	> 73
4.12.5.	Fibrinogen (Faktor I)	> 73
4.12.6.	Antithrombin (AT, AT III)	> 74
4.12.7.	Plasminogen	> 76
4.13.	Korrelation einzelner Routinelaborparameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome	> 77
4.13.1.	Gesamteiweiß	> 77
4.13.2.	Natrium-Konzentration	> 78
4.14.	Korrelation einzelner gerinnungsspezifischer Parameter	> 79
4.14.1.	Korrelation voneinander abhängiger Parameter	> 79
4.14.1.1.	Korrelation zwischen den sog. Globaltests: Thromboplastinzeit (Quick-Test) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT)	> 79
4.14.2.	Korrelation scheinbar voneinander unabhängiger Faktoren	> 80
4.14.2.1.	Korrelation von Faktor XIII und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT)	> 80
4.14.2.2.	Hemmung überschießender Gerinnungsaktivierung und (Hyper-) Fibrinolyse	> 81
4.14.2.2.1.	Korrelation von AT und Prothrombin (F II)	> 81
4.14.2.3.	Hemmung der Fibrinolyse bei Aktivierung der Gerinnungskaskade	> 82
4.14.2.3.1.	Korrelation von Prothrombin (F II) und α 2-Antiplasmin (α 2AP)	> 82
4.14.2.3.2.	Korrelation zwischen AT und α 2-Antiplasmin (α 2AP)	> 83
4.14.2.4.	Hemmung der Gerinnung bei Aktivierung der Fibrinolyse	> 84
4.14.2.4.1.	Korrelation zwischen AT und Plasminogen	> 84
4.14.3.	Laborkosten zur Bestimmung der gerinnungsspezifischen Parameter nach GÄO	> 85

5.	Diskussion	> 86
5.1.	Häufigkeit, Therapie, Komplikationen und Verlauf nach intrazerebraler Hämorrhagie	> 88
5.2.	Prognostische Faktoren und Outcome	> 90
5.3.	Inflammation, SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome)	> 91
5.4.	Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter und Outcome	> 91
5.4.1.	Thrombozyten	> 93
5.4.2.	Faktor XIII	> 93
5.4.3.	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	> 95
5.4.4.	Fibrinogen (Faktor I)	> 96
5.4.5.	D-Dimere (DD)	> 97
5.4.6.	Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)	> 98
5.4.7.	FDP (fibrinogen degradation products)	> 98
5.5.	Inflammation und Verlauf entzündungsspezifischer Parameter	> 98
5.5.1.	Leukozyten	> 98
5.5.2.	C-reaktives Protein (CRP)	> 99
5.6.	Korrelation einzelner Routinelaborparameter mit neurologischem Outcome und Inflammation	> 99
5.7.	Risikoabschätzung thrombophiles Risiko versus hämorrhagischer Diathese und Therapieregime	> 99
6.	Zusammenfassung	>101
7.	Literaturverzeichnis	>103
8.	Abbildungsanhang	>114
9.	Dankvermerk	

Die Korrelation von gerinnungs- und entzündungsspezifischen Laborparametern mit dem klinischen Verlauf bei intrakraniellen Blutungen

1. Einleitung

Intrakranielle Blutungen stellen klinisch eine sehr häufige und für den Patienten besonders schwerwiegende Komplikation dar. Die Inzidenz nicht traumatischer intrazerebraler Blutungen ist je nach Region und Alter stark variabel. Sie wird je nach Kontinent zwischen 12-35/100.000 Einwohner/Jahr angegeben. Dabei stellen Nordamerika und Asien die beiden Extreme dar. Altersbezogen steigt die Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr exponentiell an [8, S. 1521-1527]. Unter Mitberücksichtigung der traumatisch bedingten intrazerebralen Blutungen sind alleine in Deutschland pro Jahr mehr als 280.000 Patienten betroffen. Etwa 10.000 versterben infolge dieser Blutungen, ca. 4.500 bedürfen einer dauerhaften Pflege [58, S. 404ff].

Einen Überblick über die Mortalität infolge zerebrovaskulärer Erkrankungen gibt Tabelle 1. Dabei ist hervorzuheben, dass bei Frauen die Sterblichkeit aufgrund zerebrovaskulärer Erkrankungen sogar über der des plötzlichen Herztodes liegt.

Tabelle 1: Sterblichkeit an Krankheiten des zerebrovaskulären Systems (Quelle: Statistisches Bundesamt, 1998)

Sterbefälle	Männer Westen	Männer Osten	Frauen Westen	Frauen Osten
zerebrovaskuläres System	28.041	8.187	49.258	15.548
Akuter Myokardinfarkt	37.521	11.397	30.454	8.367

Als häufige Ursachen dürfen Schädel-Hirn-Verletzungen, hypertone Massenblutungen, spontan rupturierende Gefäßmalformationen (z.B. Angiome, Aneurysmen), und Gerinnungsstörungen genannt werden (Abbildung 1 im Abbildungsanhang). Neben den meist schicksalhaften Einblutungen infolge Gefäßzerreißung bzw. traumatischer Gewebeerstörung (Primärläsion) kann es zu einem späteren Zeitpunkt zu weiteren Hämorrhagien oder zur Ausbildung ischämischer Bezirke kommen (zerebraler Sekundärschaden), die das Outcome der

Betroffenen zusätzlich negativ beeinflussen können. Sekundäre Schädigungen werden hauptsächlich durch Hirnschwellung, Hirnblutung, Hypoxie, ischämische Insulte, Infektion, Epilepsie, Liquorfisteln oder Hydrocephalus verursacht [84]. Auch das Gehirn selbst zeigt eine lokale Inflammationsreaktion nach Trauma. Ein Vergleich der im Liquor gemessenen Entzündungsparameter mit der im CCT erkennbaren Hirnverletzung spricht dafür, dass die Inflammation eine Folge des erlittenen Primärschadens ist und keine Bedeutung für das Ausmaß des sich im Verlauf entwickelnden Sekundärschadens hat [77, S. 2641-2646].

BRISMAN et al. war 1996 u.a. aufgefallen, dass immer wieder Blutungen in Regionen auftreten, die vom direkten Trauma oder einem operativen Eingriff nicht betroffen waren [17, S. 1114-1122]. Auch konnten sie diese zusätzlichen Blutungsquellen ursächlich weder einer Hypertonie, noch Gerinnungsstörungen oder im Rahmen einer Operation iatrogen geschaffenen Läsionen zuordnen. 78% dieser zusätzlichen Blutungen ereignen sich innerhalb der ersten Stunden nach dem Trauma bzw. dem operativen Eingriff. Dies birgt für Patienten, bei denen innerhalb dieses Zeitfensters ein notfallmäßiger operativer Eingriff erforderlich ist, eine erhebliche zusätzliche Gefährdung [54, S. 68-72]. Nach Aussage BRISMANS waren aufgrund sekundärer Schädigungen 14% der Betroffenen langfristig in ihrer Lebensqualität schwer eingeschränkt und 32% sogar daran verstorben [17, S. 1114-1122].

Einer 1983 von GARDE durchgeführten Studie zufolge scheint in diesem Zusammenhang interessant, dass bei nahezu 50% der untersuchten Patienten mit einer Hirnblutung die computertomographisch (CCT) gemessenen Blutvolumina unter 10 cm^3 lagen. Dabei führten bereits diese relativ kleinen Blutungen zu einer erheblichen neurologischen Beeinträchtigung der Betroffenen bzw. waren mit deren Überleben nicht mehr vereinbar [29, S. 161-172].

Stellt man jedoch Blutungsvolumen und gleichzeitig gemessenen Hirndruck (ICP) in Zusammenhang (s. Abbildung 2, S. 3), dann wird der fatale Zusammenhang verständlicher. Schon bei geringen Einblutungen steigt der Hirndruck (ICP) aufgrund der fehlenden Ausdehnungskapazität innerhalb der Schädelkalotte exponentiell an [78, S. 476]. Daraus ergibt sich nach dem Auftreten einer Hirnblutung für den Großteil der Betroffenen ein etwa zehnfach erhöhter ICP (Norm: 5-15 mmHg). Eine Behandlung wird ab ca. 20 mmHg empfohlen.

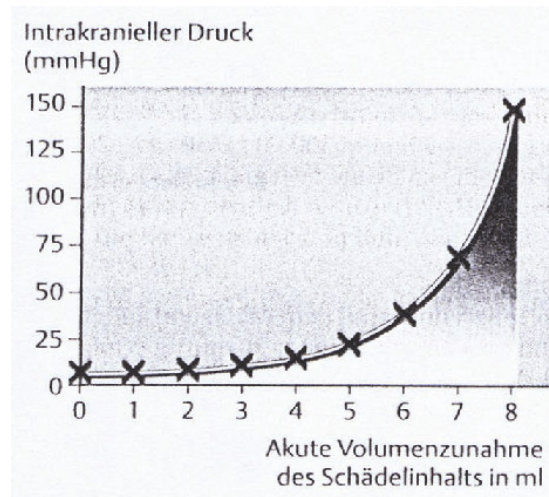


Abbildung 2 [78, S. 476]: Anstieg des ICP (intrakraniellen Drucks [mmHg]) durch intrakranielle Volumenzunahme [ml]

Erschwerend ist bei diesen fatalistischen Geschehnissen eine kurative Behandlung in der Regel nicht immer gegeben.

Mögliche neuroprotektive Optionen liegen in einer Begrenzung des, sich nach zerebrovaskulären Katastrophen entwickelnden, intrakraniellen Drucks durch

- ggf. Operation (Bohrlochtrepanation)

Im Zentrum sowohl klinischer als auch experimenteller Untersuchungen nach einem intrakraniellen Ereignis stehen die zerebrale Perfusion und der Stoffwechsel. Mit Hilfe einiger Studien konnte gezeigt werden, dass die Gewebeoxygenierung, insbesondere bei jüngeren Patienten, durch neurochirurgische Maßnahmen im Sinne einer Entlastungskraniotomie verbessert werden kann. Diese relativ alte chirurgische Maßnahme erfährt derzeit auch in Fällen ohne raumfordernde traumatische Komponente ein Comeback, da eine verbesserte Perfusion und Oxygenierung des Gewebes wichtige Voraussetzungen sind, um die schädigende Wirkung der posttraumatisch einsetzenden Sekundärreaktion zu begrenzen [77, S. 2641-2646].

- medikamentösen Tiefschlaf

Besonders protektiv wirkt hierbei die Barbituratnarkose [84, S. 527-530; 46, S. 300; s. auch Abb. 3, S. 4]

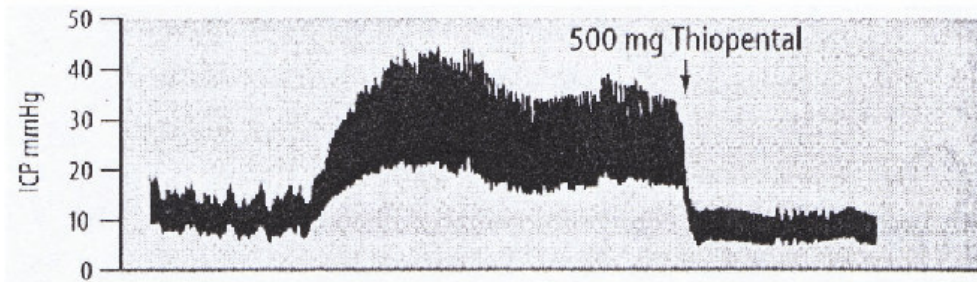


Abbildung 3 [46, S. 300]: Absenkung des ICP (intrakraniellen Drucks) durch Thiopental-Gabe

- intrazelluläre Volumenminderung durch osmotisch wirksame Diuretika (z.B. Mannitol 20%, TRIS-HCl-Puffer, Furosemid)
- intrazelluläre Volumenminderung durch Hydrocortisonpräparate
Ein positiver Effekt war in der Vergangenheit jedoch zumindest umstritten und wird in neueren Studien sogar verneint [85, S. 531-535].
- kontrollierte Hyperventilation ($P_a\text{CO}_2$ 28-32 mmHg über max. 24-36 Stunden)
Das traditionelle Konzept der generellen, forcierten routinemäßigen Hyperventilation ist heute wieder verlassen worden, sie kann im Gegenteil bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck durch hypokapnische Vasokonstriktion die zerebrale Ischämie noch verstärken [86].
- Blutstillung und Hämatomausräumung in operativ zugänglichen Gebieten.
- Hypothermiebehandlung.

Die eingangs beschriebenen Feststellungen BRISMANS decken sich auch mit den bereits im Jahr 1963 gemachten Beobachtungen von BENZER et al., wonach es im Anschluss an operative Eingriffe am Gehirn, nach spontanen intrakraniellen Blutungen oder nach schweren Schädelhirntraumen zu Gerinnungsstörungen kommen kann [65, S. 129-134; 54, S. 68-72]. Letztere sind einerseits durch eine Beschleunigung der Gerinnung, andererseits durch eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität gekennzeichnet. Diesem Phänomen ist jedoch erst wieder während der letzten Jahre, zumindest aus neurochirurgischer Sicht, vermehrt Aufmerksamkeit entgegengebracht worden. Wenige größere prospektive Untersuchungen zu diesem Thema liegen unter anderem von GOODNIGHT et al. vor [54, S. 68-72; 31, S. 1043-1047]. Während anfänglich noch die Meinung

vorherrschend war, dass die Koagulopathie vor allem ein hyperfibrinolytisches Problem darstellt, erkannte man in der Folgezeit, dass die Fibrinolyse nur reaktiv auftritt [65, S. 129-134].

Schon 1954 konnten BELL und ALTON nachweisen, dass in vielen Hirnregionen Gewebsthromboplastin (tissue factor) in besonders hoher Konzentration vorliegt [11, S. 880-881].

Nur wenige Jahre später benannten ASTRUP und BJØRKLID die infolge der traumatisch bedingten Endothelschädigung massive Freisetzung von Gewebsthromboplastin als führende Ursache der sich entwickelnden Gerinnungsstörung [5, S. 401ff; 14, S. 91ff]. Diese aktiviert sowohl die endogene Gerinnungskaskade, als auch das fibrinolytische System. In der Folge kann es zu einer schweren Koagulopathie kommen, die durch eine ausgedehnte Thrombose im Bereich der Mikrozirkulation - begleitet von einem Verbrauch an zirkulierenden Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren - charakterisiert ist und als disseminierte intravasale Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) bezeichnet wird [53, S. 354ff].

Bekräftigt werden diese Aussagen durch die Tatsache, dass das Ausmaß der Hirnparenchymzerstörung eng mit dem Auftreten hoher Konzentrationen von Fibrinospaltprodukten (FDP) korreliert [41, S. 657-666; 69, S. 234-235].

Der neuen Nomenklatur der SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE entsprechend, kommt es im Rahmen einer Organschädigung immer zu einer systemischen Entzündungsreaktion (systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS) im betroffenen Organismus. Führt diese zunächst „physiologisch“ ablaufende Inflammationsreaktion zu einer Dysfunktion mehrerer Organe oder Organsysteme, so spricht man von einem (Multi-) Organversagen (multi organ dysfunction syndrome, MODS). Zu den von einem MODS am häufigsten betroffenen Organsystemen zählen die Lungen (ARDS, acute respiratory distress syndrome), Nieren, Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC), ZNS, Gastrointestinaltrakt (GIT) und die Leber. Die für die DIC charakteristische Thrombose der Mikrozirkulation führt wiederum zu einer Multiorgandysfunktion (Circulus vitiosus). Der Verbrauch an Thrombozyten und

Gerinnungsfaktoren kann von Blutungen an verschiedenen Lokalisationen begleitet sein, insbesondere aber im Gastrointestinaltrakt [53, S. 354ff].

Den Ausführungen HARDAWAY et al. zufolge wurde das Auftreten einer von LANDOIS 1875 erstmals beschriebenen DIC - einhergehend mit abnormen Quick- und aPTT-Werten, sowie verminderten Fibrinogenspiegeln (Hypo-, Afibrinogenämie) - als seltenes Ereignis angesehen und mit dem Auftreten schwerer Blutungen in Verbindung gebracht [38, S. 577-583].

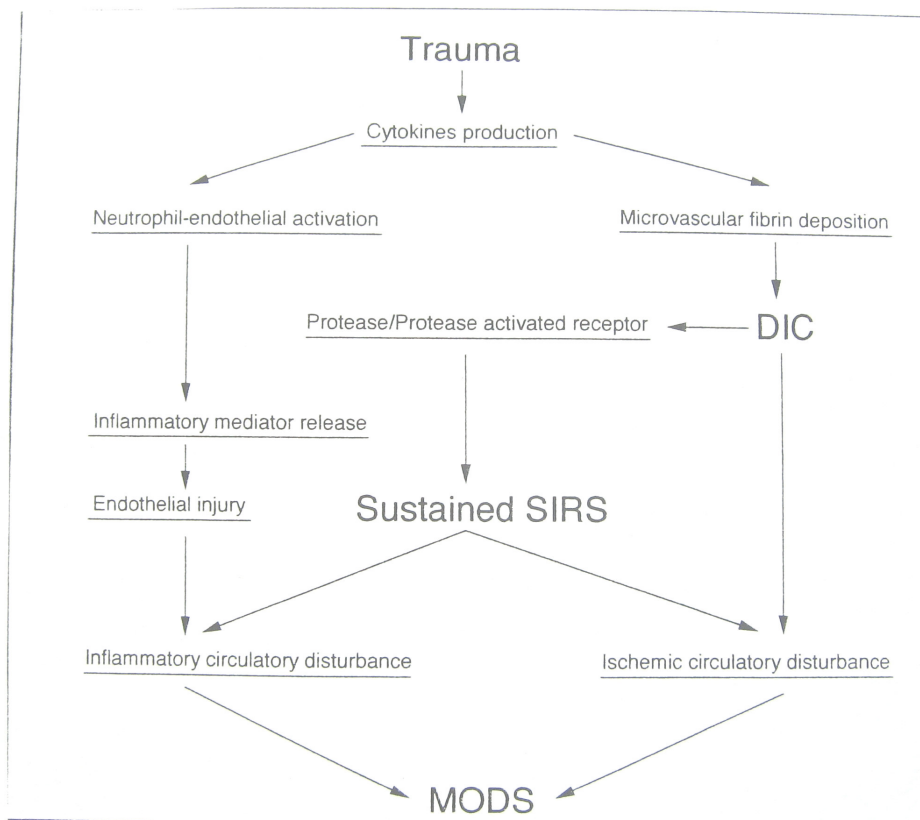


Abbildung 4: schematische Darstellung der posttraumatischen „MODS“-Pathogenese [73, S. 585-591]

Im Gegensatz zu dieser bisherigen Annahme konnte diese Forschergruppe jedoch belegen, dass durch Hypo- bzw. Afibrinogenämie bedingte schwere Blutungen ein sehr seltenes Phänomen sind. Durch eine mit der SIRS einhergehenden posttraumatischen Stressreaktion, in deren Folge die Leber überschießend Fibrinogen bildet, komme es trotz hoher Fibrinogenkonzentrationen weitaus häufiger zu einer DIC als bisher angenommen [38, S. 577-583].

Dass entsprechend zu erwartende Veränderungen im Rahmen von Autopsien dennoch nur selten nachgewiesen werden können, wird im Falle einer Gerinnselbildung mit der gleichzeitig einsetzenden endogenen Fibrinolyse erklärt [35, S. 633-638; 38, S. 577-583].

Gerade auch durch den machtvollen Einfluss therapieunabhängiger Faktoren auf die Gesamtprognose dieses Krankheitsbildes sind Therapieeffekte bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen schwierig zu evaluieren und werden entsprechend der Literatur kontrovers diskutiert.

Aus neurochirurgischer und intensivmedizinischer Sicht ist es somit verständlich, dass sämtliche ärztliche Bestrebungen darauf abzielen, die entstandenen Läsionen möglichst gering zu halten bzw. deren zusätzliche sekundäre Ausdehnung zu verhindern.

Nicht zuletzt deshalb erlangten gerinnungsspezifische Parameter zur Kalkulation des Outcome nach intrakraniellen Blutungen in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung.

An Hand des Patientenguts der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar München der Technischen Universität (TUM) wurde versucht, eine genauere Vorstellung über Bedeutung, Häufigkeit und Ausmaß der Inflammation und damit assoziierter Gerinnungsveränderungen nach (nicht-) traumatischen intrakraniellen Blutungen zu gewinnen.

2. Problemstellung

In der neueren Literatur gibt es immer wieder Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Veränderungen von gerinnungs- bzw. entzündungsspezifischen Laborparametern und klinischem Verlauf nach spontanen bzw. traumatischen intrakraniellen Blutungsereignissen [73, S. 585-591, 74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 41, S. 657-666; 35, S. 633-638; 38, S. 577-583; 76, S. 471; 54, S. 68-72]. So zeigt beispielweise eine sehr aktuelle, von BECKER/SCHNEIDER et al. am Pädiatrischen Zentrum des Universitätsklinikums Frankfurt 1999 durchgeführte Studie signifikante Zusammenhänge zwischen klinischem Outcome und einigen wichtigen Hämostaseparametern, wie Thrombozyten, Fibrinogen, Antithrombin, PAI, und D-Dimeren, bei Kindern mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma [10, S. 197-202].

Bekanntlich steigt die Mortalität bei einer Schädel-Hirn-Verletzung, wenn diese in Kombination mit anderen Verletzungen auftritt. Verantwortlich dafür ist nach MARZI und NEUGEBAUER hauptsächlich eine posttraumatische Inflammationsreaktion. So konnten bereits mehrere beteiligte Entzündungsfaktoren (IL 6, IL 8, IL 10, TNF-R55, TNF-R75) identifiziert und quantifiziert werden [77, S. 2641-2646]. Eindeutige Interaktionsmechanismen sind bisher jedoch nicht bekannt. Auch das Gehirn selbst zeigt dabei eine lokale Inflammationsreaktion nach Trauma. Der Vergleich der im Liquor gemessenen Entzündungsparameter mit der im CCT erkennbaren Hirnverletzung spricht dafür, dass die Inflammation eine Folge des bei dem Trauma erlittenen Primärschadens ist und keine Bedeutung für das Ausmaß des sich im Verlauf entwickelnden Sekundärschadens hat. SCHWERDTFEGER vermutet daher, dass die Inflammation eine notwendige und eher nützliche Reaktion ist, um nekrotisches Gewebe abzubauen [77, S. 2641-2646].

Die sich mit dieser Thematik befassenden, oben zitierten Studien beziehen sich dabei jedoch meist nur auf die Fragestellung, ob Patienten, bei denen es, meist nach einem komplexeren Verletzungsmuster oder einer Sepsis, zu einer fulminanten DIC gekommen war, im Vergleich zu jenen ohne nachgewiesene DIC ein schlechteres Outcome aufweisen [73, S. 585-591, 74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 41, S. 657-666; 35, S. 633-638; 38, S. 577-583; 76, S. 471; 54, S. 68-72].

Daher sollte im Rahmen dieser Studie der Frage nachgegangen werden, inwieweit die gewonnenen Erkenntnisse auch auf die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München (TUM) nach strikt isolierten intrakraniellen Ereignissen anwendbar sind.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist einer der aktuellsten Gerinnungsstudien zufolge die Ausprägung einer fulminanten DIC mit gleichzeitiger Hypo- bzw. Afibrinogenämie aber ein eher seltenes Ereignis, so dass Unterschiede in Erkrankungsverlauf und -schwere auch schon bei noch nicht signifikant veränderten Gerinnungsparametern zu erwarten sind [38, S. 577-583].

In einem weiteren Schritt sollte versucht werden, nicht zuletzt infolge des sich nach wie vor verschärfenden Kostendrucks im Gesundheitswesen, Empfehlungen zur Notwendigkeit kostenintensiver gerinnungsspezifischer Faktorenbestimmungen auszusprechen bzw. ggf. sogar ein dem bisherigen Vorgehen differentes Gerinnungsprofil zu empfehlen, um eventuell das klinische Ergebnis zu kalkulieren.

3. Material und Methoden

3.1. Methodik

3.1.1. Patientenrekrutierung, Ausschlusskriterien

In der Zeit vom 1. Juli 2000 bis 1. Juli 2001 wurden 67 Patienten im Alter zwischen 15 und 93 Jahren mit der Verdachtsdiagnose einer spontanen bzw. traumatischen intrakraniellen Blutung der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) zugewiesen. 15 Patienten mussten von dieser Studie ausgeschlossen werden, da entweder Daten über den klinischen Verlauf nicht zur Verfügung standen bzw. nicht beschafft werden konnten, bzw. die folgend aufgeführten Kriterien zum Studienausschluss zwangen:

- Patient war durch (not-)ärztliche Maßnahmen bereits kolloidal oder massiv kristalloid volumensubstituiert, bevor erste Blutproben genommen werden konnten. HES (Hydroxyethylstärke) wirkt wie Dextran infolge „Coating“ aggregationshemmend auf Thrombozyten und Erythrozyten.
- Anzeichen einer Leberentzündung/-zirrhose (erhöhte Transaminasewerte) oder Synthesestörung (PCHE erniedrigt).
- Vorbekannter behandlungspflichtiger Diabetes mellitus (erhöhtes thrombogenes Risiko nach der RIAD-Studie) [37, S. 44f].
- Zusätzliche konsumierende (maligne) Erkrankung bekannt.
- hereditäre Gerinnungsstörung bekannt.
- Mehrfachverletzte i.S. eines Polytraumas, v.a. mit Verletzungsmustern in besonders thromboplastinreichen Geweben, wie Lunge, Leber, Prostata, Uterus.

In die vorliegende prospektive Studie konnten somit 52 Patienten eingeschlossen werden.

3.1.2. Anamnese- und Datenerhebung

Die Datenerhebung bei den jeweiligen Patienten erfolgte über einen Zeitraum von maximal zehn Tagen, sprich unmittelbar nach Einlieferung (Tag 0), sowie an den Posttraumatagen 3, 6 und 9. Jeweils zu diesen Zeitpunkten wurden auch die Blutproben im Rahmen der Routineentnahmen gewonnen.

Die Eingrenzung des Beobachtungszeitraumes geschah in Anlehnung an einige andere Studien [74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 6, S. 51-59; 76, S. 471f] unter der Intention, bei vorgegebenem Budget gleichzeitig möglichst aussagekräftige Daten zu erhalten.

Neben den demographischen Daten wurden die Vitalparameter, Risikofaktoren, sowie eine allgemeine Kurz- und Medikamentenanamnese der Patienten erhoben. Einzelheiten über eine operative Behandlung wurden ebenfalls vermerkt. Der neurologische Status wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung standardisiert erhoben. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Pupillenstatus, Bewusstseinslage, sowie physiologische und pathologische Reflexe gelegt.

Hierfür wurde eigens ein Patientendatenerfassungsbogen erstellt (Abbildung 5 im Abbildungsanhang). Dieser lehnt sich an das in Deutschland häufig verwendete Notarzteinsatzprotokoll der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI VI/91, Version 2.5) an (Abbildung 6 im Abbildungsanhang).

Sämtliche Blutproben für die Gerinnungsuntersuchungen wurden im Rahmen der Routineentnahmen mittels handelsüblicher 5ml Kunststoffcontainer (Citrat 1,1 mol/l / Blut: 1+9; SARSTEDT™ Monovetten®) entnommen (Abbildung 52 im Abbildungsanhang), und sofort auf Trockeneis gebettet.

Anschließend wurden die Proben bei +4 °C und 3000g für 8 min zentrifugiert.

Das nach dem Zentrifugieren überstehende thrombozytenarme Plasma wurde in 2 ml fassende Kunststoffgefäße (Multi Twist Top Skirted Vials der Firma Sorenson™ Bio Science, Utah, USA) abpipettiert und bei -80 °C tiefgefroren (Abbildung 53 im Abbildungsanhang).

3.1.3. Befunde radiologischer Bildgebung

Durch eine neurologisch-klinische Untersuchung und computergestützte kraniale Tomographie (CCT) konnte die Verdachtsdiagnose jeweils bestätigt werden.

Sensitivere kernspintomographische Untersuchungen (MRT) konnten aufgrund eines erheblichen logistischen bzw. kostenintensiven Aufwandes bei den Patienten nicht durchgeführt werden [27, S. 1461-1465; 8, S. 1521-1527; 8, S. 1565-1571].

Sämtliche zur Auswertung benötigten Daten wurden den radiologischen Befunden entnommen.

3.1.4. Therapieoptionen

Die Notfallbehandlungsmaßnahmen umfassten alle Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin, also, sofern erforderlich, die endotracheale Intubation, Tracheotomie, Beatmung, Volumensubstitution, Bluttransfusion, Cortison-, Analgetika- und Barbituratgabe, Kreislaufstabilisierung, Sonden- bzw. parenterale Ernährung, Bohrlochtrepanation, sowie osmotherapeutische Maßnahmen.

3.1.5. Inflammation, SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome), MODS (multiple organ dysfunction syndrome), DIC (disseminated intravascular coagulation)

In der Einleitung (S. 5) wurde bereits kurz auf Entstehung und Nomenklatur des SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome) eingegangen. Die Entzündungsreaktion ist ein komplexer Vorgang, welcher durch eine wie auch immer geartete Schädigung des Wirts initiiert wird (mikrobielle Invasion, Trauma, Verbrennung). Zweck der entzündlichen Antwort ist es, den Wirt vor den schädigenden Folgen der Verletzung zu schützen. Häufig werden allerdings die Zeichen einer Entzündung im Rahmen der klinischen Bewertung als Beweis für das Vorliegen einer Infektion fehlgedeutet [53, S. 354ff].

Die SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE [53, S. 354ff] postuliert das Vorliegen eines SIRS beim Vorhandensein von mindestens zwei oder mehr der folgenden Symptome:

- Leukozytenzahl >12 G/l oder <4 G/l
- Körpertemperatur >38 °C oder <36 °C
- Herzfrequenz >90/min
- Atemfrequenz >20/min mit Hyperventilation (P_aCO_2 <32 mmHg)

Allerdings wird die entzündliche Antwort per se auch zu einer Gefahr für den Patienten (Wirt) und führt zu weiterer Entzündung. Es kommt zu einer Kettenreaktion, welche in einer ausgedehnten und fortschreitenden entzündlichen Schädigung resultiert. Klinisch manifestiert sich dies in einer Funktionsstörung zahlreicher Organe, die zum Multiorganversagen (MOV, MODS, multiple organ dysfunction sndrome) führen kann.

Die Geschwindigkeit, mit der sich eine Verbrauchskoagulopathie (DIC, disseminated intravascular coagulation) entwickelt, kann von Fall zu Fall stark variieren. Allgemein gilt, dass Verlaufsbeobachtungen umso engmaschiger erfolgen sollten, je ausgeprägter sich der Verlauf des Grundleidens darstellt. Bekanntermaßen stellen die Bestimmung der Fibrinogenspaltprodukte (D-Dimere, FDP) eine sehr sensitive Methode zur DIC-Diagnostik dar, jedoch können bereits auch bei einer latenten Verbrauchskoagulopathie Veränderungen in den Gerinnungstests nachgewiesen werden [41, S. 657-666; 73, S. 585-591; 74, S. 594-599].

Einen Überblick über häufige Frühveränderungen gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Gerinnungsdiagnostik der latenten Verbrauchskoagulopathie

Faktor	erwartete Veränderung
Quick	meist normal
aPTT	meist normal
Thrombozyten	leicht vermindert
Fibrinogen	normal bis leicht vermindert
Faktor VIII	normal bis leicht vermindert
Faktor XIII	leicht vermindert
Antithrombin	leicht vermindert

Die alleinige Bestimmung der sog. Globaltests (Quick, aPTT) ist zur Abschätzung einer Verbrauchskoagulopathie ungeeignet, da ihre Veränderungen von zu vielen Komponenten beeinflusst werden. So können diese Tests schon alleine aufgrund einer laufenden Heparintherapie durch Heparin- bzw. FDP-Hemmwirkung ausgeprägt pathologisch verändert sein [42].

3.1.6. Erstellung eines spezifischen Gerinnungsprofils

In mehreren aussagekräftigen Studien der jüngeren Vergangenheit, die eingangs teils auch schon zitiert wurden, kristallisierten sich einige, häufig nicht im täglichen Routinelabor enthaltene Parameter der Gerinnungskaskade bzw. des Fibrinolysesystems heraus, mit deren Hilfe bessere Aussagen über das klinische Outcome der Patienten möglich zu sein scheinen. Im Einzelnen lieferten die Thrombozytenanzahl, die Fibrinogen-, Antithrombin- (AT), PAI-, und D-Dimere-Konzentrationen signifikante Werte [73, S. 585-591, 74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 41, S. 657-666; 35, S. 633-638; 38, S. 577-583; 76, S. 471; 54, S. 68-72].

Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, dass die beschriebenen Erkenntnisse bei mehr als zwei dieser Studien anhand pädiatrischer Patientendaten gewonnen wurden, erschien es sinnvoll diese Parameter erneut in das für diese Studie spezifisch erstellte Gerinnungsprofil zu integrieren. Darüber hinaus sollten ggf. über das Zusammenwirken der Gerinnungs- bzw. Fibrinolysekaskade zusätzliche Erkenntnisse gewonnen werden.

Da, wie in Kapitel 3.1.7.2 und 3.1.7.3 näher beschrieben, sich sowohl Blutgerinnung als auch die Fibrinolyse in mehrere Phasen unterteilen lassen, sollten zusätzlich noch einige wichtige Parameter aus diesen verschiedenen Phasen mitbestimmt werden. Dies waren im Einzelnen zwei im Plasma in hohen Konzentrationen vorliegende Akzeleratoren bzw. Inhibitoren der Gerinnung/Fibrinolyse Faktor VIII und α 2-Antiplasmin (α 2AP), sowie deren Substrate Prothrombin bzw. Plasminogen.

3.1.7. Hämostase

Der Begriff Hämostase subsummiert alle Reaktionen, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen. Das Hämostasesystem ist ähnlich vielen weiteren Systemen unseres Organismus reguliert. Es lässt sich didaktisch in eine vaskuläre, thrombozytäre und plasmatische Komponente unterteilen. An deren Regulation sind humorale zelluläre Systeme (Systeme des Gefäßinhaltes, der Gefäßwand und des Blutflusses), Aktivatoren und Inhibitoren sowie positive und negative Rückkopplungsmechanismen beteiligt.

Die Kaskade der plasmatischen Gerinnungsaktivierung mit ihren 13 Einzelfaktoren darf dabei als bekannt vorausgesetzt werden. Abbildung 7 bietet einen schnellen, stark vereinfachten Überblick.

Sofern nicht gesondert angeführt wurden sämtliche gerinnungsspezifischen Aussagen den Literaturstellen [59; 42; 9] entnommen.

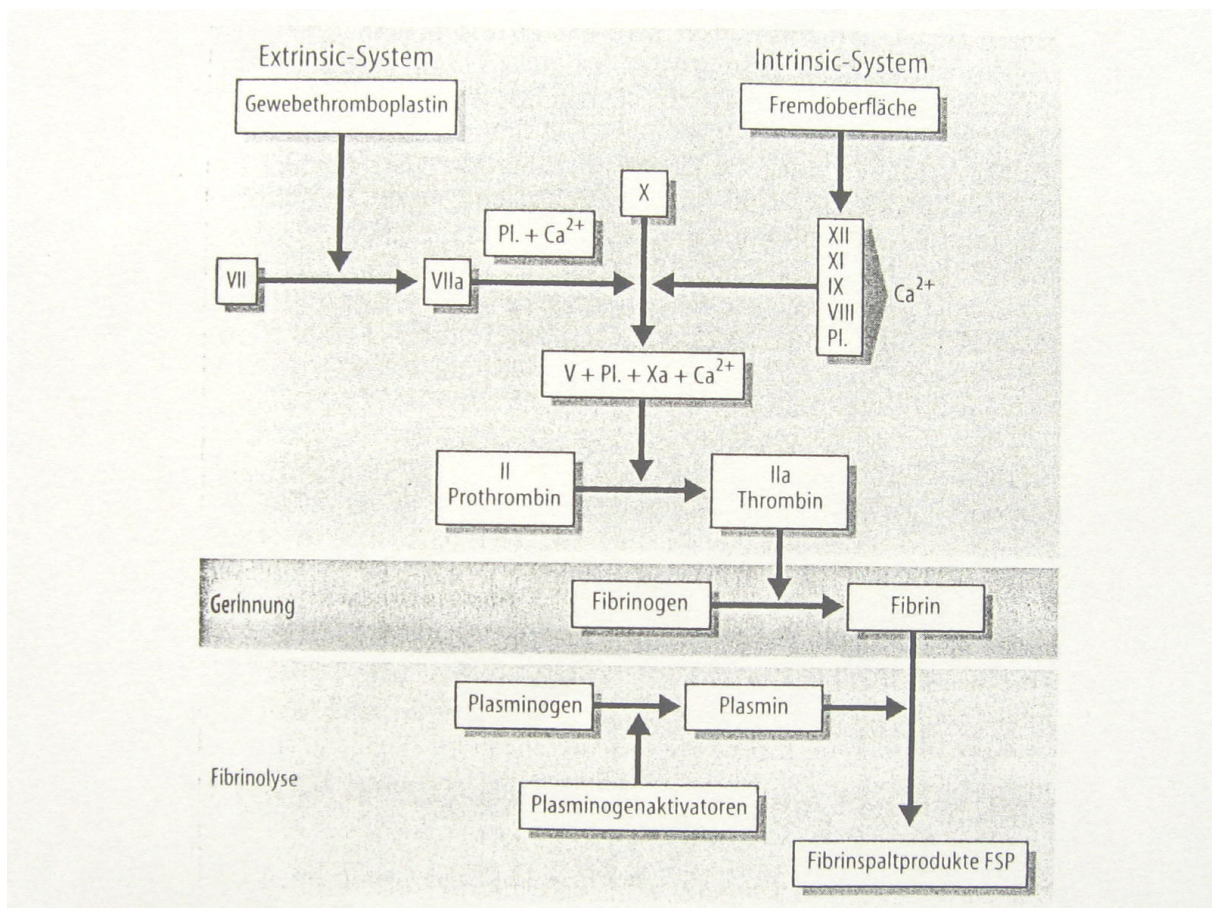


Abbildung 7: schematische Darstellung der Gerinnungs-/ Fibrinolysekaskade [46, S. 415]

3.1.7.1. Zelluläres Gerinnungssystem

3.1.7.1.1. Thrombozyten

Thrombozyten sind von fundamentaler Bedeutung für eine intakte Hämostase, weil ohne sie die Abdichtung eines Gefäßwanddefektes unterbleibt. Der gesunde Erwachsene besitzt pro Liter Blut im Durchschnitt 250 Milliarden Thrombozyten (Normwert $150-400 \times 10^9/l$). Bei einem angenommenen normalen Blutvolumen von 5,5 Litern übersteigt die Gesamtzahl der im Blutstrom vorhandenen Blutplättchen knapp eine Billion (10^{12}). Da die durchschnittliche Lebensdauer der Blutplättchen mit ca. 9 Tagen angegeben wird, müssen, um diese Zahl konstant zu halten, dem Blutvolumen jeden Tag rund 248 Milliarden Thrombozyten hinzugefügt werden. Thrombozyten entstehen durch Sequestrierung aus Megakaryozyten im Knochenmark. Ein Leben ohne Thrombozyten ist somit nicht vorstellbar. Sie adhären nach Entleeren des Inhalts ihrer Granula („dense bodies“, Lysosomen) mittels freigesetzter Liganden (sog. Adhäsivproteinen, z.B. von-Willebrand-Faktor (vWF), Fibronectin, Vitronectin, u.a.) an, meist infolge einer Verletzung, freigelegten subendothelialen Kollagenstrukturen der Gefäßwand. Durch Wechselwirkung dieser Liganden mit den Zellmembranrezeptoren (Glycoproteinrezeptoren, z.B. GP Ib, GP IIb/IIIa), die der Familie der Integrine angehören, kommt es zur Ausbildung von Aggregaten. Aufgrund in der Mikrozirkulation vorherrschender hoher Fluss- bzw. Scherraten, stellt der eben genannte von-Willebrand-Faktor (vWF) einen unabdingbaren Kofaktor der Thrombozytenadhäsion am Endothel dar. Aktivierte Thrombozyten exprimieren darüber hinaus an ihrer Zelloberfläche Glykoproteine, wie den GP IIb/IIIa-Komplex, so dass Fibrinogen gebunden werden kann. Im Rahmen dieser komplexen Vorgänge kommt es schließlich zu einem Formwandel (shape change) der Thrombozyten. Fibrinogen entspricht dabei der interthrombozytären Kittsubstanz zwischen den Blutplättchen. Außerdem setzen Thrombozyten aus Speichervesikeln, neben dem für die Aktivierung der Gerinnungskaskade unabdingbaren Kalzium, den Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1) frei und hemmen somit gleichzeitig die Fibrinolyse im Bereich des Gerinnsels.

3.1.7.2. Plasmatisches Gerinnungssystem

Die Hauptaufgabe des plasmatischen Gerinnungssystems besteht in der Vernetzung und Stabilisierung des Thrombozytenpfropfes durch Ausbildung eines Fibrinpolymers, um einen dauerhaften Verschluss einer Gefäßläsion zu erreichen, bis die „Reparaturvorgänge“ an der Zellwand abgeschlossen sind.

Im Rahmen von Gewebe- bzw. Gefäßtraumata werden die plasmatischen Gerinnungsfaktoren durch Proteolyse kaskadenartig aktiviert. In diesem Zusammenhang wird hierbei v.a. aus didaktischen Gründen zwischen einem intrinsischen und extrinsischen Weg unterschieden. Beide Aktivierungswege münden in einer gemeinsamen Endstrecke, die sich wiederum in 3 Phasen unterteilen lässt:

- Phase 1: Aktivierung des Faktors X (Stuart-Prower-Faktor)
- Phase 2: Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin
- Phase 3: Bildung des unlöslichen Fibrins (Faktor Ia).

Um eine Gerinnung bedarfsgerecht auszulösen, bedarf es daher eines fein regulierten Zusammenspiels aus plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Plasmafaktoren) und sogenannten Plasmainhibitoren.

3.1.7.2.1. Gerinnungsaktivatoren

3.1.7.2.1.1. Plasmafaktoren

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Plasmafaktoren) sind Glykoproteine (GP) und weisen unterschiedliche Konzentrationen und Halbwertszeiten auf (Tabelle 3). Die aktivierten Formen der Faktoren II (Prothrombin), VII, IX, X, XI und XII entsprechen Serinprote(in)asen. Diese liegen im Blut zunächst als Proenzyme vor und müssen während des Gerinnungsprozesses erst in die aktive Form überführt werden.

Tabelle 3: Aktivatoren des plasmatischen Gerinnungssystems

Name	Abkürzung	Molekular- Gewicht [kD]*	Plasmakonzentration [mg/l] (nmol/l)	Halbwerts- Zeit
Fibrinogen	F I	340	3000 (8800)	3-5 Tage
Prothrombin	F II	72	100 (1400)	36-72 h
Faktor X	F X	56	10 (180)	30 h
Faktor IX	F IX	56	5 (90)	20 h
Faktor VII	F VII	50	0,5 (10)	5 h
Faktor VIII	F VIII	330	0,1 (0,3)	15 h
Faktor V	F V	330	10 (30)	10-14 h
Faktor XI	F XI	160	5 (30)	2 Tage
Faktor XII	F XII	80	30 (400)	2 Tage
Von Willebrand- Faktor	VWF	225	10 (40)	6-12 h
Gewebefaktor	TF	37	--	
Hochmolekulares Kininogen	HK	110	70 (600)	
Präkallikrein	PräKK	88	40 (500)	

* neu: relative Molekülmasse

3.1.7.2.1.1.1. Fibrinogen (Faktor I)

Das Fibrinogenmolekül wird in der Leber synthetisiert und ist ein kovalent verknüpfter Dimer, der aus drei paarig angeordneten Polypeptidketten (A-Alpha-2, B-Beta-2, Gamma-2) besteht. Nach Abspaltung der Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogenmolekül durch Thrombin (F II_a) entsteht das Fibrinmonomer. Durch die Abtrennung werden im Molekül Bezirke freigelegt, die eine Zusammenlagerung sowohl mit anderen Fibrinmonomeren als auch mit Fibrinogenpolymeren erlauben.

3.1.7.2.1.1.2. Prothrombin (Faktor II)

Prothrombin wird Vitamin K abhängig hauptsächlich in der Leber gebildet und muss als ein Proenzym angesehen werden, das mittels des, entweder auf extrinsischem oder intrinsischem Wege, aktivierten Faktors X in das wirksame Enzym Thrombin umgewandelt wird. Thrombin wiederum katalysiert auf direktem Wege die Fibrinpolymerisierung durch die notwendige Abspaltung von Fibrinopeptiden (A; B) vom Fibrinogenmonomer. Darüber hinaus beeinflusst es noch die Aktivität des Faktors XIII, welcher unabdingbar zur Fibrinstabilisierung notwendig ist. Zusätzliche biologische Eigenschaften sind in Tabelle 3 aufgeführt.

3.1.7.2.1.13. Faktor VIII

Faktor VIII ist kein Enzym wie die anderen Faktoren (Serinprote(in)asen) des Prothrombinkomplexes (Vitamin K abhängige Faktoren IX, X, VII, II), aber als Kofaktor (Akzelerator) entscheidend an der Gerinnung beteiligt. Er besteht aus zwei funktionellen Untereinheiten F VIIIc und vWF (von Willebrand Faktor). vWF schützt vor proteolytischem Abbau und aktiviert gleichzeitig Faktor X.

F VIII wird durch Thrombin aktiviert und durch Protein C verbraucht. In der Initialphase einer Verbrauchskoagulopathie, aber auch später, finden sich Steigerungen der Aktivität und nur selten niedrigere Konzentrationen. Aktivitätsminderungen finden sich, wenn überhaupt, nur bei gleichzeitig erhöhter fibrinolytischer Aktivität [9, S. 66].

3.1.7.2.1.14. Faktor XIII

Faktor XIII ist ein wichtiger Kofaktor im Rahmen der Fibrinstabilisierung, daher früher auch als fibrinstabilisierender Faktor bezeichnet. Er liegt im Plasma als inaktive Vorstufe in einer Konzentration von ca. 6 mg/dl vor. Diese besteht aus zwei Paaren unterschiedlicher Untereinheiten, die als a und b bezeichnet werden (a_2 , b_2). Im Rahmen der Aktivierung spaltet Trombin von jeder Untereinheit ein kleines Polypeptid ab.

3.1.7.2.2. Gerinnungsinhibitoren

3.1.7.2.2.1. Physiologische Inhibitoren (Serpine)

Verschiedene Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems zirkulieren im Plasma bzw. sind in den Thrombozyten enthalten (Tabelle 4). Diese Serinprote(in)ase-Inhibitoren (Serpine) limitieren die Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems, indem sie die Schlüsselenzyme der Verstärkerschleifen durch Komplexbildung inhibieren.

3.1.7.2.2.1.1. Antithrombin (AT, früher AT III)

Wichtigster Inhibitor des plasmatischen Gerinnungssystems ist das Antithrombin (AT), welches vorzugsweise die Faktoren IX, X, Thrombin (F II_a) durch Komplexbindung inhibiert. Es wird zur Gruppe der Alpha₂-Globuline mit einem Molekulargewicht (relative Molekülmasse) von 65.000 Dalton gerechnet. Vom chemischen Verhalten gehört AT zu den Glycoproteinen mit einem Polysaccharidanteil von etwa 13%. Die normale Plasmakonzentration liegt zwischen 18 und 30 mg/dl. Seine Halbwertszeit wird mit 48 bis 60 Stunden angegeben. AT weist ein breites Wirkungsspektrum auf, indem es gegen alle wichtigen Serinproteasen des Gerinnungssystems gerichtet ist. Das Molekularverhältnis zwischen AT und der Summe der Gerinnungsfaktoren ist ausgewogen. Daher können bereits geringfügige Unterschreitungen des Normwertes die Entstehung thromboembolischer Komplikationen begünstigen. Als Therapie der Wahl bei einer manifesten DIC wird daher heute die Substitution von AT bis zu einer Aktivität > 80% der Norm ohne Heparinangabe angesehen [53]. In Anwesenheit von Heparin wird die Geschwindigkeit der Inhibierung erheblich gesteigert, weshalb AT auch als Heparin-Cofaktor I bezeichnet wird.

Tabelle 4: Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems

Name	Abkürzung	Molekular- Gewicht [kD]*	Plasmakonzentration [mg/l] (nmol/l)
Antithrombin	AT	62	150 (2400)
Heparinkofaktor II	HC-II	65	87 (1200)
Tissue Factor Pathway Inhibitor	TFPI	46	0,1 (2,5)
Protein C	PC	62	4 (65)
Protein S	PS	80	25 (300)
α 1-Proteinase-Inhibitor	α 1PI	53	2500 (47000)
α 2-Makroglobulin	α 2-M	725	2500 (3500)
C1-Inhibitor	C1-Inh	105	180 (1700)
Histidin- reiches Glykoprotein	HRGP	75	100 (1300)

* neu: relative Molekülmasse

3.1.7.2.2. Therapeutisch genutzte (externe) Inhibitoren

3.1.7.2.2.1. Hirudin, Cumarinpräparate

1957 gelang es F. MARQUARD, Hirudin, eine blutgerinnungshemmende Substanz aus den Speicheldrüsen von Blutegeln, zu isolieren und zu charakterisieren. Es handelt sich um ein aus 65 Aminosäuren bestehendes Peptid, das in der Lage ist, Thrombin zu inaktivieren. Im Gegensatz zu Standard-Heparin und niedermolekularen Heparinen ist Hirudin in der Lage, ohne Anwesenheit von AT freies Thrombin zu inaktivieren. Darüber hinaus wird Hirudin nicht durch Fibrinmonomere oder Plasmaproteine neutralisiert. Hirudin findet klinische Anwendung als Antikoagulans bei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT).

Die Kontrolle der Hirudinanwendung erfolgt mit der aPTT.

1922 beschrieben Tiermediziner eine neue Rinderkrankheit, bei der es nach Verfütterung von verdorbenem Süßklee zu exzessiven, oft tödlichen spontanen Blutungen gekommen war. 1931 gelang der Nachweis, dass es sich ursächlich um einen Prothrombinmangel (F II) handelte. 1939 wurde das wirksame Prinzip entdeckt, später als Dicumarol erkannt und isoliert. Dicumarol ist eine Verbindung, die bei dem mikrobiellen Vergärungsprozess von Klee aus Cumarin entsteht. 1941 wurde die erste klinische Anwendung publiziert. Die Cumarine wirken im wesentlichen auf plasmatische Gerinnungsfaktoren. In der Leber wird die Synthese einzelner Proteine gehemmt. Es sind diese das Prothrombin (F II), sowie die Faktoren VII, IX und X. Ausreichende Konzentrationen des Antikoagulans in der Leberparenchymzelle sind dafür Voraussetzung.

3.1.7.3. Fibrinolytisches System

Das fibrinolytische System stellt im Rahmen der Hämostase einen lebensnotwendigen Mechanismus des Organismus dar. Sie baut zum einen ein bestehendes Fibringerinnsel ab und limitiert andererseits auch eine bereits aktivierte Gerinnselbildung, wobei eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Blutgerinnungssystem besteht.

Ähnlich wie die Blutgerinnung kann man auch die Fibrinolyse in 3 Abschnitte unterteilen:

- die Bildung von Aktivatorsubstanz
- die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin und
- die Fibrinspaltung.

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt eine kontinuierliche Aktivierung des Fibrinolyse-Systems mit der Bildung von Plasmin aus dessen inaktiver Vorstufe Plasminogen. Plasmin bindet mit hoher Aktivität an Fibrin, so dass der Fibrinolyseprozess auf das Fibringerinnsel lokalisiert werden kann.

Tabelle 5 zeigt die körpereigenen Komponenten des Fibrinolyse-Systems.

Tabelle 5: Komponenten des Fibrinolyse-Systems

Name	Abkürzung	Molekulargewicht [kD]*	Plasmakonzentration [mg/l] (nmol/l)	Halbwertszeit [min]
Plasminogen		92	200 (2170)	48-60 h
Gewebeplasminogenaktivator	t-PA	68	0,005 (0,07)	3-4
Pro-Urokinase	Pro-UK	54	0,002 (0,04)	5-10
α 2-Antiplasmin	α 2AP	70	70 (1000)	2,6 Tage
Plasminogenaktivator-Inhibitor				
Typ 1	PAI 1	52	0,01 (0,2)	4
Typ 2	PAI 2	60	0,005 (0,08)	

* neu: relative Molekülmasse

3.1.7.3.1. Plasmin

Plasmin entsteht durch limitierte Proteolyse aus Plasminogen und ist unter normalen Umständen im Blut nicht nachweisbar. Plasminogen ist ein Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 90.000 Dalton, das sich aus einer einzelnen Polypeptidkette zusammensetzt. Die normale Plasmakonzentration beträgt etwa 20 bis 40 mg/dl. Synthetisiert wird Plasminogen in der Leber, die Halbwertszeit liegt zwischen 48 und 60 Stunden. Zur Umwandlung des inaktiven Plasminogens in das aktive Plasmin ist die Einwirkung von Plasminogenaktivatoren (PA, z.B. r-tPA) erforderlich.

3.1.7.3.2. Plasminogenaktivatoren (PA)

Ähnlich wie im plasmatischen Gerinnungssystem, wird zwischen endogenen (intrinsic) und exogenen (extrinsic) Plasminogenaktivatoren unterschieden.

Zu den körpereigenen exogenen zählen zum Beispiel Urokinase und Gewebeplasminogenaktivator (t-PA), zu den artifiziell hergestellten Streptokinase oder APSAC (anisolated plasminogen streptokinase activator complex).

3.1.7.3.2.1. Physiologische Aktivatoren

Vertreter der schwächeren endogenen Aktivatoren, auch Blutaktivatoren genannt, sind beispielsweise Faktor XII, HMW-Kininogen und Präkallikrein.

Die exogenen oder Gewebsaktivatoren sind in den verschiedenen Körpergeweben (z.B. Niere, Endothel) in unterschiedlichen Konzentrationen vorhanden.

3.1.7.3.2.1.1. Urokinase, Gewebeplasminogenaktivator (tPA, r-tPA)

Urokinase, der körpereigene, aus menschlichem Urin gewonnene Aktivator des Fibrinolysesystems, hat wissenschaftliches Interesse erlangt, da er direkt Plasminogen in Plasmin umwandelt. Ein weiterer Vorteil der Urokinase ist die fehlende Antigenität, wodurch die Therapie mit einer Standarddosis eingeleitet werden kann und beliebig oft zu wiederholen ist. Urokinase wird von physiologischen Inhibitoren neutralisiert.

Der Gewebeplasminogenaktivator r-tPA (recombinant tissue-type plasminogen activator, z.B. Actilyse®) ist eine gentechnisch hergestellte Form von humanem TPA, wie sie vor allem von Endothelzellen, aber auch von anderen Geweben produziert wird. Der Aktivator hat besonders bei der Thrombolyse des Herzinfarktes großes Interesse erlangt, ist aber auch die kostenaufwendigste Methode. Wegen der hohen Spezifität für Fibrin durch die entsprechenden Bindungsstellen im Aktivator hat dieser den Vorteil, das Thrombusfibrin zu lysieren, bei einer geringeren Wirkung auf Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII. Die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin soll damit überwiegend am Ort des pathologischen Substrates stattfinden.

Plasminogen (Substrat der Fibrinolyse) wird von den Hepatozyten synthetisiert und über den Blutstrom ubiquitär im Plasma verteilt. Durch limitierte Proteolyse kann Plasminogen zur Endopeptidase Plasmin aktiviert werden. Dies wird durch sog. Plasminogenaktivatoren gesteuert. In Anwesenheit von Fibrin binden r-TPA und Plasminogen an den Thrombus, so dass ein ternärer Komplex entsteht, der die Plasminogenaktivierung und damit die Fibrinauflösung bewirkt (lokale Lyse). Plasmin baut dabei aber nicht nur Fibrin ab, sondern greift auch die Faktoren V und VIII (Akzeleratoren der Gerinnung) ebenso wie die physiologischen Gerinnungsinhibitoren Protein C und S an. Die beim Fibrinabbau entstehenden Komplexe (Fibrinogenspaltprodukte (FSP, engl.: FDP „fibrinogen degradation products“), D-Dimere) hemmen die Thrombinbildung und Fibrinpolymerisation. Damit wird neben einer gesteigerten Fibrinolyse auch eine gleichzeitige Hemmung der Gerinnung erreicht [51, S. 929f].

3.1.7.3.2.2. Therapeutisch genutzte (externe) Aktivatoren

3.1.7.3.2.2.1. Streptokinase, APSAC (anisolated plasminogen streptokinase activator complex)

Bei der Streptokinase handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt von β -hämolyisierenden Streptokokken, welches letzten Endes dazu führt, dass ein Aktivator(-komplex) im Blut vorhanden ist, der Plasminogen in Plasmin umwandelt. Eine weitere Entwicklung zur thrombolytischen Behandlung war APSAC (anisolated plasminogen streptokinase activator complex, z.B. Eminase[®]). Die an sich elegante Lösung verband Plasminogen mit Streptokinase, womit die Bindungsstelle für das frei zirkulierende Plasminogen besetzt ist und der Komplex sich aber an das Thrombusfibrin anlagern kann. APSAC wird im Organismus deacyliert und damit wirksam, was aber auch unter anderem eine Verlängerung der Halbwertszeit von Streptokinase auf 90-100 Minuten bewirkt und über 6-9 Stunden thrombolytische Aktivität entfaltet. Dieser Aktivator kann aber durch den Anteil an Streptokinase auch alle deren Nebenwirkungen auslösen.

3.1.7.3.3. Fibrinolyseinhibitoren

Auch hier kann zwischen körpereigenen und therapeutisch genutzten Fibrinolyseinhibitoren unterschieden werden.

Die wichtigsten physiologischen Fibrinolyseinhibitoren, die eine überschießende Proteolyse limitieren, sind α 2-Antiplasmin (α 2AP) und Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1), sowie unspezifische Abbauvorgänge der Fibrinolyseaktivatoren im Monozyten-Makrophagen-System (MMS, früher RES, retikuloendotheliales System). Wie die Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung gehören auch sie zur Familie der Serpine (Serinprote(in)ase-Inhibitoren).

3.1.7.3.3.1. Physiologische Fibrinolyseinhibitoren

3.1.7.3.3.1.1. Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)

PAI 1 kommt hauptsächlich in Thrombozyten vor. Von diesen freigesetzt, hemmt PAI 1 die Aktivierung von Plasminogen aufgrund eines molaren Überschusses gegenüber den Plasminogenaktivatoren, wie t-PA und Urokinase.

3.1.7.3.3.1.2. α 2-Antiplasmin (α 2AP)

Wichtigster Inhibitor des Fibrinolysesystems ist das α 2-Antiplasmin (α 2AP), das in nur wenigen Sekundenbruchteilen freies Plasmin binden kann. Die Geschwindigkeit dieser stabilen stöchiometrischen 1:1-Komplexbildung ist die schnellste, bisher gefundene enzymgesteuerte Reaktion. α 2-Antiplasmin (α 2AP) wird in den Hepatozyten synthetisiert und kommt in relativ hoher Konzentration im Plasma vor. α 2-Antiplasmin (α 2AP) wird kovalent an Fibrinogen gebunden. Plasmagerinnsel, denen dieser Inhibitor fehlt, lösen sich viel rascher auf. Dieser Parameter ist nahezu ausschließlich bei einem erhöhten Anfall von Plasmin vermindert, d.h. ein niedriger α 2-Antiplasmin (α 2AP)-Spiegel deutet primär auf eine erhöhte fibrinolytische Aktivität hin.

3.1.7.3.2. Therapeutisch genutzte (externe) Fibrinolyseinhibitoren

3.1.7.3.2.1. Aprotinin (z.B. Trasylol®), Aminocarbonsäuren

(Tranexamsäure, z.B. Anvitoff®, PAMBA, AMCHA)

Die als Antifibrinolytika verwendeten Aminocarbonsäuren hemmen als Strukturanaloga zu Lysin und Arginin kompetitiv die proteolytischen Enzymaktivatoren an der Umwandlung von Plasminogen in Plasmin und sind damit als Hemmstoffe der Plasminbildung indirekte Fibrinolytika.

Zur Gruppe der Proteaseinhibitoren gehört v.a. Aprotinin, ein Peptid aus Rinderorganen, das mit Plasmin einen inaktiven Komplex bildet und damit im Sinne eines direkten Antifibrinolytikums die Wirkung des Plasmins hemmt. Indikation für Aprotinin ist eine ausgeprägte intravasale Gerinnung mit sekundärer Fibrinolyse. Aprotinin wird dabei gleichzeitig mit Heparin verabreicht [63, S. 439].

Zur Fibrinolyseprophylaxe wird in der einschlägigen Literatur eine Gabe von Aprotinin empfohlen. Bei bereits bestehender schwerer Fibrinolyse wird zur Therapie wegen der stärkeren Wirkung AMCHA oder PAMBA vorgezogen.

3.1.7.3.4. Fibrinogenspaltprodukte (FSP, D-Dimere)

Die durch Fibrinolyse entstehenden Fibrin- und Fibrinogenbruchstücke werden auch entsprechend als Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte (FSP, engl.: FDP „fibrinogen degradation products“) bezeichnet und entsprechend ihres Molekulargewichtes in den Gruppen X, Y, D und E klassifiziert. Unter D-Dimeren (DD) versteht man Plasmin-induzierte, durch Faktor XIII quervernetzte Fragmente, die aus den Gamma-Ketten des Fibrins entstehen.

3.1.8. Routinelaborparameter

Die im Rahmen der meist täglichen klinischen Verlaufskontrolle mitbestimmten Serumlaborparameter (Elektrolyte, Transaminasewerte, Retentionsparameter) wurden in dieser Studie statistisch miterfasst, um ggf. zusätzlich vorhandene signifikante Abhängigkeiten erkennen zu können.

3.1.9. Vorgehen bei der Diagnostik von Hämostasestörungen

Im Rahmen der klinischen Routinediagnostik von Hämostasestörungen finden entsprechend einem Stufenschema [46, S. 417] derzeit die Messung

- der Thrombozytenkonzentration
- der extrinsischen, schnellen Gerinnungskaskade mittels der Thromboplastinzeit (Quick, PT)
- der intrinsischen Aktivität mit Hilfe der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)
- und meist der Fibrinogen (Faktor I)- und
- AT-Konzentration
- bzw. bei entsprechenden Indikationen andere Einzelfaktorbestimmungen der Hämostase bzw. Fibrinolyse (z.B. Faktor V, Reptilase)

breite Anwendung.

Der Quick-Wert erfasst dabei die Vitamin K abhängigen Faktoren IX, X, VII, II (Extrinsic- System), während mit der aPTT die Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII erfasst werden (Intrinsic-System) [46, S. 415f].

Die aPTT ist daher besonders geeignet, das endogene System zu überprüfen, eine Heparintherapie zu überwachen, Fibrinogenspaltprodukte oder gegen Gerinnungsfaktoren gerichtete Hemmkörper aufzuzeigen. Im Gegensatz zur Rekalzifizierungszeitbestimmung im Citratblut ist die aPTT von den Thrombozyten unabhängig [42, S. 34]. Die alleinige Bestimmung der sog. Globaltests (Quick, aPTT) ist zur Abschätzung einer Verbrauchskoagulopathie jedoch ungeeignet, da ihre Veränderungen von zu vielen Komponenten beeinflusst werden. So können diese Tests schon alleine aufgrund einer laufenden Heparintherapie durch Heparin- bzw. FDP-Hemmwirkung ausgeprägt pathologisch verändert sein. Die deshalb zusätzlich notwendigen Einzelfaktorbestimmungen wurden in den jeweilig entsprechenden Kapiteln abgehandelt.

3.1.10. Labortests

Die Messung folgender, am Gerinnungs- und Fibrinolyseprozess beteiligten Faktoren - Thromboplastinzeit (TPZ, Quick), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Internationale Normalisierte Ratio (INR), PT-derived Fibrinogen, Fibrinogen nach Clauss, Reptilase, Antithrombin (AT), α 2-Antiplasmin (α 2AP), Plasminogen, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI), D-Dimere, Fibrinogenspaltprodukte (FDP), sowie der Faktoren II (Prothrombin), VIII und XIII - erfolgte erst nach Abschluss der Anamneseerhebung vom 5. bis 7. November 2001 im Labor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM). Die Auswertung aller unmittelbar nach der Entnahme bei -80 °C tiefgefrorenen Proben (s. 3.1.2) erfolgte an den jeweils geeigneten Dade Behring Gerinnungsautomaten (Behring Coagulation Timer (BCT, CA-1500), Behring Fibrin Timer A (BFA) [Dade Behring GmbH, Marburg, Deutschland]), nach vorheriger Kalibrierung, vollautomatisch. Zur Laborprobenanalyse wurden handelsübliche Reagenzien- und Kalibrierungskits der Firma Dade Behring GmbH verwendet.

Dies waren im Einzelnen:

- Multifibren[®] U zum quantitativen Nachweis von Fibrinogen im Plasma
- Pathromtin[®] SL zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) im Plasma
- Batroxobin Reagenz zur Bestimmung der Batroxobin (Reptilase)-Zeit im Citratplasma
- Gerinnungsfaktor II (Prothrombin) und VIII-Mangelplasmen zur Aktivitätsbestimmung dieser Faktoren im Patientenplasma
- Thromborel[®] S zur Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick
- Berichrom[®] F XIII zur Bestimmung der Aktivität von Faktor XIII im Citratplasma
- Berichrom[®] PAI zur Bestimmung der PAI-Aktivität in humanem Citratplasma
- Berichrom[®] α 2-Anti-Plasmin (α 2AP) zur Bestimmung der funktionellen Aktivität von α 2-Anti-Plasmin (α 2AP) im Plasma
- D-Dimer PLUS[®] zur turbidimetrischen Bestimmung quervernetzter Fibrinspaltprodukte

Außerdem wurde ein Latex-Agglutinationstest DIAGNOSTICA STAGO [Roche, Basel, Schweiz] zur semiquantitativen Bestimmung von Fibrinogen-Spaltprodukten (FDP) im Plasma verwendet.

Die Antithrombin- (AT) Konzentration im Plasma wurde mit dem chromogenen Substrat S2772 COAMATIC® LR Antithrombin [Chromogenix SpA, Mailand, Italien] gemessen.

Aus (intensiv-) medizinischer Notwendigkeit wurden u.a. Elektrolyte, Eiweiß, Retentionswerte, Blutbild, CRP und die gerinnungsspezifischen Werte für Thromboplastinzeit (TPZ, Quick), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Internationale Normalisierte Ratio (INR) und PT-derived Fibrinogen, im Rahmen der Routineentnahmen, sofort ermittelt.

3.1.10.1. Messprinzip

Die klassischen Blutgerinnungsuntersuchungen, die mit den unterschiedlichsten Reagenzien durchgeführt werden, enthalten das Problem der Vergleichbarkeit. Darüber hinaus sind unterschiedliche Endpunkterfassungen der Fibrinogenumwandlung, wie Gelbildung, Fibrinfaden oder kompaktes Gerinnsel, weitere Fehlerquellen. Deshalb wurde auch im Rahmen dieser Studie die standardisierte Gerinnungsanalyse unter Verwendung chromogener Substrate in photometrischen Systemen angewandt. Damit lässt sich eine Vielzahl von Gerinnungs- u. Fibrinolysefaktoren und Inhibitoren spezifisch bestimmen. Die Verwendung von Photometern ermöglicht dabei eine einfachere Standardisierung als bei den herkömmlichen Methoden. Durch Kopplung der Photometer bzw. Gerinnungsautomaten wird neben einer hohen Messgenauigkeit gleichzeitig ein hoher Probendurchsatz erzielt. Messprinzip ist die enzymatische Spaltung eines spezifischen, mit Farbstoff beladenen, zur zu untersuchenden Plasmaprobe zugegebenen Substrates und photometrischen Messung der Farbstofffreisetzung (kinetisch und auch als Endpunktbestimmung) bei einer Extinktion von 405 nm.

3.1.11. Bestimmung des neurologischen Defizits anhand der GLASGOW COMASCALE (GCS)

Für die Bestimmung des neurologischen Defizits von Patienten mit hämorrhagischen intrakraniellen Ereignissen gibt es derzeit keinen Goldstandard. So wurden im vergangenen Jahrhundert mehrere Vorschläge veröffentlicht: In England war 1942 die Dauer der posttraumatischen Amnesie als der beste Gradmesser – „the best yardstick we have“ - beschrieben worden. 1953 schlugen TOENNIES UND LOEW eine Einteilung der Schädel-Hirn-Verletzungen vor, die die Dauer aller posttraumatischen neurologischen Störungen in den Vordergrund stellte. Hiernach war einem Schädel-Hirn-Trauma Grad I eine Verletzung mit vollständiger Rückbildung aller neurologischer Störungen, also Bewusstseinsstörungen, Lähmungen et cetera innerhalb von 4 Tagen zugeordnet. Grad II bedeutete die vollständige Rückbildung aller Symptome innerhalb von 3 Wochen. Grad III bedeutete die Persistenz neurologischer Störungen über 3 Wochen hinaus. Diese Einteilung ist noch bis heute an vielen Krankenhäusern in Deutschland gebräuchlich [27, S. 1461-1465]. In der vorliegenden Studie wurde, auch aufgrund der nur begrenzten Anamnesedauer von 10 Tagen, die 1974 von TEASDALE u. JENNET entwickelte Glasgow Coma Scale (GCS) angewandt (Tabelle 6). Diese hat sich in weit über 100 Studien bewährt. Sie ermöglicht eine schnelle, mehrdimensionale Bewertung des neurologischen Status eines Patienten anhand eines einfachen Schemas [46, S. 502f].

Je nach hierbei erreichter Punktzahl unterscheidet man drei Schweregrade der zerebralen Schädigung:

- leicht (GCS 13-15): ca. 80% der Fälle
- mittelgradig (GCS 9-12): ca. 10% der Fälle
- schwer (Koma bei \leq GCS 8): ca. 10% der Fälle [86].

Tabelle 6: Glasgow Coma Scale [nach 46, S. 502f]

Glasgow-Coma-Scale		
Augenöffnung	Spontan	4
	Aufforderung	3
	Schmerzreiz	2
	keine	1
Beste Verbale Antwort	Orientiert	5
	Verwirrt	4
	Inadäquat	3
	Unverständlich	2
	Keine	1
Beste motorische Reaktion	Aufforderung: gezielt	6
	Schmerz: gezielt	5
	Schmerz: ungezielt	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine	1
	Summe	max. 15

3.1.11.1. Patientenkollektiv mit schwerem neurologischen Defizit

Dabei wurden alle Patienten, unabhängig von Blutungsursache, Lokalisation, Alter oder Geschlecht, der Gruppe mit schwerem neurologischem Defizit zugeordnet, die als bewusstlos (bedeutungsgleich mit komatös) eingestuft wurden, und damit nicht in der Lage waren, die Augen zu öffnen und Aufforderungen zu befolgen ($GCS \leq 9$), obwohl nur soweit sediert wurde, wie für eine hinlängliche Beatmung notwendig war.

3.1.11.2. Patientenkollektiv mit leichtem neurologischen Defizit

Entsprechend wurden die anderen, in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit nur leichter oder mittelschwerer klinisch-neurologischer Einschränkung der Gruppe mit nur leichtem Defizit ($GCS > 9$) zugeordnet, ebenfalls unabhängig von Blutungsursache, Lokalisation, Alter oder Geschlecht.

3.1.12. Differenzierung von intrakraniellen Blutungen

Neben anderen unterscheidet SCHIRMER [75] intrakranielle Hämatoome je nach Lokalisation in:

- Epidurale Hämatoome

Beim epiduralen Hämatom liegt eine Blutung zwischen Schädelknochen und harter Hirnhaut vor. Häufigste Ursache ist eine traumatische Zerreissung der Arteria meningea media. Seltener auch Folge venöser Blutungen, z.B. beim Einriss der Sinus venosi. Raumfordernde epidurale Hämatoome treten in etwa 1% aller Schädel-Hirn-Traumen (SHT) auf. Bei nicht komatösen Patienten beträgt die Mortalität 0%, bei bewusstseinsgetrübten Verletzten ca. 9% und bei komatösen Patienten ca. 20% [86].

- Subdurale Hämatoome

Beim subduralen Hämatom handelt es sich um eine Blutung unterhalb der harten Hirnhaut, zwischen Dura mater und Arachnoidea. Das subdurale Hämatom entsteht meist nach dem Einriss sogenannter Brückenvenen, welche von der weichen Hirnhaut (Pia mater) zu den Sinus der Dura mater ziehen. Abhängig von der Zeit zwischen Unfallereignis und Ausbildung des Hématoms unterscheidet man akute (ASDH), subakute und chronische subdurale Hämatoome (CSDH, Tabelle 7). Vorkommen in ca. 10% aller schweren SHT. Trotz adäquater Behandlung nach wie vor hohe Mortalität (ca. 60%) [86].

Tabelle 7: Differenzierung des subduralen Hématoms

Art des subduralen Hématoms	Zeitspanne bis zum Auftreten von Symptomen
Akut	innerhalb von 3 Tagen
Subakut	bis zu 3 Wochen
Chronisch	Wochen bis Monate

- Intrazerebrale Hämatomе

Intrazerebrale Hämatomе sind Blutungen innerhalb des Gehirns (Parenchymblutung). Sie entstehen durch Gefäßruptur infolge der auf das Gehirn einwirkenden Gewalteinwirkung.

- Subarachnoidale Blutungen

Kommt es zum Einreißen von Blutgefäßen in der weichen Hirnhaut, können flächenhafte Blutungen in den liquorhaltigen Subarachnoidalraum entstehen, die im Gegensatz zu intrakraniellen Hämatomen primär nicht raumfordernd sind.

3.2. Statistische Verfahren

Die statistischen Verfahren wurden mit Hilfe verschiedener Quellen durchgeführt:

- Literatur: WERNER J [90], SACHS L [72], HARMS V [39]
- PC: Tabellenkalkulationsprogramm Excel für Windows
- Statistische Beratung durch Frau Dipl.-Math. ZACHSKORN R.
- Statistische Auswertung mit Hilfe des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 12.0.

Die verwendeten Berechnungen wurden am PC durchgeführt; die zugehörigen Formeln stammen aus WERNER J [90], HARMS V [39].

Arithmetischer Mittelwert [90, S. 34]: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

Empirischer **Median**. Modifiziert nach [90, S. 36]

- für ungeraden Stichprobenumfang: $x = x_{(n+1)/2}$
- für geraden Stichprobenumfang: $x = \frac{x_{(n/2)} + x_{(n/2+1)}}{2}$

Varianz einer Stichprobe [90, S. 40]: $s^2 = \frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$

Standardabweichung einer Stichprobe [90, S. 40]: $s = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \div (n-1)}$

Lineare Regressionsgerade. Diese Berechnung erfolgte mit Hilfe der SPSS-Statistik-Software (Version 12.0). Die Geradengleichung ist $y = ax + b$, wobei a dem Abschnitt auf der x -Achse und b dem linearen Regressionskoeffizienten entspricht. Letzterer bezeichnet die Steigung der Regressionsgeraden und kann die Werte $-\infty \leq b \leq +\infty$ annehmen [90, S. 46].

Linearer Korrelationskoeffizient. Berechnung ebenfalls mit Hilfe der entsprechenden SPSS-Statistik-Software. Dieser Wert sagt aus, wie weit die Messwerte um die Regressionsgerade streuen. Es sind folgende Werte in seiner Ausprägung möglich: $-1 \leq r \leq +1$ [39, S. 51]. r ist positiv, wenn die Gerade steigt und negativ, wenn die Gerade fällt.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel [39, S. 50]: $r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n Q_i^2}{\sum_{i=1}^n R_i^2}$, wobei Q_i und R_i als Abstandsquadrate definiert sind.

Bravais-Pearson-Korrelation. Das Quantil dieser Korrelation wurde von Frau ZACHSKORN nach der Tabelle in SACHS [72, S. 330] angegeben. Es ist für den Vergleich aller hier auftauchenden Korrelationen geeignet, da es lediglich von der Größe der Stichprobe ($n = 52$) und dem gewählten Wert für α (sinnvoll: $\alpha = 0.05$) abhängig ist. Außerdem berechnet SPSS (Version 12.0) die Korrelation ebenfalls nach dieser gängigen Methode.

T-Test. Im T-Test [39, S. 200] werden bei unabhängigen Stichproben zweier Gruppen mit normalverteilter Merkmalsausprägung die Mittelwerte von zwei Fallgruppen verglichen. Im Idealfall sollten die Subjekte bei diesem Test zufällig zwei Gruppen zugeordnet werden, so dass Unterschiede bei Antworten lediglich auf die Behandlung und keine sonstigen Faktoren zurückzuführen sind.

Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test). Nichtparametrischer Zwei-Stichproben-Test bei beliebig verteilter Merkmalsausprägung für unverbundene Stichproben [90, S. 173-177]. Hier werden die mittleren Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben, v.a. in Bezug auf die Mediane, verglichen. Dieser Test eignet sich für eine Gegenüberstellung der entsprechenden vorliegenden Laborparameter z.B. von Patienten mit Ausbildung eines SIRS und der Vergleichsgruppe. Ist das Ergebnis kleiner als das zuvor festgesetzte α , so kann die Nullhypothese verworfen werden. Die Berechnungen erfolgten mittels SPSS-Statistik-Software (Version 12.0).

Chi-Quadrat (χ^2)-Test (Fishers-Exact-Test): Merkmalsausprägungen zweier Gruppen die dichotom verteilt sind, also nur in zwei Ausprägungen vorliegen

(Geschlecht, Inflammationsreaktion vorhanden/ nicht vorhanden), wurden in Kreuztabellen (Vierfeldertafel) erfasst und nach Chi-Quadrat (χ^2)-Test (Fishers-Exact-Test) berechnet [39, S. 200].

Oneway-ANOVA: Die Prozedur Einfaktorielle ANOVA führt eine Varianzanalyse für eine quantitative abhängige Variable mit einer einzelnen (unabhängigen) Faktorvariablen durch. Mit der Varianzanalyse wird die Hypothese überprüft, dass mehrere Mittelwerte gleich sind. Dieses Verfahren ist eine Erweiterung des T-Tests bei zwei Stichproben.

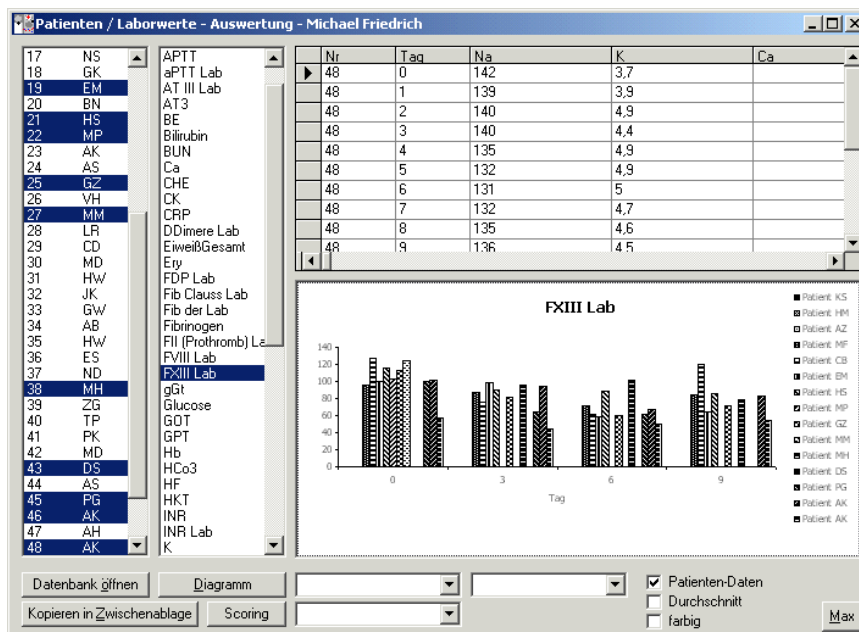
Das Wahrscheinlichkeitsniveau p , die Nullhypothese (H_0) zu verwerfen (beide Gruppen sind gleich), wurde jeweils mit 0.05 (5%) angesetzt.

3.3. Software

Zur einfacheren Datenerfassung und Visualisierung wurde neben den oben genannten statistischen Programmen eigens auch selbständig eine Software erstellt. Programmiersprache ist Microsoft Visual Basic® 6.0.

Insbesondere ermöglicht dieses Programm (Abbildung 8 und 9 zeigen jeweils eine Bildschirmansicht der Datenbank-Benutzeroberfläche) eine Datensortierung nach oftmals benötigten, in mehreren Auswahllisten (2, 5) frei anwählbaren Kriterien, und - sofern gewünscht - gleichzeitiger numerischer und graphischer Darstellung der Messdaten (3). Mittels einer „Max“-Funktion (6) kann die graphische Darstellung der Messwerte wahlweise auch auf Bildschirmgröße erfolgen.

↓ (1) Pat.-Ident. ↓ (2) Parameterliste ↓ (3) numerische u. graphische Messdaten-Anzeige



(6) „Max“-Fkt.

↑ (4) Scoring-Fkt. ↑ (5) Listenfeld mit div. Auswahlmöglichkeiten

Abbildung 8: Bildschirmansicht Datenbank-Benutzeroberfläche

Zusätzlich bietet dieses Programm noch die Möglichkeit zur Erstellung einer Score-Tabelle (4) aus frei wählbaren Parametern, mit deren Hilfe es möglich ist an Hand der errechneten Score-Punktezahl eine Prognose (SIRS, APACHE 2 (Abbildung 55 im

Abbildungsanhang), APS) über den klinischen Verlauf der betroffenen Patienten abzugeben .

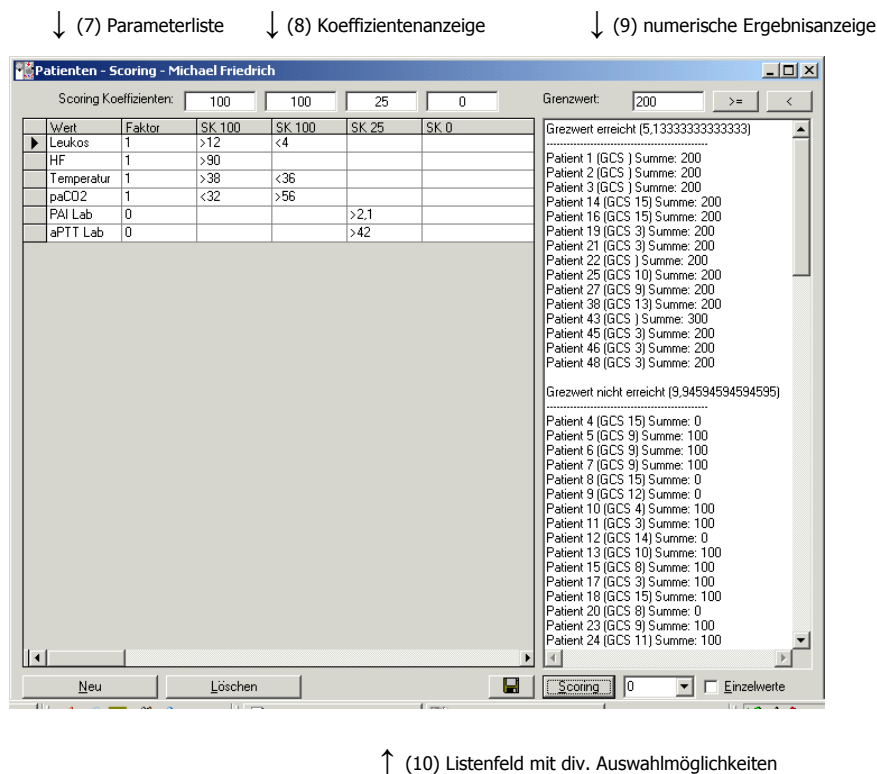


Abbildung 9: Bildschirmansicht Datenbank-Benutzeroberfläche „Scoringfunktion“

Nach Aufrufen der Scoring-Funktion (4) besteht die Möglichkeit, per Parameterliste (7) das Patientengut nach gewünschten Parametern zu selektieren (In Abb. 9 sind beispielhaft die Kriterien zum Nachweis einer Inflammationsreaktion (SIRS) dargestellt). Nach Multiplikation der entsprechenden Grenzwerte mit einem frei wählbaren Koeffizienten (8) erfolgt eine numerische Ergebnisausgabe (9). Über ein zusätzliches Feld (10) kann die Ergebnisanzeige noch leicht variiert werden.

Berechnungsgrundlage bildet dabei die im Rahmen dieser Studie mit sämtlichen erhaltenen (Labor-) Parametern aller 52 Patienten erstellte Microsoft-Excel®-Datenbank.

Ein Abdruck des Sourcecodes dieses Programms befindet sich im Anhang.

4. Ergebnisse

4.1. Verteilung von Alter und Geschlecht

Von den 52 Patienten waren 27 männlich (51.9%) und 25 weiblich (48.1%). Das mittlere Alter lag bei 63.8 ± 17.8 Jahren (19-93 Jahre). Frauen waren im Mittel sechs Jahre älter (67.0 ± 20.7 Jahre) als Männer (60.9 ± 13.9 Jahre). Bei den männlichen Patienten ergab sich eine Erkrankungshäufung in der Gruppe der 50-70-jährigen (51.8%). Im Gegensatz dazu lag der Erkrankungsgipfel bei den Frauen in einem Alter zwischen 70 und 90 Jahren (52.0%).

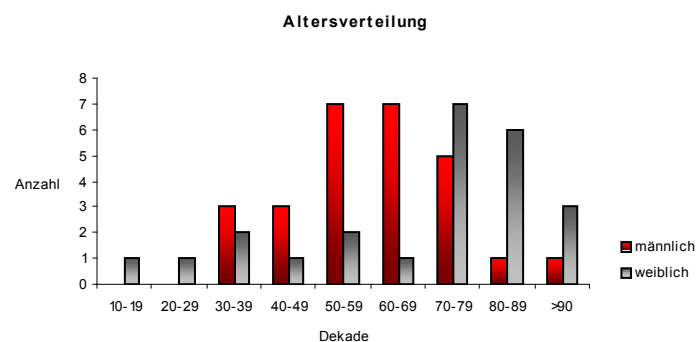


Abbildung 10: Verteilung von Alter und Geschlecht

4.2. Anamnesedauer

Die Anamnesedauer im Rahmen dieser Studie war in Anlehnung an einige andere Studien und unter Berücksichtigung finanzieller Aspekte (Laborkosten) auf maximal zehn Tage begrenzt [74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 6, S. 51-59; 76, S. 471f; s. auch Kap. 3.1.2].

Die mittlere Anamnesedauer lag bei 7.3 ± 3.2 Tagen. Die Schwankungen ergaben sich, weil die Patienten innerhalb der zehntägigen Anamnesedauer nach Intervention entweder in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden oder verstorben waren.

Erwähnenswert erscheint auch ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.003$, Chi-Quadrat (χ^2)-Test bzw. $p = 0.004$, T-Test) zwischen Aufenthaltsdauer und Ausprägung einer Inflamationsreaktion (SIRS).

4.3. Aufnahmeursachen und Therapiemaßnahmen

Abbildung 11 zeigt die häufigsten Ursachen, die bei den untersuchten Patienten zu deren akuten Klinikeinweisung führten.

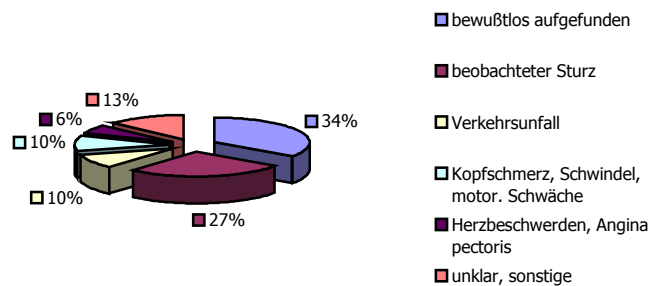


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Ursachen die zur akuten Klinikeinweisung führten

Von den 52 Patienten mit einem zerebralen Blutungsereignis waren nur sechs (11.5%) primär nicht intensivüberwachungspflichtig. Somit waren also 46 (88.5%) Patienten bereits zum Zeitpunkt der Einlieferung akut vital gefährdet. 44 (84.6%) Patienten wiesen aufgrund ihrer ausgeprägten neurologischen Störung eine respiratorische Insuffizienz auf und mussten beatmet werden. Die mittlere Beatmungsdauer innerhalb des Anamnesezeitraumes lag bei 4.2 ± 3.7 Tagen. Dabei ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0.0001$) zwischen Beatmungsdauer und Schwere der Hirnfunktionsstörung am Anamneseendpunkt (Tag 9).

Bei 41 (78.8%) Patienten war die blutungsbedingte Raumforderung so ausgeprägt, dass diese mittels einer Bohrlochtrepanation operativ angegangen werden musste. 33 (63.5%) von ihnen wurden unmittelbar nach Einlieferung notfallmäßig operiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schwere der neurologischen Störung und einem operativen Vorgehen (Kraniotomie) ließ sich im Rahmen dieser Studie nicht herausarbeiten ($p = 0.086$, Fishers-Exact-Test).

4.4. Zusammensetzung der Patientengruppen mit schwerem bzw. leichtem neurologischen Defizit

Tabelle 8: Verteilung verschiedener Patientenbasisdaten

	Alle Patienten (n=52)	Group1 GCS ≤ 9 (n=28)	Group2 GCS > 9 (n=24)	P value
Alter (Jahre)	63.9 ± 17.9	60.4 ± 17.9	68.9 ± 16.8	0.087 ²
Geschlecht (m/ w)	27/ 25	16/ 12	11/ 13	0.578 ¹
GCS initial	9.3 ± 4.6	6.6 ± 3.8	12.4 ± 3.3	--
GCS end	8.6 ± 5.0	4.5 ± 2.8	13.4 ± 1.7	--
SIRS (ja/ nein)	28/ 24	20/ 8	7/ 17	0.005 ¹
Neurochirurg. Behandlung (ja/ nein)	41/11	25/ 3	16/ 8	0.086 ¹
Parenchymlutung (ja/ nein)	31/ 21	22/ 6	9/ 15	0.004 ¹
Beatmungsdauer (Tage)	4.2 ± 3.7	6.1 ± 3.5	1.8 ± 2.5	0.0001 ²
Outcome (survived/ died)	46/ 6	22/ 6	24/ -	0.025 ¹

Chi-Quadrat (χ^2)-Test (Fishers-Exact-Test)¹/ T-Test², Signifikanz ab $p < 0.05$

4.5. Letalität und neurologisches Outcome

Die perioperative Letalität betrug 0%. Lediglich bei zwei (3.8%) Patienten kam es postoperativ zu Nachblutungen, so dass diese erneut kraniotomiert werden mussten. Trotz aller intensivmedizinischen Bemühungen verstarben innerhalb der zehntägigen Anamnesedauer sechs (11.5%) Patienten. Der zum Aufnahmezeitpunkt bzw. bereits durch den Notarzt erfasste Punktwert in der Glasgow Coma Scale der Verstorbenen lag im Mittel bei 4.5 ± 2.1 . Die Sterblichkeit der untersuchten Patienten mit einem erzielten minimalen Punktwert von 3 in der Glasgow Coma Scale lag bei 40%.

Der zum Aufnahmezeitpunkt (Tag 0) der 52 Patienten erzielte Punktwert in der Glasgow Coma Scale lag im Mittel bei 9.3 ± 4.6 Punkten. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied zwischen Männern und Frauen ergab sich dabei erwartungsgemäß nicht ($p = 0.578$, Fishers-Exact-Test).

Der am Ende der Anamnesedauer (Tag 9) im Glasgow Coma Score erzielte Punktwert der überlebenden 46 Patienten lag im Mittel bei 8.6 ± 5.0 Punkten. Folglich lag bei den meisten Patienten bereits zum Aufnahmezeitpunkt, als auch noch am Anamneseendpunkt (Tag 9) eine schwere Hirnfunktionsstörung vor.

Wie in Tabelle 8 dargestellt, kam es bei den Patienten mit schwerer Hirnfunktionsstörung (GCS ≤ 9 Punkte) im klinischen Verlauf sogar noch zu einer Zustandsverschlechterung um durchschnittlich zwei Scorepunkte. Bei den Betroffenen mit einem GCS > 9 Punkte ergab sich klinisch hingegen eine leichte Besserung (+1.0 Punkte). Bezüglich Nichtüberleben und Schwere des neurologischen Defizits ergab sich ein eindeutiger statistischer Zusammenhang ($p = 0.025$, Fishers-Exact-Test).

4.6. Blutungslokalisation

Im untersuchten Patientengut der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München (TUM) waren von Blutungen folgende, wie in Tabelle 9 und 10 dargestellt, Hirnregionen betroffen:

Tabelle 9: Auftreten und Verteilung der unterschiedlichen Blutungsarten im Patientengut

Art der Blutung	Anzahl (n)	%- Häufigkeit	Mittelwert GCS _{Entlass} (± Standardabweichung)
Epidural	2	3.8	11.5 ± 3.5
akut subdural	2	3.8	
chronisch subdural	13	25.0	12.8 ± 4.1
Intrazerebral	18	34.6	6.4 ± 4.1
subarachnoidal	5	9.6	8.6 ± 5.9
Schädelhirntraumata*	12	23.1	6.3 ± 4.4

Die Patienten, die ein Schädelhirntrauma erlitten hatten, wurden nach der im CCT führenden Blutungskomponente den entsprechenden Regionen zugeordnet. Dabei lagen bei den Schädelhirnverletzten in acht (75%) Fällen z.T. ausgedehnte, intrazerebrale Hämatome vor, so dass die Zahl dieser Blutungen auf 26 anstieg.

Somit ergab sich letztlich folgende Verteilung:

Tabelle 10: Auftreten und Verteilung der unterschiedlichen Blutungsarten im Patientengut (incl. Schädelhirnverletzter)

Art der Blutung	Anzahl (n)	%- Häufigkeit	Mittelwert GCS_{Entlass} (± Standardabweichung)
Epidural	4	7.7 (30)*	10.3 ± 2.2
akut subdural	2	3.8	8.0 ± 5.0
chronisch subdural	14	26.9 (zusammen 50)	12.9 ± 3.9
Intrazerebral	26	50.0 (10)	6.0 ± 4.0
subarachnoidal	6	11.5 (10)	9.0 ± 5.4

*Werte in Klammern entsprechen prozentualer Häufigkeitsverteilung nach Müller [58, S. 404ff]

Damit lag bei den 52 Patienten in jedem zweiten Fall (50%) eine intrazerebrale Blutung vor. Zweithäufigste Blutungsart waren die chronisch subduralen Hämatome (CSDH, 26.9%), gefolgt von den Subarachnoidalblutungen (SAB, 11.5%), Epiduralhämatomen (EpiDH, 7.7%) und den akut subduralen Blutungen (ASDH, 3.8%).

4.6.1. Blutungslokalisierung und neurologisches Defizit

In Abhängigkeit von der Blutungslokalisierung zeigten die Patienten am Ende der Anamneseerhebung im Mittel ein unterschiedlich neurologisches Defizit. Waren Patienten mit einem chronisch subduralen Hämatom mit einem Glasgow Coma Score von 12.9 ± 3.9 Punkten nur unwesentlich eingeschränkt, wiesen Patienten, die eine intrakranielle Blutung (ICB) erlitten hatten, im Durchschnitt ein schwere neurologische Schädigung auf (GCS 6.0 ± 4.0 Punkte). Ähnlich ernst war die Prognose für Patienten, die im CCT entweder von einem akut subduralen Hämatom betroffen waren (GCS 8.0 ± 5.0 Punkte) oder eine subarachnoidale Blutungskomponente aufzeigten (GCS 9.0 ± 5.4 Punkte).

Tabelle 11: Verteilung der unterschiedlichen Blutungsformen in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

Art der Blutung	Anzahl (n) bei GCS _{Entlass} ≤ 9	%-Wert	Anzahl (n) bei GCS _{Entlass} > 9	%-Wert
epidural	3	10.7	1	4.2
akut subdural	1	3.6	1	4.2
chronisch subdural	2	7.1	12	50.0
intracerebral	20	71.4	6	25.0
subarachnoidal	2	7.1	4	16.7

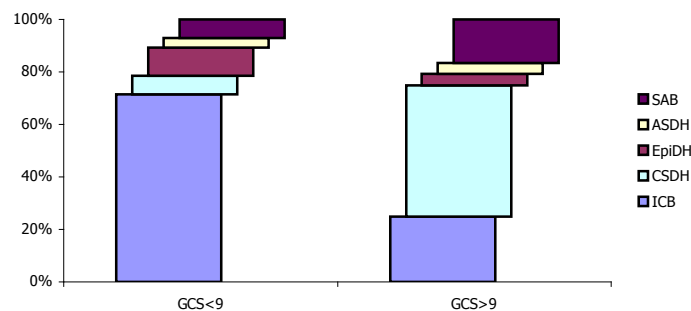


Abbildung 12: %-Verteilung der unterschiedlichen Blutungsformen in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

GCS_{Entlass} ≤ 9: Gruppe mit schwerem neurologischen Defizit (Koma); GCS_{Entlass} > 9: Gruppe mit leichtem neurologischen Defizit

4.6.2. Blutungslokalisation und Ausprägung der Inflammationsreaktion

Darüber hinaus scheint die Lokalisation der Blutungskomponente auch Einfluss auf die Ausprägung der Inflammationsreaktion (SIRS) zu nehmen. So war den Kriterien der SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE [53, S. 354ff] entsprechend bei 19 (70.4%) Patienten mit intrazerebraler Blutungskomponente eine Entzündungsreaktion nachweisbar. Auch schienen Subarachnoidalblutungen häufiger mit einer ausgeprägten Inflammation vergesellschaftet zu sein. Im Gegensatz dazu ließen sich nach Diagnose eines chronisch subduralen Hämatoms (n=14) in keinem Fall entzündungsspezifische Veränderungen nachweisen.

Tabelle 12: Verteilung der unterschiedlichen Blutungsformen in Abhängigkeit vom Nachweis einer Inflammationsreaktion

Art der Blutung	Anzahl (n) bei SIRS	%-Wert	Anzahl (n) ohne SIRS	%-Wert
epidural	0	0	2	8.3
akut subdural	3	11.1	1	4.2
chronisch subdural	0	0	14	58.3
intracerebral	19	70.4	7	29.2
subarachnoidal	5	18.5	1	4.2

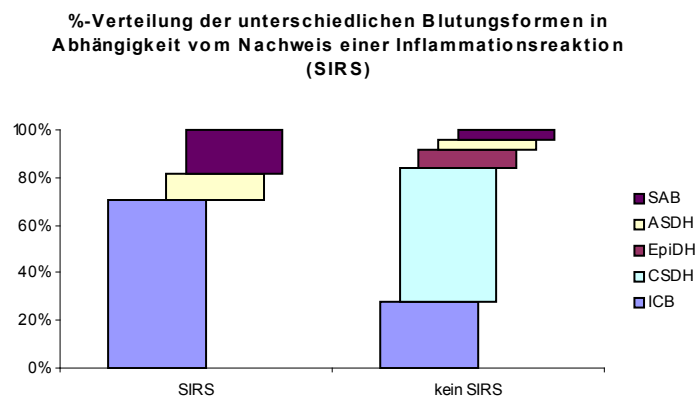


Abbildung 13: %-Verteilung der unterschiedlichen Blutungsformen in Abhängigkeit vom Nachweis einer Inflammationsreaktion
 SIRS: Blutungslokalisierung mit nachgewiesener Entzündungsreaktion; kein SIRS: Blutungslokalisierung bei fehlender Entzündungsreaktion

4.6.3. Outcome, Letalität und Ausprägung der Inflammationsreaktion

Im Fishers-Exact-Test ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0.005$) zwischen dem Nachweis einer Inflammationsreaktion (SIRS) und schwere des neurologischen Defizits am Anamneseendpunkt. So lag der erzielte Punktwert in der Glasgow Coma Scale (GCS) bei Patienten mit nachgewiesener SIRS bei durchschnittlich 5.9 ± 4.5 Punkten bzw. 10.9 ± 4.3 Punkten ohne Inflammationsreaktion. Erwähnenswert erscheint, dass bei den sechs verstorbenen Patienten in allen Fällen eine Inflammation vorlag. Da sich während des Beobachtungszeitraumes insgesamt in 24 Fällen das Auftreten einer SIRS nachweisen ließ, sind somit 25% der Patienten mit nachgewiesener Inflammationsreaktion verstorben.

4.6.4. Hypertonie und neurologisches Defizit

Spontane intrakranielle Blutungsereignisse waren bei dem untersuchten Patientengut eng mit erhöhten Blutdruckwerten assoziiert. Insgesamt traten bei 48 (92.3%) der 52 Patienten erhöhte systolische Blutdruckwerte auf. Auch schien die Höhe des Blutdrucks einen Einfluss auf das neurologische Outcome zu nehmen (Abbildung 14). So litten immerhin 7 (25.0%) der Patienten, die am Anamneseendpunkt ein schweres neurologisches Defizit ($GCS \leq 9$) aufwiesen, an einer malignen Hypertonie (Def. nach WHO, s. Tabelle 13). Im Gegensatz dazu fanden sich jedoch nur bei zwei Patienten mit $GCS > 9$ systolische Blutdruckwerte über 160 mmHg.

Bei 88.9% (8 von 9) der Patienten mit initial gemessenen systolischen Blutdruckwerten >160 mmHg konnte im CCT eine intrazerebrale Blutung nachgewiesen werden.

Nach Pearson ergab sich hier zwischen Blutdruckhöhe und Schwere des neurologischen Defizits am Ende des Beobachtungszeitraumes (9. posttraumatischer Tag) ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.039$).

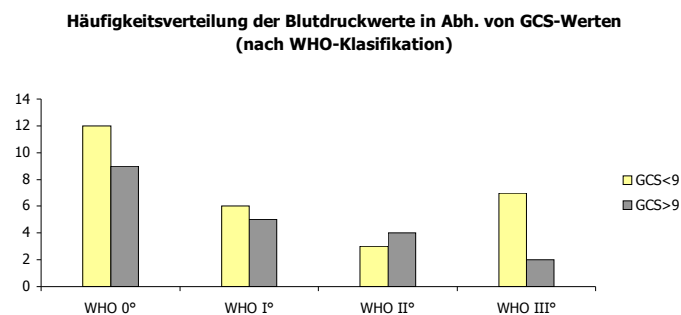


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Blutdruckwerte (nach WHO) in Abhängigkeit vom GCS-Score

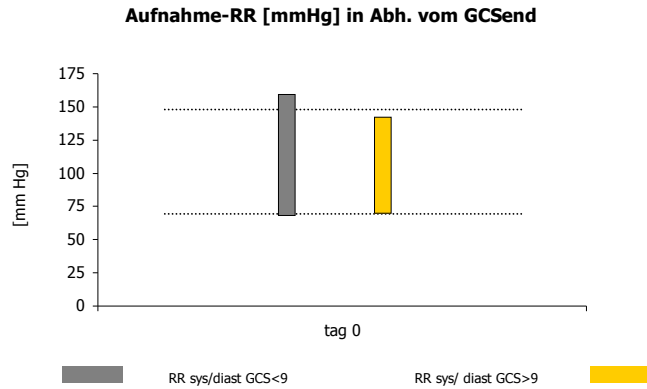


Abbildung 15: Unterschied der Blutdruckwerte am Traumatag in Abhängigkeit vom GCS-Score

Tabelle 13: Klassifizierung der Blutdruckhöhe (WHO-ISH 1999)

Kategorie	systolisch (mmHg)	Diastolisch (mm Hg)
Normal	<130	<85
milde Hypertonie (Grad 1)	140-159	90-99
mittelschwere Hypertonie (Grad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Grad 3)	>180	>110
isoliert systolische Hypertonie	>140	<90

Fallen der systolische und diastolische Blutdruck eines Patienten in verschiedene Kategorien, gilt die jeweils höhere Kategorie.

4.7. Einfluss therapieunabhängiger Faktoren auf die Prognose

4.7.1. Einfluss des Alters auf die Prognose

Statistisch ließ sich zwischen Alter der Patienten am Traumatag und einem schlechteren neurologischen Outcome am Anamneseendpunkt (Tag 9) kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ($p = 0.102$, Mann-Whitney-U-Test).

4.8. Klinischer Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter des gesamten Patientenkollektivs

Tabelle 14 zeigt die im Mittel (\pm Standardabweichung, Spannweite) gemessenen Konzentrationen der gerinnungsspezifischen- und fibrinolytischen Faktoren zum Zeitpunkt der Einlieferung (Tag 0), sowie an den Tagen 3, 6, 9.

Dabei ergaben sich eine Reihe, für den Erkrankungsverlauf teils typische, bereits im Rahmen anderer Studien beobachtete Veränderungen der Hämostase.

Diese schließen eine Veränderung der sog. Globalteste (Quick, aPTT), einen Abfall der Verbrauchsfaktoren, wie Thrombozyten, Faktor XIII, bzw. der Inhibitoren, wie Antithrombin, bei gleichzeitigem Ansteigen der Fibrinolyseparameter (D-Dimere, FDP) ein.

Die Werte für α 2-Antiplasmin lagen initial im Bereich des unteren Normwertes, stiegen aber bis zu einem Maximum am 9. Tag kontinuierlich an.

Die gleiche Beobachtung ergab sich dabei für F II, F VIII, Plasminogen und die Reptilasezeit.

Zum Zeitpunkt der Einlieferung ergab die Messung für Fibrinogen im Durchschnitt noch Werte im physiologischen Bereich (326.9 mg/dl). Bis zum 6. Tag hatten sich diese Werte jedoch bereits mehr als verdoppelt, um am 9. Tag mit 711.5 mg/dl ein Maximum zu erreichen. Das Auftreten einer Hypo- bzw. Afibrinogenämie mit dem konsekutiven Risiko einer hämorrhagischen Diathese konnte bei keinem der Patienten beobachtet werden.

Tabelle 14: Verlauf der gerinnungs- und fibrinolyse-spezifischen Marker nach intrakraniell hämorrhagischen Ereignis
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

Parameter	Normwerte	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
akt. part. Thromboplastinzeit (aPTT)	26-37 [sec]	36.9 ± 13.2 (27.6-113.4)	35.7 ± 6.2 (27.1-49.1)	37.4 ± 9.8 (25.0-79.5)	35.6 ± 8.0 (25.0-66.2)	NS
Antithrombin (AT)	85-110 [%]	84.9 ± 17.7 (54.4-119.6)	90.7 ± 21.8 (37.4-131.6)	97.5 ± 23.6 (44.8-147.5)	102.6 ± 22.6 (58.1-151.0)	NS
D-Dimere	<250 [ng/ ml]	730.0 ± 832.9 (80.6-3909.4)	630.6 ± 544.8 (101.2-2583.7)	716.4 ± 806.8 (160.0-4229.0)	653.4 ± 504.2 (170.8-2387.0)	NS
Faktor II	70-120 [%]	94.1 ± 21.5 (5.0-149.5)	106.9 ± 20.8 (53.5-154.1)	108.7 ± 24.7 (26.7-148.4)	109.5 ± 26.5 (32.6-149.8)	0.021
Faktor VIII	70-200 [%]	128.1 ± 53.6 (48.4-279.9)	154.8 ± 46.8 (77.2-255.0)	174.1 ± 55.1 (80.6-276.8)	201.2 ± 58.0 (90.8-287.6)	< 0.0001
Faktor XIII	70-130 [%]	95.7 ± 32.7 (0-180.0)	85.5 ± 26.7 (7.4-135.3)	75.0 ± 17.6 (45.0-122.0)	84.5 ± 28.6 (48.0-150.2)	0.025
Fibrinogen derived	200-450 [mg/ dl]	326.9 ± 133 (151.3-745.5)	515.1 ± 171.9 (296.5-1045.1)	657.7 ± 236.9 (346.6-1133.2)	711.5 ± 257.7 (349.6-1228.3)	< 0.0001
Fibrinogen nach Claus	180-350 [mg/ dl]	321.3 ± 117.5 (156.2-690.1)	484.8 ± 140.9 (291.4-966.9)	624.2 ± 201.2 (331.8-1091.9)	661.5 ± 227.2 (321.6-1164.0)	< 0.0001
Internat. Normalisierte Ratio (INR)	Indikations-abhängig	1.17 ± .12 (.96-1.44)	1.11 ± .14 (.91-1.52)	1.25 ± .61 (.87-4.29)	1.24 ± .43 (.85-3.02)	NS
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)	0.3-3.5 [U/ ml]	3.30 ± 3.96 (.4-21.1)	2.69 ± 2.27 (.5-12.7)	2.23 ± 1.09 (.3-4.35)	3.05 ± 2.03 (1.0-10.1)	NS
Plasminogen	75-150 [%]	88.8 ± 15.3 (44.4-137.2)	94.1 ± 20.1 (51.6-137.6)	107.6 ± 22.0 (62.5-148.7)	114.1 ± 19.0 (73.1-150.0)	< 0.001
Thromboplastinzeit, Quick	70-120 [%]	82.4 ± 10,5 (60.7-102.9)	88.0 ± 12,3 (55.0-109.7)	83.6 ± 17,7 (19.0-115.5)	81.3 ± 19,4 (25.0-119.3)	NS
Thrombozyten	150-450 G/l	230 ± 92 (70-563)	182 ± 70 (70-391)	214 ± 84 (98-456)	269 ± 111 (140-552)	0.012
Reptilase	16-22 [sec]	16.5 ± 1.4 (13.9-20.5)	16.7 ± 2.1 (13.2-23.9)	17.6 ± 2.5 (14.7-26.2)	18.8 ± 2.5 (15.4-23.7)	< 0.0001
α2-Antiplasmin	80-120 [%]	95.6 ± 18.4 (57.5-139.2)	113.8 ± 16.0 (76.1-136.4)	118.6 ± 13.2 (83.1-143.7)	119.6 ± 14.2 (72.6-141.1)	< 0.0001

4.8.1. Charakteristische Veränderungen gerinnungsspezifischer Parameter

In Abbildung 16 sind die Veränderungen einiger wichtiger Hämostaseparameter im klinischen Verlauf quantitativ wiedergegeben.

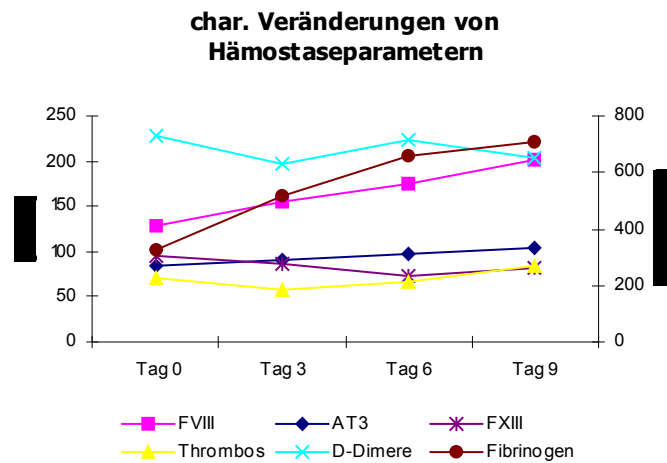


Abbildung 16: quantitativer Verlauf ausgewählter Hämostaseparameter

4.8.2. Charakteristische Veränderungen von Hämostaseparametern

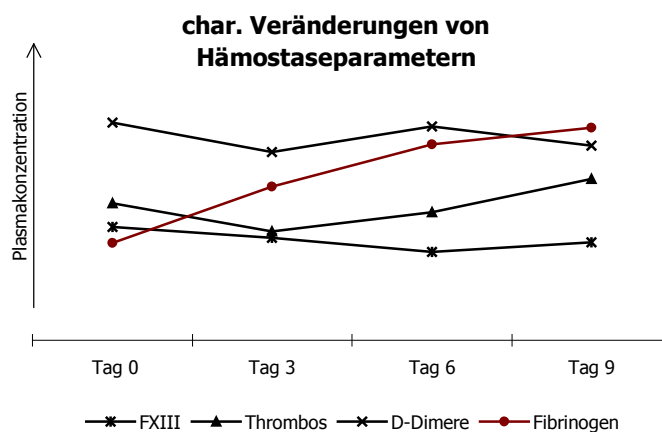


Abbildung 17: klinischer Verlauf einiger Hämostaseparameter

Abbildung 17 zeigt charakteristische Veränderungen einiger Hämostaseparameter, wie sie typischerweise bei Verbrauchskoagulopathien auftreten können. Durch Aktivierung des intravasalen Gerinnungssystems kommt es schon wenige Minuten nach dem Trauma zu einem Abfall der Thrombozytenzahl und des Faktors XIII. Bei schwerer Verbrauchskoagulopathie zusätzlich noch zu einer Fibrinogenerniedrigung (hier jedoch immer stetig steigend).

4.8.3. Charakteristische Veränderungen von Fibrinolyseparametern

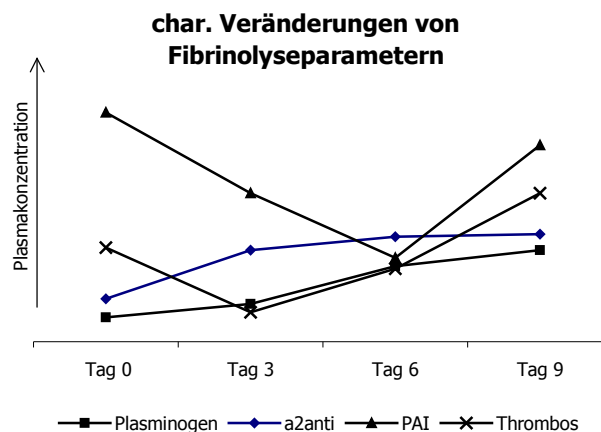


Abbildung 18: klinischer Verlauf einiger Fibrinolyseparameter

Auch hier ergaben sich einige Charakteristika. Bedingt durch den Thrombozytenzerfall kommt es zu einer massiven Freisetzung von PAI, welches in Thrombozyten in hoher Konzentration vorliegt. PAI ist neben $\alpha 2$ -Antiplasmin ($\alpha 2AP$) der wichtigste Inhibitor des Fibrinolyse systems. Aufgrund seiner mit ca. 4 Minuten sehr kurzen Halbwertszeit fällt die PAI-Plasmakonzentration nach Thrombozytenzerfall rasch wieder ab.

Gleichzeitig kommt es im Rahmen der reaktiv auftretenden (Hyper-) Fibrinolyse zu einem Anstieg der Thrombinmarker und dem Auftreten von Fibrinospaltprodukten (z.B. D-Dimere, FDP), wie in den Abbildungen 18 und 19 dargestellt.

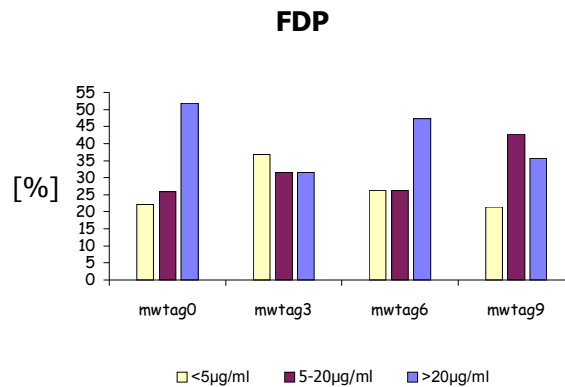


Abbildung 19: semiquantitative Darstellung der Fibrinogenabbauprodukte (FDP) während des Anamnesezeitraumes. FDP- Werte > 5µg/ml gelten als pathologisch (dunkle Balken).

Die beschriebenen Veränderungen werden in der Literatur auch als „Kreuzungsphänomen“. [57, S. 589] bezeichnet, da sich die Graphen der Gerinnungsfaktoren bzw. des Fibrinolysesystems, die die jeweiligen Plasmakonzentrationen widerspiegeln, gegensinnig verhalten (Faktorenverbrauch und damit Abfall im Hämostasesystem, bei zeitgleichem Anstieg der Fibrinolyseparameter). Dieser Sachverhalt kommt in Abbildung 17 allerdings nur eingeschränkt zur Darstellung, da das Patientenkollektiv im Durchschnitt bereits initial pathologisch erhöhte (etwa 5-fach über der Norm) D-Dimer-Konzentrationen aufwies.

α 2-Antiplasmin (α 2AP) ist zwar der wichtigste Inhibitor des Fibrinolysesystems, der zusätzlich noch die schnellste, bisher bekannte enzymgesteuerte Reaktion aufweist (siehe 3.1.7.3.3.1.2), muss jedoch erst in den Hepatozyten synthetisiert werden. Daher steigt seine Plasmakonzentration erst mit gewisser Verzögerung an (Abb. 18). Aufgrund einer Halbwertszeit von etwa 2.6 Tagen ergibt sich somit auch ein langsamer Konzentrationsabfall.

4.9. SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome) und klinischer Verlauf entzündungsspezifischer Parameter

In der Einleitung (S. 5) wurde bereits kurz auf Entstehung und Nomenklatur des SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome) eingegangen. Die Entzündungsreaktion ist ein komplexer Vorgang, welcher durch eine wie auch immer geartete Schädigung des Wirts initiiert wird (mikrobielle Invasion, Trauma, Verbrennung). Zweck der entzündlichen Antwort ist es, den Wirt vor den schädigenden Folgen der Verletzung zu schützen. Häufig werden allerdings die Zeichen einer Entzündung im Rahmen der klinischen Bewertung als Beweis für das Vorliegen einer Infektion fehlgedeutet [53].

Tabelle 15 (s. S. 54) zeigt die weiteren, für die Diagnose des SIRS (siehe 3.1.5) erforderlichen physiologischen Parameter (Körpertemperatur, Herzfrequenz, P_aCO_2). Aufgrund der Definition des SIRS und der im Folgenden dargestellten, im Rahmen der Studie erhaltenen Messwerte, kann eine generelle systemische Entzündungsreaktion aller Patienten nicht postuliert werden.

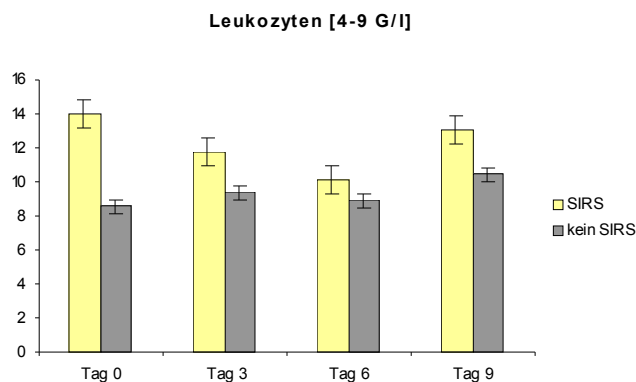
Allerdings war bei 27 der 52 Patienten (51.9 %) an Hand der in 3.1.5 beschriebenen Symptome größtenteils bereits zum Aufnahmezeitpunkt eine systemische Entzündungsreaktion nachweisbar. Der GCS-Wert der Patienten mit nachweisbarer SIRS lag am Anamneseendpunkt im Mittel bei 6.0 ± 4.4 Punkten (GCS bei Patienten, bei denen sich ein SIRS nicht nachweisen ließ, im Mittel 11.4 ± 4.2 Punkte; $p < 0.0001$ (Pearson) bzw. $p = 0.002$ (Fishers-Exact-Test) bei dichotomer Verteilung). Wiederum bei 20 der insgesamt 27 Patienten (74.1%) mit nachweisbarer SIRS lag bereits zum Aufnahmezeitpunkt eine schwere Hirnfunktionsstörung ($GCS \leq 9$) vor. Hingegen konnte lediglich bei 7 Patienten mit einem $GCS > 9$ ebenfalls eine Inflammationsreaktion nachgewiesen werden. Zusätzlich litten vier Patienten mit Zeichen des SIRS auch an einer, nach den Kriterien des Japanischen Gesundheitsministeriums (Jap. Ministry of Health and Welfare), laborchemisch nachweisbaren DIC [73, S. 585-591, Tab. 18 im Abbildungsanhang].

Tabelle 15: Verlauf einiger mit SIRS in Zusammenhang stehender Parameter

Parameter	Normwerte	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9
Temperatur	< 38 [°C]	36.6 ± 1.4 (32.4-39.0)	37.2 ± .9 (35.9-39.3)	37.3 ± .8 (35.9-38.5)	37.6 ± .7 (35.8-38.7)
Herzfrequenz	60-80 [min ⁻¹]	83.5 ± 22.2 (50.0-150.0)	73.6 ± 17.4 (50.0-109.0)	85.5 ± 24.4 (50.0-130.0)	80.6 ± 22.9 (50.0-110.0)
P _a CO ₂	35-45 [mm Hg]	34.9 ± 7.1 (16.1-50.6)	36.4 ± 3.8 (27.4-43.0)	38.3 ± 7.5 (29.0-53.5)	36.9 ± 8.2 (22.0-55.0)

4.9.1. Leukozyten

„Definitionsgemäß“ ergaben sich hier hochsignifikante Unterschiede ($p < 0.0001$, T-Test) in der Leukozytenkonzentration zwischen Patienten mit nachweisbarer bzw. nicht nachweisbarer SIRS. Besonders ausgeprägt war der Konzentrationsunterschied am Aufnahmetag (Tag 0), wie Abb. 20 verdeutlicht.



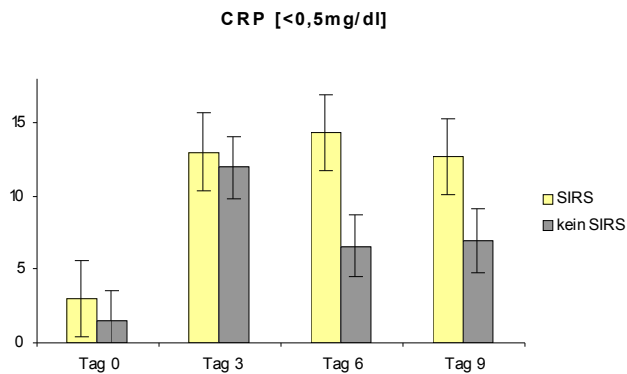
Leukozyten [4-9 G/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	13.9 ± 4.1 (6.8-21.3)	11.5 ± 4.3 (6.4-22.5)	10.1 ± 3.0 ^a (5.0-19.2)	13.1 ± 4.2 (8.8-20.2)	0.014
	Kein SIRS	8.6 ± 2.7 (1.1-13.8)	9.4 ± 3.2 (5.6-14)	8.7 ± 2.0 (6.6-11.8)	10.4 ± 2.5 (8.9-13.3)	

Abbildung 20: Verlauf der Leukozytenzahl [G/l] bei Patienten mit/ ohne nachweisbare SIRS (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.9.2. C-reaktives Protein (CRP)

Ebenfalls signifikante Unterschiede ergaben sich während des Beobachtungszeitraumes für die CRP-Plasmakonzentrationen ($p = 0.006$, T-Test). So lagen die Plasmakonzentrationen bei Patienten mit nachweisbarer SIRS, v.a. an den späteren posttraumatischen Tagen, signifikant höher (Abb. 21).



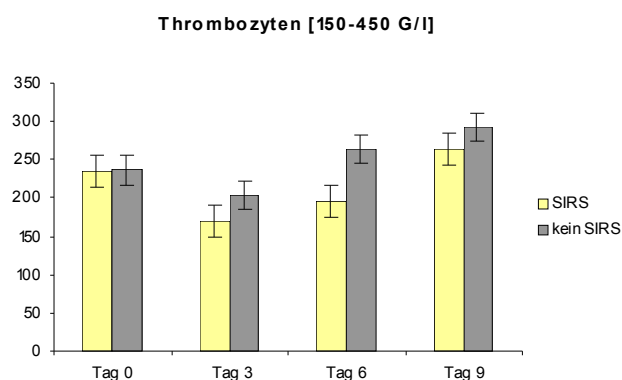
CRP [$<0,5\text{mg/dl}$]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	3.1 ± 5.3 (0.5-20.5)	12.9 ± 7.6 ^b (1.8-24.4)	14.3 ± 12.3 ^b (.8-55.4)	12.6 ± 9.2 ^b (.9-31.4)	< 0.0001
	Kein SIRS	1.8 ± 4.1 (.5-17.7)	12.0 ± 6.9 ^b (4.7-24.2)	7.7 ± 4.7 ^a (2.8-14.0)	7.0 ± 6.0 (2.5-13.8)	< 0.0001

Abbildung 21: Verlauf der CRP-Plasmakonzentration bei Patienten mit/ ohne nachweisbare SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)
ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10. Verlauf der gerinnungsspezifischen Parameter bei nachweisbarer SIRS

4.10.1. Thrombozyten

Die Thrombozytenzahlen bei Patienten mit nachweisbarer SIRS mathematisch nicht signifikant verschieden ($p = 0.247$, T-Test, [Abb. 22](#)). Interessant jedoch die initiale Verbrauchsthrombozytopenie mit konsekutivem Anstieg in den späteren posttraumatischen Tagen.



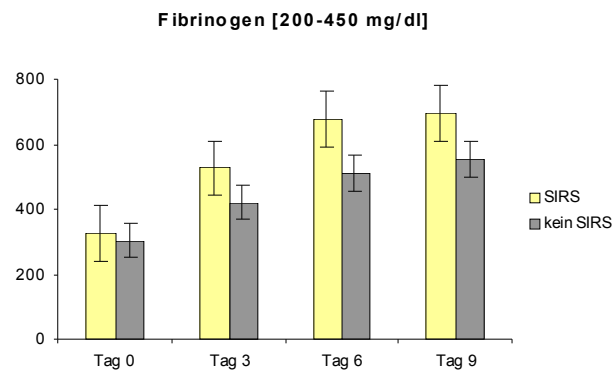
Thrombozyten [150-450 G/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	233.5 ± 88.4 (139.0-563.0)	173.8 ± 60.5 ^a (70.0-326.0)	197.5 ± 64.7 (98.0-349.0)	260.8 ± 103.1 (144.0-552.0)	0.008
	Kein SIRS	237.0 ± 95.8 (70.0-426.0)	202.3 ± 92.1 (68.0-391.0)	263.3 ± 126.1 (152.0-456.0)	292.7 ± 180.6 (140.0-492.0)	NS

Abbildung 22: Verlauf der Thrombozytenzahl bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.2. Fibrinogen (Faktor I)

Für diesen Parameter (Fibrinogen-Plasmakonzentration) ergaben sich wiederum hochsignifikante Unterschiede während des Beobachtungszeitraumes ($p < 0.0001$, T-Test). So lagen die Plasmakonzentrationen bei Patienten mit nachweisbarer SIRS signifikant höher (Abb. 23). Ebenso ergab sich jeweils ein hochsignifikanter Konzentrationsanstieg im zeitlichen Verlauf ($p < 0.0001$, ANOVA).



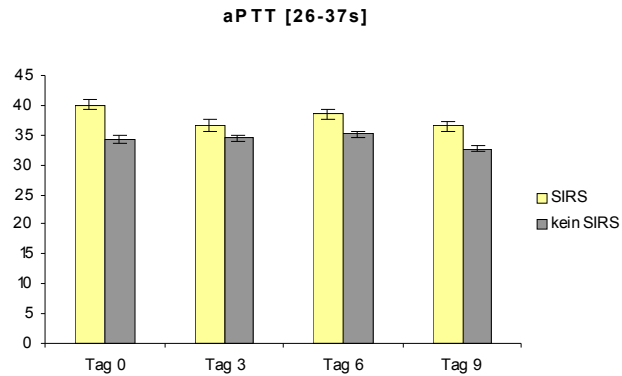
Fibrinogen [200-450 mg/dl]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	359.3 ± 156.4 (216.9-745.5)	576.0 ± 177.1 ^a (338.8-1054.1)	723.1 ± 232.6 ^b (396.7-1133.2)	748.2 ± 263.8 ^b (367.6-1228.3)	< 0.0001
	Kein SIRS	302.9 ± 110.1 (151.3-635.8)	428.9 ± 125.5 ^a (296.5-660.5)	519.5 ± 189.9 ^b (346.7-929.8)	586.8 ± 212.6 ^b (349.6-872.9)	< 0.0001

Abbildung 23: Verlauf der Fibrinogen- Plasmakonzentration bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Statistisch schwach signifikante Unterschiede ergaben sich während des Beobachtungszeitraumes ebenfalls für die aPTT-Zeit ($p = 0.024$, T-Test). Insgesamt waren die aPTT-Zeiten bei Patienten mit nachweisbarer SIRS im Mittel signifikant verlängert (Abb. 24).

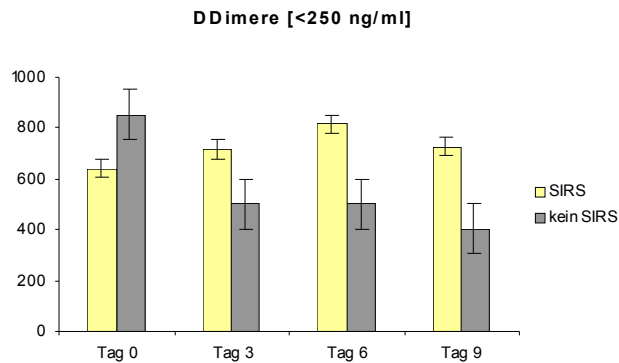


aPTT [26-37s]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	40.3 ± 19.0 (27.8-113.4)	36.6 ± 6.4 (27.1-49.1)	38.5 ± 11.4 (25.0-79.5)	36.5 ± 8.8 (25.0-66.2)	NS
	Kein SIRS	34.2 ± 4.6 (27.6-45.6)	34.5 ± 6.0 (27.7-46.2)	35.2 ± 4.6 (28.6-40.8)	32.7 ± 4.0 (26.9-35.9)	NS

Abbildung 24: Verlauf der aPTT-Zeit bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)
ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.4. D-Dimere (DD)

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich während des Beobachtungszeitraumes für die D-Dimer-Plasmakonzentrationen ($p = 0.535$, T-Test). Dennoch lagen die Plasmakonzentrationen bei Patienten ohne nachweisbare SIRS, v.a. an den späteren posttraumatischen Tagen, erheblich niedriger (Abb. 25).



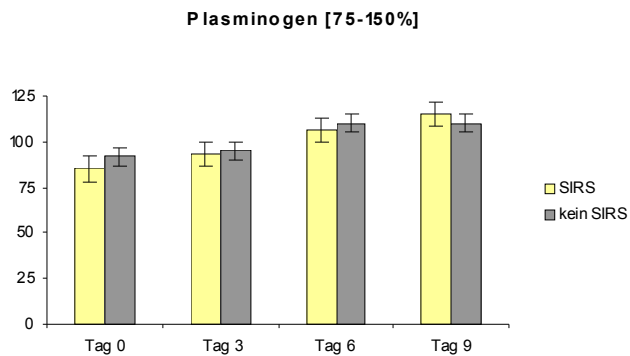
D-Dimere [<250 ng/ml]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	615.3 ± 863.6 (131.7-3909.4)	716.4 ± 606.0 (101.2-2583.7)	817.2 ± 939.1 (183.9-4229.0)	727.2 ± 535.4 (250.9-2387.0)	NS
	Kein SIRS	819.8 ± 815.9 (80.6-2787.9)	501.9 ± 429.9 (112.6-1544.5)	503.6 ± 370.7 (160.0-1158.6)	402.3 ± 293.8 (170.8-864.5)	NS

Abbildung 25: Verlauf der D-Dimere-Plasmakonzentration bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.5. Plasminogen

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich während des Beobachtungszeitraumes für die Plasminogen-Plasmakonzentrationen ($p = 0.775$, T-Test, [Abb. 26](#)). Allerdings konnte in der Patientengruppe mit Nachweis einer Inflammationsreaktion (SIRS) ein hochsignifikanter Plasminogen-Aktivitätsanstieg als Hinweis auf eine verstärkte Plasminbildung (Fibrinolyse) nachgewiesen werden ($p < 0.0001$, ANOVA).

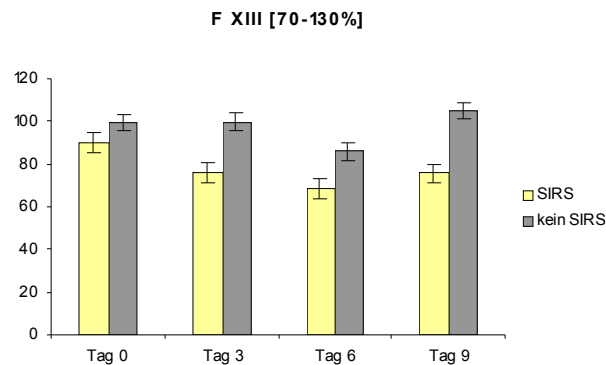


Plasminogen [75-150%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	83.7 ± 18.7 (44.4-137.2)	93.4 ± 22.7 (51.6-137.6)	106.3 ± 19.9 ^a (78.3-148.7)	115.3 ± 15.8 ^b (93.0-150.0)	< 0.0001
	Kein SIRS	92.8 ± 10.9 (78.6-123.4)	95.1 ± 16.1 (65.4-117.5)	110.2 ± 26.4 ^a (62.6-139.6)	109.9 ± 29.6 ^a (73.1-143.7)	0.047

Abbildung 26: Verlauf der Plasminogen-Plasmakonzentration bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)
ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.6. Faktor XIII

Wiederum hochsignifikante Unterschiede ergaben sich während des Beobachtungszeitraumes für die F XIII-Plasmakonzentration ($p < 0.0001$, T-Test). So lagen die Plasmakonzentrationen bei Patienten mit nachweisbarer SIRS signifikant niedriger (Abb. 27).



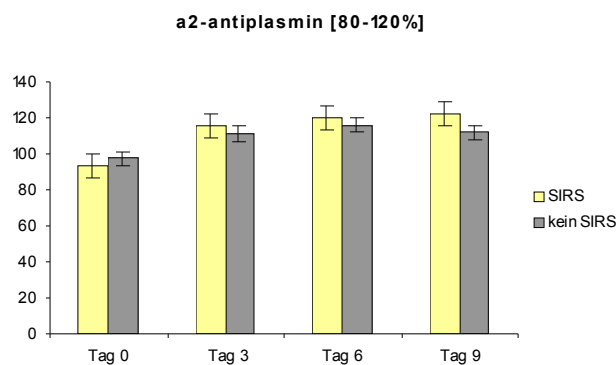
F XIII [70-130%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	91.5 ± 40.5 (0.0-180.0)	76.1 ± 25.1 (7.4-115.5)	68.4 ± 14.6 (45.0-101.6)	78.5 ± 27.3 (48.0-150.0)	NS
	Kein SIRS	99.2 ± 24.8 (50.5-150.1)	99.6 ± 23.2 (60.2-135.3)	88.9 ± 15.5 (67.2-122.0)	104.6 ± 25.7 (73.2-130.0)	NS

Abbildung 27: Verlauf der F XIII- Plasmakonzentration bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.7. α 2-Antiplasmin (α 2AP)

Nicht mehr signifikante Veränderungen ($p = 0.051$, T-Test) konnten bei diesem Parameter (Abb. 28) beobachtet werden. Der Parameter ist nahezu ausschließlich bei einem erhöhten Anfall von Plasmin vermindert, d.h. ein niedriger α 2-Antiplasmin (α 2AP)-Spiegel deutet primär auf eine erhöhte fibrinolytische Aktivität hin. Damit ist der dargestellte Verlauf insofern verwunderlich, da aufgrund der unter 3.1.7.3.3.1.2 beschriebenen verstärkten hyperfibrinolytischen Aktivität in der Gruppe der SIRS-Patienten ein verminderter α 2-Antiplasmin (α 2AP)-Spiegel zu erwarten wäre.



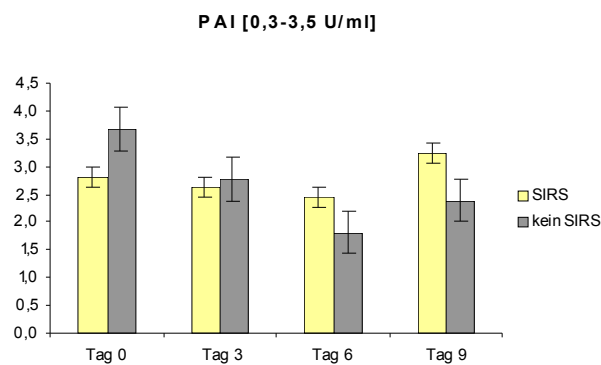
α 2-Antiplasmin [80-120%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	93.4 \pm 21.5 (65.2-139.2)	115.7 \pm 12.6 ^a (83.2-136.4)	120.0 \pm 9.5 ^b (105.7-143.7)	121.8 \pm 9.2 ^b (104.1-137.7)	< 0.0001
	Kein SIRS	97.2 \pm 15.9 (57.5-117.7)	111.3 \pm 19.8 ^a (76.1-132.3)	115.9 \pm 18.6 ^a (83.0-135.3)	111.9 \pm 24.9 (72.6-141.1)	0.035

Abbildung 28: Verlauf der α 2-Antiplasmin (α 2AP)-Spiegel bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert \pm Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.8. Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)

Bezüglich PAI-Plasmaaktivität (Abb. 29) und Ausbildung eines SIRS ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang verifizieren ($p = 0.763$, T-Test). Das ist u.a. durch die Tatsache zu begründen, dass bei den 3 Patienten, die im Verlauf jeweils absolute Aktivitätsmaxima erreichten, kein Inflammationssyndrom (SIRS) nachgewiesen werden konnte, obwohl bei den genannten gleichzeitig ein schweres neurologisches Defizit vorgelegen hatte ($GCS \leq 9$).



PAI [0,3-3,5 U/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	2.8 ± 1.4 (.4-5.6)	2.6 ± 1.3 (1.3-6.4)	2.4 ± 1.2 (.4-4.4)	3.2 ± 2.1 (1.4-10.1)	NS
	Kein SIRS	3.7 ± 5.1 (.4-21.1)	2.8 ± 3.3 (.5-12.7)	1.8 ± .9 (.3-3.0)	2.4 ± 1.6 (1.0-5.1)	NS

Abbildung 29: Verlauf der PAI-Spiegel bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.9. FDP (fibrinogen degradation products)

Die Auswertung der Fibrinogenspaltprodukte (FDP, „fibrinogen degradation products“) konnte nur semiquantitativ erfolgen. Zur statistischen Auswertung wurden die Messergebnisse daher nachträglich dichotomisiert. Nach Auswertung dieses Verfahrens ergaben sich mit $p = 0.11$ (Fishers Exact Test) keine signifikanten Unterschiede während des Beobachtungszeitraums. Folglich lagen bei den Patienten mit laborchemisch nachweisbarer SIRS die FDP im Mittel nicht signifikant häufiger im pathologisch erhöhten Bereich (Abb. 30 u. 31).

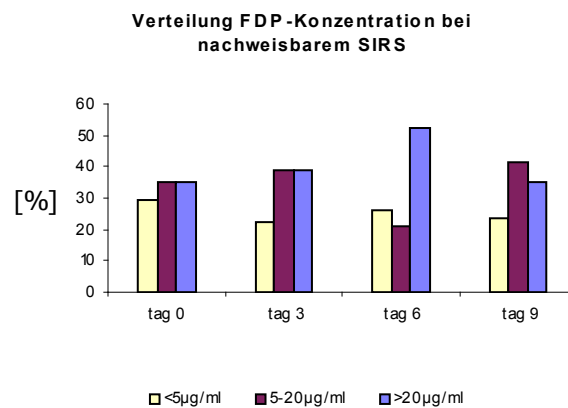


Abbildung 30: Semiquantitative Verteilung der FDP bei Patienten mit nachweisbarem SIRS (physiologischer Bereich $<5\mu\text{g/ml}$)

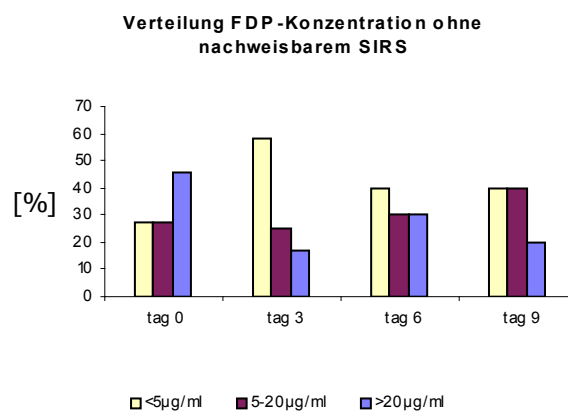


Abbildung 31: Semiquantitative Verteilung der FDP bei Patienten ohne nachweisbarem SIRS (physiologischer Bereich $<5\mu\text{g/ml}$)

Durch Addition des jeweiligen Prozentanteils der, in der semiquantitativen Darstellung des FDP-Verlaufs, im pathologischen Bereich liegenden Messwerte ergibt sich eine Darstellung entsprechend Abbildung 32.

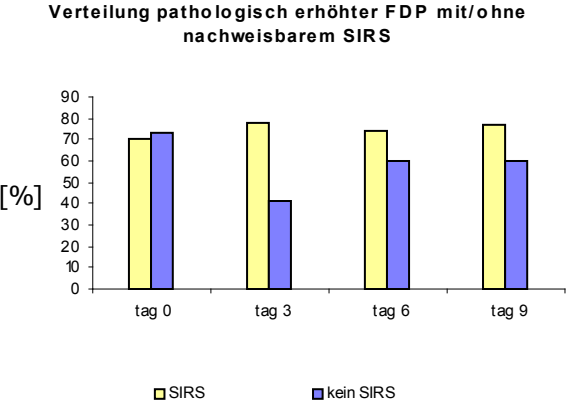
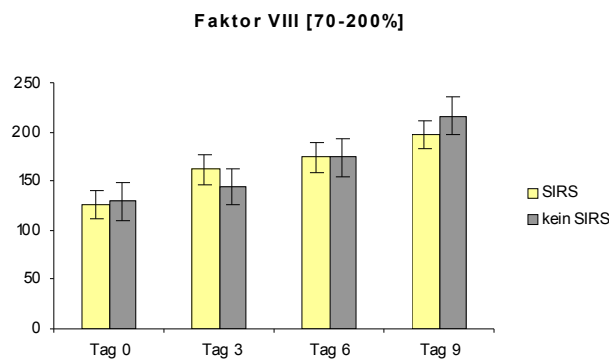


Abbildung 32: Verteilung pathologisch erhöhter FDP bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS

4.10.10. Faktor VIII

Faktor VIII-Aktivitätsminderungen (Abb.33) konnten im Rahmen eines SIRS nicht beobachtet werden. SPERO et. al beschrieben bereits 1980, dass es im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie, wie auch hier zu beobachten, eher zu Aktivitätssteigerungen komme. Wenn überhaupt sind Faktorenminderungen nur bei gleichzeitig vorliegender fibrinolytischer Aktivität nachzuweisen ($p = 0.401$, T-Test). Zu beachten ist jedoch, dass in Verbindung mit einer gleichzeitig signifikanten Erhöhung der Fibrinogenkonzentration bei den Betroffenen doch ein erhebliches thrombogenes Risiko zu bestehen scheint. Insbesondere war dies in der SIRS-Gruppe mit nachgewiesenem hochsignifikantem Faktor VIII-Aktivitätsanstieg ($p < 0.001$, ANOVA) zu beobachten.



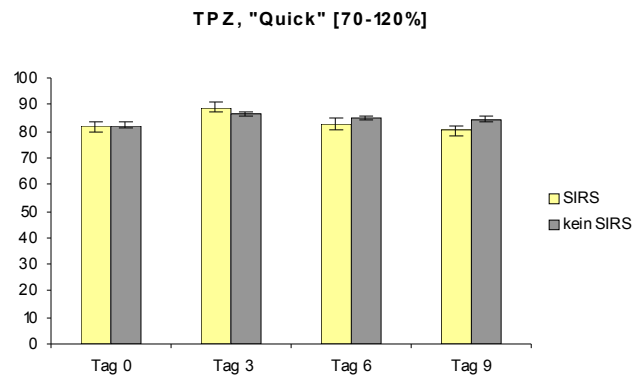
Faktor VIII [70-200%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	118.3 ± 53.7 (48.4-245.2)	161.6 ± 54.2 ^a (78.6-255.0)	174.2 ± 52.8 ^a (80.6-264.2)	196.8 ± 54.8 ^b (96.3-287.6)	< 0.001
	Kein SIRS	135.7 ± 24.8 (63.2-279.9)	144.5 ± 32.3 (77.2-189.3)	174.0 ± 62.3 (99.1-276.8)	216.0 ± 72.7 ^a (90.7-271.9)	0.018

Abbildung 33: Verlauf der Faktor VIII-Aktivität bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.10.11. Thromboplastinzeit (Quick)

Signifikante Veränderungen bei diesem Globaltest haben sich im Rahmen dieser Studie nicht nachweisen lassen ($p = 0.871$, T-Test, Abb. 34). Ein Aktivitätsabfall unter 70% war während des Anamnesezeitraumes bei insgesamt vier Patienten aufgetreten. Mit einer Ausnahme lag bei den betroffenen Patienten gleichzeitig auch eine schwere Hirnfunktionsstörung ($GCS \leq 9$) vor.



TPZ, "Quick" [70-120%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	SIRS	82.5 ± 10.7 (62.6-96.4)	89.1 ± 11.2 (59.5-109.2)	82.8 ± 19.8 (19.0-115.6)	196.8 ± 54.8 (96.3-287.6)	NS
	Kein SIRS	82.3 ± 10.7 (60.7-102.9)	86.4 ± 14.0 (55.0-109.7)	85.2 ± 13.1 (61.5-105.8)	216.0 ± 72.7 (90.7-271.9)	NS

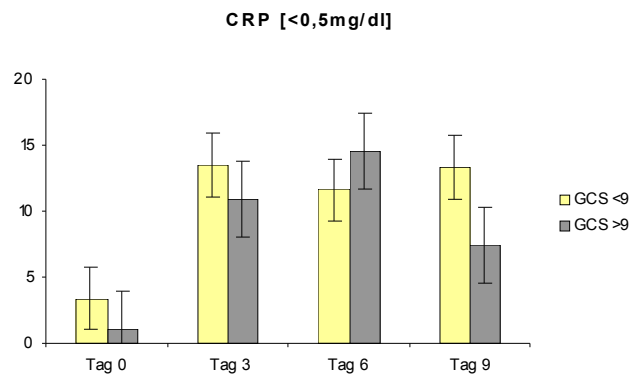
Abbildung 34: Verlauf der Quick-Aktivität bei Patienten mit/ ohne nachweisbarem SIRS
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.11. Verlauf entzündungsspezifischer Parameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

4.11.1. C-reaktives Protein (CRP)

In Abhängigkeit von der Schwere des neurologischen Defizits ergaben sich bei dem entzündungsspezifischen Parameter (Abb. 35) keine mathematisch auswertbaren signifikanten Unterschiede ($p = 0.053$, T-Test). Allerdings waren am 9. Beobachtungstag die CRP-Werte bei den Patienten mit nur leichtem neurologischen Defizit bereits wieder dtl. rückläufig, während aufgrund des Laborverlaufs anzunehmen ist, dass bei den Patienten mit ernster Prognose das Maximum zum Anamneseendpunkt noch nicht erreicht war.



CRP [$<0.5 \text{ mg/dl}$]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	3.4 \pm 6.1 (.5-20.5)	13.5 \pm 7.4 ^b (3.6-24.4)	11.6 \pm 7.7 ^b (.7-26.7)	13.3 \pm 9.4 ^a (2.5-31.4)	0.002
	GCS > 9	1.1 \pm 2.0 (.5-9.7)	10.9 \pm 7.3 ^b (1.8-23.9)	14.6 \pm 17.2 ^a (.8-55.4)	7.5 \pm 4.1 ^b (.9-13.6)	< 0.0001

Abbildung 35: klinischer Verlauf des C-reaktiven Proteins in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

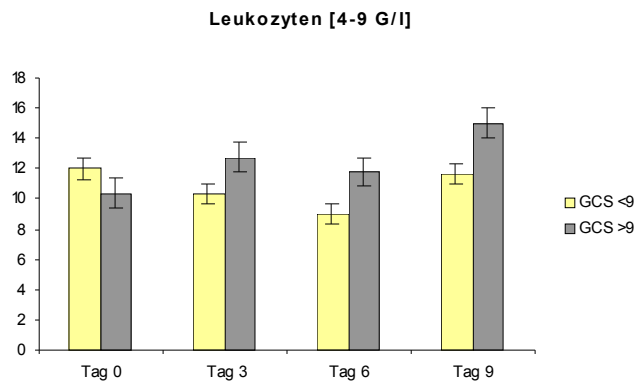
GCS ≤ 9 : schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9 : leichtes neurologisches Defizit

(Mittelwert \pm Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.11.2. Leukozyten

Für die Leukozytenzahl (Abb. 36) ergaben sich innerhalb des zehntägigen Beobachtungszeitraums keine signifikanten Unterschiede bezüglich absoluter Anzahl und klinischem Outcome ($p = 0.312$, T-Test). Allerdings lag die Zahl der weißen Blutkörperchen in beiden Gruppen während des gesamten Beobachtungszeitraums im Mittel im pathologischen Bereich.



Leukozyten [4-9 G/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	12.0 ± 4.3 (6.8-20.2)	10.3 ± 3.4 (5.6-19.0)	9.0 ± 1.8 ^a (5.0-11.4)	11.6 ± 3.5 (8.8-20.1)	0.04
	GCS > 9	10.4 ± 4.3 (1.1-21.3)	12.7 ± 5.0 (6.1-22.5)	11.8 ± 3.4 (8.3-19.2)	15.0 ± 4.0 (9.8-20.2)	

Abbildung 36: klinischer Verlauf der Leukozytenzahl in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

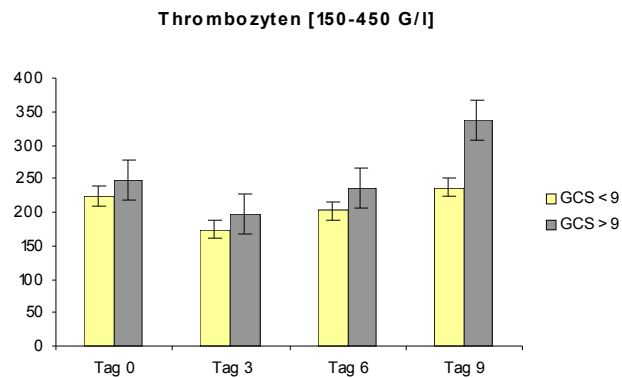
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.12. Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

4.12.1. Thrombozyten

Obwohl zu den jeweiligen Messzeitpunkten in beiden Patientengruppen sämtliche Werte im physiologischen Bereich lagen, ergaben sich für die absolute Thrombozytenanzahl im Blutserum dennoch schwach signifikante Unterschiede ($p = 0.012$, T-Test, Abb. 37). Dies besagt, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1.2% Patienten mit einem $GCS \leq 9$ (Koma) eine niedrigere Thrombozytenzahl aufweisen als Patienten die nach der GCS-Bewertung eine höhere Punktezahl erzielen konnten.



Thrombozyten [150-400 G/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	223.6 ± 95.6 (70-563)	174.3 ± 80.1 (70-391)	201.8 ± 88.8 (98-456)	237.1 ± 86.3 (140-492)	NS
	GCS > 9	249.0 ± 86.2 (94-426)	196.9 ± 37.4 (153-262)	235.6 ± 58.0 (185-349)	338.3 ± 118.0 (218-552)	NS

Abbildung 37: klinischer Verlauf der Thrombozytenzahl in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

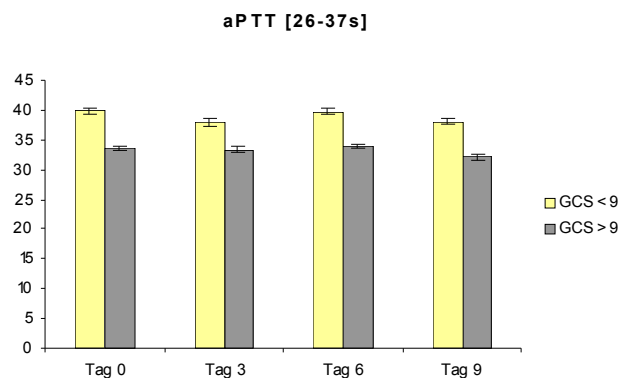
GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^ap < 0.05, ^bp < 0.0001 vs. Tag 0

4.12.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Während des gesamten Anamnesezeitraums waren die Werte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT, Abb. 38) in der Gruppe der komatösen Patienten ($GCS \leq 9$) im Mittel pathologisch verlängert. Im Gegensatz dazu lag die aPTT der Patienten mit nur leichtem neurologischen Defizit konstant im physiologischen Bereich. Dieser Unterschied erreichte mit $p = 0.002$ (T-Test) Signifikanzniveau.



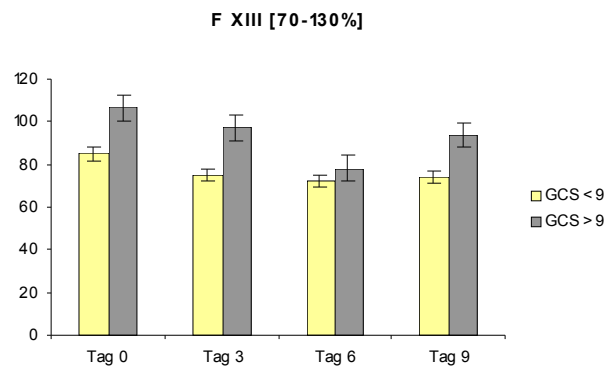
aPTT [26-37 s]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	39.9 ± 15.0 (27.8-100.6)	37.9 ± 6.6 (27.7-49.1)	39.7 ± 11.0 (29.0-79.5)	38.0 ± 8.8 (30.3-66.2)	NS
	GCS > 9	33.6 ± 3.4 (27.6-41.6)	33.4 ± 4.5 (27.1-43.1)	33.9 ± 5.1 (25.0-42.4)	32.1 ± 4.4 (25.0-39.6)	NS

Abbildung 38: klinischer Verlauf der aPTT in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome
 $GCS \leq 9$: schweres neurologisches Defizit (Koma); $GCS > 9$: leichtes neurologisches Defizit
 (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.12.3. Faktor XIII

Bezüglich des Unterschieds dieses Laborparameters (Abb. 39) zwischen den beiden Patientengruppen ergaben ebenfalls statistisch hochsignifikante Unterschiede ($p < 0.0001$, T-Test).



Faktor XIII [70-130%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
Faktor XIII [70-130%]	GCS ≤ 9	84.8 ± 30.7 (18.2-150.1)	75.2 ± 27.3 (7.4-125.3)	71.9 ± 14.1 (45.0-101.7)	74.2 ± 18.8 (48.0-112.8)	NS
	GCS > 9	106.4 ± 20.2 (59.0-150.4)	97.3 ± 18.9 (65.0-135.3)	78.0 ± 20.3 ^a (49.5-122.0)	93.9 ± 24.9 (56.7-130.0)	0.02

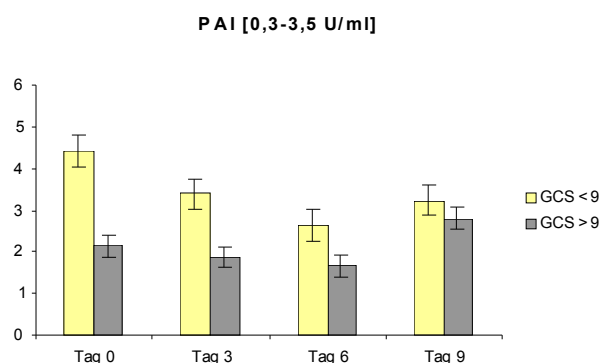
Abbildung 39: klinischer F XIII-Verlauf in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome
 GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit
 (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.12.4. Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)

Die Unterschiede der PAI-Aktivitäten erreichten ebenfalls Signifikanzniveau ($p = 0.005$, T-Test, Abb. 40).

So ergab sich insbesondere bei den Patienten mit schon initial pathologisch erhöhten PAI-Werten eine insgesamt ernste Prognose infolge anhaltender Bewusstlosigkeit.



PAI [0,3-3,5U/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	4.40 ± 5.0 (.4-21.1)	3.4 ± 2.7 (1.3-12.7)	2.6 ± 1.0 (1.1-4.4)	3.2 ± 2.34 (1.0-10.1)	NS
	GCS > 9	2.10 ± 1.4 (.4-6.7)	1.9 ± 1.14 (.5-4.0)	1.07 ± 0.91 (.3-4.0)	2.8 ± 1.28 (1.5-5.5)	NS

Abbildung 40: klinischer Verlauf des PAI- Komplexes in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

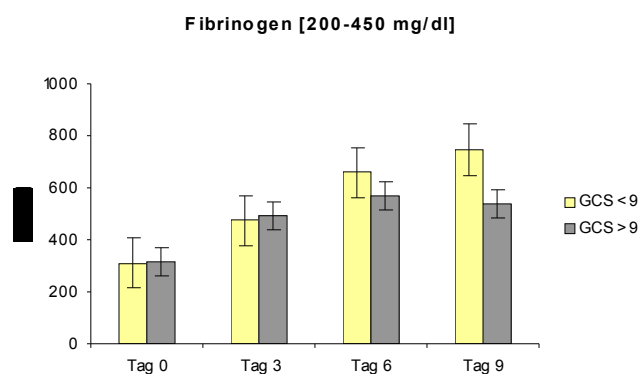
4.12.5. Fibrinogen (Faktor I)

Für die Fibrinogen-Plasmakonzentrationen (Abb. 41) ergaben sich innerhalb des zehntägigen Beobachtungszeitraumes noch schwach signifikante Unterschiede bezüglich Plasmakonzentration und klinischem Outcome ($p = 0.013$, T-Test).

Insbesondere divergieren die Fibrinogen-Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit der Schwere des Neurotraumas in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes (Tag 6 und 9) ebenfalls signifikant auseinander (ANOVA).

So lag die Plasmakonzentration bei Patienten mit einem $GCS \leq 9$ an den Tagen 6 und 9 im Mittel bei 660.4 bzw. 746.5 mg/dl.

Eine aufgrund ihres dtl. erhöhten Risikos einer hämorrhagischen Diathese gefürchtete Hypo- bzw. Afibrinogenämie, wie sie häufiger bei polytraumatisierten Patienten oder im Rahmen einer Sepsis beobachtet werden kann, war im Rahmen dieser Studie nicht zu beobachten.



Fibrinogen [200-450 mg/dl]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	310.9 ± 134.0 (156.2-690.1)	474.1 ± 114.2 ^a (291.4-706.7)	660.4 ± 204.2 ^b (333.9-1091.9)	746.5 ± 250.5 ^b (321.6-1164.0)	< 0.0001
	GCS > 9	315.4 ± 69.0 (226.9-450.4)	492.4 ± 156.9 ^b (318.8-966.9)	568.9 ± 172.9 ^b (331.8-941.2)	538.7 ± 66.1 ^b (395.4-623.0)	< 0.0001

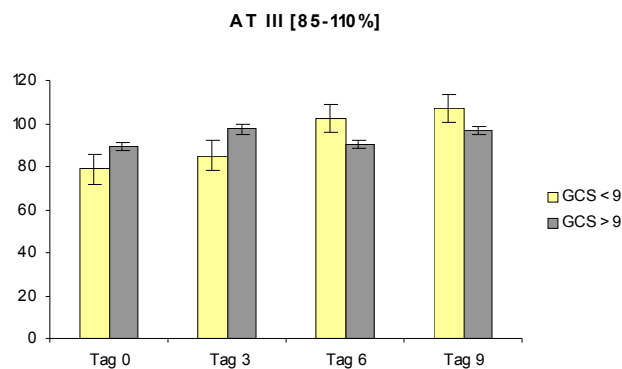
Abbildung 41: klinischer Verlauf der Fibrinogen-Plasmakonzentration in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome
 GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit
 (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)
 ANOVA, Varianzanalyse. ^ap < 0.05, ^bp < 0.0001 vs. Tag 0

4.12.6. Antithrombin (AT, AT III)

Im klinischen Verlauf ergaben sich für AT (Abb. 42) nach den gängigen statistischen Methoden zwar keine signifikanten Unterschiede ($p = 0.860$, T-Test) zwischen den beiden Gruppen, jedoch war eine Korrelation bezüglich am Aufnahmetag gemessener, erniedrigter AT-Werte und einer schlechten Prognose bei diesen Patienten auffällig.

So waren bei Patienten mit einem initial erhobenen GCS von 13 oder mehr Punkten lediglich in sechs Fällen (33%) die AT-Werte pathologisch verändert. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei 14 (70%) Patienten mit einem $GCS \leq 8$ AT-Werte unterhalb der Norm. Bei einem minimalen GCS-Score von 3 Punkten waren sogar 77% der gemessenen Werte pathologisch erniedrigt (Tabelle 16).

Nach Auffassung einiger Autoren sollte AT deshalb frühzeitig substituiert werden. Zielwert ist eine Faktoraktivität von etwa 80% [53, S. 506].



AT [85-110%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	78.8 ± 18.2 (54.4-119.6)	84.9 ± 26.4 (37.4-131.6)	102.4 ± 26.9 ^a (44.8-147.5)	107.1 ± 26.1 ^a (58.1-151.0)	0.007
	GCS > 9	89.5 ± 14.4 (65.6-113.9)	97.2 ± 10.3 (79.3-114.9)	90.0 ± 12.7 (67.0-109.7)	96.6 ± 13.5 (78.8-118.6)	NS

Abbildung 42: klinischer Verlauf der AT-Konzentration in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

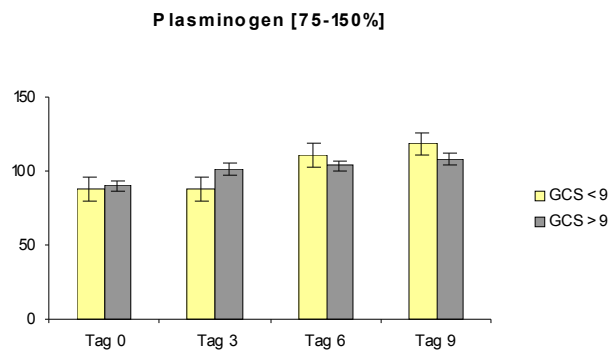
ANOVA, Varianzanalyse. ^ap < 0.05, ^bp < 0.0001 vs. Tag 0

Tabelle 16: Mittlere Plasma- AT-Konzentrationen [%] bei Patienten mit unterschiedlichem neurologischem Defizit (GCS)

Schweregrad nach GCS (Punkte)	Durchschnittliche Plasma- AT-Konzentrationen [%] [Normbereich 85-110%]
leicht (15-13)	87.5
mittelgradig (9-12)	88.6
schwer (≤ 8, Koma)	77.3

4.12.7. Plasminogen

Für die Plasminogen-Plasmakonzentrationen ergaben sich innerhalb des zehntägigen Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Unterschiede bezüglich Plasmakonzentration und klinischem Outcome ($p = 0.705$, T-Test, Abb. 43).



Plasminogen [75-150%]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	87.5 ± 18.3 (44.4-137.2)	88.0 ± 18.5 (51.6-120.5)	110.5 ± 21.7 ^a (62.5-138.7)	118.3 ± 20.0 ^b (73.1-150.0)	< 0.0001
	GCS > 9	90.1 ± 10.6 (69.6-106.8)	101.1 ± 18.7 (65.4-137.6)	103.6 ± 20.7 ^a (80.0-148.7)	107.9 ± 14.3 ^a (90.6-138.9)	0.02

Abbildung 43: klinischer Verlauf der Plasminogen- Plasmakonzentration in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

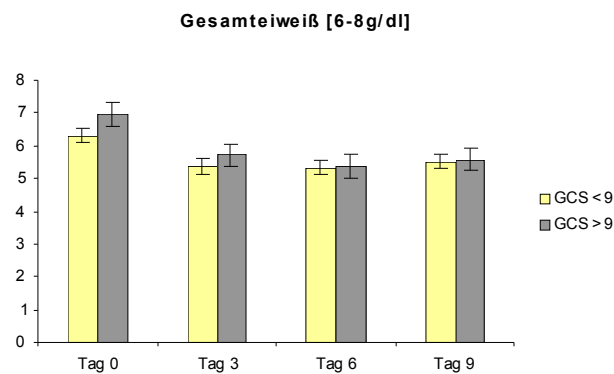
(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.13. Korrelation einzelner Routinelaborparameter in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

4.13.1. Gesamteiweiß

Die Gesamteiweißkonzentration (Abb. 44) wies mit $p = 0.004$ (T-Test) für die beiden Patientengruppen mathematische signifikante Unterschiede aus. So ergaben die Messungen bei den komatösen Patienten im Mittel eine niedrigere Gesamteiweißkonzentration.



Gesamteiweiß [6-8g/dl]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	6.3 ± 0.8 (4.5-7.7)	5.4 ± 0.6 ^a (3.8-6.3)	5.3 ± 0.6 ^b (3.2-6.0)	5.5 ± 0.3 ^a (4.9-6.1)	< 0.0001
	GCS > 9	7.0 ± 0.6 (5.7-7.9)	5.7 ± 0.8 ^a (4.3-6.7)	5.4 ± 0.6 ^b (4.4-6.0)	5.6 ± 0.5 ^b (4.5-6.2)	< 0.0001

Abbildung 44: klinischer Verlauf des Gesamtproteins in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome

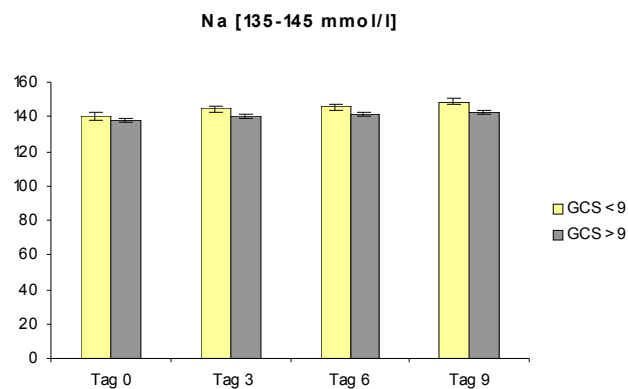
GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit

(Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)

ANOVA, Varianzanalyse. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.0001$ vs. Tag 0

4.13.2. Natrium-Konzentration

Ebenso weist die Natrium-Konzentration (Abb. 45) für beide Patientengruppen mathematisch signifikante Unterschiede aus ($p = 0.001$, T-Test). Dabei ergaben sich im Mittel höhere Natrium-Konzentrationen für die schwerer erkrankte Patientengruppe. Aufgrund der Schwere der Erkrankung kommt es infolge des SIRS zu einer Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) und damit durch das Aldosteronsystem zu einer verstärkten Natrium-Retention.



Natrium [135-145 mmol/l]	Patientengruppe	Tag 0	Tag 3	Tag 6	Tag 9	ANOVA
	GCS ≤ 9	140.3 ± 4.7 (130-150)	144.4 ± 5.2 ^a (132-156)	145.7 ± 7.0 ^a (131-157)	148.9 ± 9.6 ^a (134-165)	< 0.001
	GCS > 9	138.1 ± 4.8 (127-149)	140.6 ± 1.5 (138-143)	141.4 ± 5.1 (136-153)	143.0 ± 8.0 (134-160)	NS

Abbildung 45: klinischer Verlauf der Na-Konzentration in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome
 GCS ≤ 9: schweres neurologisches Defizit (Koma); GCS > 9: leichtes neurologisches Defizit
 (Mittelwert ± Standardabweichung, Spannweite)
 ANOVA, Varianzanalyse. ^ap < 0.05, ^bp < 0.0001 vs. Tag 0

4.14. Korrelation einzelner gerinnungsspezifischer Parameter

4.14.1. Korrelation voneinander abhängiger Parameter

Statistisch signifikante Korrelationen ergeben sich beispielsweise beim Vergleich der laborchemischen Gerinnungsparameter die zwischen intrinsischem bzw. extrinsischem Weg unterscheiden.

4.14.1.1. Korrelation zwischen den sog. Globaltests: Thromboplastinzeit (Quick) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT)

Dies zeigte sich bei den Werten für Quick und aPTT. Der Quick als Test des extrinsischen Systems erfasst in erster Linie die Faktoren II (Prothrombin), V, VII und X. Demgegenüber misst der Gruppentest zur Überprüfung des endogenen Aktivierungsweges (aPTT) in erster Linie die Aktivität der Faktoren VIII, IX, XI und XII. Hier ergab sich bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0.7184$ ein mit $p < 0.001$ signifikantes Ergebnis (Abb. 46). Die Regressionsgerade wird mit $y = -1.46x + 136.20$ angegeben. Analoge Ergebnisse ergaben sich zwischen INR und aPTT ($r = 0.78$, $p < 0.001$).

Da die strikte Trennung der Gerinnung in ein extrinsisches bzw. ein intrinsisches System vornehmlich aus didaktischen Gründen erfolgte verwundert diese auch mathematisch nachweisbare Korrelation nicht.

Von besonderem Interesse ist dieser Zusammenhang bezogen auf den einzelnen Patienten. So lässt sich im Therapieverlauf durch gleichzeitige Bestimmung beider Parameter feststellen, ob möglicherweise eine relative Hyper- oder Hypokoaguabilität vorliegt, d.h. ob die Gesamtgerinnung analog verändert ist oder nicht, dies wäre insbesondere dann der Fall, wenn Messwerte auftreten die außerhalb dieses Korrelationsbereichs lägen [42].

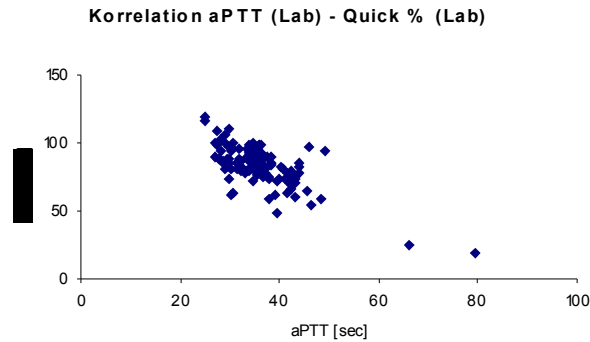


Abbildung 46: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern

4.14.2. Korrelation scheinbar voneinander unabhängiger Faktoren

4.14.2.1. Korrelation von Faktor XIII und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT)

Interessanter scheint der Zusammenhang zwischen der aPTT und Faktor XIII zu sein. Im Routinelabor wird ein Faktor XIII-Mangel bekanntlich weder in der aPTT noch mit dem Quick-Wert erfasst.

Im statistischen Verfahren nach Pearson ergab sich ein mit $p < 0.001$ signifikanter Korrelationswert von $r = -0.4935$. Das negative Vorzeichen besagt demnach, dass bei hohen aPTT-Messwerten (sprich verlängerter Thromboplastinzeit) auch erniedrigte Faktor XIII-Werte zu erwarten sind (Abb. 47). Die Regressionsgerade wird mit $y = -1.33x + 135.96$ angegeben.

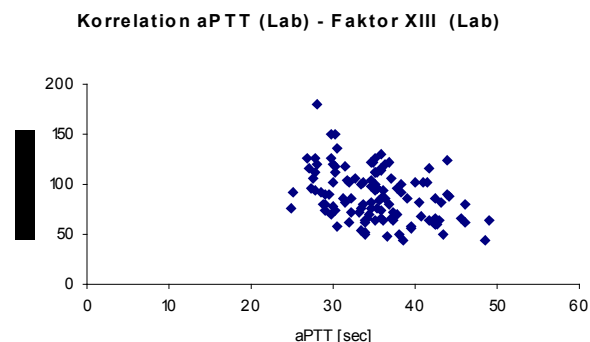


Abbildung 47: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern aPTT [sec] und Faktor XIII [%]

4.14.2.2. Hemmung überschießender Gerinnungsaktivierung und (Hyper-) Fibrinolyse

4.14.2.2.1. Korrelation von AT und Prothrombin (F II)

Hier zeigte sich mit $r = 0.58$ ($p < 0.0001$) nach Spearman eine hochsignifikante Korrelation zwischen beiden Parametern (Abb. 48).

Der positive Wert besagt demnach, dass ein Aktivitätsanstieg des thrombogenen Substrats (Prothrombin, F II) auch eine Aktivitätssteigerung des Inhibitors nach sich zieht. Die Formel der Regressionsgeraden wird mit $y = 0.63x + 44.86$ angegeben.

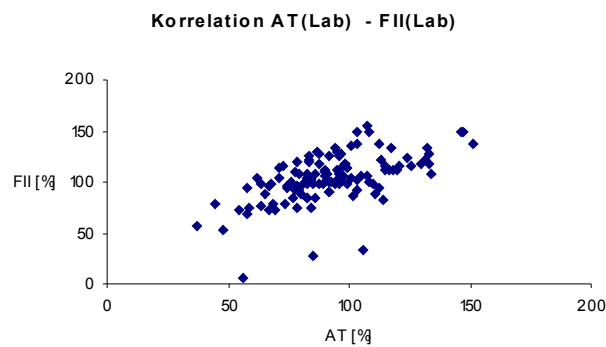


Abbildung 48: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern AT [%] und Faktor II (Prothrombin) [%]

4.14.2.3. Hemmung der Fibrinolyse bei Aktivierung der Gerinnungskaskade

4.14.2.3.1. Korrelation zwischen Prothrombin (F II) und α 2-Antiplasmin (α 2AP)

Zusätzlich zu dem oben unter 4.14.2.2.1 beschriebenen Sachverhalt ist im Rahmen einer allgemeinen Aktivierung der Gerinnungskaskade auch zu einem gleichzeitigen Aktivitätsanstieg des Inhibitors der Fibrinspaltung α 2-Antiplasmin (α 2AP).

Auch hier zeigte sich mit $r = 0.65$ ($p < 0.0001$) nach Spearman eine hochsignifikante Korrelation zwischen beiden Parametern (Abb. 49). Die Geradengleichung für die Regressionsgerade wird mit $y = 0.51x + 57.30$ angegeben.

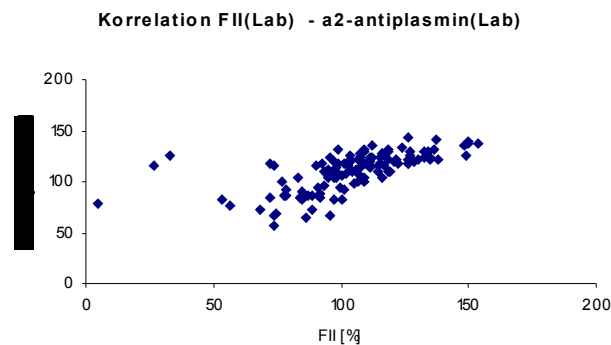


Abbildung 49: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern Faktor II (Prothrombin) [%] und α 2-Antiplasmin [%]

4.14.2.3.2. Korrelation zwischen AT und α 2-Antiplasmin (α 2AP)

Dieser Zusammenhang bestätigt sich auch im Vergleich des jeweiligen Aktivitätsverhaltens beider Inhibitorsubstanzen (Abb. 50).

Hier zeigte sich mit $r = 0.65$ ($p < 0.0001$) nach Spearman wiederum eine hochsignifikante Korrelation zwischen beiden Parametern. Die Formel für die Regressionsgerade lautet in diesem Fall $y = 0.56x + 57.43$.

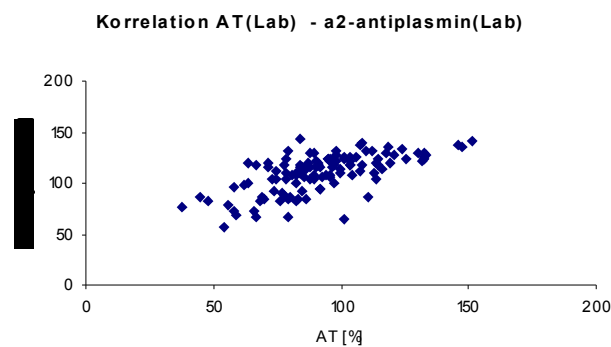


Abbildung 50: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern AT [%] und α 2-Antiplasmin [%]

4.14.2.4. Hemmung der Gerinnung bei Aktivierung der Fibrinolyse

4.14.2.4.1. Korrelation zwischen AT und Plasminogen

Für die beiden Parameter ergab sich mit $r = 0.66$ ($p < 0.0001$) nach Spearman ebenfalls ein mathematisch hochsignifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern (Abb. 51). Die Regressionsgerade wird mit $y = 0.64x + 39.69$ angegeben.

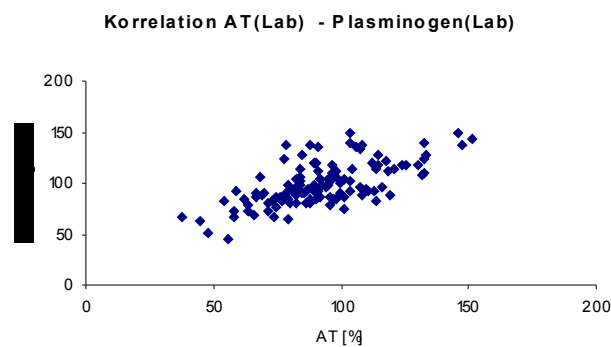


Abbildung 51: Korrelation zwischen den gerinnungsspezifischen Laborparametern AT [%] und Plasminogen [%]

4.14.3. Laborkosten zur Bestimmung der gerinnungsspezifischen Parameter nach GÄO

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die reinen Laborkosten für die Bestimmung der gerinnungsspezifischen Parameter. Dabei ergeben sich teils erhebliche Preisunterschiede, was Ärzten im klinischen Alltag oftmals gar nicht bewusst sein dürfte. So kann es im Rahmen des weiter zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen durchwegs sinnvoll erscheinen, die im Rahmen der Studie gewonnenen Erkenntnisse als Entscheidungshilfe für eine entsprechende Laborwertbestimmung abgeben zu können.

Tabelle 17: Laborkosten (Einzelpreise) nach GÄO zur Bestimmung der gerinnungsspezifischen Parameter

1	Laborparameter	Einzelpreis nach GÄO in Euro
	Quick	2.91
	aPTT	2.91
	Fibrinogen	5,82
	Reptilasezeit	5,82
	ATIII	6.40
	Plasminogen	8.15
	A2-Antiplasmin	8.15
	FDP	14.55
	D-Dimere	20.96
	Prothrombin (F II)	26.78
	Faktor VIII	26.78
	Faktor XIII	26.78
	PAI	23.87

5. Diskussion

Intrakranielle Blutungen stellen klinisch eine sehr häufige und für den Patienten besonders schwerwiegende Komplikation dar. Die Inzidenz nicht traumatischer intrazerebraler Blutungen ist je nach Region und Alter stark variabel. Sie wird je nach Region zwischen 12-35/100 000 Einwohner/Jahr angegeben. Dabei stellen global betrachtet Nordamerika und Asien die beiden Extreme dar. Altersbezogen steigt die Inzidenz ab dem 45. Lebensjahr exponentiell an [8, S. 1521-1526]. Unter Mitberücksichtigung der traumatisch bedingten intrazerebralen Blutungen, sind alleine in Deutschland pro Jahr mehr als 280.000 Patienten betroffen. Etwa 10.000 versterben infolge dieser Blutungen, ca. 4.500 bedürfen einer dauerhaften Pflege [58, S. 404ff].

Neben den meist schicksalhaften Einblutungen infolge Gefäßzerreißung bzw. traumatischer Gewebeerstörung (Primärläsion), kann es zu einem späteren Zeitpunkt zur Ausbildung zerebraler Sekundärschaden (Hirnschwellung, Hirnblutung, Hypoxie, ischämische Insulte, Infektion, Epilepsie, Liquorfisteln oder Hydrocephalus) kommen, die das Outcome der Betroffenen zusätzlich negativ beeinflussen können [86].

78% dieser zusätzlichen Blutungen ereignen sich innerhalb der ersten Stunden nach dem Trauma, bzw. einem durch das Trauma bedingten unaufschiebbaren neurochirurgischen Eingriff [17, S. 1114-1122]. Dies birgt für diese Patienten, bei denen innerhalb dieses Zeitfensters ein notfallmäßiger operativer Eingriff erforderlich ist, eine erhebliche zusätzliche Gefährdung [54, S. 68-72]. Nach Aussage BRISMANS waren aufgrund sekundärer Schädigungen 14% der Betroffenen langfristig in ihrer Lebensqualität schwer eingeschränkt und 32% sogar daran verstorben [17, S. 1114-1122].

Einer 1983 von GARDE [29, S. 161-172] durchgeführten Studie zufolge scheint in diesem Zusammenhang interessant, dass bei nahezu 50% der untersuchten Patienten mit einer Hirnblutung die computertomographisch (CCT) gemessenen Blutvolumina unter 10 cm³ lagen.

Die Therapiemaßnahmen nach spontanen hämorrhagischen intrakraniellen Ereignissen können oftmals nur begleitend sein. Ziel ist es, effektiv und gleichzeitig

möglichst wenig invasiv vorzugehen, um eine gute Lebensqualität der Patienten zu erreichen.

In der neueren (neurochirurgischen) Literatur gibt es immer wieder Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Veränderungen von gerinnungsspezifischen Laborparametern und klinischem Verlauf nach intrakraniellen Blutungsereignissen. Sich spezifisch mit den physiologischen Veränderungen der Blutgerinnung nach intrakraniellen Blutungsereignissen beschäftigende Studien liegen derzeit aber nur in geringer Anzahl vor. Die weit größere Zahl der in der Literatur verfügbaren Studien fokussiert dabei auf das Outcome von Patienten, welche im Rahmen, meist komplexer traumatischer Geschehnisse eine fulminante DIC oder Sepsis entwickelten [73, S. 585-591, 74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 41, S. 657-666; 35, S. 633-638; 38, S. 577-583; 76, S. 471; 54, S. 68-72].

So zeigt beispielweise eine aktuelle von BECKER/ SCHNEIDER et al. am Pädiatrischen Zentrum des Universitätsklinikums Frankfurt 1999 durchgeführte Studie signifikante Zusammenhänge zwischen klinischem Outcome und einigen wichtigen Hämostaseparametern, wie Thrombozyten, Fibrinogen, Antithrombin, PAI, und D-Dimeren bei Kindern mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma [10, S. 197-202].

Diesem Zusammenhang sollte daher an einem Patientenkollektiv 52 erwachsener Personen, welche vom 1. Juli 2000 bis 1. Juli 2001 in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Rechts der Isar der TU München wegen eines akuten, isolierten (nicht-) traumatischen intrakraniellen Blutungsereignisses behandelt werden mussten, nachgegangen werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt, beurteilt und mit eventuell vorhandenen früheren Ergebnissen anderer Untersuchungen verglichen.

Gleichzeitig sollte versucht werden infolge des ständig zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen Empfehlungen zur Notwendigkeit kostenintensiver gerinnungsspezifischer Faktorenbestimmungen auszusprechen.

5.1. Häufigkeit, Therapie, Komplikationen und Verlauf nach intrazerebraler Hämorrhagie

52 erwachsene Patienten mit einem isolierten intrakraniellen Blutungsereignis unterschiedlichster Ausprägung, in die Neurochirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München eingeliefert, wurden im Rahmen dieser vorliegenden prospektiven Studie untersucht.

In Anlehnung einer kürzlich von FIRSCHING et al. veröffentlichten Studie [27, S. 1461-1465], wurden alle Patienten unabhängig von Blutungsursache-, Lokalisation, Alter oder Geschlecht der Gruppe mit schwerem neurologischen Defizit ($GCS \leq 9$), zugeordnet, die als bewusstlos (bedeutungsgleich mit komatös) eingestuft, und damit nicht in der Lage waren die Augen zu öffnen und Aufforderungen zu befolgen, obwohl nur soweit sediert wurde, wie für eine hinlängliche Beatmung notwendig. Entsprechend wurden die anderen in diese Studie eingeschlossenen Patienten mit nur leichter oder mittelschwerer klinisch-neurologischer Einschränkung der Gruppe mit nur leichtem Defizit ($GCS > 9$) zugeordnet, ebenfalls unabhängig von Blutungsursache-, Lokalisation, Alter oder Geschlecht.

Die aufgrund der schwere der Erkrankung regelhaft durchzuführenden notfall- u. intensivtherapeutischen Behandlungsmaßnahmen umfassten alle Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin. Dies waren im Wesentlichen die endotracheale Intubation, Tracheotomie, Beatmung, Volumensubstitution, Bluttransfusion, Cortison-, Analgetika- und Barbituratgabe, Kreislaufstabilisierung, Sonden- bzw. parenterale Ernährung, Bohrlochtrepanation, sowie osmotherapeutische Maßnahmen.

Von den 52 Patienten waren 27 männlich (51.9%) und 25 weiblich (48.1%). In Übereinstimmung mit BARTH waren Männer und Frauen etwa gleichhäufig betroffen, wenn auch in einigen Studien die Frauen, in anderen wiederum die Männer leicht überwiegen [8, S. 1521-1526]. Das mittlere Alter lag bei 63.8 ± 17.8 Jahren (19-93 Jahre). BARTH beziffert den Altersgipfel mit ca. 56 Jahren [8, S. 1521-1526]. Frauen waren im Mittel sechs Jahre älter (67.0 ± 20.7 Jahre) als Männer (60.9 ± 13.9 Jahre). Bei den männlichen Patienten ergab sich eine Erkrankungshäufung in der Gruppe der 50-70 jährigen (51.8%). Im Gegensatz dazu lag der Erkrankungsgipfel bei den Frauen in einem Alter zwischen 70 und 90 Jahren (52.0%).

Die Verteilung der unterschiedlichen Blutungsarten bzw. Lokalisationen im Patientengut weicht teils erheblich von Angaben anderer Autoren [58, S. 404ff; 27, S. 1461-1465, 8, S. 1565-1571] ab, was neben einer hohen Selektion (bei 78.8% oder 41 von 52 Patienten war die Blutung so ausgeprägt, dass eine Trepanation durchgeführt werden musste) an der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der TU München, möglicherweise aber auch auf die nur kleine Patientenzahl (n=52) zurückzuführen ist.

Zum Vergleich wurde in Tabelle 10 in Klammern die Häufigkeitsverteilung nach MÜLLER [58, S. 404ff] angegeben.

Je nach, im CCT verifizierter, Blutungslokalisation ergab sich bei den Patienten ein unterschiedliches neurologisches Defizit. Die bis zum Anamneseendpunkt nachhaltig schwersten neurologischen Störungen traten bei Patienten mit einer intrazerebralen Blutung (ICB) auf (GCS 6.0 ± 4.0). Diese Blutungskomponente bildete gleichzeitig auch bei Patienten mit schwerem neurologischen Defizit (GCS ≤ 9) die größte Untergruppe (n=20, 71.4%). Ähnlich ernst war die Prognose für Erkrankte, bei denen sich im CCT entweder ein akut subdurales Hämatom (GCS 8.0 ± 5.0) oder eine subarachnoidale Blutungskomponente (GCS 9.0 ± 5.4) ergeben hatte. Die günstigste Prognose ergab sich für Patienten die an einem chronisch subduralem Hämatom erkrankt waren (GCS 12.9 ± 3.9). Diesbezüglich fanden sich im Vergleich mit einer aktuellen Studie ähnliche Ergebnisse [27, S. 1461-1465].

Trotz aller intensivmedizinischen Bemühungen verstarben innerhalb der zehntägigen Anamnesedauer sechs (11.5%) Patienten. Die Sterblichkeit der untersuchten Patienten mit einem erzielten minimalen Punktwert von 3 in der Glasgow Coma Scale lag bei 40%. Nach SCHIRMER [75] liegt die Letalität von Patienten bei minimalen Score mit 76% deutlich höher. Bei höheren GCS- Werten von 6-8 Punkten sinkt die Letalität hingegen auf 18%. Ähnliche Zahlen veröffentlichte auch die BRAIN TRAUMA FOUNDATION (AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS) im Juli 2000 [83, S. 563-571]. Deren Zahlen zufolge liegt die Sterblichkeit bei initial minimalem Score von 3 Punkten sogar bei 80%. Von den Überlebenden befanden sich wiederum 8-10% lediglich in einem vegetativen Stadium. Über die Divergenz kann aufgrund der Vielzahl der den klinischen Verlauf beeinflussenden Faktoren allenfalls nur eine unzureichende Erklärung gegeben werden.

5.2. Prognostische Faktoren und Outcome

Der klinische Verlauf wird in starker Weise auch durch therapieunabhängige prognostische Faktoren bestimmt (siehe 4.7.). Dabei ergab sich allerdings kein mathematisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Patienten zum Traumazeitpunkt und deren neurologischem Outcome am Anamneseendpunkt ($p = 0.102$). Demnach konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht belegt werden, dass jüngere Patienten im Gegensatz zu den jeweiligen Betroffenen in fortgeschrittenem Lebensalter eine günstigere Erholungstendenz aufweisen. Dies steht im Widerspruch zu anderen aktuellen Literaturangaben [77, S. 2641-2646].

Einer aktuellen Studie zufolge, die kürzlich im Dtsch. Ärzteblatt [50, S. 1398-1399] veröffentlicht wurde, ergab sich bereits durch eine alleinige Aufstockung des Personalschlüssels auf einer pädiatrischen Intensivstation eine mit bis zu 40% signifikant niedrigere Mortalitätsrate, was einmal mehr unterstreicht, dass die Mannigfaltigkeit therapieunabhängiger Faktoren in ihrer Gesamtheit nur schwer erfasst werden kann.

Ein weiterer wesentlicher, den klinischen Verlauf beeinflussender Faktor waren die Blutdruckverhältnisse der Patienten. So litten immerhin 7 (25.0%) der Patienten, die am Anamneseendpunkt ein schweres neurologisches Defizit aufwiesen ($GCS \leq 9$), an einer malignen Hypertonie (Tabelle 11). Im Gegensatz dazu fanden sich jedoch nur bei zwei Patienten mit $GCS > 9$ systolische Blutdruckwerte >160 mmHg. Nach Pearson ergab sich hier zwischen Blutdruckhöhe und schwere des neurologischen Defizits am Ende des Beobachtungszeitraumes (9. Posttrauma-Tag) ein schwach signifikanter Zusammenhang ($p = 0.039$).

Im Rahmen dieser Studie sollte speziell die Korrelation von gerinnungs- und entzündungsspezifischen Parametern mit dem klinischen Verlauf näher untersucht werden. Wie Eingangs bereits kurz erwähnt konnte in jüngerer Vergangenheit in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen Outcome und Veränderungen gerinnungsspezifischer Parameter, die aber in aller Regel nicht mit dem täglichen Routinelabor erfasst werden, nachgewiesen werden [73, S. 585-591, 74, S. 594-599; 10, S. 197-202; 41, S. 657-666; 35, S. 633-638; 38, S. 577-583; 76, S. 471; 54, S. 68-72].

5.3. Inflammation, SIRS (systemic inflammatory reaction syndrome)

Eine wichtige, das Outcome nach intrakraniellen Blutungsereignissen beeinflussende, Größe scheint dabei die Ausprägung der posttraumatischen Entzündungsreaktion zu sein.

Bekanntlich steigt die Mortalität bei einer Schädel-Hirn-Verletzung, wenn diese in Kombination mit anderen Verletzungen auftritt. Verantwortlich dafür ist nach MARZI und NEUGEBAUER hauptsächlich eine posttraumatische Inflammationsreaktion [77, S. 2641-2646]. So konnten kürzlich bereits mehrere beteiligte Entzündungsfaktoren (IL 6, IL 8, IL 10, TNF-R55, TNF-R75) identifiziert und quantifiziert werden [77, S. 2641-2646]. Eindeutige Interaktionsmechanismen sind bisher jedoch nicht bekannt. Auch das Gehirn selbst zeigt dabei eine lokale Inflammationsreaktion nach Trauma. Der Vergleich der im Liquor gemessenen Entzündungsparameter mit der im CCT erkennbaren Hirnverletzung spricht dafür, dass die Inflammation eine Folge des bei dem Trauma erlittenen Primärschadens ist und keine Bedeutung für das Ausmaß des sich im Verlauf entwickelnden Sekundärschadens hat. SCHWERDTFEGER vermutet daher, dass die Inflammation eine notwendige und eher nützliche Reaktion ist, um nekrotisches Gewebe abzubauen.

Dennoch bleibt es zunächst weiter unklar, ob eine posttraumatische Inflammation eher unterdrückt oder gefördert werden soll [77, S. 2641-2646].

5.4. Verlauf gerinnungsspezifischer Parameter und Outcome

Insbesondere bestätigte auch diese Studie erst in den letzten Jahren gewonnene Erkenntnisse [74, S. 594-599], dass es sich bei den zu beobachtenden Veränderungen in der Blutgerinnung um zunächst gleichlaufende physiologische Vorgänge handelt, unabhängig davon ob es sich um Traumapatienten mit komplexeren Verletzungsmustern, einen septischen Verlauf oder, wie in dieser Studie, um Patienten mit isoliert intrakraniellen Geschehnissen handelt.

Dabei ergaben sich eine Reihe für den Erkrankungsverlauf teils typischer, bereits mehrfach im Rahmen anderer Studien [39, S. 657, 68, S. 594] beobachteter Veränderungen der Hämostase. Diese schließen eine Veränderung der sog.

Globalteste (Quick, aPTT), einen Abfall der Verbrauchsfaktoren wie Thrombozyten, Faktor XIII, bzw. der Inhibitoren wie Antithrombin bei gleichzeitigem Ansteigen der Fibrinolyseparameter (D-Dimere, FDP) ein.

Der neuen Nomenklatur der SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE [53, S. 354] entsprechend, kommt es im Rahmen einer Organschädigung immer zu einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) im betroffenen Organismus. Führt diese zunächst „physiologisch“ ablaufende Entzündungsreaktion zu einer Dysfunktion mehrerer Organe oder Organsysteme, so spricht man von einem (Multi-) Organversagen (MODS, Abb. 4 erläutert den Pathomechanismus). Zu den von einem MODS am häufigsten betroffenen Organsystemen zählen die Lungen (ARDS, acute respiratory distress syndrome), Nieren, Gerinnung (DIC), ZNS, Gastrointestinaltrakt (GIT) und die Leber. Die für die DIC charakteristische Thrombose der Mikrozirkulation führt wiederum zu einer Multiorgandysfunktion (Circulus vitiosus). Der Verbrauch an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren kann von Blutungen an verschiedenen Lokalisationen begleitet sein, insbesondere aber im Gastrointestinaltrakt [53].

Aufgrund der Definition des SIRS und der, wie in den entsprechenden Kapiteln dargestellten, im Rahmen der Studie erhaltenen Messwerte, kann eine generelle Entzündungsreaktion aller Patienten nicht postuliert werden. Allerdings war bei 27 der 52 Patienten (51.9%) eine systemische Entzündungsreaktion nachweisbar. Der GCS-Wert dieser Patienten lag am Anamneseendpunkt im Mittel bei 6.2 Punkten, und damit hochsignifikant ($p < 0.0001$ (Pearson) bzw. $p = 0.005$ (Fishers-Exact-Test) bei dichotomer Verteilung) unter dem Score-Wert für Patienten bei denen keine SIRS nachgewiesen werden konnte (11.4 Punkte). Wiederum bei 20 der insgesamt 27 Patienten mit nachgewiesener SIRS lag bereits zum Aufnahmezeitpunkt ein schwere neurologische Funktionsstörung vor ($GCS \leq 9$). Darüber hinaus litten 5 Patienten mit Zeichen eines SIRS an einer nach den Kriterien des Japanischen Gesundheitsministeriums (Jap. Ministry of Health and Welfare), laborchemisch nachweisbaren DIC [73, S. 585-591, Tab. 18 im Abbildungsanhang]. Auch war bei den sechs im Verlauf verstorbenen Patienten stets eine systemische Inflammationsreaktion nachweisbar. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter

Zusammenhang zwischen Schwere der neurologischen Schädigung und Nichtüberleben ($p = 0.025$).

Das Überleben des Traumapatienten hängt dabei im wesentlichen von der Möglichkeit ab, die Hämorrhagie zu kontrollieren und ein Multiorganversagen (MODS) bzw. DIC von den lebenswichtigen Organen abzuwenden. Das Auftreten der endogenen fibrinolytischen Antwort scheint dabei eine oftmals erfolgreiche Abwehrreaktion des Organismus zur raschen Wiederauflösung entstandener Mikrothromben zu sein. Da bei milden Verläufen einer DIC bei den gerinnungsspezifischen Laborparametern häufig noch zu keinen fassbaren pathologischen Veränderungen gekommen ist, eignet sich zur Diagnose der DIC letztlich nur der Nachweis von Fibrinospaltprodukten (D-Dimere, FDP) [42, S. 198-201].

5.4.1. Thrombozyten

In der gegenwärtigen Studie ist bei allen Patienten während der ersten posttraumatischen Tage eine, im Rahmen der physiologischen Hämostase, erhebliche Plättchenreduktion zu beobachten, welche am Anamneseendpunkt annähernd wieder Ausgangsniveau erreicht bzw. dieses sogar überschritten hat.

Wie in den Abbildungen 22 u. 37 dargestellt kommt es im Patientengut mit einem schlechten neurologischen Outcome am Anamneseendpunkt ($GCS \leq 9$) im Verlauf zu einem signifikant stärkeren Thrombozytenabfall ($p = 0.012$). Nahezu identische Ergebnisse beschreiben auch zwei aktuelle Studien von HORAN/ FRANCIS bzw. SATOSHI [41, S. 657-666; 73, S. 585-591; 74 S. 594-599] bei Traumapatienten.

5.4.2. Faktor XIII

Hochsignifikant unterschiedliche Verläufe der Faktor XIII-Konzentration ergaben sich wiederum sowohl bei Patienten mit nachgewiesener SIRS bzw. mit schlechtem neurologischen Outcome ($p < 0.0001$, Abb. 27 und 39). Eine kritische Konzentrationsminderung unter 60% ergab sich jedoch nur in wenigen Einzelfällen.

Der fibrinstabilisierende Faktor wird bereits bei der Fibrinbildung mitpräzipitiert, jedoch erst am Gerinnsel aktiviert. Da bereits geringe Fibrinmengen genügen, um den Faktor XIII zu präzipitieren, ist es vorstellbar, dass die Verminderung des Serumproteins Faktor XIII schon frühzeitig die intravasale Fibrinbildung anzeigt, während die anderen Gerinnungsfaktoren noch im Normbereich liegen.

DUCKERT et al. ordneten 1961 erstmalig beobachtete hämorrhagische Diathesen einem Faktor XIII Mangel zu. GERLACH et al. kamen vor wenigen Jahren in einer großen retrospektiven Studie [30, S. 260-266] zu der Schlussfolgerung, dass schwere postoperative Blutungen nach neurochirurgischer Intervention infolge eines Faktor XIII-Mangels in kleiner Zahl durchaus zu beobachten waren. Nahezu ausnahmslos traten diese vor allem bei Faktor XIII-Konzentrationen <60% auf, weshalb im Falle einer solchen Konstellation eine Substitution indiziert erscheint.

Anzuregen ist aufgrund der oben beschriebenen Signifikanz und der Beobachtungen GERLACH`s , ob eine teure Faktor XIII-Bestimmung (26.78 Euro nach GÄO) auch als Frühindikator eines möglicherweise schlechteren klinischen Outcome in das Routinelabor Einzug halten sollte.

Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang noch die Beobachtung zu sein, dass dieser Studie zufolge eine signifikante Korrelation zwischen Faktor XIII und aPTT nachzuweisen war ($r = -0.49$, $p < 0.001$, Abb. 47). Dies erscheint deshalb interessant, da die Gerinnungsaktivität von Thrombozyten, Faktor VII, bzw. Faktor XIII durch die aPTT-Bestimmung nicht erfasst werden. Das negative Vorzeichen besagt demnach, dass bei hohen aPTT-Messwerten (sprich verlängerter Thromboplastinzeit) auch erniedrigte Faktor XIII-Werte zu erwarten sind. Somit könnte ggf. die wesentlich preisgünstigere aPTT-Messung (2.85 Euro n. GÄO) unter gegebenen Voraussetzungen als Indikator eines möglichen kritischen Verlaufs genügen, bzw. eine wichtige Entscheidungshilfe sein schließlich doch die kostenintensive Faktor XIII-Bestimmung durchzuführen.

5.4.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die PTT bietet den Vorteil einer wesentlich höheren Empfindlichkeit gegenüber der früher verbreiteten Messung der Rekalzifizierungszeit und damit eine geringere Schwankungsbreite. Die Methode ist, bedingt durch das Reagenz, von den Blutplättchen unabhängig und weist eine optimale Kontaktaktivierung auf. Der Test zeigt insbesondere Störungen im Bereich der 1. Phase des Intrinsicystems auf; zusätzliche Tests sind dann zur weiteren Differenzierung notwendig. Verlängerte Messzeiten finden sich bei gut eingestellten Quick-Werten und bei Anwesenheit von Fibrinogenspaltprodukten (>5 mg%) während einer Fibrinolyse bzw. bei Hämophilie. Verkürzte Messzeiten deuten auf eine Hyperkoaguabilität hin. Die alleinige Bestimmung der sog. Globaltests (Quick, aPTT) ist zur Abschätzung einer Verbrauchskoagulopathie jedoch ungeeignet, da ihre Veränderungen von zu vielen Komponenten beeinflusst werden. So können diese Tests schon alleine aufgrund einer laufenden Heparintherapie durch Heparin- bzw. FDP-Hemmwirkung ausgeprägt pathologisch verändert sein [42].

Im Rahmen der Studie war aufgefallen, dass die Werte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in der Gruppe der komatösen Patienten während des gesamten Anamnesezeitraumes ($GCS \leq 9$) im Mittel pathologisch verlängert waren (Abb. 38). Dieser Unterschied erreichte mit $p = 0.002$ Signifikanzniveau. Dieser Sachverhalt hat sich auch für Patienten mit nachweisbarer SIRS ergeben ($p = 0.024$, Abb. 24). Gleiche Beobachtungen wurden von MAUERSBERGER [54, S. 68-72] bereits 1979 erstmalig beschrieben.

Dies führt aufgrund des eben geschilderten Sachverhalts zu dem Schluss, dass bei den betroffenen Patienten eine dem Schweregrad entsprechend gesteigerte Fibrinolyse vorliegen muss, die letztlich zur aPTT-Verlängerung führt. Nahezu identische Ergebnisse lieferten wiederum die Studien von HORAN/ FRANCIS, SATOSHI [41, S. 657-666; 73, S. 585-591; 74, S. 594-599].

5.4.4. Fibrinogen (Faktor I)

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist einer aktuellen Gerinnungsstudie zufolge [38, S. 577-583] die Ausprägung einer fulminanten DIC mit einhergehender Hypo- bzw. Afibrinogenämie ein eher seltenes Ereignis, weshalb dies im Rahmen der Studie wohl auch nicht zu beobachten war. Bei allen Patienten kam es im Beobachtungszeitraum zu einem steten Anstieg dieses Akut-Phase-Proteins, dessen absolutes Maximum am Anamneseendpunkt wahrscheinlich noch nicht erreicht war. Bei nachgewiesener SIRS bzw. schwerem neurologischem Defizit erreichte der Anstieg der Fibrinogenkonzentration jeweils ein hochsignifikantes Niveau ($p < 0.0001$, Abb. 23 und 41). Nicht zuletzt aufgrund der Ausführungen HARDAWAYS [38, S. 577-583] und der Tatsache, dass unter „traumatischem Stress“ Fibrinogen als Akut-Phase-Protein in der Leber noch verstärkt synthetisiert wird, muss unbedingt einem dtl. erhöhten thrombophilen Risiko infolge einer Hyperfibrinogenämie, v.a. bei gleichzeitig- so auch im Rahmen dieser Studie- häufig zu beobachtenden Faktor VIII-Aktivitätsanstieg, mittels einer standardisierten Durchführung einer low-dose-Heparinisierung nahezu aller hospitalisierten Patienten Rechnung getragen werden. SPEKTOR et al. konnten kürzlich keinen signifikanten Unterschied bezüglich dem Auftreten von Sekundärkomplikationen bei Patienten nach intrakranieller Blutung herausarbeiten, die eine low-dose Aspirinprophylaxe (LDA) erhalten hatten [81, S. 661-665]. Einschränkend waren in dieser Studie nur Patienten, die das 60. Lebensjahr bereits vollendet hatten, eingeschlossen worden. Somit kann aber zumindest für diese Patientengruppe eine low-dose Aspirin-Gabe empfohlen werden. Aus rein pragmatischen Überlegungen heraus ergibt sich dabei wohl für die Patientengruppe mit dem weniger dramatischen Krankheitsverlauf ($GCS > 9$) ein besonders hohes thrombophiles Risiko, infolge der nachgewiesenen signifikant niedrigeren Fibrinolyseaktivität bei gleichzeitig in beiden Gruppen nachweisbarer erhöhter thrombophiler Aktivität.

Im Gegensatz zu dem Gesagten ist die Gefahr einer hämorrhagischen Diathese infolge Ausbleiben einer Hypo- bzw. Afibrinogenämie bei diesem Patientengut als vergleichsweise gering anzusehen, zumal ein risikoverstärkender Faktor XIII-Mangel nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden konnte.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse und gleichzeitiger Berücksichtigung des zunehmenden Kostendrucks im Gesundheitswesen, erscheint bei diesem speziellen Erkrankungsbild eine regelmäßige kostenintensive Fibrinogen-Laborwertbestimmung (5.82 Euro nach GÄO) derzeit nicht indiziert.

5.4.5. D-Dimere (DD)

Hierbei handelt es sich um hochspezifische D-Spaltprodukte, die durch Plasmin aus Fibrin abgespalten wurden. Die Dimerbildung wird durch Quervernetzung mittels Faktor XIIIa und damit letztlich durch Thrombin bewirkt. Ein vermehrter Anfall von D-Dimeren lässt daher auf eine Thrombin- u. Plasminämie schließen, bzw. den Abbau von Fibrin. Es ist damit möglich geworden die Fibrinolyse von der Fibrinogenolyse zu unterscheiden. Pathologisch erhöhte D-Dimer-Konzentrationen waren im Mittel während des gesamten Anamnesezeitraumes unabhängig von der Schwere des Ereignisses zu beobachten, womit die sich stellende Frage des „Cutt-Off´s“ im Rahmen dieser Studie nicht befriedigend beantwortet werden konnte.

Signifikante Unterschiede waren bei diesem Parameter, letztlich nicht herauszuarbeiten (Abb. 25). Interessant erscheint jedoch die Beobachtung zu sein, dass im Verlauf nach dem Akutereignis bei Patienten mit SIRS durchweg höhere D-Dimer-Konzentrationen aufgetreten waren, deren Höhe in unserer Studie aber keinen Rückschluss auf die Inzidenz einer manifesten DIC, die nur in wenigen Fällen aufgetreten war, zuließ. Nach Horan/ FRANCIS ist dieser Parameter als hochsensitiver Marker zur Diagnose einer DIC geeignet [40, S. 657-666].

Erhöhte D-Dimer-Formationen spiegeln somit eine anhaltende Aktivierung sowohl des fibrinolytischen, als auch des hämostatischen Systems im Patientenkollektiv wieder.

Wie bereits auch aus internistischer Sicht im Rahmen der Lungenemboliediagnostik bekannt, ist die D-Dimer-Konstellation ein relativ unspezifischer Indikator, der entscheidende Hinweise zur Diagnose eines thrombotischen/ embolischen Ereignisses geben, diese letztlich aber weder bestätigen noch ausschließen kann.

Damit erscheint es sinnvoll diese ebenfalls teure Faktorbestimmung (20.52 Euro nach GÄO) weiterhin auf Ausnahmeindikationen zur genaueren Einschätzung der

fibrinolytischen Aktivität, wie z.B. den dringenden Verdacht auf eine hyperakut verlaufende Verbrauchskoagulopathie (DIC) zu beschränken.

5.4.6. Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI 1)

Da die PAI-Plasmakonzentrationen auch in dieser Studie signifikant ($p = 0.005$) den Schweregrad des neurologischen Defizits wiedergeben (Abb. 40), scheint dieser Parameter neben einer Faktor XIII-Bestimmung zur Frühprognose des Outcome sehr gut geeignet.

HACK sieht die PAI-Plasmakonzentrationen im Rahmen einer großen Sepsisstudie derzeit in einer zentralen Rolle für mögliche zukünftige Therapieansätze [35, S. 633-638]. Zuvor konnte bereits SATOSHI eine ebenso hochsignifikante Assoziation bezüglich hohen PAI-Plasmakonzentrationen und schlechtem neurologischem Outcome aufzeigen [73, S. 585-591].

5.4.7. FDP (fibrinogen degradation products)

In der Studiengruppe ließen sich bei nachweisbarer Inflammation (SIRS) keine signifikant ($p = 0.11$) häufiger erhöhten FDP-Abbauprodukte (Abbildungen 30-32) nachweisen. Dennoch scheinen im Rahmen einer ablaufenden Entzündungsreaktion häufiger Gerinnungsveränderungen mit (notwendiger) konsekutiver Hyperfibrinolyse aufzutreten.

5.5. Inflammation und Verlauf entzündungsspezifischer Parameter

5.5.1. Leukozyten

Nicht eingehender erläutert werden muss der hochsignifikante Zusammenhang ($p < 0.0001$, Abb. 20) der Leukozytenkonzentration im Vergleich der beiden Patientengruppen mit bzw. nicht nachweisbarer Entzündungsreaktion. Ausschlaggebend ist hier die Definition des SIRS [53, S. 354ff].

5.5.2. C-reaktives Protein (CRP)

Im Rahmen der Inflammationsreaktion zeigten sich ebenfalls signifikante Konzentrationsunterschiede bei diesem Akut-Phase-Protein ($p < 0.006$, Abb. 21).

5.6. Korrelation einzelner Routinelaborparameter mit neurologischem Outcome und Inflammation

Über die Mannigfaltigkeit des in 4.13.1 (Abb. 44) nachgewiesenen signifikanten Unterschiedes ($p = 0.007$) in der Gesamteiweißkonzentration in Abhängigkeit vom neurologischen Outcome kann nur spekuliert werden. Neben Verdünnungseffekten durch eine Infusionstherapie, dürfte eine Synthesestörung im Rahmen der allgemeinen Stress- und Entzündungsreaktion entscheidend mitbeteiligt sein.

Für die ebenfalls signifikant unterschiedlichen Natrium-Plasmakonzentrationen ($p = 0.001$ bzw. $p = 0.017$ bei Nachweis einer Inflammationsreaktion, Abb. 45) zeichnet sich für die Unterschiede aber die, durch die schwere der Erkrankung hervorgerufene, Inflammationsreaktion mit Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) verantwortlich. Dadurch kommt es durch das Aldosteronsystem zu einer verstärkten Natrium-Retention mit folgender Flüssigkeitseinlagerung.

5.7. Risikoabschätzung thrombophiles Risiko versus hämorrhagischer Diathese und Therapieregime

Die unterschiedlichsten Auslöser dieser Erkrankung führen neben den zuletzt genannten Effekten zu einer Reihe weiterer charakteristischer Änderungen der Gerinnungsparameter, die im primären Stadium Ausdruck einer massiven Thrombinbildung sind.

Es sind dieses ein Abfall der Thrombozytenzahlen und des AT III, Verlängerung der aPTT und (hier aus besagten Gründen nicht beobachteten) reduzierten Fibrinogenspiegeln. Nach einer Phase der Hyperkoagulabilität mit einem Anstieg von Fibrinogen- u. Fibrinspaltprodukten bedingt durch eine reaktive Fibrinolyse [42, S.

224]. Zur Verhinderung einer Thrombophilie/ DIC müssen die physiologischen Inhibitoren in Einzelfällen substituiert werden. Hierbei sollte aus Volumengründen auf Konzentrate wie das AT (AT III) zurückgegriffen werden.

Darüber hinaus scheint die Neutralisation des anfallenden Thrombins durch Heparin eine logische Konsequenz zu sein. Möglicherweise werden sich hier zukünftig beispielsweise oral zu verabreichende direkte Thrombininhibitoren (DTI, z.B. Exanta[®]) als praktikable Alternative erweisen. Allerdings werden bereits bestehende Verschlüsse - z.B. Mikrothromben - nicht beseitigt, sondern nur der weitere Verbrauch des Hämostasepotentials gestoppt. Insofern ist die Heparin-gabe als prophylaktische Maßnahme einzustufen. Nach bisheriger Meinung sollte eine ggf. notwendige AT (AT III)-Gabe unbedingt durch eine low-dose-Heparinisierung ergänzt werden. Laut einer Erhebung des INTERNATIONAL SEPSIS FORUM (ISF) führte eine AT-Substitution jedoch zu keiner Letalitätssenkung, wobei möglicherweise aber ein positiver Effekt bei Patienten ohne Heparin besteht. Bei sekundärer Fibrinolyse sind unter Heparinschutz zusätzlich Antifibrinolytika wie PAMBA oder Aprotinin (z.B. Trasylo[®]) angezeigt. Dabei soll nochmals betont werden, dass im Umfeld eines intrakraniellen Ereignisses nach wie vor die Vollheparinisierung als absolute Kontraindikation anzusehen ist. Bei einer low-dose-Heparinisierung zur Prophylaxe einer DIC oder thromboembolischen Gefährdung, dürfte der Nutzen das Risiko einer zusätzlichen Einblutung (Sekundärschädigung) jedoch übersteigen.

Aus derzeitiger Sicht sollte bei diesen Patienten infolge eines dtl. erhöhten thrombophilen Risikos (dtl. erhöhtes Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose) bei ausgeprägter Hyperfibrinogenämie, in Verbindung mit einem gleichzeitig häufig zu beobachtenden Faktor VIII-Aktivitätsanstieg, mittels einer routinemäßigen Durchführung einer (low-dose-) Heparinisierung nahezu aller hospitalisierten Patienten Rechnung getragen werden. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt derzeit mit entsprechender Heparinisierung frühestens 12 Stunden nach Eintritt eines akuten Blutungsereignis zu beginnen.

Inwieweit sich nach den Studien SPEKTORS et al. [81, S. 661-665] in der Frühphase nach intrakranieller Hämorrhagie eine zusätzliche low-dose Aspirin-Gabe (LDA) bei im späteren klinischen Verlauf meist gleichzeitig zu beobachtender (reaktiver) Thrombozytose durchsetzen wird, bleibt zunächst noch abzuwarten.

Aus rein pragmatischen Überlegungen heraus ergibt sich dabei wohl für die Patientengruppe mit dem weniger dramatischen Krankheitsverlauf ein besonders hohes thrombophiles Risiko, infolge der nachgewiesenen signifikant niedrigeren Fibrinolyseaktivität.

Aufgrund dieser Erkenntnisse ist die Gefahr einer hämorrhagischen Diathese infolge Ausbleiben einer Hypo- bzw. Afibrinogenämie und gleichzeitig nur in Einzelfällen auftretenden Faktor XIII-Mangels bei diesem Patientengut als vergleichsweise gering anzusehen.

6. Zusammenfassung

In die Studie wurden 52 Patienten mit traumatischen (n=12) bzw. spontanen (n=40) isolierten intrakraniellen Blutungen eingeschlossen. Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob die bei Sepsis, oder nach ausgeprägten Traumata auftretenden bekannten spezifischen Entzündungs- u. Gerinnungsveränderungen (SIRS, DIC, MODS) auch nach traumatischen bzw. spontanen isolierten intrakraniellen hämorrhagischen Ereignissen nachzuweisen sind.

Im Nebenaspekt sollte unter dem Gesichtspunkt des enormen Kostendrucks im Gesundheitswesen noch untersucht werden, ob bei diesem spezifischen Erkrankungsmuster einige gerinnungsspezifische Laborparameter, deren routinemäßige tägliche Bestimmung oftmals nicht die erhofften Informationen liefern können und somit nicht zuletzt ein nicht erhebliches Kostenpotenzial aufzeigen, zugunsten anderer, prognostischer Parameter ggf. aus der Routinebestimmung herausgenommen werden könnten.

Im Rahmen dieser Studie konnte schließlich gezeigt werden, dass die nach größeren traumatischen Geschehnissen oder Sepsisverläufen beschriebenen allgemeinen entzündungs- u. gerinnungsspezifischen Veränderungen in gleicher Weise auch nach spontanen intrakraniellen Blutungen beobachtet werden können.

Insbesondere ergab sich für Patienten mit (laborchemisch) nachweisbarer SIRS ein zum Anamneseendpunkt hin deutlich schlechteres neurologisch Outcome (GCS_{SIRS} nachweisbar 6.2 vs. GCS_{SIRS} nicht nachweisbar 11.4). Dabei scheint auch die Blutungslokalisierung

unterschiedlichen Einfluss auf die Ausprägung der Inflammation zu nehmen. Obwohl in den letzten Jahren im Rahmen anderer Studien bereits einige an der Reaktion beteiligte Entzündungsmediatoren isoliert und quantifiziert werden konnten, bleiben die genauen Zusammenhänge zunächst jedoch noch unklar. Insbesondere bleibt es weiter unklar, ob eine posttraumatische Entzündungsreaktion letztendlich eher unterdrückt oder gefördert werden soll.

Darüber hinaus gibt es neben einer Reihe unspezifischer Faktoren, deren jeweiliger Einfluss oft nur schwer zu verifizieren ist, einige laborchemisch eindeutig erfassbare (Gerinnungs-) Faktoren mit deren zusätzlicher Hilfe eine Kalkulation des klinischen Verlaufs bei den betroffenen Patienten geführt werden kann (PAI, aPTT, Thrombozyten, FXIII, Gesamtprotein, Natriumkonzentration, CRP, FDP).

Abzuwarten bleibt dennoch, ob einige der genannten Faktoren, nicht zuletzt auch aus Kostengründen, Einzug in das klinische Routineprogramm halten.

Im Nebenaspekt konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung anderer im klinischen Alltag häufig bestimmter gerinnungsspezifischer Faktoren oft nicht die erhofften Informationen liefern konnten und deshalb, gerade unter dem wachsenden Kostendruck im Gesundheitswesen, deren routinemäßige Mitbestimmung zugunsten anderer, signifikanter Faktoren zurückgestellt werden sollten.

7. Literaturverzeichnis

1. **Ahnefeld F.W., Bergmann H., Burri C., Dick W.**
„Therapie mit Blutkomponenten“
Springer, Berlin/ Heidelberg/ New York, 1980
2. **Ann Y., Yang N., Zhu X.**
„Management of coagulation dysfunction in critically surgical patient“
Zhonghua Wai Ke Za Zhi 34(6), 1996, S. 348-351
3. **Aranda A., Paramo J.A., Rocha E.**
„Fibrinolytic activity in plasma after gynecological and urological surgery“
Haemostasis 18, 1988, S. 129-134
4. **Asakura H., Ontachi Y., Mizutani T., Kato M., Ito T., Saito M., Morishita E., Yamazaki M., Suga Y., Miyamoto K.I., Nakao S.**
„Depressed plasma activity of plasminogen or α -2 plasmin inhibitor is due to consumption coagulopathy in septic patients with disseminated intravascular coagulation“
Blood Coag Fibrinolysis 12(4), 2001, S. 275-281
5. **Astrup T.**
„Assay and content of tissue thromboplastin in different organs“
Thrombos Diathes Haemorrh 14, 1965, S. 401ff
6. **Auer L.**
„Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma“
I. Acta Neurochir 43, 1978, S. 51-59
7. **Baglin T.**
„Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment“
BMJ 312(7032), 1996, S. 683-687
8. **Barth A.**
„Nicht traumatische intrazerebrale Blutungen“
Schweizerische Ärztezeitung 27, 28, Jg. 81, 2000, S. 1521-1527; S. 1565-1571

- 9. Barthels M., Poliwoda H.**
„Gerinnungsanalysen“
Thieme, Stuttgart/ New York/ München, 1975
- 10. Becker S., Schneider W., Kreuz W., Jacobi G., Scharrer I., Nowak-Göttl U.**
„Post-trauma coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma“
Eur J Pediatr 158, 1999, S. 197-202
- 11. Bell W.N., Alton H.G.**
„A brain extract as a substitute for platelet suspensions in the thromboplastin generation test“
Nature 174, 1954, S. 880-881
- 12. Bick R.L.**
„Disseminated intravascular coagulation: Objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response“
Clin Appl Thrombosis/ Hemostasis 1, 1995, S. 3-23
- 13. Bick R.L.**
„Disseminated intravascular coagulation. Objective criteria for diagnosis and management“
Med Clin North Am 78, 1994, S. 511-543
- 14. Bjørklid E., Storm-Mathisen J., Storm E., Prydz H.**
„Localisation of tissue thromboplastin in the human brain“
Thrombos Hemostas 37, 1977, S. 91ff
- 15. Bonnemaïson J., Thicoipe M., Dixmerias F., Guerin V.**
„Coagulopathy suggestive of a primary fibrinolysis after head injuries with brain death“
Ann Fr Anesth Reanim 17(3), 1998, S. 275-277
- 16. Borowiecki B., Sharp A.A.**
„Trauma and fibrinolysis“
J Trauma 9, 1969, S. 522-536

- 17. Brisman M.H., Bederson J.B., Sen C.N., Germano I.M., Moore F., Post K.D.**
„Intracerebral hemorrhage occurring remote from craniotomy site“
Neurosurg 39(6), 1996, S. 1114-1122
- 18. Chiaretti A., Pezzotti P., Mestrovic J., Piastra M., Polidori G., Storti S., Velardi F., Di Rocco C.**
„The influence of hemocoagulative disorders on the outcome of children with head injury“
Pediatr Neurosurg 34(3), 2001, S. 131-137
- 19. Clark J.A., Finelli R.E., Netski M.G.**
„Disseminated intravascular coagulation following intracranial trauma“
J Neurosurg 52, 1980, S. 266
- 20. Counts R.B., Haisch C., Simon T.L.**
„Hemostasis in massively transfused patients“
Ann Surg 190, 1979, S. 91-99
- 21. D'Errico C., Munro H., Buchman St., Wagner D., Murazko K.**
„Efficacy of aprotinin in children undergoing craniofacial surgery“
J Neurosurg 99, 2003, S. 287-290
- 22. Dal Bo Zanon R., Fornasiero L., Boscaro M., Capellato G., Fabris F., Grolomi A.**
„Increased factor VIII associated activities in Cushing's syndrome: a probable hypercoagulable state“
Thromb Haemostas 47, 1982, S. 116-117
- 23. de Kleijn E.D., Hazelzet J.A., Kornelisse R.F., de Groot R.**
„Pathophysiology of meningococcal sepsis in children“
Eur J Pediatr 157, 1998, S. 869-880
- 24. Dempfle C.E.**
„Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis“
Semin Thromb Hemost 26(6), 2001, S. 631-641

- 25. Enderson B.L., Chen J.P., Robinson R., Maul K.I.**
 „Fibrinolysis in multisystem trauma patients“
 J Trauma 31, 1991, S. 1240-1246
- 26. Eriksson B.I., Eriksson E., Risberg B.**
 „Impaired fibrinolysis and postoperative thromboembolism in orthopedic patients“
 Thromb Res 62, 1991, S. 55-64
- 27. Firsching R., Woischnek D., Reissberg St., Döhring W.**
 „Prognostische Bedeutung der MRT bei Bewusstlosigkeit nach Schädel-Hirn-Verletzung“
 Dtsch. Ärzteblatt 27, Jg. 100, 2003, S. 1461-1465
- 28. Fourrier F., Chopin C., Huart J., Runge I., Caron C., Goudemant J.**
 „Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation“
 Chest 104, 1993, S. 882-888
- 29. Garde A., Böhmer G., Selden B., Neiman J.**
 „100 Cases of spontaneous intracerebral haematoma. Diagnosis, treatment and prognosis“
 Eur Neurol 22(3), 1983, S. 161-172
- 30. Gerlach R., Raabe A., Zimmermann M., Siegmund A., Seifert V.**
 „Factor XIII deficiency and postoperative Hemorrhage after neurosurgical procedures“
 Surg Neurol 54, 2000, S. 260-266
- 31. Goodnight S.H., Kenoyer G., Rapaport S.I., Patch M.J., Lef J.A., Kurze Th.**
 „Defibrination after brain tissue destruction“
 New. Engl. J. Med. 290, 1974, S. 1043-1047
- 32. Gordon N.S., Fois A., Jacobi G., Minns R.A., Seshia S.**
 „Consensus statement: the management of the comatose child“
 Neuropaediatrics 14, 1983, S. 3-5

- 33. Gustafsson C., Asplund K., Britton M., Norrving B., Olsson B., Marke L.**
 „Cost effectiveness of primary stroke prevention in atrial fibrillation: Swedish national perspective“
 BMJ 305, 1992, S. 1457-1460
- 34. Hachimi-Idrissi S., Corne L., Ramet J.**
 „Evaluation of scoring systems in acute meningococcaemia“
 Eur J Emerg Med 5, 1998, S. 225-230
- 35. Hack C.E.**
 „Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation“
 Semin Thromb Hemost 27(6), 2001, S. 633-638
- 36. Halton J.M., Mitchell L.G., Vegh P., Eves M., Andrew M.E.**
 „Fresh Frozen Plasma has no beneficial effect on the haemostatic system in children receiving L-asparaginase“
 AM J Hematol 47, 1994, S. 157-161
- 37. Hanefeld M.**
 „Fortschritte in der Therapie des Typ2-Diabetes mit oralen Antidiabetika: Gestörte Insulinsekretion im Fokus“
 Uni-Med Verlag AG, Bremen/ London/ Boston, 2003, 1. Auflage, S. 44f
- 38. Hardaway R.M., Williams C.H., Vasquez Y.**
 „Disseminated intravascular coagulation in sepsis“
 Semin Thromb Hemost 27(6), 2001, S. 577-583
- 39. Harms V.**
 „Biomathematik, Statistik und Dokumentation“
 Harms Verlag, Kiel, 1998, 7. Auflage
- 40. Hoots W.K.**
 „Experience in antithrombin concentrates in neurotrauma patients“
 Semin Thromb Hemost 23 Suppl (1), 1997, S. 3-16
- 41. Horan J.T., Francis C.W.**
 „Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation“
 Semin Thromb Hemost 27(6), 2001, S. 657-666

- 42. Jaenecke J.**
„Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie“
Thieme, Stuttgart/ New York, 1996, 5. Auflage
- 43. Kaplan J., Genyea C., Secord E.**
„Factor VIII inhibitors. Potential for prevention of inhibitor formation by immune tolerance“
Semin Thromb Hemost 26(2), 2000, S. 173-178
- 44. Keller M.S., Fendya D.G., Weber T.R.**
„Glasgow Coma Scale predicts coagulopathy in pediatric trauma patients“
Semin Pediatr Surg 10(1), 2001, S. 12-16
- 45. Kennedy N.J., Duncan A.W.**
„Acute meningococcaemia: recent advances in management (with particular reference to children)“
Anaesth Intensive Care 24, 1996, S. 197-216
- 46. Kretz F.J., Schäffer J., Eyrich K.**
„Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie“
Springer Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 2. Auflage, 1996
- 47. Lai Y.C., Chen F.G., Goh M.H., Koh K.F.**
„Predictors of long-term outcome in severe head injury“
Ann Acad Med Singapore 27(3), 1998, S. 326-331
- 48. Lainez J.M., Pareija A.**
„The medical treatment of intracerebral hemorrhage“
Rev Neurol 31(2), 2000, S. 174-179
- 49. Leclerc F.**
„Le purpura fulminans de l'enfant. Aspects actuels“
Arch French Pediatr 44, 1987, S. 137-144
- 50. Lindner R., Dodt Ch., Kurowski V., Djonlagic H.**
„Vorteil eigenständiger Stationen“
Dtsch. Ärzteblatt 26, Jg. 100, 2003, S. 1398-1399

- 51. Löffler G., Petrides P.E.**
„Biochemie und Pathobiochemie“
Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 5. Auflage
- 52. Mammen E.F.**
„Antithrombin: its physiological importance and role in DIC“
Semin Thromb Hemost 24(1), 1998, S. 19-25
- 53. Marino P.L., Taeger K.**
„Das ICU Buch, praktische Intensivmedizin“
Urban & Fischer, München/ Jena, 2002, 3. Auflage
- 54. Mauersberger W.**
„Sekundäre Störungen der Blutgerinnung bei schweren Schädelhirntraumen“
Neurochirurgia 22, 1979, S. 68-72
- 55. Mendelow A.D.**
„Surgical trial in intracerebral hemorrhage“
Acta Neurochir Suppl 76, 2000, S. 521-522
- 56. Mertens R., Peschgens T., Heimann G.**
„Disseminated intravascular coagulation in meningococcal sepsis and meningitis“
Fortschr Antimikr Antineoplast Chemother 12, 1993, S. 399-406
- 57. Mitra D., Das S.K., Ganguly P.K., Roy T.N., Maity B., Munshi A.K.**
„Prognostic factors in intracerebral haemorrhage“
J Assoc Physicians 43(9), 1995, S. 602-604
- 58. Müller M.**
„Chirurgie“
Med. Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2002/03, 6. Auflage, S. 404 ff
- 59. Müller-Berghaus G., Pötzsch B.**
„Hämostaseologie“
Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 1999, S.561ff

- 60. Müller-Berghaus G**
 „Pathophysiology of generalized intravascular coagulation“
 Semin Thromb Hemostas 3, 1977, S. 209-219
- 61. Nowak-Göttl U., Groll A., Kreuz W.D., Brand M., Breddin H.K., von Loewenich V., Kornhuber B.**
 „Behandlung der Verbrauchskoagulopathie mit Antithrombin III Konzentrat bei Kindern mit nachgewiesener Sepsis“
 Klin Pädiatr 204, 1992, S. 134-140
- 62. Nürnberger W., Platonov A., Stannigel H., Beloborodov V.B., Michelmann I., von Kries R., Burdach St., Göbel U.**
 „Definition of a new score for severity of generalized Neisseria meningitidis infection“
 Eur J Pediatr 154, 1995, S. 896-900
- 63. Oberdise E., Hackenthal E., Kuschinsky K.**
 „Pharmakologie und Toxikologie“
 Springer-Verlag, Berlin/ Heidelberg/ New York, 2. Auflage, 1999
- 64. Osterud B., Bjorklid E.**
 „The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation“
 Semin Thromb Hemost 27(6), 2001, S. 605-617
- 65. Pfenninger E., Kilian J., Ahnefeld F.W., Lindner K.**
 „Gerinnungsstörungen beim akuten Schädel-Hirn-Trauma“
 Anäst. Intensivther. Notfallmed. 18, 1983, S. 129-134
- 66. Powards D.R., Rogers Z.R., Patch M.J., Mc Gehee W.G., Francis R.B. jr.**
 „Purpura fulminans in meningococemia: association with acquired deficiencies of protein C and protein S“
 New Engl J Med 317, 1987, S. 571-572
- 67. Prins J.M., Lauw F.N., Derkx B.H., Speelmann P., Kuijper E.J., Dankert J., van Deventer S.J.**
 „Endotoxin release and cytokine production in acute and chronic meningococcaemia“
 Clin Exp Immunol 114, 1998, S. 215-572

- 68. Ratan S.K., Pandey R.M., Ratan J.**
 „Association among duration of unconsciousness, Glasgow Coma Scale, and cranial computed tomography abnormalities in head-injured children“
 Clin Pediatr 40(7), 2001, S. 375-378
- 69. Repper A.**
 „Management of severe head injury“
 Neurological & neurosurgical intensive care, 3. Auflage, 1993, S. 234-235
- 70. Rintala E., Sepala O.P., Kotilainen P., Pettila V., Rasi V.**
 „Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease“
 Crit Care Med 26, 1998, S. 965-968
- 71. Rosenow F., Hojer C., Meyer-Lohmann C., Hilgers R.D., Muhlhofer H., Kleindienst A., Owega A., Koning W., Heiss W.D.**
 „Spontaneous intracerebral hemorrhage. Prognostic factors in 896 cases“
 Acta Neurol Scand 96(3), 1997, S. 174-182
- 72. Sachs L.**
 „Angewandte Statistik-Planung und Auswertung, Methoden und Modelle“
 Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg/ New York, 1974, 4. Auflage
- 73. Satoshi G.**
 „Disseminated intravascular coagulation in trauma patients“
 Seminars in Thrombosis and Hemostasis 27(6), 2001, S. 585-591
- 74. Satoshi G., Ichiro T., Munehiro K.**
 „Posttrauma coagulation and fibrinolysis“
 Critical Care Medicine Vol. 20, 1992, S. 594-599
- 75. Schirmer M.**
 „Neurochirurgie- Eine Einführung“
 Urban & Schwarzenberg, München/ Wien/ Baltimore, 1998, 9. Auflage
- 76. Schulte am Esch J., Pfeiffer G., Etzel F.**
 „Gerinnungsstörungen nach schweren Schädel-Hirn-Verletzungen“
 Prakt Anästh 12, 1977, S. 471

- 77. Schwerdtfeger K., Mautes A., Kiefer M.**
 „Fortschritt in der Neurochirurgie durch kontrollierte klinische Studien“
 Dtsch. Ärzteblatt 51-52, Jg. 100, 2003, S. 2641-2646
- 78. Schüttler J., Neglein J., Bremer F.**
 „Checkliste Anästhesie“
 Thieme Verlag, Stuttgart/ New York, 2000, S.476
- 79. Seitz R., Wolff M., Egbrink R., Havemann K.**
 „Substitution of AT III and plasma in septic shock: effect on proteolysis and survival“
 Hemostasis 18 (suppl 2), 1988, S. 7-8
- 80. Siddique M.S., Mendelow A.D.**
 „Surgical treatment of intracerebral hemorrhage“
 Br Med Bull 56(2), 2000, S. 444-456
- 81. Spektor S., Agus S., Merkin V., Constantini S.**
 „Low-dose aspirin prophylaxis and risk of intracranial hemorrhage in patients older than 60 years of age with mild or moderate head injury: a prospective study“
 J Neurosurg 99, 2003, S. 661-665
- 82. ten Cate H., Schoenmakers S.H., Franco R., Timmerman J.J., Groot A.P., Spek C.A., Reitsma P.H.**
 „Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation“
 Critical Care Med 29(7), 2001, S. 95ff
- 83. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care**
 „Glasgow Coma Scale Score“
 J Neurotrauma 17(6-7), 2000, S. 563-571
- 84. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care**
 „Use of barbiturates in the control of intracranial hypertension“
 J Neurotrauma 17(6-7), 2000, S. 527-530

- 85. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care**
 „Role of steroids“
 J Neurotrauma 17(6-7), 2000, S. 531-535
- 86. Tuch K., Borchard-Tuch C.**
 „Anästhesiologie“
 Enke-Verlag, Stuttgart, 1999, 2. Auflage
- 87. van der Poll T., Büller H.R., ten Cate H., Wortel C.H., Bauer K.A., van Dewenter S.J.H., Hack E., Sauerwein H.P., Rosenberg R.D., ten Cate J.W.**
 „Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects“
 N Engl J Med 322, 1990, S. 1622-1627
- 88. Waage A., Hastensen A., Espevik T.**
 „Association between tumor necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease“
 Lancet 1(8529), 1987, S. 335-337
- 89. Waugh R.J.**
 „Spontaneous intracerebral hemorrhage“
 N Engl J Med 345(10), 2001, S. 770
- 90. Werner J.**
 „Biomathematik und medizinische Statistik- eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen“
 Urban& Schwarzenberg, München/ Wien/ Baltimore, 1992, 2. Auflage
- 91. Zwienenberg M., Muizelaar J.P.**
 „Cerebral perfusion and blood flow in neurotrauma“
 Neurol Res 23 (2-3), 2001, S. 167-174

8. Abbildungsanhang

Criteria for the Diagnosis of DIC	Score
Ethology of DIC	
Yes	1
No	0
Clinical symptoms	
◦Bleeding symptom	
Yes	1
No	0
◦Organ dysfunction	
Yes	1
No	0
Laboratory tests	
◦FDP (µg/ml)	
≥40	3
≥20, <40	2
≥10, <20	1
<10	0
◦Platelet Counts (10 ⁴ /ml)	
≤5	3
≤8, >5	2
≤12, >8	1
>12	0
◦Fibrinogen (mg/dl)	
≤100	2
≤150, >100	1
>150	0
◦INR	
≥1,67	2
≥1,25, <1,67	1
<1,25	0
Diagnosis	
≥7 Points	DIC

Tabelle 18: 1988 veröffentlichter DIC-Diagnosestandard des Japanischen Gesundheitsministeriums

Tabelle 1

Ursachen von spontanen, nicht traumatischen Hirnblutungen.

I.	Chronische arterielle Hypertonie
II.	Vaskuläre Anomalien <ul style="list-style-type: none">- Aneurysma- arteriovenöse Malformation- kavernöses Angiom
III.	Hämorrhagischer Infarkt, Blutung in einen Infarkt
IV.	Venen- und Sinusthrombosen
V.	Zerebrale Amyloidangiopathie
VI.	Vaskulitis, Arteriitis
VII.	Koagulopathien <ul style="list-style-type: none">- Blutdyskrasien (Thrombozytopenie, Hämophilie)- Medikamente (Vitamin-K-Antagonisten, Heparin, Thrombozytenaggregationshemmer, Fibrinolytika)
VIII.	Neoplasien <ul style="list-style-type: none">- primäre oder sekundäre Hirntumoren- Leukämie
IX.	Alkohol- und Drogenabusus (Kokain, Amphetamin, ...)

Abbildung 1 [8, S. 1521]: Ursachen von spontanen, nicht traumatischen Hirnblutungen.

NOTARZTEINSATZPROTOKOLL								Version 2.5		Standortkrankenhaus		Rettungsmittel		Einsatznummer									
ADK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft	UV																
Name des Versicherten								Vorname		geb. am		Datum:		Alarm:									
Ehepartner/Kind/Sonstige Angeh.								Vorname		geb. am		Einsatzort:		Ankunft beim Patienten:									
Arbeitgeber (Dienststelle/Mitglied-Nr./Frau./Rentner)												Transportziel:		Übergabe:									
Wohnung des Patienten												Rettings-Asa.:		Einsatzbereit:									
Geschlecht								<input type="radio"/> m <input type="radio"/> w		Geburtsjahr		Rettings-Asa.:		Ende:									
												Notarzt:		km:									
2. Notfallgeschehen / Anamnese / Erstbefund																							
3. Befund																							
3.1. Neurologie								3.2. Meßwerte															
Glasgow-Coma-Scale spontan 4 auf Aufforderung 3 auf Schmerzreiz 2 kein 1 beste verbale Reaktion konversationsfähig 5 orientiert 4 desorientiert 3 inadäquate Äußerung (Wortsalat) 2 unverständliche Laute 1 keine 0 beste motor. Reaktion auf Aufforderung 6 auf Schmerzreiz 5 gezielt 4 normale Beugeabwehr 3 Beugezuckern 2 Streckzuckern 1 keine 0								Extremitätenbewegung normal 3 leicht vermindert 2 stark vermindert 1 Pupillenfunktion eng 3 mittel 2 weit 1 entrundet 0 Cornealreflex Keine Lichtreaktion 0 Meningismus 0								RR: / Puls: / Atemfrequenz: / SpO ₂ : / et CO ₂ : 3.3. EKG <input type="radio"/> Sinusrhythmus <input type="radio"/> Tachykardie <input type="radio"/> Bradykardie <input type="radio"/> absolute Arrhythmie <input type="radio"/> AV-Block <input type="radio"/> sVES <input type="radio"/> VES <input type="radio"/> Kammerflattern/-flimmern <input type="radio"/> elektromech. Dissoziation <input type="radio"/> Asystolie <input type="radio"/> Schrittmacher <input type="radio"/> keine 3.4. Atmung <input type="radio"/> unauffällig <input type="radio"/> Dyspnoe <input type="radio"/> Zyanose <input type="radio"/> Spastik <input type="radio"/> Rasselgeräusche <input type="radio"/> Stridor <input type="radio"/> Atemwegverlegung <input type="radio"/> Schnappatmung <input type="radio"/> Apnoe <input type="radio"/> Beatmung							
4. Erstdiagnose								4.2. Verletzungen															
4.1. Erkrankung								Schädel Augen Gesichtschädel HWS Schulter Thorax BWS Oberarm Ellenbogen Unterarm Hand LWS Abdomen Becken/Hüfte Oberschenkel Knie Unterschenkel Fuß <input type="radio"/> Verbrennung/Verbrühung <input type="radio"/> Grad ___ % <input type="radio"/> Grad ___ % <input type="radio"/> Inhalationstrauma <input type="radio"/> Elektrountfall <input type="radio"/> andere															
Für alle Angaben gilt: Nur notfallmedizinisch relevante Daten eingeben!																							

Abbildung 6: Bundeseinheitliches DIVI-Notarzteinsetzprotokoll (6/ 91, Version 2.5), Seite 1

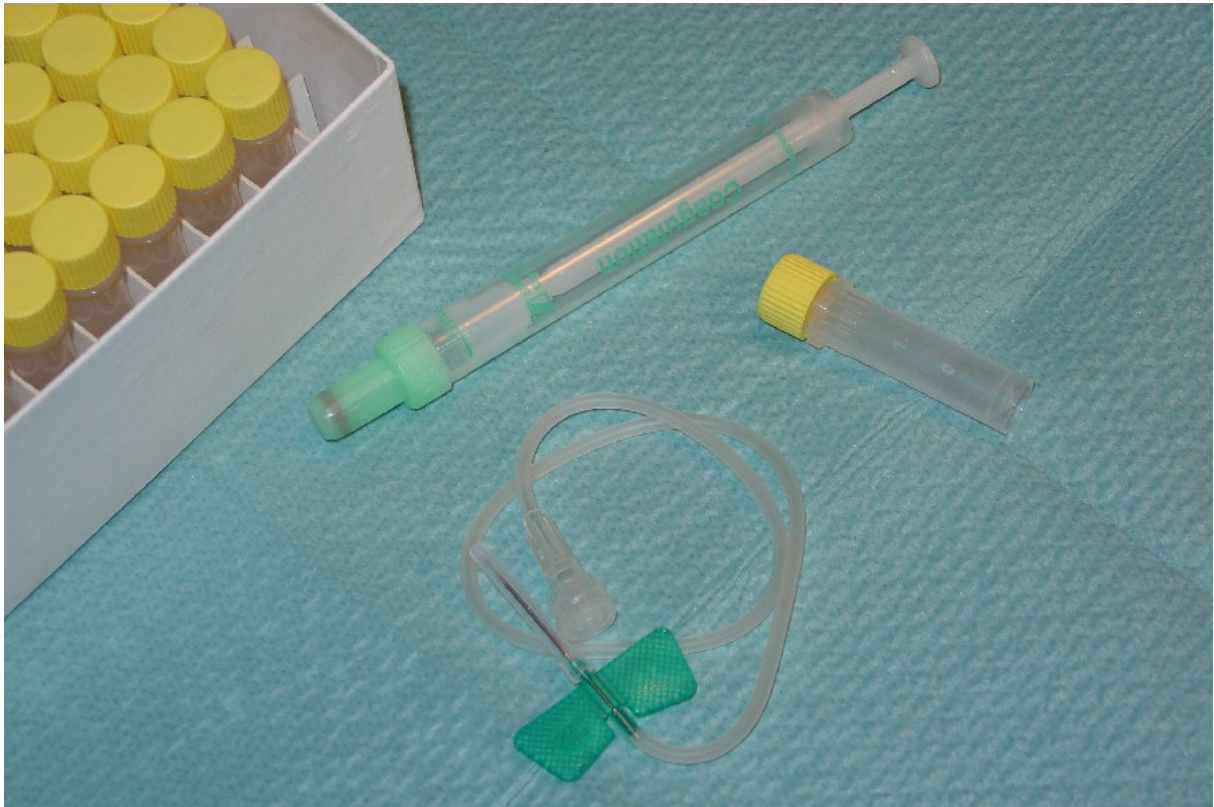


Abbildung 52: Multi Twist Top Skirted Vials , SARSTEDT™ Monovetten® u. Valu-Set™ Infusionsbesteck mit Flügel („Butterfly“)



Abbildung 53: Multi Twist Top Skirted Vials der Firma Sorenson™ Bio Science, Utah (USA)

Abbildung 55 [www.eMedicine.com]: Apache II Severity of Disease Score (Adults), Seiten 1-4.

ICB-Erfassungsbogen		Day 0 (screening)	
Nachname: _____ Vorname: _____ ID-Nr.: _____ Aufnahmezeitpunkt: _____ Aufnahmeort: _____		Geburtsdatum: _____ Geschlecht: <input type="radio"/> m <input type="radio"/> w Station: _____ <input type="radio"/> privat <input type="radio"/> RTW <input type="radio"/> NAW <input type="radio"/> RTH	
Klin. Verlauf/ Komplikationen: _____ _____ _____		Läsionslokalisierung im CCT/ MR: _____ _____ _____	
Vitalparameter: Atmung: <input type="radio"/> spontan <input type="radio"/> flach <input type="radio"/> belüftet SpO ₂ : _____ % pCO ₂ : _____ mmHg AF: _____ /min RR: _____ /min Körpertemperatur: _____ °C		SHT: SHT-Art: <input type="radio"/> isoliert <input type="radio"/> Polytrauma Blutung: <input type="radio"/> offen <input type="radio"/> geschlossen Blutungsbeginn: _____ Tag / Uhrzeit Dopplerflußrate bei SAB: _____ mmHg ICP: _____ mmHg	
Diagnose(n): _____ _____ _____		Treatment: <input type="radio"/> keine OP <input type="radio"/> Notfallangioplastie <input type="radio"/> Endovaskuläre OP <input type="radio"/> Re-OP <input type="radio"/> Einrohrangioplastie <input type="radio"/> Mehrrohrangioplastie OP-Tag: _____ Beginn OP: _____ Ende OP: _____ OP-Dauer: _____ 0:00 (Zeit: Auto-Tag) (RS-Tag): _____ 0	
GCS: Augen öffnen: <input type="radio"/> spontan (4) <input type="radio"/> auf Anruf (3) <input type="radio"/> auf SR (2) <input type="radio"/> nicht (1) Sprache: <input type="radio"/> orientiert (5) <input type="radio"/> verwirrt (4) <input type="radio"/> unverständlich (3) <input type="radio"/> nicht (1) Motorik: <input type="radio"/> spontan (6) <input type="radio"/> n. Aufforderung (5) <input type="radio"/> geiz. Abwehr (4) <input type="radio"/> beugt auf SR (3) <input type="radio"/> nicht (1)		Risikofaktoren: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Adipositas <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Diabetes <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein SZ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Hypertonus <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Gerinnungsstörung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein sonstige <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein	
Patient <input type="radio"/> lebt <input type="radio"/> verstorben Datum: ____/____/2000 Uhrzeit: _____		Antikoagulation: <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein bei ASS / ASS / andere Dosis: _____ bei ASS: BMU-Zeit: _____ PFA: _____	
		Summe GCS: _____	

Abbildung 5: ICB-Erfassungsbogen, Seite 1

ICB- Erfassungsbogen			Day 0 (screening)					
Labort	Gewebsfibrinolyse	PG	Name	Medikation vor Aufnahme	Dosis	BeginnDat	EndDat	Umgang
	Fibrinogen (I) (250-450 mg/dl)	BGA	BLN	1				
Elekt	Antithrombin	BE	Kreatinin	2				
Na	Fibrinogen (II) (250-450 mg/dl)	CO2		3				
K	Fibrinogen (III) (250-450 mg/dl)	PaCO2		4				
Ca	Fibrinogen (IV) (250-450 mg/dl)	pH		5				
Cl	Fibrinogen (V) (250-450 mg/dl)	HCO3		6				
Mg	Fibrinogen (VI) (250-450 mg/dl)	Laktat		7				
BB	Fibrinogen (VII) (250-450 mg/dl)	Proz		8				
HKT	Fibrinogen (VIII) (250-450 mg/dl)	Ges		9				
Hb	Fibrinogen (IX) (250-450 mg/dl)	Abb		10				
Ery	Fibrinogen (X) (250-450 mg/dl)	Erg		11				
Leukos	Fibrinogen (XI) (250-450 mg/dl)	AP		12				
Granulos	Fibrinogen (XII) (250-450 mg/dl)	CHE						
*bas	Fibrinogen (XIII) (250-450 mg/dl)	CK		Medikation nach Aufnahme	Dosis	BeginnDat	EndDat	Umgang
*eos	Fibrinogen (XIV) (250-450 mg/dl)	CK BB		1				
*neutr	Fibrinogen (XV) (250-450 mg/dl)	DOT, ASAT		2				
Lymphos	Fibrinogen (XVI) (250-450 mg/dl)	GPT, ALAT		3				
Thrombos	Fibrinogen (XVII) (250-450 mg/dl)	gS		4				
MCH	Fibrinogen (XVIII) (250-450 mg/dl)	LAP		5				
MCHC	Fibrinogen (XIX) (250-450 mg/dl)	LDH		6				
MCV	Fibrinogen (XX) (250-450 mg/dl)	Lipase		7				
Germnung	Fibrinogen (XXI) (250-450 mg/dl)	Blutgruppe		8				
APTT (29-35 s)	Fibrinogen (XXII) (250-450 mg/dl)			9				
TRE-Duoch (79-120%)	Fibrinogen (XXIII) (250-450 mg/dl)			10				
TE (14-21 s)	Fibrinogen (XXIV) (250-450 mg/dl)			11				
AP	Fibrinogen (XXV) (250-450 mg/dl)			12				

Volumenabkürzungen:			
Elekt	ml	<input type="checkbox"/> praev/	<input type="checkbox"/> Mischsch
Plasmaeigender	ml	<input type="checkbox"/> praev/	<input type="checkbox"/> Mischsch
Blutergänzungsmittel	ml	<input type="checkbox"/> praev/	<input type="checkbox"/> Mischsch

Abbildung 5: ICB-Erfassungsbogen, Seite 2

Sourcecode

```
' *****
' Projektdefinition: DrFritz.vbp
' *****

Type=Exe
Reference=*G{00020430-0000-0000-C000-000000000046}#2.0#0#D:\WINNT\system32\stdole2.tlb#OLE
Automation
Reference=*G{00000201-0000-0010-8000-00AA006D2EA4}#2.1#0#D:\Programme\Gemeinsame
Dateien\system\ado\msado21.tlb#Microsoft ActiveX Data Objects 2.1 Library
Reference=*G{56BF9020-7A2F-11D0-9482-
00A0C91110ED}#1.0#0#D:\WINNT\system32\MSBIND.DLL#Microsoft Data Binding Collection
Reference=*G{00020802-0000-0000-C000-000000000046}#1.3#0#D:\Programme\Microsoft
Office\Office\GRAPH9.OLB#Microsoft Graph 9.0 Object Library
Reference=*G{420B2830-E718-11CF-893D-
00A0C9054228}#1.0#0#D:\WINNT\system32\scrrun.dll#Microsoft Scripting Runtime
Object={CDE57A40-8B86-11D0-B3C6-00A0C90AEA82}#1.0#0; MSDATGRD.OCX
Form=Form1.frm
Form=Form2.frm
Form=Form3.frm
Startup="Form1"
ExeName32="DrFritz.exe"
Command32=""
Name="Project1"
HelpContextID="0"
CompatibleMode="0"
MajorVer=1
MinorVer=0
RevisionVer=0
AutoIncrementVer=0
ServerSupportFiles=0
VersionCompanyName=""
CompilationType=0
OptimizationType=0
FavorPentiumPro(tm)=0
CodeViewDebugInfo=0
NoAliasing=0
BoundsCheck=0
OverflowCheck=0
FlPointCheck=0
FDIVCheck=0
UnroundedFP=0
StartMode=0
Unattended=0
Retained=0
ThreadPerObject=0
MaxNumberOfThreads=1

[MS Transaction Server]
AutoRefresh=1

' *****
' Formulardefinition: Form1
' *****

VERSION 5.00
Object = "{CDE57A40-8B86-11D0-B3C6-00A0C90AEA82}#1.0#0"; "MSDATGRD.OCX"
Begin VB.Form Form1
    Caption           = "Patienten / Laborwerte - Auswertung - Michael Friedrich"
    ClientHeight      = 7350
    ClientLeft        = 60
    ClientTop         = 345
    ClientWidth       = 10515
    Icon              = "Form1.frx":0000
    LinkTopic         = "Form1"
    ScaleHeight       = 7350
    ScaleWidth        = 10515
    StartUpPosition   = 3 'Windows-Standard
Begin VB.CommandButton Command4
    Caption           = "Scoring"
    Height            = 315
    Left              = 2400
    TabIndex          = 14
    Top               = 6960
```

```

        Width          = 975
    End
    Begin VB.CommandButton Command3
        Caption          = "&Max"
        Height           = 375
        Left             = 9960
        TabIndex        = 13
        Top              = 6960
        Width           = 495
    End
    Begin VB.CheckBox CheckColor
        Caption          = "farbig"
        Height           = 255
        Left             = 7800
        TabIndex        = 12
        Top              = 7080
        Width           = 1695
    End
    Begin VB.ComboBox ComboDiagnose
        Height           = 315
        Left             = 5640
        TabIndex        = 11
        Top              = 6600
        Width           = 1935
    End
    End
    Begin VB.ComboBox ComboStation
        Height           = 315
        Left             = 3480
        TabIndex        = 10
        Top              = 6960
        Width           = 2055
    End
    End
    Begin VB.ComboBox ComboSex
        Height           = 315
        Left             = 3480
        TabIndex        = 9
        Top              = 6600
        Width           = 2055
    End
    End
    Begin VB.CommandButton CommandDiagramm
        Caption          = "&Diagramm"
        Height           = 315
        Left             = 1800
        TabIndex        = 8
        Top              = 6600
        Width           = 1575
    End
    End
    Begin VB.CommandButton Command2
        Caption          = "Kopieren in &Zwischenablage"
        Height           = 315
        Left             = 120
        TabIndex        = 7
        Top              = 6960
        Width           = 2175
    End
    End
    Begin VB.CheckBox CheckPatient
        Caption          = "Patienten-Daten"
        Height           = 255
        Left             = 7800
        TabIndex        = 6
        Top              = 6600
        Value            = 1 'Aktiviert
        Width           = 1935
    End
    End
    Begin VB.CheckBox CheckDurch
        Caption          = "Durchschnitt"
        Height           = 255
        Left             = 7800
        TabIndex        = 5
        Top              = 6840
        Width           = 1635
    End
    End
    Begin VB.ListBox Messwerte
        Height           = 6300
        Left             = 1800
        Sorted           = -1 'True
        TabIndex        = 4
    End

```



```

    Top          = 120
    Width        = 1575
End
Begin VB.ListBox PatientenListe
    Height       = 6300
    Left        = 120
    MultiSelect  = 2 'Erweitert
    TabIndex    = 2
    Top         = 120
    Width       = 1575
End
Begin MSDataGridLib.DataGrid LaborTabelle
    Height       = 2775
    Left        = 3480
    TabIndex    = 1
    Top         = 120
    Width       = 6975
    _ExtentX    = 12303
    _ExtentY    = 4895
    _Version    = 393216
    HeadLines   = 1
    RowHeight   = 15
    BeginProperty HeadFont {0BE35203-8F91-11CE-9DE3-00AA004BB851}
        Name      = "MS Sans Serif"
        Size      = 8.25
        Charset   = 0
        Weight    = 400
        Underline = 0 'False
        Italic    = 0 'False
        Strikethrough = 0 'False
    EndProperty
    BeginProperty Font {0BE35203-8F91-11CE-9DE3-00AA004BB851}
        Name      = "MS Sans Serif"
        Size      = 8.25
        Charset   = 0
        Weight    = 400
        Underline = 0 'False
        Italic    = 0 'False
        Strikethrough = 0 'False
    EndProperty
    ColumnCount = 2
    BeginProperty Column00
        DataField = ""
        Caption   = ""
        BeginProperty DataFormat {6D835690-900B-11D0-9484-00A0C91110ED}
            Type          = 0
            Format         = ""
            HaveTrueFalseNull= 0
            FirstDayOfWeek = 0
            FirstWeekOfYear = 0
            LCID          = 1031
            SubFormatType = 0
        EndProperty
    EndProperty
    BeginProperty Column01
        DataField = ""
        Caption   = ""
        BeginProperty DataFormat {6D835690-900B-11D0-9484-00A0C91110ED}
            Type          = 0
            Format         = ""
            HaveTrueFalseNull= 0
            FirstDayOfWeek = 0
            FirstWeekOfYear = 0
            LCID          = 1031
            SubFormatType = 0
        EndProperty
    EndProperty
    SplitCount = 1
    BeginProperty Split0
        BeginProperty Column00
        EndProperty
        BeginProperty Column01
        EndProperty
    EndProperty
End
Begin VB.CommandButton Command1
    Caption = "Datenbank &öffnen"

```

```

        Height      = 315
        Left        = 120
        TabIndex    = 0
        Top         = 6600
        Width       = 1575
    End
    Begin VB.OLE GrafikHalter
        Class        = "MSGGraph.Chart.8"
        Height       = 3435
        Left         = 3480
        OleObjectBlob = "Form1.frx":030A
        TabIndex     = 3
        Top          = 3000
        Width        = 6975
    End
End
Attribute VB_Name = "Form1"
Attribute VB_GlobalNameSpace = False
Attribute VB_Creatable = False
Attribute VB_PredeclaredId = True
Attribute VB_Exposed = False
Option Explicit

Const C_Font = "Tahoma"
Const C_Size = 6

Private Patienten As New ADODB.Recordset, Laborwerte As New ADODB.Recordset
Private Grafik As Chart, gbLoaded As Boolean

Private Sub ComboDiagnose_Click()
    Call Searching
End Sub

Private Sub ComboSex_Click()
    Call Searching
End Sub

Private Sub ComboStation_Click()
    Call Searching
End Sub

Private Sub Searching()
    If Patienten Is Nothing Then Exit Sub
    If Patienten.State = adStateClosed Then Exit Sub
    If Patienten.RecordCount <= 0 Then Exit Sub
    Dim i As Integer
    For i = 0 To PatientenListe.ListCount - 1
        Patienten.Filter = "ID=" & PatientenListe.ItemData(i)
        PatientenListe.Selected(i) = ((Patienten!Geschlecht = ComboSex.Text) Or (ComboSex.Text = "")) And _
            ((Patienten!Diagnose = ComboDiagnose.Text) Or (ComboDiagnose.Text = "")) And _
            ((Patienten!Station = ComboStation.Text) Or (ComboStation.Text = ""))
    Next i
End Sub

Private Sub Command1_Click()
    gbLoaded = False
    If Patienten.State = adStateOpen Then Call Patienten.Close
    Patienten.CursorLocation = adUseClient
    If Laborwerte.State = adStateOpen Then Call Laborwerte.Close
    Laborwerte.CursorLocation = adUseClient
    Patienten.Open "Patienten", "Provider=Microsoft.Jet.OLEDB.4.0;Data Source=C:\EigeneDateien\AccessDatenbank\Friedrich.mdb;Persist Security Info = False", adOpenDynamic, adLockBatchOptimistic
    Laborwerte.Open "Laborwerte", "Provider=Microsoft.Jet.OLEDB.4.0;Data Source=C:\EigeneDateien\AccessDatenbank\Friedrich.mdb;Persist Security Info = False", adOpenDynamic, adLockBatchOptimistic
    'MsgBox Patienten("Vorname").Value
    Laborwerte.Filter = "ID=1"
    Laborwerte.Sort = "tag"
    Patienten.Sort = "ID"
    Set LaborTabelle.DataSource = Laborwerte
    LaborTabelle.Columns(0).Visible = False

    ' fuelle patienten liste
    Dim nIndex As Long, oStation As New Scripting.Dictionary, oDiag As New Scripting.Dictionary

```

```

    Patienten.MoveFirst
    PatientenListe.Clear
    ComboDiagnose.Clear
    ComboStation.Clear
    While Not Patienten.EOF
        Call PatientenListe.AddItem(Patienten!Nr.Value & vbTab & Patienten!Vorname &
Patienten!Name)
        PatientenListe.ItemData(PatientenListe.ListCount - 1) = Patienten!ID
        If Not oStation.Exists(CStr(Patienten!Station)) Then
            Call oStation.Add(CStr(Patienten!Station), "")
            Call ComboStation.AddItem(CStr(Patienten!Station))
        End If
        If Not oDiag.Exists(CStr(Patienten!Diagnose)) Then
            Call oDiag.Add(CStr(Patienten!Diagnose), "")
            Call ComboDiagnose.AddItem(CStr(Patienten!Diagnose))
        End If
        Patienten.MoveNext
    Wend
    Call ComboDiagnose.AddItem("")
    Call ComboStation.AddItem("")
    PatientenListe.Selected(0) = True
    ' fuelle werte liste
    Messwerte.Clear
    Dim i As Long
    For i = 2 To Laborwerte.Fields.Count - 1
        Call Messwerte.AddItem(Laborwerte.Fields(i).Name)
    Next i

    gbLoaded = True
    Messwerte.Selected(0) = True
End Sub

Private Sub Command2_Click()
    GrafikHalter.Copy
End Sub

Private Sub Command3_Click()
    Form1.GrafikHalter.Copy
    Form2.OLE1.Paste
    Form2.Show vbModal
End Sub

Private Sub Command4_Click()
    If Form3.Init(Laborwerte, Patienten) Then Call Form3.Show(vbModal, Me)
End Sub

Private Sub CommandDiagramm_Click()
    Call Auswertung
End Sub

Private Sub Form_Load()
    Set Grafik = GrafikHalter.object
    Call Grafik.Application.DataSheet.Cells.Clear
    'Grafik.HasTitle = False
    Call ComboSex.Clear
    ComboSex.AddItem "m"
    ComboSex.AddItem "w"
    ComboSex.AddItem ""
    ComboSex.ListIndex = 2
    'Grafik.ChartArea.ClearContents
End Sub

Private Sub Messwerte_Click()
    On Error Resume Next
    Grafik.HasTitle = True
    Grafik.ChartTitle.Caption = Messwerte.Text
End Sub

Private Sub PatientenListe_Click()
    Laborwerte.Filter = "ID=" & PatientenListe.ItemData(PatientenListe.ListIndex)
End Sub

Private Function Auswertung()
    Set Grafik = GrafikHalter.object
    If Not gbLoaded Then Exit Function
    Dim i As Integer, rs As ADODB.Recordset, nPatient As Integer, nTag As Integer, sPatient As
String

```

```

Dim sColumn As String, nDatenreihe As Integer, nSpalte As Integer, sListe As String
Dim nDurchschnitt(500) As Variant
Dim nDSCount(500) As Integer
sColumn = Messwerte.Text
If sColumn = "" Then Exit Function
' Grafikausgabe vorbereiten
GrafikHalter.Visible = False
Call Grafik.Application.DataSheet.Cells.Clear
' Balkendiagramm
Grafik.ChartType = xlColumnClustered
Grafik.HasDataTable = False
Call BeschriftungTage

Set rs = Laborwerte.Clone
rs.Sort = "tag"
nDatenreihe = 1
For nPatient = 1 To PatientenListe.ListCount
    If PatientenListe.Selected(nPatient - 1) Then
        rs.Filter = "ID=" & PatientenListe.ItemData(nPatient - 1)
        Patienten.Filter = "ID=" & PatientenListe.ItemData(nPatient - 1)
        With Grafik.Application.DataSheet
            If rs.RecordCount > 0 Then rs.MoveFirst
            sPatient = Patienten("Vorname").Value & Patienten("Name").Value
            If CheckPatient.Value <> 0 Then
                nDatenreihe = nDatenreihe + 1
                .Cells(nDatenreihe, 1) = "Patient " & sPatient
            Else
                sListe = sListe & IIf(sListe <> "", ", ", ", ") & sPatient
            End If
        End With
        While Not rs.EOF
            nTag = rs("tag").Value
            Select Case nTag
                Case 0, 3, 6, 9
                    If CheckPatient.Value <> 0 Then
                        nSpalte = (nTag \ 3) + 2
                        .Cells(nDatenreihe, nSpalte).Value = Gueltig(rs(sColumn).Value)
                    End If
                    If Not IsNull(rs(sColumn).Value) Then
                        nDurchschnitt(nTag) = (nDurchschnitt(nTag) * nDSCount(nTag) +
rs(sColumn).Value) / (nDSCount(nTag) + 1)
                        nDSCount(nTag) = nDSCount(nTag) + 1
                    End If
                End Select
            rs.MoveNext
        Wend
    End With
End If
Next nPatient
' Darstellung der Durchschnittswerte
If CheckDurch.Value <> 0 Then
    With Grafik.Application.DataSheet
        If CheckPatient.Value = 0 Then
            .Cells(nDatenreihe + 1, 1).Value = "Mittelwert der Patienten" & vbCrLf &
sListe
        Else
            .Cells(nDatenreihe + 1, 1).Value = "Mittelwert" & vbCrLf & "obiger Patienten"
        End If
        For nTag = 0 To 9 Step 3
            nSpalte = (nTag \ 3) + 2
            .Cells(nDatenreihe + 1, nSpalte).Value = Gueltig(nDurchschnitt(nTag))
        Next nTag
    End With
End If

Call GrafikLayout
Call Achsenbeschriftung(1, "Tag")
Call Achsenbeschriftung(2, "")
Call Datenreihenlayout
End Function

Private Sub BeschriftungTage()
Dim i As Integer, nCell As Integer
nCell = 2
With Grafik.Application.DataSheet
    For i = 0 To 9 Step 3
        .Cells(1, nCell).Value = i
        nCell = nCell + 1
    End For
End With

```

```

        Next i
    End With
End Sub

Private Sub GrafikLayout()
    On Error Resume Next
    GrafikHalter.Visible = True
    ' Grafik Titel
    Grafik.HasTitle = True
    Grafik.ChartTitle.Caption = Messwerte.Text
    With Grafik.ChartTitle.Font
        .Name = C_Font
        .Size = 10
    End With
    ' Legende
    Grafik.Legend.Border.LineStyle = 0
    With Grafik.Legend.Font
        .Name = C_Font
        .Size = C_Size
        .Bold = False
    End With
    ' Grafikbereich
    Grafik.PlotArea.Border.LineStyle = 0
    Grafik.PlotArea.Interior.Color = RGB(255, 255, 255)
End Sub

Private Sub Achsenbeschriftung(ByVal nAchse As String, ByVal sBeschriftung As String)
    Dim oAchse As Axis
    On Error Resume Next
    Set oAchse = Grafik.Axes(nAchse, 1)
    With oAchse
        .HasMajorGridlines = False
        If sBeschriftung <> "" Then
            .HasTitle = True
            .AxisTitle.Text = sBeschriftung
        Else
            .HasTitle = False
        End If
        ' Schriftart Datenwerte
        With .TickLabels.Font
            .Name = C_Font
            .Size = C_Size
            .Bold = False
        End With
        ' Schriftart Titel
        With .AxisTitle.Font
            .Name = C_Font
            .Size = C_Size
            .Bold = False
        End With
    End With
    Set oAchse = Nothing
End Sub

Private Sub Datenreihenlayout()
    Dim oS As Series, vColors As Variant, i As Long, vPattern As Variant
    vColors = Array(RGB(255, 0, 0), RGB(0, 255, 0), RGB(0, 0, 255), _
        RGB(255, 255, 0), RGB(255, 0, 255), RGB(0, 255, 255), _
        RGB(0, 0, 0), RGB(255, 255, 255) _
    )
    vPattern = Array(1, 7, 8, 5, 15)
    On Error Resume Next
    ' Einfärben der Balken
    For i = 1 To Grafik.SeriesCollection.Count
        Set oS = Grafik.SeriesCollection(i)
        oS.Border.Color = 0
        If CheckColor.Value = 0 Then
            oS.Interior.Color = 0
            oS.Interior.Pattern = i Mod 24
        Else
            oS.Interior.Pattern = vPattern((i - 1) \ 7)
            oS.Interior.Color = vColors((i - 1) Mod 7)
        End If
    Next i
End Sub

Private Function Gueltig(ByRef vWert As Variant) As Variant

```

```

    Gueltig = IIf(IsNull(vWert), Empty, vWert)
End Function

' *****
' Formulardefinition: Form2
' *****

VERSION 5.00
Begin VB.Form Form2
    Caption           = "Auswertung - Patienten/Laborwerte - Michael Friedrich"
    ClientHeight      = 8310
    ClientLeft        = 60
    ClientTop         = 345
    ClientWidth       = 10950
    Icon              = "Form2.frx":0000
    KeyPreview        = -1 'True
    LinkTopic         = "Form2"
    ScaleHeight       = 8310
    ScaleWidth        = 10950
    StartupPosition   = 2 'Bildschirmmitte
    WindowState       = 2 'Maximiert
    Begin VB.OLE OLE1
        Height         = 8415
        Left           = 600
        TabIndex       = 0
        Top            = 360
        Width          = 9975
    End
End
Attribute VB_Name = "Form2"
Attribute VB_GlobalNameSpace = False
Attribute VB_Creatable = False
Attribute VB_PredeclaredId = True
Attribute VB_Exposed = False
Private Sub Form_KeyDown(KeyCode As Integer, Shift As Integer)
    If KeyCode = vbKeyEscape Then
        Call Unload(Me)
    End If
End Sub

Private Sub Form_Resize()
    Call Me.OLE1.Move(0, 0, Me.ScaleWidth, Me.ScaleHeight)
    Dim oChart As Chart
    On Error Resume Next
    Set oChart = Me.OLE1.object
    oChart.Height = Me.ScaleHeight / Screen.TwipsPerPixelY
    oChart.Width = Me.ScaleWidth / Screen.TwipsPerPixelX
End Sub

' *****
' Formulardefinition: Form3
' *****

VERSION 5.00
Object = "{CDE57A40-8B86-11D0-B3C6-00A0C90AEA82}#1.0#0"; "MSDATGRD.OCX"
Begin VB.Form Form3
    Caption           = "Patienten - Scoring - Michael Friedrich"
    ClientHeight      = 8310
    ClientLeft        = 60
    ClientTop         = 345
    ClientWidth       = 10800
    Icon              = "Form3.frx":0000
    LinkTopic         = "Form3"
    ScaleHeight       = 8310
    ScaleWidth        = 10800
    StartupPosition   = 3 'Windows-Standard
    Begin VB.CommandButton Command6
        Caption        = "<"
        Height         = 285
        Left           = 10080
        TabIndex       = 16
        Top            = 120
        Width          = 615
    End
    Begin VB.CommandButton Command5
        Caption        = ">="
        Height         = 285

```

```

    Left           = 9360
    TabIndex      = 15
    Top           = 120
    Width         = 615
End
Begin VB.TextBox TextGrenzwert
    Height        = 285
    Left         = 8280
    TabIndex     = 13
    Text         = "200"
    Top         = 120
    Width       = 975
End
Begin VB.TextBox TextPoint
    Alignment     = 2 'Zentriert
    Height       = 285
    Index       = 3
    Left        = 5520
    TabIndex    = 11
    Text        = "0"
    Top        = 120
    Width      = 975
End
Begin VB.TextBox TextPoint
    Alignment     = 2 'Zentriert
    Height       = 285
    Index       = 2
    Left        = 4440
    TabIndex    = 10
    Text        = "0"
    Top        = 120
    Width      = 975
End
Begin VB.TextBox TextPoint
    Alignment     = 2 'Zentriert
    Height       = 285
    Index       = 1
    Left        = 3360
    TabIndex    = 9
    Text        = "100"
    Top        = 120
    Width      = 975
End
Begin VB.TextBox TextPoint
    Alignment     = 2 'Zentriert
    Height       = 285
    Index       = 0
    Left        = 2280
    TabIndex    = 8
    Text        = "100"
    Top        = 120
    Width      = 975
End
Begin VB.ComboBox ComboDay
    Height       = 315
    Left        = 8160
    TabIndex    = 7
    Text        = "Combol"
    Top        = 7920
    Width      = 975
End
Begin VB.CommandButton Command1
    Caption     = "&Neu"
    Height     = 315
    Left      = 120
    TabIndex  = 6
    Top      = 7920
    Width    = 1815
End
Begin VB.CommandButton Command2
    Caption     = "&Löschen"
    Height     = 315
    Left      = 2040
    TabIndex  = 5
    Top      = 7920
    Width    = 1815
End
End

```

```

Begin VB.CommandButton Command3
    Height      = 315
    Left        = 6360
    Picture     = "Form3.frx":030A
    Style       = 1 'Grafisch
    TabIndex    = 4
    Top         = 7920
    Width       = 615
End
Begin VB.CommandButton Command4
    Caption     = "&Scoring"
    Height      = 315
    Left        = 7080
    TabIndex    = 3
    Top         = 7920
    Width       = 975
End
Begin VB.CheckBox Check1
    Caption     = "&Einzelwerte"
    Height      = 315
    Left        = 9240
    TabIndex    = 2
    Top         = 7920
    Width       = 1455
End
Begin VB.TextBox Text1
    Height      = 7365
    Left        = 7080
    MultiLine  = -1 'True
    ScrollBars = 3 'Beides
    TabIndex    = 1
    Top         = 480
    Width       = 3615
End
Begin MSDataGridLib.DataGrid DataGrid1
    Height      = 7335
    Left        = 120
    TabIndex    = 0
    Top         = 480
    Width       = 6855
    _ExtentX   = 12091
    _ExtentY   = 12938
    _Version   = 393216
    AllowArrows = -1 'True
    HeadLines  = 1
    RowHeight  = 15
    TabAction   = 2
    WrapCellPointer = -1 'True
    BeginProperty HeadFont {0BE35203-8F91-11CE-9DE3-00AA004BB851}
        Name      = "MS Sans Serif"
        Size      = 8.25
        Charset   = 0
        Weight    = 400
        Underline = 0 'False
        Italic    = 0 'False
        Strikethrough = 0 'False
    EndProperty
    BeginProperty Font {0BE35203-8F91-11CE-9DE3-00AA004BB851}
        Name      = "MS Sans Serif"
        Size      = 8.25
        Charset   = 0
        Weight    = 400
        Underline = 0 'False
        Italic    = 0 'False
        Strikethrough = 0 'False
    EndProperty
    ColumnCount = 2
    BeginProperty Column00
        DataField = ""
        Caption   = ""
        BeginProperty DataFormat {6D835690-900B-11D0-9484-00A0C91110ED}
            Type      = 0
            Format     = ""
            HaveTrueFalseNull= 0
            FirstDayOfWeek = 0
            FirstWeekOfYear = 0
            LCID      = 1031
        EndProperty
    EndProperty
End

```



```

        SubFormatType = 0
    EndProperty
EndProperty
BeginProperty Column01
    DataField = ""
    Caption = ""
    BeginProperty DataFormat {6D835690-900B-11D0-9484-00A0C91110ED}
        Type = 0
        Format = ""
        HaveTrueFalseNull= 0
        FirstDayOfWeek = 0
        FirstWeekOfYear = 0
        LCID = 1031
        SubFormatType = 0
    EndProperty
EndProperty
SplitCount = 1
BeginProperty Split0
    BeginProperty Column00
    EndProperty
    BeginProperty Column01
    EndProperty
EndProperty
End
Begin VB.Label Labek12
    Caption = "Grenzwert:"
    Height = 255
    Left = 7080
    TabIndex = 14
    Top = 120
    Width = 1095
End
Begin VB.Label Label1
    Caption = "Scoring Koeffizienten:"
    Height = 255
    Left = 600
    TabIndex = 12
    Top = 120
    Width = 1575
End
End
Attribute VB_Name = "Form3"
Attribute VB_GlobalNameSpace = False
Attribute VB_Creatable = False
Attribute VB_PredeclaredId = True
Attribute VB_Exposed = False
Option Explicit
Dim rsFormel As ADODB.Recordset
Dim rsPatient As ADODB.Recordset
Dim sFile As String, sFileParam As String
Dim vPoints As Variant
Dim oGCS As Scripting.Dictionary
Dim oPatientNr As Scripting.Dictionary
Dim PatientClone As ADODB.Recordset, LaborClone As ADODB.Recordset
Dim oFilter1 As Scripting.Dictionary, oFilter2 As Scripting.Dictionary

Private Sub Command1_Click()
    rsFormel.AddNew
    rsFormel!Faktor.Value = 1
End Sub

Private Sub Command2_Click()
    rsFormel.Delete adAffectCurrent
End Sub

Private Sub Command3_Click()
    On Error Resume Next
    Kill sFile
    Kill sFileParam
    On Error GoTo 0
    rsFormel.Save sFile, adPersistXML
    Dim i As Integer
    Open sFileParam For Output As #1
    For i = 0 To 3
        Print #1, TextPoint(i).Text
    Next i
    Close #1
End Sub

```

```

End Sub

Private Sub Command4_Click()
    Call InitScoring(ComboDay.Text)
    Text1.Text = Scoring(Check1.Value <> 0, ComboDay.Text)
End Sub

Public Function Init(ByRef Laborwerte As ADODB.Recordset, ByRef Patienten As ADODB.Recordset)
As Boolean
    If Patienten.State = adStateClosed Or Laborwerte.State = adStateClosed Then
        MsgBox "Bitte Zuerst Die Datenbank öffnen!", vbInformation, "Scoring - Michael
Friedrich"
        Init = False
        Exit Function
    End If
    Set PatientClone = Patienten.Clone
    Set LaborClone = Laborwerte.Clone
    Set rsFormel = New ADODB.Recordset
    sFile = App.Path & "\formel.dat"
    sFileParam = App.Path & "\parameter.dat"
    On Error Resume Next
    Dim i As Integer, sLine As String
    Call rsFormel.Open(sFile, , , , adCmdFile)
    Open sFileParam For Input As #1
    For i = 0 To 3
        sLine = ""
        Input #1, sLine
        If Trim(sLine) <> "" Then TextPoint(i).Text = sLine
    Next i
    Close #1
    On Error GoTo 0
    If rsFormel.State = adStateClosed Then
        rsFormel.Open "Shape append new adVarChar(50) Wert, new adDouble Faktor, new
adVarChar(50) F100, new adVarChar(50) F050, new adVarChar(50) F001, new adVarChar(50) F010", _
        "Provider=MSDATASHAPE;Data Provider=none", adOpenDynamic, adLockBatchOptimistic
    End If
    Set DataGrid1.DataSource = rsFormel
    For i = 0 To 4
        DataGrid1.Columns(i).Width = 1000
    Next i
    For i = 2 To 5
        DataGrid1.Columns(i).Caption = "SK " & TextPoint(i - 2).Text
    Next i
    Init = True
End Function

Private Function InitScoring(ByVal nDay As Integer)
    Dim oField As Field
    vPoints = Array(TextPoint(0).Text, TextPoint(1).Text, TextPoint(2).Text,
TextPoint(3).Text)
    Set rsPatient = New ADODB.Recordset
    rsPatient.Open "Shape append new adBigInt ID, new adVarChar(50) Wert, New adVarChar(255)
Inhalt", _
        "Provider=MSDATASHAPE;Data Provider=none", adOpenDynamic, adLockBatchOptimistic
    Set oGCS = New Scripting.Dictionary
    Set oPatientNr = New Scripting.Dictionary
    Set oFilter1 = New Scripting.Dictionary
    Set oFilter2 = New Scripting.Dictionary
    If PatientClone.State = adStateOpen Then
        PatientClone.MoveFirst
        While Not PatientClone.EOF
            For Each oField In PatientClone.Fields
                Select Case LCase(oField.Name)
                    Case "nr", "id", "name", "vorname"
                    Case Else
                        Call rsPatient.AddNew(Array("ID", "Wert", "Inhalt"),
Array(PatientClone!ID.Value, oField.Name, oField.Value))
                End Select
            Next
            Call oGCS.Add(PatientClone!ID.Value, PatientClone("GCS entlass").Value)
            Call oPatientNr.Add(PatientClone!ID.Value, PatientClone("NR").Value)
            PatientClone.MoveNext
        Wend
    End If
    Dim oPatientTag As Scripting.Dictionary, sIdent As String, vValue As Variant
    Set oPatientTag = New Scripting.Dictionary
    If LaborClone.State = adStateOpen Then

```

```

LaborClone.Filter = "Tag=" & nDay
While Not LaborClone.EOF
    For Each oField In LaborClone.Fields
        Select Case Trim(LCase(oField.Name))
            Case "tag", "patient", "id", "nr": ' nothing to do
            Case Else
                sIdent = LaborClone!ID.Value & " - " & oField.Name
                vValue = CStr(IIf(IsNull(oField.Value), "", oField.Value))
                If Not oPatientTag.Exists(sIdent) Then
                    Call rsPatient.AddNew(Array("ID", "Wert", "Inhalt"), _
                        Array(LaborClone!ID.Value, oField.Name, vValue))
                    Call oPatientTag.Add(sIdent, rsPatient.Bookmark)
                Else
                    ' sonderbehandlung falls ein tag mehrmals enthalten
                    rsPatient.Bookmark = oPatientTag(sIdent)
                    If rsPatient("Inhalt") = "" Or vValue = "" Then
                        rsPatient("Inhalt") = vValue
                    Else
                        MsgBox "Patient " & sIdent & " ist an diesem Tag mehrfach
vorhanden.", vbCritical, "Scoring - Michael Friedrich"
                    End If
                End If
            End Select
        Next
        LaborClone.MoveNext
    Wend
End If
End Function

Private Function Scoring(ByVal bEinzel As Boolean, ByVal nDay As Integer) As String
    On Error GoTo error
    Dim rsF As ADODB.Recordset, nPunkte As Long, sListel As String, sListe2 As String
    Dim nPatient As Long, sEinzel As String, nScoring As Long, oLog As Scripting.Dictionary
    Dim nSum1 As Long, nSum2 As Long, nCount1 As Long, nCount2 As Long
    Set oLog = New Scripting.Dictionary
    Set rsF = rsFormel.Clone
    rsPatient.Sort = "ID"
    nPatient = -9999
    If rsPatient.RecordCount > 0 Then rsPatient.MoveFirst
    While Not rsPatient.EOF
        If nPatient <> rsPatient!ID.Value Then
            If nPatient <> -9999 Then Call AddPatient(sListel, sListe2, nPatient, nPunkte,
bEinzel, sEinzel, nSum1, nSum2, nCount1, nCount2)
            nPunkte = 0
            nPatient = rsPatient!ID.Value
            If bEinzel Then sEinzel = "Patient " & oPatientNr(nPatient) & vbCrLf
        End If
        If rsF.RecordCount > 0 Then rsF.MoveFirst
        rsF.Find "Wert=" & rsPatient!Wert.Value & ""
        If rsF.EOF Then ' Wert nicht in Formeltabelle - deshalb kein Scoring
            If Not oLog.Exists(rsPatient!Wert.Value) Then Call oLog.Add(rsPatient!Wert.Value,
"")
        Else
            ' Scoring ermitteln
            nScoring = rsF!Faktor.Value * GetValue(rsPatient!Inhalt.Value, _
                Array(rsF!F100.Value, rsF!F050.Value, rsF!F001.Value, rsF!F010.Value))
            nPunkte = nPunkte + nScoring
            ' Einzelwerte anzeigen?
            If bEinzel Then
                sEinzel = sEinzel & " " & rsPatient!Wert.Value & " (" & _
                    IIf(Trim(rsPatient!Inhalt.Value) = "", "kein Wert vorhanden",
rsPatient!Inhalt.Value) & "): " & nScoring & vbCrLf
            End If
        End If
        rsPatient.MoveNext
    Wend
    Call AddPatient(sListel, sListe2, nPatient, nPunkte, bEinzel, sEinzel, nSum1, nSum2,
nCount1, nCount2)
    If oLog.Count > 0 Then
        sListe2 = sListe2 & vbCrLf & "Folgende Felder wurden nicht gefunden:" & vbCrLf &
Join(oLog.Keys, vbCrLf)
    End If
    Scoring = "Grezwert erreicht (" & (nSum1 / IIf(nCount1 <= 0, 1, nCount1)) & ")" & vbCrLf &
"-----" & vbCrLf & _
        sListel & vbCrLf & _
        "Grezwert nicht erreicht (" & (nSum2 / IIf(nCount2 <= 0, 1, nCount2)) & ")" & vbCrLf &
"-----" & vbCrLf & _

```

```

        sListe2
    Exit Function
error:
    MsgBox "Das Scoring wurde abgebrochen: " & vbCrLf & Err.Description, vbCritical, "Scoring
- Patienten - Michael Friedrich"
End Function

Private Sub AddPatient(ByRef sListe1 As String, ByRef sListe2 As String, ByVal nPatient As
Long, _
    ByVal nPunkte As Long, ByVal bEinzel As Boolean, ByVal sEinzel As String, _
    ByRef nSum1 As Long, ByRef nSum2 As Long, ByRef nCount1 As Long, ByRef nCount2 As Long)
    Dim sInfo As String
    sInfo = IIf(bEinzel, sEinzel, "") & "Patient " & oPatientNr(nPatient) & " (GCS " &
oGCS(nPatient) & ") Summe: " & nPunkte & vbCrLf & IIf(bEinzel, vbCrLf, "")
    If nPunkte >= TextGrenzwert.Text Then
        sListe1 = sListe1 & sInfo
        nCount1 = nCount1 + 1
        If Not IsNull(oGCS(nPatient)) Then nSum1 = nSum1 + oGCS(nPatient)
        Call oFilter1.Add(nPatient, "")
    Else
        sListe2 = sListe2 & sInfo
        nCount2 = nCount2 + 1
        If Not IsNull(oGCS(nPatient)) Then nSum2 = nSum2 + oGCS(nPatient)
        Call oFilter2.Add(nPatient, "")
    End If
End Sub

Private Function GetValue(ByVal vValue As Variant, ByVal vConds As Variant) As Long
    Dim i As Integer, bNum As Boolean, vVal1 As Variant, vVal2 As Variant
    GetValue = 0
    If Trim(vValue) <> "" Then
        bNum = IsNumeric(vValue)
        If bNum Then vValue = CDb1(vValue)
        For i = 0 To UBound(vConds)
            Select Case Left(vConds(i), 1)
                Case ">"
                    If vValue > Convert(Mid(vConds(i), 2), bNum) Then GetValue = vPoints(i)
                Case "<"
                    If vValue < Convert(Mid(vConds(i), 2), bNum) Then GetValue = vPoints(i)
                Case "="
                    If vValue = Convert(Mid(vConds(i), 2), bNum) Then GetValue = vPoints(i)
                Case Else
                    If InStr(vConds(i), "-") > 0 Then
                        vVal1 = Convert(Left(vConds(i), InStr(vConds(i), "-") - 1), bNum)
                        vVal2 = Convert(Mid(vConds(i), InStr(vConds(i), "-") + 1), bNum)
                        If vValue >= vVal1 And vValue <= vVal2 Then GetValue = vPoints(i)
                    Else
                        If Trim(vConds(i)) <> "" Then
                            Err.Raise 1, vConds(i), "Formel '" & vConds(i) & "' kann nicht
ausgewertet werden."
                        End If
                    End If
                End Select
            Next i
        End If
    End Function

Private Function Convert(ByVal sString As String, ByVal bNumeric As Boolean) As Variant
    If bNumeric Then Convert = CDb1(sString) Else Convert = CStr(sString)
End Function

Private Sub Form_Load()
    ComboDay.Clear
    ComboDay.AddItem "0"
    ComboDay.AddItem "3"
    ComboDay.AddItem "6"
    ComboDay.AddItem "9"
    ComboDay.Text = "0"
End Sub

Private Sub TextPoint_Change(Index As Integer)
    On Error Resume Next
    DataGrid1.Columns(Index + 2).Caption = "SK " & TextPoint(Index).Text
End Sub

Private Sub Command5_Click()
    Call ShowFilter(oFilter1)

```

```
End Sub

Private Sub Command6_Click()
    Call ShowFilter(oFilter2)
End Sub

Private Sub ShowFilter(ByRef oFilter As Scripting.Dictionary)
    Dim i As Integer
    For i = 0 To Form1.PatientenListe.ListCount - 1
        Form1.PatientenListe.Selected(i) = oFilter.Exists(Form1.PatientenListe.ItemData(i))
    Next i
End Sub
```

9. Dankvermerk

Frau Prof. Dr. med. A.-E. Trappe, Direktorin der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, die mir das Thema zu dieser Arbeit gab und mich bei der Ausführung unterstützte, möchte ich herzlich danken.

Ein besonderer Dank gilt sowohl Herrn Dr. med. M. Schröder, der mir bei theoretischen und praktischen Fragen stets behilflich war, als auch Herrn Dr. Mößmer und Frau Reher vom Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München, die mir bei der Aufarbeitung und Auswertung der unzähligen Laborproben mit Rat und Tat stets zur Seite gestanden haben.

Weiter möchte ich mich bei allen Oberärzten und Assistenzärzten der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik und der operativen Intensivstation der Technischen Universität München bedanken, die mich bei der praktischen Durchführung meiner Arbeit immer unterstützten.

Nicht zuletzt danke ich allen Patienten, die an meiner Untersuchung teilgenommen haben

DANKE

Meinen Eltern für die langjährige und unermüdliche Unterstützung in jeder Hinsicht

Regina für die selbstlose Hilfe bei sämtlichen statistischen Problemen

Thomas für die unermüdliche Geduld und Hilfe bei den unzähligen
Softwareproblemen