

Aus der Klinik für Anaesthesiologie,  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler



Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Partialdruck als  
Prädiktor des Transfusionsbedarfs bei Polytrauma-Patienten innerhalb der  
ersten 24 Stunden nach Aufnahme

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Charlotte Freichel  
aus Luxemburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

**Berichterstatter:** Prof. Dr. B. Zwißler

**Mitberichterstatter:** Priv. Doz. Dr. med. T. P. Zucker

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. L. Ney

**Dekan:** Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2020**

## Inhalt

1	Einleitung	7
1.1	Hintergrund und Erkenntnisinteresse	7
1.2	Zielsetzung und Fragestellung	12
2	Methodik	13
2.1	Studiendesign und Endpunkte	13
2.2	Patientenkollektiv	13
2.3	Datenerhebung	14
2.4	Erfasste Parameter	14
2.5	Erfassung der Parameter	15
2.6	Strukturiertes Schockraummanagement bei Polytrauma	16
2.6.1	Konzept der initialen Schockraumversorgung	16
2.6.2	Phasen der Schockraumversorgung	17
2.6.2.1	Erster Behandlungsabschnitt - Primary Survey and Resuscitation	17
2.6.2.2	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie	19
2.6.2.3	Zweiter Behandlungsabschnitt - Secondary Survey and Definitive Care	19
2.6.3	Praktische Durchführung von Massivtransfusionsprotokollen	21
2.7	Datenverarbeitung und Statistik	22
2.7.1	Bestimmung von Cut-off-Werten anhand des Youden-Index	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Datensatzbeschreibung	25
3.2.1	Demographische Daten und Vitalparameter	25
3.2.2	Beatmungsparameter	26
3.2.3	Blutgasanalyse und laborchemische Parameter	27

3.3	Transfusionen	28
3.4	Sekundäre Endpunkte	28
3.4.1	30-Tages-Letalität	28
3.5	Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO <sub>2</sub> -Partialdruck	29
3.5.1	ΔCO <sub>2</sub> und Transfusionsbedarf	29
3.5.1.1	ΔCO <sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne folgender Massivtransfusion	29
3.5.1.2	Prädiktiver Cut-off-Wert von ΔCO <sub>2</sub> für die Notwendigkeit einer Massivtransfusion	30
3.5.1.3	Inzidenz einer Massivtransfusion in Abhängigkeit von ΔCO <sub>2</sub>	31
3.5.1.4	Transfusionsbedarf in Abhängigkeit von ΔCO <sub>2</sub>	32
3.5.2	ΔCO <sub>2</sub> und Letalität	32
3.5.2.1	Überleben in Abhängigkeit von ΔCO <sub>2</sub> > 14,5 mmHg	32
3.5.2.2	Bedeutung von ΔCO <sub>2</sub> als Prädiktor für den sekundären Endpunkt Letalität	34
3.6	Vergleich von ΔCO <sub>2</sub> mit anderen potentiell prädiktiven Einzelparametern	36
3.7	Vergleich von ΔCO <sub>2</sub> mit etablierten Scores	38
4	Diskussion	39
4.1	Diskussion der Methodik	39
4.1.1	Bewertung des Patientenkollektivs	39
4.1.2	Definition der ausgewerteten Kriterien	39
4.1.2.1	Massivtransfusion	39
4.1.2.2	Polytrauma	41
4.1.3	Epidemiologie	42
4.1.4	Physiologischer Hintergrund	44
4.1.4.1	Produktion, Transport und Elimination von CO <sub>2</sub>	44
4.1.4.2	Beziehung zwischen P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> und P <sub>et</sub> CO <sub>2</sub>	45
4.1.4.2.1	ΔCO <sub>2</sub> und Totraumventilation	45
4.1.4.2.2	Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung	46

4.1.4.2.3	Differenzialdiagnosen der arterio-endexpiratorischen Differenz des CO <sub>2</sub> -Partialdrucks	47
4.1.5	Prädiktive Scores und Algorithmen in der Literatur	49
4.1.5.1	Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) - Score	51
4.1.5.2	Assessment of Blood Consumption (ABC) - Score	51
4.1.5.3	McLaughlin-Score	52
4.1.5.4	Prince of Wales Hospital (PWH) - Score	52
4.1.5.5	Emergency Room Transfusion (ETS) - Score	52
4.1.5.6	Traumatic Bleeding Severity Score	53
4.1.5.7	Revised Trauma Score und neue Field Triage	53
4.1.5.8	Larson-Score	53
4.1.5.9	Code Red Studie	53
4.1.5.10	Massivtransfusions-Score	54
4.1.5.11	Wade Modell	54
4.1.5.12	Baker Modell	54
4.1.5.13	Moore Modell	54
4.1.5.14	Weitere Scores	55
4.1.5.15	Weitere Prädiktoren einer Massivtransfusion	55
4.1.6	Gerinnung beim Polytrauma	57
4.1.7	Transfusion	60
4.1.7.1	Blutprodukte	60
4.1.7.1.1	Erythrozytenkonzentrate	60
4.1.7.1.2	Gefrorenes Frischplasma	60
4.1.7.1.3	Thrombozytenkonzentrate	61
4.1.7.2	Transfusionsindikation bei akutem Blutverlust	61
4.1.7.3	Risiken bei Massivtransfusion	62

4.1.8	Datenqualität	65
4.2	Diskussion der Ergebnisse	66
4.2.1	Klinische Ergebnisse und Vergleich mit aktuellen Zahlen	66
4.2.1.1	Demographische Daten	68
4.2.1.2	Physiologische Werte bei der Erstaufnahme im Schockraum	68
4.2.1.3	Daten zur Therapie	68
4.2.1.4	Letalität	69
4.2.1.5	Bedeutung eines initialen Massivtransfusions-Bedarfs für das Outcome	69
4.2.2	$\Delta\text{CO}_2$ als Prädiktor für Massivtransfusion	69
4.2.3	$\Delta\text{CO}_2$ als Prädiktor für Letalität	70
4.2.4	Vergleich der Aussagekraft von $\Delta\text{CO}_2$ mit anderen erfassten Parametern	72
4.2.4.1	Hämodynamische Parameter	72
4.2.4.2	Hämoglobin-Konzentration	73
4.2.4.3	Säure/Basen-Status	73
4.2.5	Vergleich von $\Delta\text{CO}_2$ mit bestehenden Scores	74
4.3	Klinische Implikation der Ergebnisse	76
5	Zusammenfassung	77
6	Abkürzungsverzeichnis	80
7	Literaturverzeichnis	81
8	Eidesstattliche Versicherung	88
9	Danksagung	89

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Erkenntnisinteresse

Bei der Aufnahme polytraumatisierter Patienten ist es oft gleichzeitig notwendig, aber auch sehr schwierig, in kürzester Zeit einen adäquaten Überblick über die Schwere von Verletzungen zu erlangen, diese vollständig zu erfassen und richtig einzuschätzen. Ein bestimmender Faktor sind die beim Polytrauma häufigen, schweren Hämorrhagien. Diese zählen zu den führenden Ursachen für die posttraumatische Sterblichkeit. Neben traumatischen Verletzungen, wie beispielsweise einer Milzruptur oder einer Beckenfraktur, führt eine direkte Gewebeläsion zur Freisetzung von lokalen Mediatoren und kann eine schwere Gerinnungsstörung zur Folge haben. Diese akute, posttraumatische Koagulopathie, die bei etwa 10-25% der Trauma-Patienten vorliegt und die schweren Hämorrhagien unterhält, trägt zur frühen posttraumatischen Letalität bei. [1]

Entscheidend für das Outcome ist, den Zeitverlust bis zum Einsetzen therapeutischer Maßnahmen zu minimieren. Dafür ist eine rasche und sichere Abschätzung der Verletzungsschwere und des zu erwartenden Therapiebedarfes in Bezug auf die Hämorrhagie, also konkret der zu erwartende Transfusionsbedarf von großer Bedeutung. Die visuelle Schätzung des Blutverlustes ist selbst bei äußeren Blutungen oft schwierig und erlaubt keinen Rückschluss auf das tatsächliche Ausmaß [2]. Massivtransfusionen sind relativ selten, stellen aber eine große Herausforderung im Rahmen der Polytraumaversorgung dar.

Der Verletzungsmechanismus kann einen Hinweis geben, ob überhaupt eine Mehrfachverletzung wahrscheinlich ist. Laut dem „American College of Surgeons“ geht ein Sturz aus 6 Metern Höhe mit einem hohen Risiko für schwere Verletzungen einher [3]. Weiterhin besteht ein Verdacht auf Polytraumatisierung insbesondere bei folgenden Unfallkonstellationen: Verkehrsunfall mit Herausschleudern oder Tod eines Insassen, angefahrener Fußgänger oder Radfahrer, Verkehrsunfall mit hoher Geschwindigkeit (Geschwindigkeitsveränderung > 30 km/h), hohe Energieeinwirkung (Fahrzeugdeformierung > 50 cm), Einklemmung, Verschüttung, Explosionsverletzung.

Auch Störungen der Vitalparameter legen nach einem Unfall eine Polytraumatisierung nahe: systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg, GCS  $< 14$ , Atemfrequenz  $< 10$ /min oder  $> 29$ /min,  $S_pO_2 < 90\%$ . Ebenso können bestimmte Verletzungsmuster auf ein Polytrauma hindeuten: Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsstörung, penetrierende Verletzungen oder Schussverletzungen der Rumpf-/Hals-Region, Fraktur großer Röhrenknochen der unteren Extremität, Querschnittssymptomatik, instabiler Thorax, instabile Beckenfraktur, proximale Amputationsverletzung, offene Schädelverletzung oder Verbrennung  $> 20\%$  vom Grad  $\geq 2$ b. Aus Sicht sekundärer Versorgungseinrichtungen (Intensivstationen, Zentrumskliniken) lassen auch bestimmte Patientenwege an ein Polytrauma denken, namentlich Zuerlegung aus dem Schockraum oder von der Intensivstation einer anderen Klinik innerhalb von 96 Stunden nach einem Trauma [4, 5].

Die akutmedizinische Bildgebung sowie die Bestimmung von Laborparametern liefern ebenfalls Hinweise auf Blutungssituationen, aber beide Modalitäten tragen akutmedizinische Limitationen: Eine Computertomographie und vor allem die Angiographie konkurrieren bisweilen mit der notfallmäßigen Stabilisierung des Patienten und die Ergebnisse sind erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz verfügbar. Auch Ergebnisse bettseitiger und laborchemischer Gerinnungstests sind frühestens ca. 20-30 Minuten nach Aufnahme endgültig verfügbar.

Zur Einschätzung des Blutungsschweregrades und der Notwendigkeit einer lebensrettenden Bluttransfusion hilft uns beispielsweise die „Classification of blood loss“ des „Advanced Trauma Life Support“ (ATLS)-Konzeptes des „American College of Surgeons“. Hier werden die Parameter systolischer Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz, sowie Bewusstseinszustand (GCS), Urinzeitvolumen, Blutverlust und initiale Volumentherapie herangezogen. Allerdings sind die Zusammenhänge nicht so stark, wie von der ATLS-Klassifikation angegeben [6]. Mutschler et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass über 90% aller Trauma-Patienten nicht korrekt in die vorgeschlagenen Schockklassen des ATLS-Konzeptes eingeordnet werden können. Eine Online-Umfrage ergab, dass weniger als die Hälfte aller Trauma-Patienten nach ATLS klassifiziert werden können und die aktuelle Klassifikation bei der Frage nach Transfusion von Blutprodukten nur begleitend herangezogen werden kann. [7, 8]

Im Gesundheitswesen ist die Gestalttheorie, als Begriff aus der Psychologie, ein heuristischer Ansatz, um schnell, anhand der Interpretation klinischer Beobachtungen, einen Diagnose- und Behandlungsplan zu erstellen. Angesichts der Einschränkungen primärer Befunde und abgeleiteter Scores, verlassen sich Ärzte auf klinische Hinweise und ihre eigenen Erfahrungen, um schnell Behandlungsentscheidungen zu treffen und eine eventuelle Massivtransfusion vorauszusagen. Pommerening et al. veröffentlichten 2015 eine prospektive Studie zur Bewertung der „klinischen Gestalt“ bei der Vorhersage der Notwendigkeit einer Massivtransfusion bei Trauma-Patienten. Mit einer Sensitivität von 66% offenbarte sich die klinische Gestalt als unzuverlässiger Prädiktor für Massivtransfusionen bei Trauma-Patienten. Über ein Drittel der Patienten, die letztendlich Massivtransfusion benötigten, blieben unentdeckt. Nur 35% der als massivtransfusionspflichtig eingeordneten Patienten waren im Endeffekt tatsächlich transfusionspflichtig. Laut Pommerening et al. sollte die klinische Gestalt dennoch in Verbindung mit laborbasierten Algorithmen oder bestehenden Scores verwendet werden, um die frühzeitige Identifizierung und Behandlung von schwerverletzten, transfusionspflichtigen Patienten weiter zu erhöhen [9].

Die Autoren der 4. Auflage der Europäischen Trauma-Guideline empfehlen, mit schwacher Evidenz, das Ausmaß der traumatischen Hämorrhagie klinisch anhand einer Kombination aus physiologischen Parametern, Verletzungsmuster, Verletzungsmechanismus und der Reaktion des Patienten auf die anfängliche Reanimation zu beurteilen.

Für die frühzeitige Vorhersage von Massivtransfusionen sind physiologische Einzelwerte ungeeignet, da sie einerseits durch andere Faktoren beeinflusst werden und daher wenig spezifisch sind. So kann z.B. eine Tachykardie sowohl durch Blutverlust als auch durch Schmerzen verursacht werden. Andererseits spiegeln sie - z.B. eine arterielle Hypotonie - durch Kompensationsmechanismen unzureichend, oder erst verzögert, das Ausmaß des Traumas wider und sind daher wenig sensitiv. Deshalb werden in der Literatur verschiedene Scores [10] vorgeschlagen, die den Transfusionsbedarf aus einer Kombination klinischer und hämatologischer Parameter vorhersagen sollen (siehe hierzu später 4.1.5).

Trotz der Einführung von Massivtransfusions-Protokollen in vielen Trauma-Zentren sind die Kriterien, die eine Massivtransfusion auslösen, schlecht definiert und sehr variabel. Die Herausforderung, Massivtransfusionen zuverlässig vorherzusagen, hat zur Entwicklung

zahlreicher Algorithmen geführt. Diese stammen jedoch meistens aus retrospektiven Datenbanken und erfordern oftmals nicht verfügbare Labordaten oder kompliziert errechnete Werte. Die gewichteten und komplexen Scores mit einer höheren Anzahl von Variablen sind präziser als einfache, nicht gewichtete Modelle [11].

Andere werden wegen der Ungenauigkeit oder der Benutzerabhängigkeit einiger Komponenten, wie z.B. FAST, nicht angenommen [9]. Obwohl zahlreiche Risikofaktoren zur Vorhersage von Massivtransfusionen bekannt sind, verhindern die Grenzen bestehender Algorithmen und Scores weiterhin eine weit verbreitete und standardisierte Nutzung eines einzelnen, leistungsstarken Modells. Da eine Verzögerung der Therapie mit einer Erhöhung der Letalität einhergeht, werden weitere Studien benötigt, um die schwer verletzten, transfusionspflichtigen Patienten frühzeitig anhand eines zuverlässigen Algorithmus identifizieren und behandeln zu können [12].

Wünschenswert wäre also eine möglichst frühe Vorhersage des Transfusionsbedarfes anhand der im Schockraum bettseitig verfügbaren Parameter, um bereits die Initialversorgung, insbesondere eine mögliche Massivtransfusion, und das Gerinnungsmanagement, steuern zu können. Hier sind praktisch insbesondere drei Felder von größter Bedeutung:

1. Welche intravasalen Zugangswege benötigt der Patient? Gerade großlumige, zentralvenöse Zugänge sind zwar für eine möglicherweise anstehende Massivtransfusion unverzichtbar, gleichzeitig aber hoch invasiv und mit Risiken bei der Anlage (Gefäß- und Nervenläsionen, Pneumothorax) und weiteren Versorgung (Infektionen, Dislokationen) verbunden. Daher sollte die Indikationsstellung möglichst gezielt erfolgen. Da die venösen Zugänge in den ersten Minuten der Schockraumversorgung angelegt werden, basiert derzeit die Indikationsstellung auf einer rein klinischen Abschätzung.
2. Wieviel Blutprodukte sollen im Blutdepot angefordert bzw. zur Verfügung gestellt werden? Blutprodukte sind nicht unbeschränkt verfügbar und müssen naturgemäß patientenspezifisch ausgegeben werden. Eine zu große Vorhaltung für einen einzelnen Patienten verhindert, dass ein anderer Patient die jeweilige Blutkonserve

bekommen kann. Die Konserven altern möglicherweise ungenutzt oder müssen sogar verworfen werden, etwa weil die Kühlkette nach der Ausgabe unterbrochen wurde, oder weil sie vorzeitig für eventuelle Transfusionen angestochen wurden, die dann doch nicht mehr stattfanden. So steigert eine zweistündige Erwärmung einer bereits gekühlten Konserve die Stoffwechselaktivität der Erythrozyten so stark, dass die Laufzeit der Konserve bei weiterer Lagerung bei 4 °C um ungefähr ein Drittel gekürzt werden sollte [13]. Über die Hälfte der Blutprodukte, die für massiv blutende Patienten bereitgestellt werden, werden nicht transfundiert und fast ein Zehntel wird komplett verworfen [14].

Da die Konserven durchweg von Spendern stammen, ist eine ungezielte Allokation von Blutprodukten ethisch höchst problematisch und natürlich auch ökonomisch nicht akzeptabel. Eine besondere Herausforderung stellt die Transfusion von gefrorenem Frischplasma (GFP) dar, weil hier die Applikation durch den notwendigen Auftauprozess verzögert werden kann. Dies kann dazu führen, dass stark blutende Patienten große Mengen an Erythrozytenkonzentraten erhalten, bevor das erste GFP transfundiert werden kann. Eine situationsgerechte Anforderung von Blutprodukten erlaubt also unnötige Blutbestellungen und -transporte zu vermeiden und somit entsprechende Kosteneinsparungen zu erreichen.

3. Die frühe und individuelle Risikostratifizierung kann dazu beitragen, den Transport in ein geeignetes Traumazentrum in die Wege zu leiten, sofern eine definitive Behandlung im eigenen Hause nicht möglich ist.

Für eine rasche Vorhersage des Transfusionsbedarfes kommen neben der klinischen Einschätzung am ehesten Parameter in Betracht, die schnell verfügbar sind und die kardiorespiratorische Funktion integriert betrachten.

Ein derartiger Parameter könnte die Differenz des arteriellen zum endtidalen CO<sub>2</sub>-Partialdruck ( $\Delta\text{CO}_2$ ) sein. Tatsächlich sind zur Bestimmung von  $\Delta\text{CO}_2$  keine zusätzlichen Überwachungsgeräte notwendig. Bei intubierten Patienten wird der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Partialdruck kontinuierlich mittels Kapnometrie gemessen und der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck wird in den routinemäßig durchgeführten Blutgasanalysen miterfasst.

Bei gesunden, nicht beatmeten Menschen korrelieren der arterielle und der endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Partialdruck eng. Ein zunehmender Unterschied zwischen diesen beiden Werten resultiert aus einem zunehmenden alveolären Totraumvolumen. Das Totraumvolumen ist direkt proportional zu  $\Delta\text{CO}_2$ . Eine Erhöhung des Totraumvolumens kann daher anhand einer Zunahme der Differenz schnell erkannt und eingeschätzt werden.

Tatsächlich konnte für  $\Delta\text{CO}_2$  ein prädiktiver Wert in Hinblick auf das generelle Outcome [15-17] und den initialen operativen Versorgungsbedarf [18] nachgewiesen werden. In einem Web-Kommentar des New England Journal of Medicine zu dieser Publikation bezüglich der prognostischen Bedeutung von  $\Delta\text{CO}_2$  wird darauf hingewiesen, dass der Ansatz „a very promising tool for detection of occult hemorrhage“ darstellen könnte [19].

## **1.2 Zielsetzung und Fragestellung**

Ausgehend von den oben dargestellten Überlegungen zur pathophysiologischen Bedeutung der Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Partialdruck als integriertem kardio-respiratorischen Parameter, stellt sich folgende Frage:

Kann die Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Partialdruck bei Polytrauma-Patienten als Prädiktor für einen Transfusionsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme herangezogen werden?

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign und Endpunkte**

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte in einer retrospektiven, monozentrischen Studie. Als unabhängige Studienvariable wurde die Differenz zwischen dem arteriellen und dem endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdruck untersucht. Der primäre Endpunkt besteht in dem Erfordernis einer Massivtransfusion, definiert als Transfusion von zehn oder mehr als zehn Erythrozytenkonzentraten (EK) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme.

Sekundäre Endpunkte sind der gesamte Transfusionsbedarf an EK, die 30-Tages-Letalität, Intensiv-freie Tage innerhalb von 28 Tagen, sowie Krankenhaus-freie Tage innerhalb von 28 Tagen. Weiterhin wurde als kombinierter Endpunkt das Auftreten einer Massivtransfusion und/oder der Tod in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme untersucht.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden polytraumatisierte Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2014 über den Schockraum der Chirurgischen Klinik der Universität München am Standort Innenstadt aufgenommen wurden. Die Ethikkommission hatte einer retrospektiven Auswertung der Daten dieser polytraumatisierten Patienten zugestimmt.

Einschlusskriterien für unsere Untersuchung waren:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Polytrauma
- Beatmung in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme
- Primärversorgung im eigenen Krankenhaus

Ausschlusskriterien waren:

- Verlegung in ein externes Krankenhaus
- Primäre Entlassung nach Schockraumversorgung
- Keine Verlegung auf Intensivstation
- Unvollständig dokumentierte Daten

## 2.3 Datenerhebung

Anhand des klinischen Arbeitsplatzsystems des Klinikums der Universität München werden die Patienten identifiziert, die die o. g. Einschlusskriterien erfüllen. Mit Hilfe der Patientenakten und des Befundsystems (LAMP) werden die untersuchten Parameter (s. u.) und der klinische Verlauf erhoben und in eine Datenbank eingepflegt. Als Identifikationsmerkmal bei der Suche dient die Fallnummer, nicht persönliche Daten wie Name oder Geburtsdatum.

## 2.4 Erfasste Parameter

Es wurden folgende Informationen zu den Patienten gewonnen: Geschlecht, Geburtsdatum, Alter zum Unfallzeitpunkt, Datum und Zeitpunkt der Aufnahme, GCS bei Aufnahme, sowie der Zeitpunkt bis zur ersten Operation. Weiterhin wurden die oben genannten, sekundären Endpunkte erfasst. Auch mögliche Nebendiagnosen, wie vorbestehende pulmonale, kardiale oder renale Erkrankungen, wurden kategorisiert erfasst.

Weiterhin wurde die Menge an transfundierten Blutprodukten in den ersten 24 Stunden erfasst. Zu den untersuchten Blutprodukten zählen Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und gefrorene Frischplasmen.

Als potentielle Transfusionsprädiktoren wurden jeweils aus der Routinedokumentation bzw. –diagnostik erhoben: Systolischer arterieller Blutdruck, diastolischer arterieller Blutdruck, mittlerer arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Beatmung (kontrolliert/spontan), PEEP, Atemminutenvolumen, Temperatur, Blutgasanalyse (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, Serumlaktat, Hb), FiO<sub>2</sub> und Horovitz-Quotient, endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck, laborchemische Parameter (Serumlaktat, Natrium, Kalium) und laborchemische Gerinnungsdiagnostik (Quick, PTT, Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Fibrinogenkonzentration, Thrombozytenkonzentration).

Zur Auswertung des TASH-, ABC- und McLaughlin-Scores wurden folgende Parameter zusätzlich erhoben: penetrierender Verletzungsmechanismus, FAST, Vorliegen einer offenen oder dislozierten Femurfraktur, Vorliegen einer klinisch instabilen Beckenfraktur.

## 2.5 Erfassung der Parameter

Die Überwachung der Beatmungsparameter erfolgt anhand des Anästhesiegerätes Primus® (Dräger, Lübeck). Relevante Beatmungsparameter waren hier das Atemminutenvolumen, der PEEP, sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion und der Horovitz-Quotient. Die Bestimmung des endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks erfolgt mittels Kapnometrie im Seitenstrom-Verfahren. Anhand einer Pumpe wird eine Atemgasprobe zwischen Endotrachealtubus oder Maske auf der einen und Y-Stück auf der anderen Seite über eine dünne Kunststoffleitung kontinuierlich angesaugt. Die CO<sub>2</sub>-Konzentration wird dann außerhalb des Atemsystems in einer optischen Messkammer - der Absorptionskammer - gemessen. Die Schlauchlänge kann bis zu 3 Meter betragen, was eine Verzögerung um 1-1,5 Sekunden im Vergleich zur Hauptstromanalyse erklärt [20, 21].

Zur Überwachung der Vitalparameter wurde ein Infinity® Delta Monitor (Dräger, Lübeck) verwendet. Der Blutdruck wird, je nach Versorgungsgrad und -fortschritt, nicht-invasiv mittels Blutdruckmanschette oder invasiv gemessen. Die invasive Blutdruckmessung erfolgt mit Hilfe eines Messfühlers, der über einen arteriellen Zugang direkt in eine Arterie eingeführt wird. Die Herzfrequenz wird anhand von mindestens zwei EKG-Ableitungen überwacht und die Körpertemperatur mittels Temperatursonde gemessen.

Die Blutgasanalyse in der arteriellen Blutprobe stellt das Referenzverfahren dar. Der im Schockraum verwendete Blutgasanalysator ist ein Radiometer ABL90 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Hiermit erfolgt die Bestimmung folgender ausgewerteter Parameter: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, BE, Hb und Laktat.

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter und der Gerinnungsdiagnostik erfolgte über das Labor des Klinikums:

- Die Bestimmung von Serumlaktat erfolgte als enzymatischer Farbttest mittels Beckman Coulter→ Analysegeräten.
- Die Natrium- und Kaliumkonzentrationen werden quantitativ anhand des ISE-Moduls der Beckman Coulter→ Analysegeräte bestimmt. Das ISE-Modul verwendet für beide Elektrolyte Kronenether-Membranelektroden.

- Thromborel® S Reagenz dient zur Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick. Durch Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calcium wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst und die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen.
- Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) wird mittels Dade→ Actin→ FSL Reagenz bestimmt. Die Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator führt zur Aktivierung von Faktoren des endogenen Gerinnungssystems. Durch Zugabe von Calcium-Ionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst und die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels wird gemessen.
- Thrombozyten werden mittels Fluorocell PLT in einer verdünnten Blutprobe markiert. Anschließend wird die Thrombozytenzahl mit den automatisierten Sysmex-Hämatologie-Analysatoren bestimmt.
- Die quantitative Bestimmung von Fibrinogen in Plasma erfolgt mittels Multifibren→ U. Citrat-Plasma wird hierbei mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

## **2.6 Strukturiertes Schockraummanagement bei Polytrauma**

### **2.6.1 Konzept der initialen Schockraumversorgung**

Das Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität besteht aus zwei Standorten, dem Campus Innenstadt und dem Campus Großhadern. An beiden Standorten kann eine Schockraumversorgung Schwerverletzter, gemäß Weißbuch der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, gewährleistet werden [5, 22]. Am Standort Innenstadt werden pro Jahr rund 300 Patienten im Schockraum aufgenommen und behandelt.

Die Schockraumversorgung erfolgt standardisiert; sie ist in einer Standard Operating Procedure (SOP) festgehalten und in den internen Qualitätsmanagement-Handbüchern veröffentlicht [5]. Der gesamte Abschnitt 2.6 orientiert sich eng an dieser SOP.

Die klinische Versorgung schwer verletzter Patienten im Schockraum ist typischerweise eine interdisziplinäre Aufgabe. Sie basiert darauf, dass immer die Summe der Verletzungen und deren mögliche Komplikationen betrachtet wird und nicht nur eine spezifische Einzelverletzung diagnostiziert und therapiert wird [5].

Die rasche Diagnostik von lebensbedrohlichen Verletzungen und die unverzügliche Durchführung von adäquaten Therapien sind die zentralen Aufgaben des interdisziplinären Managements im Schockraum. Handlungsabläufe werden dabei durch einen definierten Algorithmus gelenkt und koordiniert. Der im Schockraum-Management der chirurgischen Klinik der LMU durchgeführte Polytrauma-Algorithmus ist nach Prioritäten und Phasen strukturiert und verknüpft verschiedene aktuelle Konzepte der Polytraumaversorgung, wie die Leitlinien zur Polytraumaversorgung der DGU, das Advanced Trauma Life Support (ATLS) und die Möglichkeiten der Mehrschicht-Spiral-Computertomographie (MSCT). [4]

## 2.6.2 Phasen der Schockraumversorgung

Die interdisziplinäre Schockraumversorgung von schwer verletzten Patienten beinhaltet mehrere Behandlungsabschnitte, welche sich in die folgenden drei Phasen aufteilen lassen. Lebensbedrohliche Probleme sollen mit Unterstützung durch die Bildgebung gezielt erkannt und mittels Interventionen oder Operationen unverzüglich behoben werden [5].

### 2.6.2.1 Erster Behandlungsabschnitt - Primary Survey and Resuscitation

Der erste Behandlungsabschnitt umfasst die Erstbeurteilung (primary survey) und die Stabilisierung der Vitalparameter (resuscitation) sofort bei Aufnahme im Schockraum. Der sogenannte primäre Check verläuft nach dem prioritätenorientierten ABCDE-Schema des ATLS®-Konzeptes. Hierbei werden die Vitalfunktionen systematisch überprüft, unmittelbar lebensbedrohliche Zustände werden diagnostiziert und sofort durch entsprechende lebensrettende Maßnahmen behoben, nach dem Motto „treat first what kills first“. Die Reevaluation jedes durchgeführten Einzelschrittes ist ein wichtiger Bestandteil der systematischen Untersuchung und soll eine umgehende Korrektur des jeweiligen Schrittes ermöglichen.

An erster Stelle stehen die Sicherung der Atemwege, die Kontrolle von Beatmung und

Tubuslage sowie die Überprüfung der Kreislauffunktion. Spätestens zu diesem Zeitpunkt muss ebenfalls die Immobilisation der HWS überprüft oder sichergestellt werden. Unmittelbar nach Aufnahme erfolgen seitens der Unfallchirurgie eine komplette klinische Untersuchung sowie eine systematische Bestandsaufnahme der vorliegenden Verletzungen. Zeitgleich erfolgt die initiale Bildgebung durch die Radiologie. Hierzu zählt die fokussierte Sonographie (FAST) mit der Frage nach freier Flüssigkeit und ein konventionelles Thoraxröntgen zur Detektion einer möglichen Tubusfehlage oder eines Spannungspneumothorax. Zu jeder Zeit müssen lebensrettende Sofortoperationen umgehend durchgeführt werden.

Wesentlich für die Befunderhebung ist weiterhin das apparative Monitoring durch die Anästhesiologie. Dieses umfasst ein Elektrokardiogramm, die Sauerstoffsättigung, die Überwachung der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentration mittels Kapnometrie, die arterielle Druckmessung sowie die Messung der Körpertemperatur.

Die Anlage von mindestens einem großlumigen, intravenösen Zugang ist erforderlich für die Kontrastmittelgabe im Rahmen der Bildgebung, die Volumentherapie, die Blutabnahme für Laboruntersuchungen einschließlich Blutgruppenbestimmung und Kreuzprobe und die Blutgasanalyse durch die Anästhesiologie.

Parallel zu den obigen Maßnahmen wird der Patient vollständig entkleidet und es erfolgt eventuell eine Tetanussimultanimpfung.

Äußere Blutungen können meistens durch direkte Kompression oder mittels Gefäßklemme oder Umstechung gestillt werden. Zur Verminderung des Blutverlustes und Vermeidung von Dilutionskoagulopathien ist bei aktiver Blutung bis zur operativen Blutungsstillung eine permissive Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von 80-100 mmHg anzustreben. Bei Transfusionspflichtigkeit werden die im Schockraum vorhandenen Blutkonserven der Blutgruppe 0 rh negativ verabreicht. Zeitgleich müssen dann weitere blutgruppengleiche Blutkonserven durch die Anästhesiologie bei der Blutbank angefordert werden. Der Einsatz weiterer Blutprodukte, wie Thrombozytenkonzentrate und lyophilisiertes Frischplasma, ist unter Berücksichtigung von Anamnese und klinischem Befund frühzeitig vorzubereiten.

Am Ende der ersten Phase werden die weiteren Behandlungsschritte festgelegt, wobei zwischen Notfalloperation, weiterführender Diagnostik oder Intensivtherapie zur Stabilisierung des Patienten entschieden werden muss.

Bei kritisch verletzten Patienten erfolgt die operative Versorgung verletzungsadaptiert nach den Prinzipien der „damage control“ mit dem Ziel, die Systembelastung durch operative Eingriffe („second hit“), zusätzlich zur bereits bestehenden primären Verletzung („first hit“), zu minimieren [5, 23, 24].

#### 2.6.2.2 Mehrschicht-Spiral-Computertomographie

Anschließend findet die Umlagerung des Patienten in den CT-Raum statt. Die weitere Diagnostik und Therapie von lebensbedrohlichen Verletzungen wird mit der MSCT durchgeführt. Tatsächlich hat die Technik der MSCT zu einer erheblichen Verkürzung der Untersuchungsdauer und zu einer wesentlichen und outcomerelevanten Verbesserung der diagnostischen Qualität geführt [5, 23, 25].

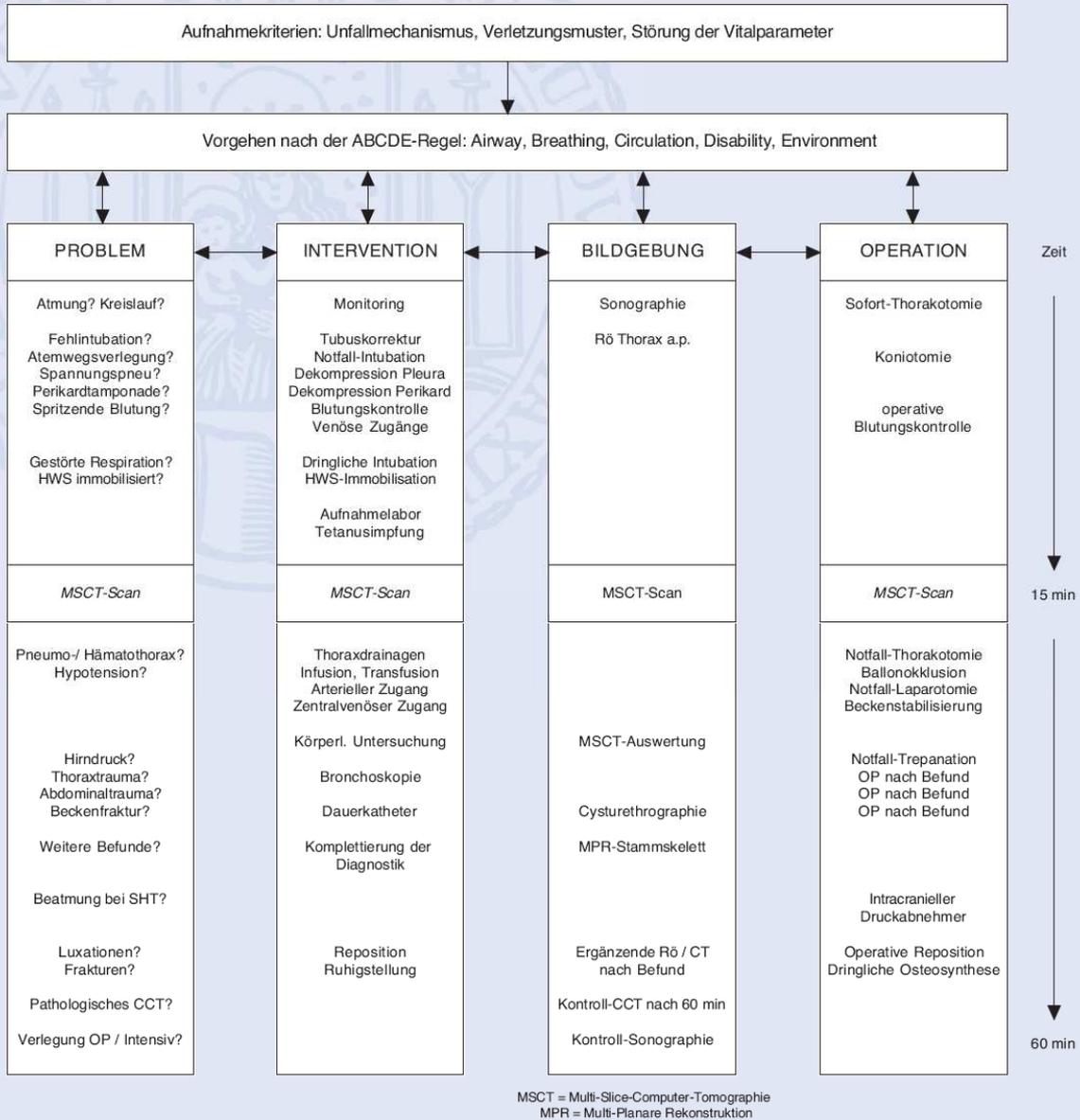
#### 2.6.2.3 Zweiter Behandlungsabschnitt - Secondary Survey and Definitive Care

Die anschließende Weiterbehandlung mit der ausführlichen zweiten Untersuchung (secondary survey) und der endgültigen Versorgung (definitive care) wird erst dann durchgeführt, wenn keine wesentlichen Störungen von Vitalfunktionen bzw. Indikationen für eine Notfalloperation oder bildgesteuerte Notfallintervention bestehen.

Diese Phase beinhaltet die Vervollständigung der Untersuchungsbefunde und die Berechnung für multiplanare Bildrekonstruktionen. Anschließend erfolgt die Verlegung in die Operationsabteilung oder auf die Intensivstation, wo der Patient bis zur definitiven chirurgischen Versorgung weiter stabilisiert wird [5, 23, 24].

# Workflow - Polytrauma - Schockraum

© 12/2008 K.-G. Kanz, S.M. Huber-Wagner, U. Linsenmaier, U. Kreimeier, W. Mutschler



Unter Monitoring kontinuierliche Reevaluation, bei unklaren Störungen immer erneute Überprüfung der ABCDE-Regel

**A** = Airway, C-Spine Control: Tubusfehlage?

**B** = Breathing, Ventilation:

**C** = Circulation, Hemorrhage Control:

**D** = Disability, Disorientation, Neurologic Status:

**E** = Environment, Exposure:

Atemwegsverlegung? Intubationshindernis?

Sicherung der Atemwege unter Immobilisation der HWS

Spannungspneumothorax? Massiver Hämatothorax? Instabiler Thorax?

Dekompression der Pleura, Beatmung, Sauerstoffgabe

Perikardtamponade? Massive Blutung? Hypovolämie?

Dekompression des Perikard, Blutungskontrolle, Transfusions- und Infusionstherapie

Intracraniale Blutung? Himnödem?

Computertomographie, Neurotraumatologische Intervention, Kopfhochlagerung, MAP > 90 mmHg

Hypothermie? Weitere Verletzungen?

Schutz gegen Wärmeverlust, ggf. Erwärmung, Vollständige Entkleidung



Notfallaufnahme / Schockraum · Chirurgische Klinik · Campus Innenstadt · Klinikum der Universität München



Abbildung 1: Klinikinterner Schockraum-Algorithmus (aus: [5])

### 2.6.3 Praktische Durchführung von Massivtransfusionsprotokollen

Strobel et al. nannten 2013 die Eingangskriterien für das Massivtransfusionsprotokoll. Es muss eine schwere akute Blutung mit hämorrhagischem Schock vorliegen sowie mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämodynamische Instabilität trotz intensiver Volumengabe von kolloiden Infusionslösungen, Notwendigkeit von Katecholaminen ( $> 1,0$  mg/h Noradrenalin) zur Kreislaufstabilisierung, schockbedingte metabolische Azidose (BE  $< 6$  und/oder Lactat  $> 2,2$  mmol/l), aktuell nicht kontrollierbare Blutung, zu erwartender schwerer Blutverlust ( $> 1 \times$  Blutvolumen in den nächsten 3-4 h) [26].

Bei massivem Blutverlust und unbekannter Blutgruppe sollten zunächst 4-6 ungekreuzte Erythrozytenkonzentrate der Blutgruppe 0, möglichst Rhesus-negativ, bereitgestellt werden. Diese sollten gemeinsam mit Frischplasma der Blutgruppe AB im Verhältnis 1:1 transfundiert werden. Zur schnelleren Verfügbarkeit kann initial lyophilisiertes Plasma, das in wenigen Minuten aufgelöst werden kann, verwendet werden. Eine Blutprobe zur Blutgruppenbestimmung, Kreuzprobe und Antikörpersuchtest muss sofort bei Aufnahme und vor Beginn der Transfusion abgenommen werden, um Fehlbestimmungen zu vermeiden. Dies ist auch wichtig, damit aufgrund der Knappheit der oben genannten »Universalkonserven« möglichst schnell blutgruppenkompatibel transfundiert werden kann. Meistens liegt die notfallmäßige Bestimmung der Blutgruppe vor, wenn die ersten zwei bis vier Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden. Unmittelbar vor Transfusionsbeginn muss ein Bedside-Test mit Patientenblut durchgeführt werden. Für die Transfusion sollte möglichst ein eigener, großlumiger Zugang gelegt werden. Die Verabreichung erfolgt über ein Standardtransfusionsgerät mit einem Transfusionsfilter mit einer Porengröße von  $170 \mu\text{m}$ . Alternativ kann ein Drucktransfusionsgerät, das gleichzeitig das Konservenblut auf Körpertemperatur erwärmt, eingesetzt werden. Bei fortbestehender Blutung ist nach dem zweiten Block von je vier Erythrozytenkonzentrat und vier Konserven gefrorenem Frischplasma die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat angezeigt. Initial sollten maximal zwei Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden. Spätestens zu diesem Zeitpunkt muss auch das ionisierte Kalzium kontrolliert werden, um einer möglichen Hypokalzämie entgegenzusteuern. Es müssen regelmäßig Laborkontrollen durchgeführt werden und diese müssen, ebenso wie alle Therapiemaßnahmen, zeitlich genau dokumentiert werden [26, 27].

## 2.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenerhebung erfolgte mit MS Excel (Microsoft AG, Unterschleißheim). Die statistische Auswertung erfolgte am Personalcomputer mit der Software IBM SPSS Statistics® (IBM, Stuttgart).

Für die Auswertung wurden folgende Methoden herangezogen:

- Deskriptive Statistik anhand der Vierfelder-Tafel sowie der daraus abgeleiteten Parameter (i.e. Spezifität, Sensitivität, positive und negative Vorhersagewerte). Statistischer Test der Vierfelder-Tafel: Chi-Quadrat
- Box-Plots mit Angabe von Median, 1. Quartil und 3. Quartil. Statistischer Vergleich zweier Gruppen: Mann-Whitney-U-Test
- ROC-Analyse zu Bewertung der Aussagekraft der einzelnen Parameter, insbesondere von  $\Delta\text{CO}_2$ , hinsichtlich der Vorhersage einer Massivtransfusion.
- Kaplan-Meier-Analyse für Letalität bzw. Intensivaufenthalt im Verlauf als sekundäre Outcome-Parameter.

Als akzeptierbare Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art (Signifikanzniveau) werden 5% festgelegt.

### 2.7.1 Bestimmung von Cut-off-Werten anhand des Youden-Index

Kern der vorliegenden Untersuchung ist die Vorhersage des Bedarfes einer Massivtransfusion anhand bestimmter Parameter, insbesondere anhand von  $\Delta\text{CO}_2$ . Daher muss für den jeweiligen Parameter ein Cut-off-Wert gefunden werden, der die Unterscheidung zwischen „Massivtransfusion wahrscheinlich“ und „Massivtransfusion unwahrscheinlich“ erlaubt. Dieser Cut-off-Wert wurde jeweils ausgehend von der ROC-Analyse anhand des Youden-Index bestimmt: Der Youden-Index ist ein Kennwert zwischen -1 und 1 und wird folgendermaßen berechnet:

$$Y.I. = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Formel 1: Youden Index

Für jeden Einzelwert des jeweiligen Parameters auf der ROC-Kurve kann empirisch eine Sensitivität und eine Spezifität für die Vorhersage der Massivtransfusion angegeben werden. Hieraus wird für jeden Einzelwert der Youden-Index berechnet. Der Einzelwert mit dem größten Youden-Index bietet die bestmögliche Kombination aus Sensitivität und Spezifität und kann als der geeignete Cut-off-Wert verwendet werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Initial kamen insgesamt 489 Patienten für die Studie in Frage. Davon mussten allerdings 393 Patienten anhand der definierten Kriterien ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 2).

Demnach wurden 96 Patienten (100%) in die Studie eingeschlossen, wovon 25% (24 Patienten) eine Massivtransfusion erhielten. Die restlichen 75% (72 Patienten) wurden nicht massivtransfundierte.

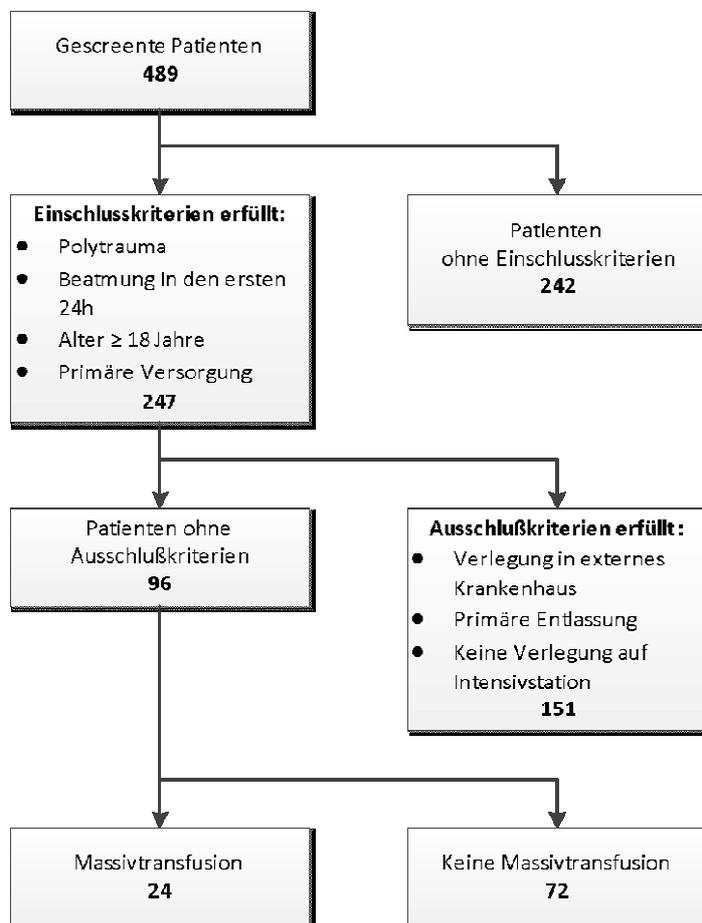


Abbildung 2: Patientenkollektiv

## 3.2 Datensatzbeschreibung

### 3.2.1 Demographische Daten und Vitalparameter

Tabelle 1: Demographische Daten und initiale Vitalparameter

	<b>Gesamt</b>		<b>MT+</b>		<b>MT-</b>	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
<b>Alter</b>	96	41,2 ± 16,3	24	45,0 ± 19,1	72	40,0 ± 15,1
- Männer	63	40,0 ± 14,7	13	43,4 ± 14,6	50	39,6 ± 14,8
- Frauen	33	43,0 ± 19,0	11	47,2 ± 24,0	22	40,4 ± 16,2
<b>GCS</b>	96	9,8 ± 4,9	24	7,8 ± 4,6	72	10,5 ± 4,9
<b>Hf</b> (1/min)	93	88 ± 27	24	96 ± 30	69	86 ± 26
<b>RR<sub>sys</sub></b> (mmHg)	88	111 ± 28	21	105 ± 37	67	112 ± 25
<b>RR<sub>dia</sub></b> (mmHg)	88	61 ± 18	21	55 ± 22	67	62 ± 17
<b>MAP</b> (mmHg)	88	77 ± 21	21	72 ± 26	67	79 ± 18
<b>SI</b> (1/mmHg*min)	86	0,9 ± 0,4	21	1,1 ± 0,5	65	0,8 ± 0,3
<b>Temperatur</b> (°C)	82	35,6 ± 1,0	21	35,2 ± 1,2	61	35,7 ± 0,9

### 3.2.2 Beatmungsparameter

Tabelle 2: Beatmungsparameter

	Gesamt		MT+		MT-	
	n	MW ± SD	n	MW ± SD	n	MW ± SD
<b>Beatmung</b>	95		24		71	
- Spontan	34		4		30	
- Kontrolliert	61		20		41	
<b>Af (1/min)</b>	63	13 ± 3	12	13 ± 3	51	13 ± 3
- Spontan	17	16 ± 4	0	-	17	16 ± 4
- Kontrolliert	46	12 ± 2	12	13 ± 3	34	12 ± 2
<b>AMV (l/min)</b>	48	6,9 ± 1,9	12	6,6 ± 2,1	36	7,0 ± 1,8
- Spontan	1	6,0	0	-	1	6,0
- Kontrolliert	47	6,9 ± 1,9	12	6,6 ± 2,1	35	7,0 ± 1,8
<b>PEEP (mbar)</b>	50	6 ± 3	15	6 ± 4	35	6 ± 3
- Spontan	0	-	0	-	0	-
- Kontrolliert	50	6 ± 3	15	6 ± 4	35	6 ± 3
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	55	262 ± 173	12	324 ± 164	43	245 ± 174
- Spontan	13	119 ± 106	2	77 ± 2	11	127 ± 114
- Kontrolliert	42	306 ± 167	10	374 ± 129	32	285 ± 173
<b>FiO<sub>2</sub></b>	56	0,92 ± 0,19	13	0,99 ± 0,03	43	0,89 ± 0,21
- Spontan	4	0,90 ± 0,20	1	1	3	0,87 ± 0,23
- Kontrolliert	52	0,92 ± 0,19	12	0,99 ± 0,03	40	0,90 ± 0,21

### 3.2.3 Blutgasanalyse und laborchemische Parameter

Tabelle 3: Arterielle Blutgasanalyse und labormedizinische Parameter (n: Anzahl der auswertbaren Datensätze; MT+: initiale Massivtransfusion; MT-: keine initiale Massivtransfusion; Mittelwerte  $\pm$  SD)

	Gesamt		MT+		MT-	
	n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD	n	MW $\pm$ SD
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg)	55	262 $\pm$ 173	12	324 $\pm$ 164	43	245 $\pm$ 174
- Spontan	13	119 $\pm$ 106	2	77 $\pm$ 2	11	127 $\pm$ 114
- Kontrolliert	42	306 $\pm$ 167	10	374 $\pm$ 129	32	285 $\pm$ 173
<b>Horovitz-Quotient</b> (mmHg)	44	341 $\pm$ 155	10	379 $\pm$ 124	34	330 $\pm$ 163
- Spontan	4	191 $\pm$ 161	1	78	3	229 $\pm$ 174
- Kontrolliert	40	356 $\pm$ 149	9	412 $\pm$ 68	31	340 $\pm$ 162
<b>P<sub>et</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	59	32 $\pm$ 9	16	29 $\pm$ 10	43	33 $\pm$ 9
- Spontan	3	36 $\pm$ 9	0	-	3	36 $\pm$ 9
- Kontrolliert	56	32 $\pm$ 9	16	29 $\pm$ 10	40	32 $\pm$ 9
<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	84	47 $\pm$ 12	20	49 $\pm$ 17	64	46 $\pm$ 10
<b><math>\Delta</math>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	57	17 $\pm$ 18	14	21 $\pm$ 23	43	15 $\pm$ 16
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b> (mmol/l)	81	19,5 $\pm$ 5,6	19	17,0 $\pm$ 7,7	62	20,3 $\pm$ 4,5
<b>Serumlaktat</b> (mmol/l)	84	4,2 $\pm$ 3,7	21	6,1 $\pm$ 5,7	63	3,6 $\pm$ 2,6
<b>BE</b> (mmol/l)	83	-7,2 $\pm$ 7,7	20	-11,1 $\pm$ 10,2	63	-6,0 $\pm$ 6,3
<b>pH</b>	85	7,21 $\pm$ 0,33	20	7,02 $\pm$ 0,60	65	7,27 $\pm$ 0,16
<b>Hb</b> (g/dl)	93	11,4 $\pm$ 2,5	22	8,9 $\pm$ 2,9	71	12,2 $\pm$ 1,8
<b>Thrombozyten</b> (10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	87	181 $\pm$ 61	22	163 $\pm$ 61	65	188 $\pm$ 60
<b>Quick</b> (%)	87	67 $\pm$ 24	22	51 $\pm$ 27	65	72 $\pm$ 19
<b>PTT</b> (sec)	87	41 $\pm$ 27	22	65 $\pm$ 39	65	33 $\pm$ 14
<b>Fibrinogen</b> (mg/dl)	86	153 $\pm$ 65	22	120, $\pm$ 57	64	164 $\pm$ 64
<b>Zeit bis 1. OP</b> (h)	69	2,1 $\pm$ 2,6	19	1,7 $\pm$ 0,9	50	2,2 $\pm$ 2,9

### 3.3 Transfusionen

Tabelle 4: Anzahl der Transfusionseinheiten (Mittelwert  $\pm$  SD)

	Gesamt n = 96	MT+ n = 24	MT- n = 72
$\Sigma_{EK}$ in 24 h	5,6 $\pm$ 7,2	15,6 $\pm$ 6,9	2,2 $\pm$ 2,9
$\Sigma_{GFP}$ in 24 h	6,9 $\pm$ 8,3	15,2 $\pm$ 10,3	4,1 $\pm$ 5,2
$\Sigma_{TK}$ in 24 h	0,8 $\pm$ 1,4	2,3 $\pm$ 1,8	0,4 $\pm$ 0,8

### 3.4 Sekundäre Endpunkte

#### 3.4.1 30-Tages-Letalität

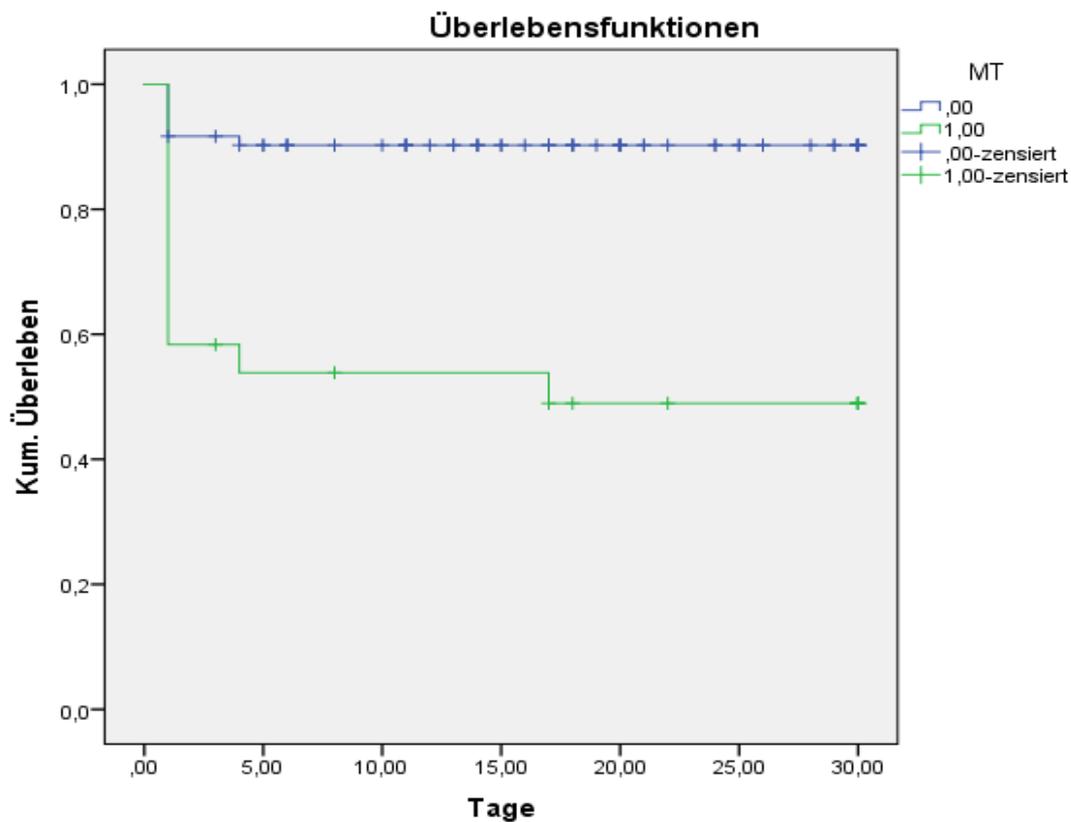


Abbildung 2: 30-Tages-Letalität in Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer initialen Massivtransfusion (MT)

Diese Kaplan-Meier-Kurve zeigt das kumulative Überleben in Abhängigkeit vom Ereignis „Massivtransfusion“ innerhalb der ersten 30 Tage. Der Unterschied der Überlebensverteilung ist signifikant ( $p < 0,05$ , Log Rank Test).

### 3.5 Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Partialdruck

#### 3.5.1 $\Delta$ CO<sub>2</sub> und Transfusionsbedarf

##### 3.5.1.1 $\Delta$ CO<sub>2</sub> bei Patienten mit und ohne folgender Massivtransfusion

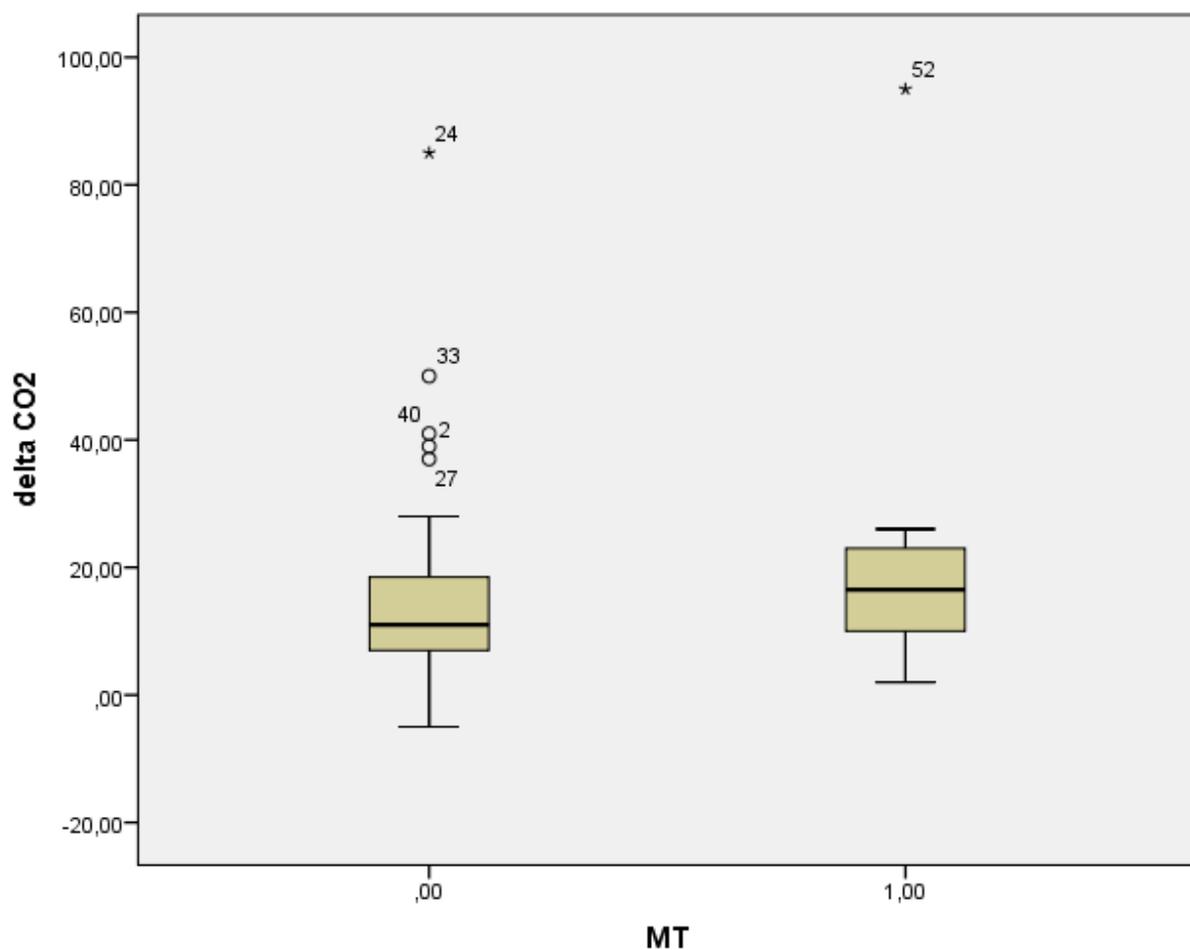


Abbildung 3: Initiales  $\Delta$ CO<sub>2</sub> bei Patienten, die in der Folge keine (MT, 00) oder eine Massivtransfusion (MT, 1,00) benötigten. ( $p \leq 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test)

### 3.5.1.2 Prädiktiver Cut-off-Wert von $\Delta\text{CO}_2$ für die Notwendigkeit einer Massivtransfusion

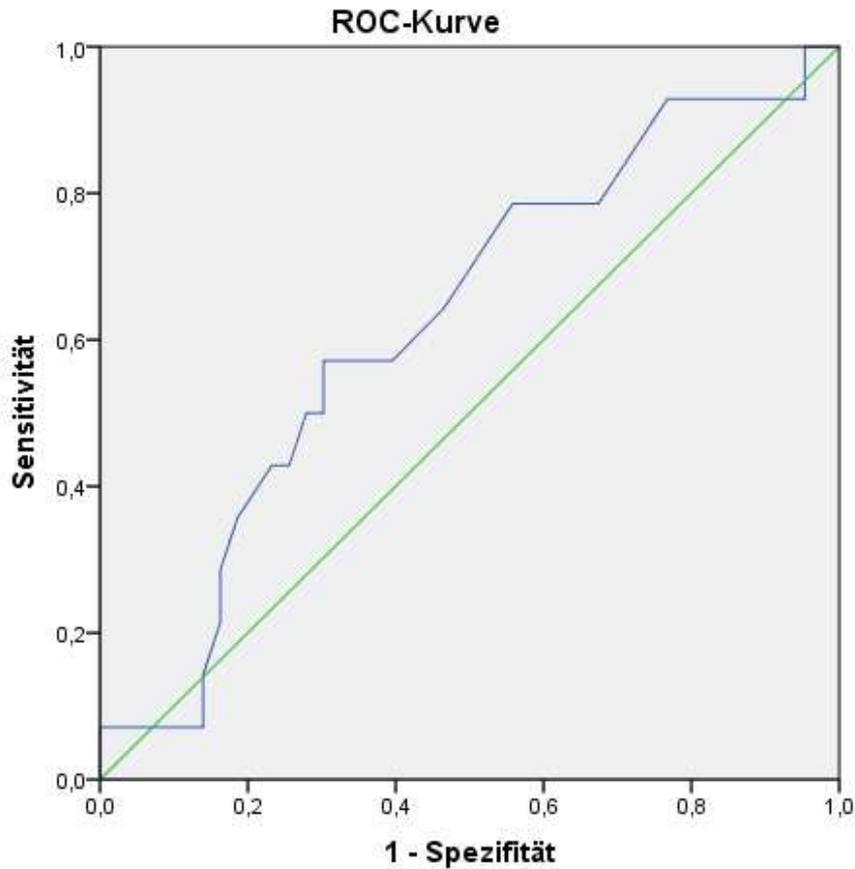


Abbildung 4: ROC von  $\Delta\text{CO}_2$  für die Vorhersage der Notwendigkeit einer Massivtransfusion

Aus den Koordinaten dieser Kurve lässt sich für einen optimalen Youden-Index von 0,269 ein Cut-off-Wert für  $\Delta\text{CO}_2$  von 14,5 mmHg ableiten. Die folgenden Analysen beruhen auf diesem Cut-off-Wert.

### 3.5.1.3 Inzidenz einer Massivtransfusion in Abhängigkeit von $\Delta\text{CO}_2$

Im ausgewerteten Patientenkollektiv war in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme eine Massivtransfusion in 25% der Fälle indiziert.

Tabelle 5: Vierfelder-Tafel des Zusammenhangs einer Massivtransfusion in den ersten 24h nach Krankenhausaufnahme vs.  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg bei Schockraumaufnahme. Der Zusammenhang verfehlt das Signifikanzniveau knapp. ( $p = 0,070$ , Chi-Quadrat-Test)

	MT -	MT +	Gesamt
$\Delta\text{CO}_2 < 14,5$ mmHg	30	6	36
$\Delta\text{CO}_2 > 14,5$ mmHg	13	8	21
Gesamt	43	14	57

Wird als *kombinierter Endpunkt* das Auftreten einer Massivtransfusion und/oder der Tod in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme verwendet (siehe auch 3.5.2), ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 6: Vierfelder-Tafel des Zusammenhangs des kombinierten Endpunktes Tod und/oder Massivtransfusion in den ersten 24h nach Krankenhausaufnahme vs.  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg bei Schockraumaufnahme. ( $p = 0,020$ , Chi-Quadrat-Test)

	MT/Tod -	MT/Tod +	Gesamt
$\Delta\text{CO}_2 < 14,5$ mmHg	28	8	36
$\Delta\text{CO}_2 > 14,5$ mmHg	10	11	21
Gesamt	38	19	57

### 3.5.1.4 Transfusionsbedarf in Abhängigkeit von $\Delta\text{CO}_2$

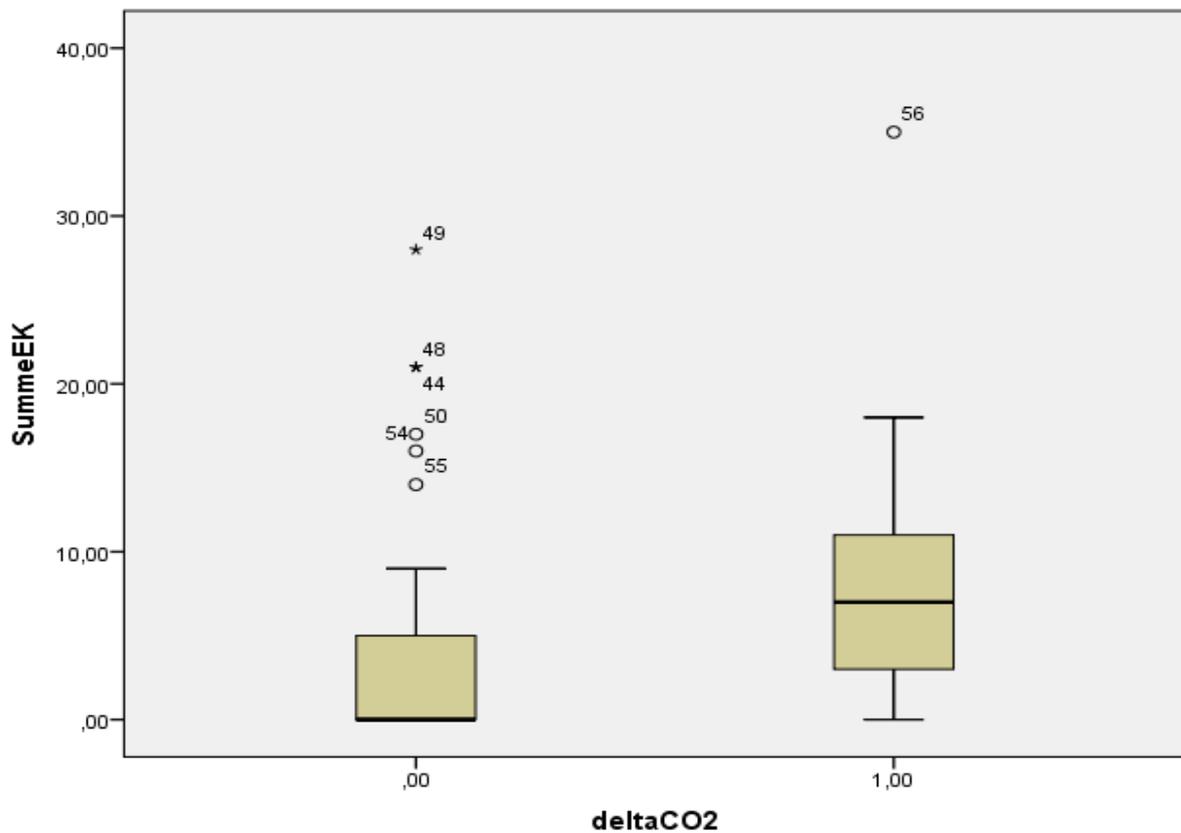


Abbildung 5: Summe der verabreichten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von  $\Delta\text{CO}_2$  ( $p \leq 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test).

## 3.5.2 $\Delta\text{CO}_2$ und Letalität

### 3.5.2.1 Überleben in Abhängigkeit von $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$ mmHg

Tabelle 7: Vierfelder-Tafel des Zusammenhangs des sekundären Endpunktes Tod in den ersten 24h nach Krankenhausaufnahme vs.  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg bei Schockraumaufnahme. ( $p < 0,05$ , Chi-Quadrat-Test)

	24h-Überleben	Tod binnen 24h	Gesamt
$\Delta\text{CO}_2 < 14,5$ mmHg	34	2	36
$\Delta\text{CO}_2 > 14,5$ mmHg	11	10	21
Gesamt	45	12	57

Tabelle 8: Vierfelder-Tafel des Zusammenhangs des sekundären Endpunktes Tod innerhalb von 30 Tagen nach Krankenhausaufnahme vs.  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg bei Schockraumaufnahme. ( $p < 0,05$ , Chi-Quadrat-Test)

	30-Tages-Überleben	Tod binnen 30 Tagen	Gesamt
$\Delta\text{CO}_2 < 14,5$ mmHg	34	2	36
$\Delta\text{CO}_2 > 14,5$ mmHg	12	9	21
Gesamt	45	12	57

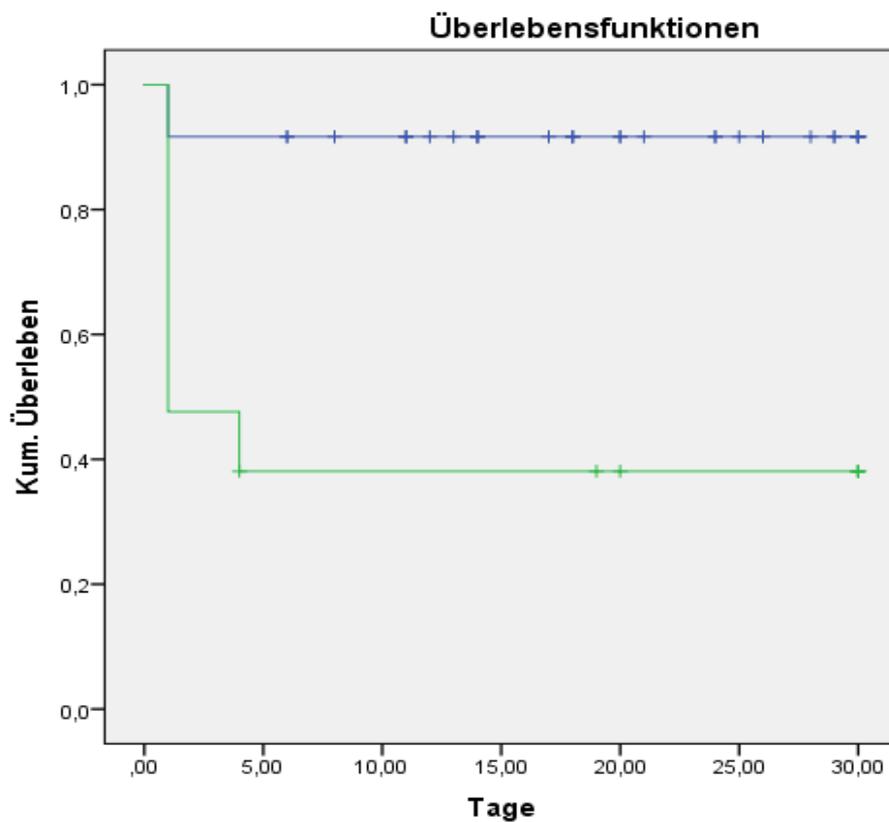


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von  $\Delta\text{CO}_2$  bei Anwendung eines Cut-off-Wertes  $> 14,5$  mmHg (grüne Kurve;  $p < 0,05$ , Log Rank Test)

### 3.5.2.2 Bedeutung von $\Delta\text{CO}_2$ als Prädiktor für den sekundären Endpunkt Letalität

Anstelle des Merkmals Massivtransfusion wird nun das Merkmal Letalität innerhalb von 24 Stunden und innerhalb von 30 Tagen in Abhängigkeit von  $\Delta\text{CO}_2$  ausgewertet. Hierfür können aus den jeweiligen ROC-Kurven neue Cut-off-Werte für  $\Delta\text{CO}_2$  abgeleitet werden.

Tabelle 9: Auftreten bzw. Vorhersage von 24h- und 30-Tages-Letalität durch  $\Delta\text{CO}_2$  mit für den jeweiligen Endpunkt optimierten Cut-off-Werten.

	<b>24-Stunden-Letalität</b>	<b>30-Tages-Letalität</b>
n	57	57
verstorben	13	16
Letalität	23%	28%
Cut-off $\Delta\text{CO}_2$	> 22,0 mmHg	> 19,5 mmHg
Sensitivität	0,769	0,750
Spezifität	0,977	0,902
PPV	0,908	0,749
NPV	0,935	0,902
AUC	0,895	0,884
95%-KI von AUC	0,781-1	0,783-0,986

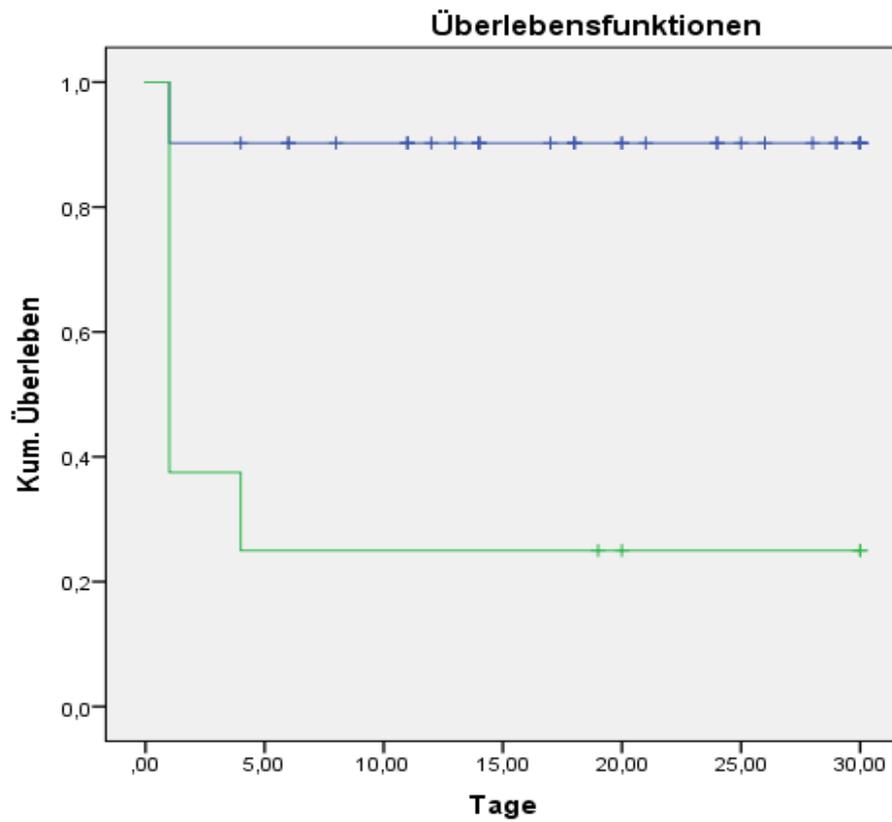


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von  $\Delta\text{CO}_2$  bei Anwendung eines für die Letalitätsprediktion optimierten Cut-off-Wertes  $> 19,5$  mmHg (grüne Kurve,  $p < 0,05$ , Log Rank Test)

### 3.6 Vergleich von $\Delta\text{CO}_2$ mit anderen potentiell prädiktiven Einzelparametern

Tabelle 10: Prädiktive Rolle hämodynamischer Parameter. ( $\text{MT}_{\text{EK}}$ : Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten; Cut-off  $\text{MT}_{\text{EK}}$ : auf den jeweiligen Parameter optimierter diskriminativer Wert, über oder unter dem eine  $\text{MT}_{\text{EK}}$  wahrscheinlich erscheint; PPV/NPV: positiver/negativer prädiktiver Wert; AUC: Area under the curve der Testcharakteristik)

	$\Delta\text{CO}_2$	MAP	SAP	Hf	SI
n	57	88	86	93	86
Anzahl ( $\text{MT}_{\text{EK}}$ )	14	21	21	24	21
Prävalenz (%)	25	24	24	26	24
Cut-off $\text{MT}_{\text{EK}}$	> 14,5 mmHg	< 60,8 mmHg	< 82,5 mmHg	> 112,5/min	> 1,04/mmHg*min
Sensitivität	0,571	0,476	0,381	0,333	0,667
Spezifität	0,698	0,881	0,923	0,884	0,846
PPV	0,381	0,556	0,615	0,500	0,583
NPV	0,833	0,843	0,822	0,792	0,887
AUC	0,625	0,628	0,624	0,624	0,632
95%-KI von AUC	0,458-0,791	0,468-0,787	0,466-0,782	0,484-0,763	0,454-0,810

Tabelle 11: Prädiktive Rolle POC-analytischer Parameter (MT<sub>EK</sub>: Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten; Cut-off MT<sub>EK</sub>: auf den jeweiligen Parameter optimierter diskriminativer Wert, über oder unter dem eine MT<sub>EK</sub> wahrscheinlich erscheint; PPV/NPV: positiver/negativer prädiktiver Wert; AUC: Area under the curve der Testcharakteristik). Die unterschiedliche Anzahl ausgewerteter Patienten ergibt sich aus einer unvollständigen Dokumentation der jeweiligen Parameter während der Schockraum-Behandlung.

	$\Delta\text{CO}_2$	Hb	pH	BE	Lact
n	57	93	85	83	84
Anzahl (MT <sub>EK</sub> )	14	22	21	20	21
Prävalenz (%)	25	24	25	24	25
Cut-off	> 14,5 mmHg	< 10,7 g/dl	< 7,245	< -6,3 mmol/l	> 3,2 mmol/l
Sensitivität	0,571	0,773	0,738	0,650	0,619
Spezifität	0,698	0,845	0,650	0,698	0,635
PPV	0,381	0,607	0,409	0,406	0,361
NPV	0,833	0,923	0,883	0,863	0,833
AUC	0,625	0,830	0,726	0,639	0,633
95%-KI von AUC	0,458-0,791	0,719-0,941	0,601-0,851	0,479-0,799	0,493-0,774

### 3.7 Vergleich von $\Delta\text{CO}_2$ mit etablierten Scores

Tabelle 12: Vergleich von  $\Delta\text{CO}_2$  mit etablierten prädiktiven Scores für die Vorhersage einer Massivtransfusion ( $\text{MT}_{\text{EK}}$ : Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten; Cut-off  $\text{MT}_{\text{EK}}$ : auf den jeweiligen Parameter optimierter diskriminativer Wert, über oder unter dem eine  $\text{MT}_{\text{EK}}$  wahrscheinlich erscheint; PPV/NPV: positiver/negativer prädiktiver Wert; AUC: Area under the curve der Testcharakteristik). Die unterschiedliche Anzahl ausgewerteter Patienten ergibt sich aus einer unvollständigen Dokumentation der für die jeweiligen Scores notwendigen Parameter während der Schockraum-Behandlung.

	$\Delta\text{CO}_2$	TASH	ABC	McLaughlin
n	57	75	86	77
Anzahl $\text{MT}_{\text{EK}}$	14	18	21	18
Prävalenz (%)	25	24	24	23
Cut-off	> 14,5 mmHg	> 13,5	> 0,5	> 1,5
Sensitivität	0,571	0,722	0,714	0,722
Spezifität	0,698	0,895	0,600	0,695
PPV	0,381	0,685	0,366	0,419
NPV	0,833	0,911	0,867	0,891
AUC	0,625	0,771	0,684	0,758
95%-KI von AUC	0,458-0,791	0,610-0,932	0,549-0,819	0,616-0,900

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik

#### 4.1.1 Bewertung des Patientenkollektivs

In die Auswertung wurden 96 Patienten eingeschlossen. Da nur ein Teil der Patienten bei Aufnahme oder während der initialen Versorgung beatmet wurden, liegen nur für diese Subgruppe valide Werte für  $P_{et}CO_2$  (und damit für  $\Delta CO_2$ ) vor. Außerdem gestaltete sich die vollständige Datenerhebung aufgrund lückenhafter Dokumentation, insbesondere während der Schockraumphase, als schwierig. Daraus ergab sich eine in den Analysen relativ geringe und zudem schwankende Fallzahl.

#### 4.1.2 Definition der ausgewerteten Kriterien

##### 4.1.2.1 Massivtransfusion

Die Massivtransfusion von Blutprodukten ist in der Literatur nicht einheitlich definiert. Die am stärksten etablierte Definition der Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten ist die Gabe von  $\geq 10$  EKs binnen 24 Stunden [9, 28-30].

Da die höchste Sterblichkeit polytraumatisierter Patienten jedoch innerhalb der ersten 2-6 Stunden besteht, wird diese Definition zunehmend in Frage gestellt. Einige Autoren empfehlen als Definition für Massivtransfusion z.B.  $\geq 10$  EKs pro 6 Stunden [31] oder eine Transfusionsrate von 3 EKs pro Stunde [32]. Weitere Definitionen sind z.B. eine in 24 Stunden transfundierte Blutmenge, die dem Blutvolumen des Patienten entspricht [30], die Gabe  $\geq 8$  EKs binnen 12 Stunden [30], die Verabreichung von  $\geq 5$  EKs in den ersten 4 Stunden [12, 33], die Gabe von  $\geq 50$  EKs innerhalb der ersten 24 Stunden [34], oder die kombinierte Gabe von insgesamt  $\geq 10$  EKs und Vollblut in den ersten 24 Stunden [35].

Da die Gabe von Vollblut in Mitteleuropa obsolet ist, verabreicht man Blutkomponenten oder Faktorenkonzentrate. Die kombinierte Gabe von Erythrozyten, Koagulationsfaktoren und Blutplättchen kommt der physiologischen Zusammensetzung von Vollblut am nächsten, erlaubt eine gezielte Therapie und verhindert Defizite eines oder mehrerer Bestandteile.

Führende Ärzte verschiedener Fachrichtungen definierten 2005, im Rahmen eines Symposiums am U.S. Army Institute of Surgical Research, Leitlinien für Massivtransfusionen bei schwer verletzten Patienten und legten für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma und Thrombozytenkonzentraten ein Transfusionsverhältnis von 1:1:1 fest. Dieses Verhältnis soll den Koagulationsfaktorverlust, der sich aus der frühen Transfusion von Kristalloiden und Erythrozytenkonzentraten ergibt, korrigieren [36].

Sowohl retrospektive militärische als auch zivile Studien haben gezeigt, dass ein höheres Verhältnis von Plasma und Thrombozytenkonzentraten zu Erythrozytenkonzentraten mit einer geringeren Sterblichkeitsrate bei Trauma-Patienten einhergeht [28, 37-41]. Andere Studien konnten dies nicht belegen [42].

In der verfügbaren Literatur wird das Transfusionsverhältnis von Erythrozytenkonzentraten zu gefrorenem Frischplasma somit weiterhin kontrovers diskutiert. Die meisten Studien zu diesem Thema haben kleine Fallzahlen und sind retrospektiv. Holcomb et al. kamen erstmals in einer großen, prospektiven, randomisierten Studie auch zum Schluss, dass Transfusionen im Verhältnis von 1:1:1 vorteilhaft sind [28].

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde sowohl für Erythrozytenkonzentrate, als auch für gefrorenes Frischplasma die Massivtransfusion hier durch Gabe von  $\geq 10$  Konzentraten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme definiert, was einem Transfusionsverhältnis von EK zu GFP von 1:1 entspricht.

Die Transfusion von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten in einem Verhältnis von  $> 1:8$  ist mit einem verbesserten Outcome verbunden [43].

Ein Nachteil der zahlreichen, existierenden Studien zu diesem Thema ist die breite Streuung der Transfusionsverhältnisse, die von einer sehr geringen TK-Transfusion bis zu einem Verhältnis von 2:1 reichen. Die optimalen Verhältnisse bleiben zu definieren [44].

Bei akutem Verlust werden Thrombozyten vermehrt aus Knochenmark und Milz freigesetzt, so dass die Thrombozytenzahl erst spät auf kritische Werte abfällt. Laut Bundesärztekammer enthält ein Thrombozytenkonzentrat in Deutschland rund  $2 \times 10^{11}$  Thrombozyten. Thrombozytenkonzentrate gibt es in zwei Präparationen: gepoolt aus 4-6 Einzelspendern oder als Apherese-Konzentrat. Damit entspricht ein deutsches Thrombozytenkonzentrat

etwa 4-6 amerikanischen Einzelspender-TKs. Daraus folgt, dass bei Massivtransfusionen nach jedem 4.-6. Paar aus EK und GFP ein TK substituiert werden sollte. Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, sollte bei Massivtransfusionen ein Verhältnis von 4:4:1 zwischen Erythrozyten-, Frischplasma- und Thrombozytenkonserven angestrebt werden [4]. Die Massivtransfusion von Thrombozytenkonzentraten wurde hier als Gabe von zwei oder mehr Konzentraten in den ersten 24 Stunden definiert. Dies entspricht dann einem Verhältnis von 5:5:1 für EK:GFP:TK.

#### 4.1.2.2 Polytrauma

Nach Tscherne ist das Polytrauma definiert als gleichzeitig entstandene Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, die einzeln für sich oder in ihrer Kombination lebensgefährlich sind [45]. Trentz hat die Definition erweitert und das Polytrauma definiert als ein „Syndrom von mehrfachen Verletzungen von definiertem Schweregrad (ISS  $\geq 17$ ) mit konsekutiven Systemreaktionen, die zu Dysfunktion oder Versagen primär nicht verletzter Organe oder Defensivsysteme führen können“ [46].

International wird von einem Polytrauma gesprochen, ab einem Verletzungsschweregrad nach ISS  $\geq 16$  Punkten. Der ISS wurde von Baker et al. als Bewertungssystem zur Abschätzung der Gesamtschwere der einzelnen Verletzungen und für den Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen Verletzungsmustern eingeführt [47].

Dresing et al. definieren in ihrer Leitlinie für die Unfallchirurgische Diagnostik und Therapie das Polytrauma entsprechend den oben aufgeführten Definitionen als eine „Verletzung mehrerer Körperregionen oder von Organsystemen, wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen vital bedrohlich ist, zusammen „mit einer Verletzungsschwere nach ISS  $\geq 16$  Punkte“. Außerdem ist das Polytrauma zu unterscheiden von der Mehrfachverletzung ohne vitale Bedrohung und dem sogenannten Barytrauma [48]. Der Begriff Barytrauma kennzeichnet eine schwere, lebensbedrohliche Einzelverletzung, die Funktionsstörungen nicht traumatisierter Organe nach sich ziehen kann und bei welcher gravierende Defektheilungen mit schweren Funktionseinbußen zu erwarten sind [49].

Weiterhin wurde der Begriff „Polytrauma“ kürzlich neu definiert als relevante Verletzungen von mindestens zwei Körperregionen mit einem Abbreviated Injury Scale (AIS)  $\geq 3$  und

zusätzlich mindestens einem pathologischen Wert bei einem von fünf festgelegten physiologischen Parametern [50].

Eine einheitliche Definition des Begriffes Polytrauma existiert somit nicht [51]. Die Vielfältigkeit der möglichen Verletzungsmuster und die individuellen Reaktionen auf das Trauma erschweren eine einheitliche Definition dieses multifaktoriellen Krankheitsbildes.

#### 4.1.3 Epidemiologie

Zehn Prozent aller Todesfälle weltweit werden durch Traumata verursacht. Allein in Europa sterben jährlich fast eine Million Menschen an den Folgen eines Traumas [52]. Unfälle stellen eine der häufigsten Todesursachen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 15-24 Jahren dar. Fast jeder dritte Todesfall in dieser Gruppe ist durch einen Unfall bedingt [4]. Trauma ist in der westlichen Welt sogar die führende Todesursache in der Altersgruppe bis 45 Jahre [53]. Diese Patientengruppe ist in volkswirtschaftlicher Hinsicht sehr wichtig, weil sie mitten im Berufsleben steht. Der Verlust an Lebensarbeitsjahren durch schwere Mehrfachverletzungen übertrifft den durch andere Krankheiten bei weitem [53]. In Deutschland stehen Unfälle an fünfter Stelle der Todesursachenstatistik und an erster Stelle der Ursachen für verlorene Lebensjahre. Unfallbedingte Todesfälle haben eine höhere sozioökonomische Relevanz als bösartige Tumore oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [22].

Ca. 8 Millionen Unfälle ereignen sich jährlich in Deutschland. Davon handelt es sich bei 60,5% um Heim-, Sport- und Freizeitunfälle und bei 27% um Arbeitsunfälle. 8,5% der Unfälle passieren im Verkehr und 4% sind Gewalt- und Suizidfälle [54]. Im Jahr 2014 erlitten laut der Statistik der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 9,77 Millionen Menschen eine Unfallverletzung und 22.717 Menschen hatten einen tödlichen Unfall [55]. Debus et al. errechneten im Jahre 2015, dass in Deutschland pro Jahr mit 18.200-18.400 schwerstverletzten Patienten nach der Definition  $ISS > 16$  gerechnet werden muss [56]. Nach anderen Hochrechnungen ereignen sich jährlich bis zu 38.000 Unfälle mit Schwerstverletzungen, auch hier definiert durch  $ISS > 16$  [22, 54].

Es muss von einer mindestens gleich hohen Anzahl von leicht Verletzten mit einem  $ISS < 16$  ausgegangen werden, die jedoch aufgrund des unbekanntem Verletzungsmechanismus oder temporär schlechter Vitalparameter initial wie tatsächlich polytraumatisierte Patienten über

den Schockraum aufgenommen und behandelt werden [22].

Bei den zum Polytrauma führenden Unfallarten stellen Verkehrsunfälle die häufigste Ursache dar, gefolgt von Stürzen aus großer Höhe (>3m). An erster Stelle relevanter Verletzungen steht das Thoraxtrauma, gefolgt von Extremitätenverletzungen und dem Schädelhirntrauma. Es handelt sich in über 90% der Fälle um stumpfe Verletzungen. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Der aktuelle Altersdurchschnitt beträgt 51 Jahre und ist gegenüber den vorhergehenden Jahren gestiegen. Die mittlere Verletzungsschwere liegt bei einem ISS von 18,4 Punkten [53, 57].

Durch verbesserte Standards und Einführung von Algorithmen im Polytrauma-Management, konnte die Sterblichkeit polytraumatisierter Patienten in den letzten 20 Jahren spürbar gesenkt werden [53, 57]. Laut Ruchholtz et al. ging die Sterblichkeit von 22,8% im Jahre 1999 auf 18,7% im Jahre 2005 zurück [58].

Hämorrhagien sind, nach ZNS-Verletzungen, mit 20-40% die zweithäufigste Todesursache bei Traumata [59-62]. Unkontrollierbare Blutungen nach traumatischen Verletzungen sind sogar die häufigste Ursache für potenziell vermeidbare Todesfälle [61]. Weiterhin sind Hämorrhagien die häufigste Todesursache bei tot aufgefundenen Patienten [61, 62] und die führende Ursache der akuten Todesfälle, innerhalb der ersten Stunden nach Aufnahme [60, 63, 64]. Hämorrhagien, insbesondere der hämorrhagische Schock, sind verantwortlich für über 80% der Todesfälle im Operationssaal und fast 50% der Todesfälle in den ersten 24 Stunden nach Verletzung [3, 62]. Auch neuere Studien bestätigen diese Zahlen und zeigen, dass trotz der Fortschritte in der intensivmedizinischen und chirurgischen Primärversorgung von Trauma-Patienten, der Prozentsatz der blutungsbedingten Todesfälle in den letzten Jahrzehnten nicht abgenommen hat [60, 65].

Trauma-Patienten machen einen signifikanten Anteil aller transfundierten Patienten aus. Die genaue Inzidenz und die Kosten von Transfusionen bei Trauma-Patienten sind jedoch unbekannt [34, 66]. In den USA werden etwa 10-15% aller Erythrozytenkonzentrate zur Behandlung von Trauma-Patienten eingesetzt [67]. Laut Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie erhalten 8% der Patienten bereits während der Primärversorgung im Schockraum eine Bluttransfusion [68].

Etwa 10% aller Trauma-Patienten erhalten ein oder mehrere Erythrozytenkonzentrate. Von diesen Patienten benötigen bis zu 30% eine Massivtransfusion, d.h. die Gabe von  $\geq 10$  Erythrozytenkonzentraten [67]. In einer anderen Studie erhielten 13% der transfundierten Patienten eine Massivtransfusion [66]. Insgesamt sind Schwerverletzte, die Massivtransfusionen erhalten, selten und stellen nur 1-3% der Patientenpopulation dar, was es schwierig macht, neue Konzepte zu entwickeln und zu testen [67, 69].

#### 4.1.4 Physiologischer Hintergrund

##### 4.1.4.1 Produktion, Transport und Elimination von $\text{CO}_2$

Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) wird als zelluläres Stoffwechselprodukt vor allem in den Mitochondrien produziert. Der Transport nach extrazellulär erfolgt durch Diffusion anhand eines geringen Gradienten von ca. 6 mmHg. Dieser Gradient entspricht der Differenz aus dem intrazellulären Wert von ca. 46 mmHg und dem arteriellen Wert von ca. 40 mmHg. Im Blut wird  $\text{CO}_2$  dann zum Großteil (ca. 90%) gelöst transportiert. Mit weniger als 10 % wird  $\text{CO}_2$  als physikalisch gelöster Stoff direkt im Blutplasma transportiert.

In den Erythrozyten werden ca. 20% des gelösten  $\text{CO}_2$  an Hämoglobin gebunden, als Karbaminohämoglobin transportiert. Der Hauptanteil (ca. 70%) des gelösten  $\text{CO}_2$  wird in den Erythrozyten in Form von Bikarbonat gespeichert und transportiert, entsprechend der Formel:

Formel 2



Das Enzym Carboanhydrase katalysiert die Reaktion von  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  zu Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ).  $\text{H}_2\text{CO}_3$  dissoziiert dann zu  $\text{H}^+$  und  $\text{HCO}_3^-$ . Die entstehenden  $\text{H}^+$ -Ionen werden durch Hämoglobin abgepuffert und das Bikarbonat verlässt im Austausch mit  $\text{Cl}^-$  die Erythrozyten. Dieser Vorgang wird als Hamburger-Shift bezeichnet.

In den Lungenkapillaren verläuft die Reaktion in die Gegenrichtung.  $\text{HCO}_3^-$  diffundiert im Austausch mit  $\text{Cl}^-$  zurück in die Erythrozyten und reagiert mit  $\text{H}^+$  zu  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Es folgt die Dissoziation zu  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$ . Letzteres diffundiert durch das Plasma in die Alveolen bis zum Ausgleich der Partialdruckdifferenz und wird abgeatmet [20, 70].

#### 4.1.4.2 Beziehung zwischen $P_a\text{CO}_2$ und $P_{\text{et}}\text{CO}_2$

Sowohl die  $\text{CO}_2$ -Konzentration im Blut, als auch im Expirationsgas ist von der  $\text{CO}_2$ -Produktion und der  $\text{CO}_2$ -Elimination abhängig. Die mittels Kapnometrie nachweisbare  $\text{CO}_2$ -Elimination gilt als beweisend für eine pulmonale Ventilation. Sie ist abhängig von der Herz-Kreislauffunktion (Perfusion) und der Lungenfunktion (Ventilation). Bei beatmeten Patienten haben daher die Respiratoreinstellungen bezüglich Atemzugvolumen, Atemwegsdruck und Atemfrequenz, und daher mittelbar das Atemminutenvolumen, großen Einfluss auf die Funktion bzw. die Werte der  $\text{CO}_2$ -Elimination [21].

	$P_a\text{CO}_2$	$P_{\text{et}}\text{CO}_2$
HZV ↓	↑	↓
AMV ↓	↑	↑

Beim lungengesunden, kreislaufstabilen Menschen korrelieren die beiden  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke eng; der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ist nur ca. 0-2 mmHg höher als der endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck beim aufrecht stehenden, spontanatmenden Menschen. Während der Anästhesie beträgt  $\Delta\text{CO}_2$  ca. 4-5 mmHg beim liegenden Patienten, wobei es individuelle Unterschiede gibt [71, 72].

##### 4.1.4.2.1 $\Delta\text{CO}_2$ und Totraumventilation

Der Anteil der Totraumventilation kann mit der Bohr-Formel bestimmt werden:

Formel 3

$$V_D = V_T \times (P_A\text{CO}_2 - P_{\text{exp}}\text{CO}_2) / P_A\text{CO}_2$$

bzw. aufgelöst nach dem Anteil  $V_D/V_T$

Formel 4: Bohr-Formel

$$V_D/V_T = (P_A\text{CO}_2 - P_{\text{exp}}\text{CO}_2) / P_A\text{CO}_2$$

mit:  $P_A\text{CO}_2$   $\text{CO}_2$ -Partialdruck in den Alveolen

$P_{\text{exp}}\text{CO}_2$   $\text{CO}_2$ -Partialdruck im gemischten Expirationsgas

$V_T$	Tidalvolumen
$V_D$	Totraumvolumen

Der mit dieser Formel bestimmte, *gesamte* Totraum setzt sich aus dem anatomischen Totraum (luftleitende Atemwege einschließlich des Bronchialsystems bis zur Grenze der Bronchioli respiratores) und dem alveolären (funktionellen) Totraum zusammen. Um diesen gesamten Totraum zu bestimmen, muss der expiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im gemischten Expirationsgas, das über den gesamten Expirationszyklus gesammelt wird, bestimmt werden. Traditionell wird hierzu ein Gammow-Sack verwendet, in dem über mehrere Atemzyklen die Expirationsluft gesammelt wird.

Der – wie in der klinischen Anwendung üblich – endtidal gemessene  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $P_{\text{etCO}_2}$ ) repräsentiert den Wert im gemischten Alveolargas, da das Gas aus den luftleitenden Atemwegen bereits zu Beginn der Expiration aus dem Atemsystem ausströmt. Wird daher in Formel 4 anstelle von  $P_{\text{expCO}_2}$  der endtidal gemessene, alveolargas-repräsentative Wert  $P_{\text{etCO}_2}$  eingesetzt, verschwindet der Anteil des anatomischen Totraums aus der Berechnung und es verbleibt der funktionelle Anteil.

Der alveoläre Totraum besteht aus den Alveolen, die zwar ventiliert, aber nicht perfundiert werden. Hier findet also kein Gasaustausch statt und das  $\text{CO}_2$  kann nicht eliminiert werden. In unserer Arbeit wird  $P_{\text{etCO}_2}$  verwendet, der den  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im gemischten Alveolargas repräsentiert und damit tatsächlich die Bestimmung des funktionellen, alveolären Totraums ermöglicht.

#### 4.1.4.2.2 Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung

Veränderungen des Ventilations-Perfusions-Verhältnis ( $V/Q$ ) nach oben und unten führen zu einer Zunahme von  $\Delta\text{CO}_2$ . Diese Differenz erklärt sich durch zwei Prinzipien:

Eine Erhöhung der extraalveolären Shuntdurchblutung führt zu einer Abnahme von  $V/Q$  und zu einer Zunahme von  $\Delta\text{CO}_2$ : Diese Shuntdurchblutung macht bei fehlenden erheblichen Lungenschäden 2-5% des Herzzeitvolumens aus und nimmt nicht am Gasaustausch teil, sondern fließt direkt vom venösen in das arterielle System. Ihr  $\text{CO}_2$ -Gehalt wird also nicht in das Expirationsgas abgegeben, sondern findet sich im arteriellen Blut wieder.

Ein erhöhter alveolärer Totraum führt zu einer Zunahme von  $V/Q$  und gleichzeitig ebenfalls zu einer Zunahme von  $\Delta\text{CO}_2$ : Hier entsteht die erhöhte Differenz dadurch, dass sich am Ende der Expiration das mit  $\text{CO}_2$  angereicherte Alveolargas aus den beatmeten und perfundierten Lungenkompartimenten mit dem  $\text{CO}_2$ -freien Alveolargas aus den beatmeten, aber nicht perfundierten Lungenbezirken, also dem funktionellen Totraum, mischt.

#### 4.1.4.2.3 Differenzialdiagnosen der arterio-endexpiratorischen Differenz des $\text{CO}_2$ -Partialdrucks

Eine Zunahme von  $\Delta\text{CO}_2$  kann drei unterschiedliche Ursachen haben:

- Eine Messstörung des Kapnometers oder des Blutgasanalysators führt dazu, dass der  $P_{\text{etCO}_2}$  bzw.  $P_{\text{aCO}_2}$  falsch angegeben wird.
- Auch eine Verlegung oder Dislokation des Tubus, eine Diskonnektion oder eine Leckage des Beatmungssystems sowie eine Fehlfunktion des Respirators können einen falsch niedrigen  $P_{\text{etCO}_2}$  hervorrufen. Leckagen treten vermehrt bei Maskenbeatmung, supraglottischen Atemhilfen (z.B. Larynxmasken) oder auch bei Tuben ohne Cuff in der Kinderanästhesie auf. Eine tatsächliche Differenz zwischen dem arteriellen und dem endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck kann im Zusammenspiel von Ventilation ( $V$ ) und Perfusion ( $Q$ ) aus einer Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörung resultieren [20, 21].
- Ein Abfall der endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Konzentration, d.h. eine Zunahme der Totraumventilation, kann potentiell lebensbedrohliche Situationen signalisieren, wie z.B. ein schweres Lungenversagen, eine pulmonale oder systemische Hypoperfusion. Letztere kann bedingt sein durch eine Hypovolämie, ein Herzversagen, Herzvitien mit Rechts-Links-Shunt oder auch eine Lungenembolie durch einen Thrombus oder eine akute Luftembolie. Auch eine dynamische Überblähung der Lungen, z.B. bei COPD, oder eine maschinelle Beatmung mit endinspiratorischer Überdehnung von Alveolen und konsekutiver Kompression von Lungenkapillaren können ursächlich sein.

Aus einem niedrigen Herzzeitvolumen resultiert ein Abfall des pulmonalarteriellen Drucks. Gerade unter Beatmungsbedingungen mit positivem Atemwegsdruck nehmen hier die Lungenareale mit schlechter Perfusion zu, in denen namentlich der Atemwegsdruck den

kapillären Perfusionsdruck übersteigt (Zone I nach West). Dies führt zu einem erhöhten Totraumvolumen und erklärt die beobachtete Abnahme des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks bei hypotensiven Patienten [20, 21].

Bei Patienten in Vollnarkose konnte ein linearer Zusammenhang zwischen dem pulmonalen Blutfluss und  $\Delta\text{CO}_2$  nachgewiesen werden [72]. Im Tiermodell zeigt sich die gleiche Beziehung zwischen Herzindex, Quotient aus Herzminutenvolumen und Körperoberfläche, und endexpiratorischem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck [73]. Daher kann  $\Delta\text{CO}_2$  helfen den pulmonalen Blutfluss zu beurteilen.

Polytrauma-Patienten zeigen bei Aufnahme oft einen stark reduzierten  $P_{\text{etCO}_2}$ -Wert. Dies kann entweder durch eine deutliche Hyperventilation während des Transportes oder, wie gerade beschrieben, durch eine schwere Kreislaufdepression, in diesem Kontext häufig als Folge einer Hypovolämie, bedingt sein.  $P_{\text{etCO}_2}$  alleine, sowie auch  $\Delta\text{CO}_2$ , können bei diesen Patienten zur Prognose herangezogen werden [16, 17, 74]. Die Aussagekraft steigt aber konzeptionell bei gleichzeitiger Messung des  $P_{\text{aCO}_2}$ , da hierdurch die Hyperventilation als häufige Ursache beurteilt werden kann.

Sowohl der endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck als auch der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck können durch eine Zunahme des Atemminutenvolumens wesentlich reduziert werden. Die Differenz zwischen diesen Werten wird von dieser Hyperventilation aber nur in geringerem Maße beeinflusst. Während einer Operation wird das mittlere  $\Delta\text{CO}_2$  bei intubierten, anästhesierten Patienten nicht durch das Tidalvolumen beeinflusst [71].

Auch eine Abnahme des V/Q-Verhältnisses im Sinne einer erhöhten Shuntdurchblutung, z.B. im Rahmen einer einseitigen Intubation oder einer Atelektase führt zu einem Anstieg von  $\Delta\text{CO}_2$ , jedoch nicht so stark wie bei vergrößertem Totraum [20].

Eine weitere, mögliche Erklärung für das erhöhte  $\Delta\text{CO}_2$  sind pulmonale Mikroembolien, die ihrerseits V/Q vergrößern. Mikrothromben aus Bluttransfusionen können Lungenkapillaren verstopfen und so das Totraumvolumen erhöhen [17, 75]. Zusätzlich kann die massive Aktivierung einer entzündlichen Reaktion zu einer Margination von Leukozyten in den pulmonalen Kapillaren führen, was auch zu einer Zunahme des Totraumvolumens beitragen kann [75].

Direkte Lungen-Traumata könnten auch eine Erhöhung des alveolären Totraumes bedingen, allerdings bestand keine erhöhte Inzidenz von direkten, thorakalen Verletzungen oder Thorakotomien bei Patienten mit einem erhöhten  $\Delta\text{CO}_2$ -Wert [17].

Wenn trotz unauffälliger klinischer Kriterien, wie Blutdruck oder Ausscheidung,  $\Delta\text{CO}_2 \geq 8$  mmHg beträgt, muss von einer gestörten Perfusion oder Ventilation ausgegangen werden. Die weiterführende Diagnostik beinhaltet einen pulmonalen Arterienkatheter, eine transösophageale Echokardiographie und die erneuten Suche nach okkultem Blutverlust [16, 17, 75].

Der Vollständigkeit halber sei auch die Möglichkeit eines Anstieges der endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Konzentration erwähnt (bzw. einer Reduktion von  $\Delta\text{CO}_2$ ): Bei ansonsten unveränderter Beatmungs- und Kreislaufsituation, ist dies vor allem ein Hinweis auf eine gesteigerten  $\text{CO}_2$ -Produktion bzw. einer  $\text{CO}_2$ -Resorption, z.B. bei laparoskopischen Eingriffen. Differentialdiagnostisch muss auch an eine maligne Hyperthermie gedacht werden. Weiterhin muss hier der respiratorische Quotient (RQ), welcher das Verhältnis von ausgeatmeter Kohlenstoffdioxidmenge zu aufgenommenener Sauerstoffmenge darstellt, genannt werden. Je höher der Kohlenhydratanteil in den Nahrungsbestandteilen, d.h. je fettarmer die Ernährung, umso mehr nähert sich der RQ dem Wert 1 und der Anteil von  $\text{CO}_2$  in der Ausatemluft steigt an.

#### 4.1.5 Prädiktive Scores und Algorithmen in der Literatur

Es gibt zahlreiche Scores und Modelle, um den Transfusionsbedarf bei Trauma-Patienten vorherzusagen. Die in diesen Scores jeweils berücksichtigten Parameter sind in der folgenden Tabelle im Überblick dargestellt.

Tabelle 13: Darstellung der in verschiedenen Scores zur Prädiktion des Transfusionsbedarfs nach schwerem Trauma verwendeten Parameter

	Hämodynamik		Labor-/POC-Werte				Bildgebung, Klinik, Patient				Weitere Parameter	Literatur
	Hf	SAP	Hb/Hkt	BE	pH	INR	FAST	GCS	Penetrierendes Trauma	Alter / Geschlecht		
ABC-Score												[29, 76]
TASH-Score											Frakturen langer Knochen und/oder Beckenknochen	[77, 78]
McLaughlin-Score												[79]
PWH-Score											dislozierte Beckenfrakturen	[12, 30]
ETS-Score											Art der Verletzung, Traumamechanismus, primäre Aufnahme, Stabilität des Beckens	[80, 81]
Traumatic Bleeding Severity Score											Schwere der Beckenfraktur, Laktat	[82, 83]
Larson-Score												[84]
Code Red Studie											Verdacht/Beweis für aktive Hämorrhagie, RR-Abfall nach i.v.-Volumengabe	[85]
MTS-Score												[86]
Wade Modell												[87]
Baker Modell											Hochrisikoverletzungen	[86, 88, 89]
Moore Modell											ISS	[87]
Schreiber et al.												[35]
Vandromme et al.											Laktat	[87]
Callcut et al.											Temperatur	[86]
Ming Hsu et al.												[90]
Stanworth et al.											Aufnahmezeitpunkt, Verletzungsmechanismus, Prothrombin	[91]
Yumoto et al.											Schockindex	[92]

Die in Deutschland am weitesten verbreiteten Scores sind der TASH-, der ABC- und der McLaughlin-Score. Diese drei Scores werden unten unter 4.2.5 auf die hier erhobenen Ergebnisse angewandt und diskutiert.

#### 4.1.5.1 Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) - Score

Der TASH-Score, entwickelt anhand des Trauma-Registers der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, bedient sich sieben verschiedener Parameter (systolischer Blutdruck, Hämoglobin, intraabdominale Flüssigkeit, Frakturen langer Knochen und/oder Beckenknochen, Puls, Basenexzess, Geschlecht), um die Blutungswahrscheinlichkeit und den Transfusionsbedarf bei Polytrauma-Patienten schnell und einfach abzuschätzen. Der Score reicht von 0 bis maximal 28 Punkte, wobei höhere Punktzahlen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Massivtransfusion einhergehen. Zusätzlich bedeutet ein Score  $\geq 27$  eine Massivtransfusionswahrscheinlichkeit von 100% [77]. Nach einer Überarbeitung von Maegele et al. entspricht ein TASH-Score von 18 Punkten einem 50%igen Risiko für Massivtransfusion [93]. Der TASH-Score beruht allerdings auf komplexen Rechnungen, was die Anwendung im klinischen Alltag erschwert [76, 77]. Auch die Tatsache, dass die Auswertung verschiedener Laborparameter abgewartet werden muss, ist für eine rasche Beurteilung nachteilig [9]. Weiterhin ist der sonographische Nachweis freier Flüssigkeit stark untersucherabhängig.

#### 4.1.5.2 Assessment of Blood Consumption (ABC) - Score

Der ABC-Score wurde in einer retrospektiven, monozentrischen Studie mit 596 Traumapatienten beschrieben. Er basiert auf vier dichotomen Parametern: penetrierendes Trauma, positives FAST, systolischer arterieller Blutdruck  $\leq 90$  mmHg bei Aufnahme und Herzfrequenz  $\geq 120$ /min bei Aufnahme. Diese Parameter sind unabhängig von laborchemischen Untersuchungen und können so in der Akutsituation schnell erfasst werden. Der große Vorteil des ABC-Scores ist somit die unkomplizierte und schnelle Anwendung. Die Punktzahl reicht von 0 bis 4, je nach Anzahl der vorliegenden Parameter. Ein ABC-Score  $\geq 2$  war zu 75% sensitiv und zu 86% spezifisch für die Vorhersage von Massivtransfusion. Wie beim TASH-Score ist auch hier die Untersucherabhängigkeit der FAST-Sonographie ein Nachteil [76]. Eine Reevaluation des ABC-Scores wurde im Rahmen einer retrospektiven, multizentrischen Studie durchgeführt. Die ABC-Score erwies sich

erneut als verlässlich für die Vorhersage von Massivtransfusionen, hier definiert als  $\geq 10$  EKs binnen 6 Stunden, mit einer Sensitivität von 75-90% und einer Spezifität von 67-88% [29].

#### 4.1.5.3 McLaughlin-Score

Der McLaughlin-Score wurde im Rahmen einer retrospektiven, unizentrischen Kohortenstudie, bestehend aus kriegsverletzten Trauma-Patienten, erstellt. Er besteht aus vier dichotomen Parametern: Herzfrequenz  $> 105/\text{min}$ , systolischer Blutdruck  $< 110 \text{ mmHg}$ ,  $\text{pH} < 7,25$  und Hämatokrit  $< 32,0\%$ . Der Score ist also von laborchemischen Untersuchungen abhängig, wodurch eine schnelle Bestimmung erschwert wird. Bei einem vorliegenden Parameter lag die Inzidenz von Massivtransfusion bei 20%, wenn alle vier Variablen vorhanden waren, betrug die Wahrscheinlichkeit einer Massivtransfusion 80% [79]. Im Vergleich zum ABC- und TASH-Score hat der McLaughlin-Score allerdings die geringste Vorhersagekraft [76].

#### 4.1.5.4 Prince of Wales Hospital (PWH) - Score

Rainer et al. haben retrospektiv den PWH-Score entwickelt, als einen 10-Punkte-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Massivtransfusion. In der Studie wurden sieben Variablen definiert, die leicht bei Aufnahme im Schockraum erfasst werden können, und ihnen wurden gewichtete Scores zugewiesen. Die Variablen sind systolischer Blutdruck  $\leq 90 \text{ mmHg}$ , GCS  $\leq 8$ , Hf  $\geq 120/\text{min}$ , verlagerte Beckenfrakturen, Nachweis freier Flüssigkeit in der Bildgebung (FAST oder CT), Basisdefizit  $> 5 \text{ mmol/l}$  und Hb von 7,1-10 g/dl. Bei einem PWH-Score  $\geq 6$  Punkten war die korrekte Gesamtklassifizierung für die Vorhersage des Massivtransfusions-Bedarfs 96,9%, bei einer Sensitivität von 31,5% und einer Spezifität von 99,7% und einer Massivtransfusions-Inzidenz von 82,9%. Die AUC betrug 0,889 [30]. In einer weiteren Studie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis, wobei der PWH-Score hier signifikant besser war in der Vorhersage von Massivtransfusionen als der ABC-Score, aber deutlich schlechter als der TASH-Score. Mitra et al. definierten jedoch die Massivtransfusion, anders als Rainer et al., als  $\geq 5$  EKs binnen 4 Stunden [12].

#### 4.1.5.5 Emergency Room Transfusion (ETS) - Score

Ruchholtz et al. haben den ETS-Score anhand von neun klinischen Parametern, welche schnell erfasst und beurteilt werden können, entwickelt: Geschlecht, Alter, Art der

Verletzung, Traumamechanismus, primäre Aufnahme, systolischer Blutdruck, initialer GCS, sonographischer Nachweis freier intrabdominaler Flüssigkeit und Stabilität des Beckens. Die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Bluttransfusion steigt exponentiell mit der Summe der Punkte im ETS-Score. Der Score verwendet Parameter, die in der Akutsituation zwar leicht verfügbar, aber teilweise auch stark untersucherabhängig sind, und er beinhaltet eine komplexe Gewichtung dieser Variablen [80, 81].

#### 4.1.5.6 Traumatic Bleeding Severity Score

In den Traumatic Bleeding Severity Score (TBSS) fließen fünf Prädiktoren für Massivtransfusion ein, darunter das Alter, der systolische Blutdruck, FAST, die Schwere der Beckenfraktur und das Laktatniveau. Die maximale Punktzahl beträgt 57. Ein TBSS > 15 Punkten hat eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 96% für die Vorhersage einer notwendigen Massivtransfusion bei Patienten nach stumpfem Trauma [83]. Die frühzeitige Ermittlung des TBSS wird dadurch erschwert, dass der systolische Blutdruck erst nach schneller Infusion von 1000 ml Kristalloid bestimmt werden kann. Wenn der systolische Blutdruck sofort bei Aufnahme erfasst wird, kann der modifizierte TBSS früher bestimmt und somit eine mögliche Bluttransfusion schneller eingeleitet werden [82].

#### 4.1.5.7 Revised Trauma Score und neue Field Triage

Der Revised Trauma Score und die neue Field Triage wurden auch verwendet, um Massivtransfusionen vorherzusagen. Die prädiktive Genauigkeit dieser beiden Scores war jedoch mit ROC-Werten von 0,638 bzw. 0,618 bei Anwendung im militärischen Setting relativ niedrig [94].

#### 4.1.5.8 Larson-Score

Der Larson-Score ist ein prädiktives Modell bestehend aus vier Variablen: systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Herzfrequenz, Hb-Konzentration und BE. Die Punktzahl reicht von 0 bis 4. Die Patienten mit je zwei von den vier möglichen Variablen hatten eine 54%ige Inzidenz von Massivtransfusion [84].

#### 4.1.5.9 Code Red Studie

Die Code Red Studie versuchte, anhand von drei einfachen Kriterien - Verdacht oder Beweis

für aktive Hämorrhagie, systolische Blutdruck  $< 90$  mmHg und Abfall des Blutdrucks trotz intravenöser Volumengabe - eine Massivtransfusion bei Krankenhausaufnahme vorherzusagen. 91% der Patienten, die in der präklinischen Phase als Code Red deklariert wurden, haben bei Aufnahme Bluttransfusionen erhalten [85].

#### 4.1.5.10 Massivtransfusions-Score

Unter Verwendung der gesamten Kohorte der „prospective observational multicenter major trauma transfusion“ (PROMMTT) - Studie wurde anhand einzelner Transfusions-Trigger der Massivtransfusions-Score (MTS) aufgestellt. Die sieben eingehenden Variablen sind wie folgt: INR  $> 1,5$ ; systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg; Hb  $< 11$  g/dl; Basendefizit von 6 mmol/l; positives FAST; Hf  $\geq 120$ /min und penetrierendes Trauma. Der MTS reicht also von 0 bis 7 Punkte. Bei Patienten mit MTS  $< 2$  war die Wahrscheinlichkeit einer Massivtransfusion sehr gering. Bei steigender Anzahl positiver Trigger war der MTS bei der Vorhersage von Massivtransfusionen innerhalb von 6 oder 24 Stunden sensitiv [88].

#### 4.1.5.11 Wade Modell

Das Wade Modell beschreibt eine komplexe Gleichung, in welche frühzeitig erhobene Parameter, wie systolischer Blutdruck, Hf, pH und Hämatokrit einfließen. Die Sensitivität dieses Modells liegt bei 87% und die Spezifität bei 53% [87].

#### 4.1.5.12 Baker Modell

Das Baker Modell kombiniert die Verletzungsschwere mit folgenden schnell erfassbaren, physiologischen Parametern: systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg, Hf  $> 20$ /min, GCS  $< 9$  und Hochrisiko-Verletzungen. Wenn bei Aufnahme alle vier Risikofaktoren vorlagen, betrug die Transfusionswahrscheinlichkeit 100%. Bei drei von vier Risikofaktoren lag die Wahrscheinlichkeit bei 68%, bei zwei von vier Faktoren betrug die Transfusionswahrscheinlichkeit 42%, bei einem der vier Faktoren 12% und Patienten ohne einen der vier Risikofaktoren hatten eine 2%ige Transfusionswahrscheinlichkeit ohne notwendige Transfusion im Schockraum [89].

#### 4.1.5.13 Moore Modell

Im Modell nach Moore zur Vorhersage von Massivtransfusion fließen drei Parameter in eine

komplexe Gleichung ein: ISS, niedrigster pH-Wert und der niedrigste systolische Blutdruck innerhalb der ersten Stunde nach Aufnahme. Die AUC-beträgt 0,804 [87].

#### 4.1.5.14 Weitere Scores

- Schreiber et al. nennen folgende, unabhängige Parameter, um das Risiko einer Massivtransfusion vorherzusagen:  $Hb \leq 11$  g/dl,  $INR > 1.5$  und ein penetrierendes Trauma. Der AUC-Wert liegt bei 0,804 [35].
- Vandromme et al. haben bei Aufnahme folgende Parameter bestimmt: Serumlaktat  $\geq 5$  mmol/l,  $Hf > 105$ /min,  $INR > 1,5$ ,  $Hb \leq 11$  g/dl und systolischer Blutdruck  $< 110$  mmHg. Das beste Vorhersagemodell enthielt drei oder mehr der genannten Parameter mit einer Sensitivität von 53% und einer Spezifität von 98%. Allerdings konnte kein prädiktives Modell zur erfolgreichen Identifizierung ziviler Traumapatienten mit Risiko für Massivtransfusion erstellt werden [87].
- Callcut et al. untersuchten den prädiktiven Wert bezüglich Massivtransfusion folgender Transfusionstrigger: systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg,  $Hb < 11$  g/dl, Temperatur  $< 35,5^\circ\text{C}$ ,  $INR > 1,5$  und Basisdefizit  $\geq 6$  mmol/l. Es bestätigte sich eine unterschiedliche prädiktive Aussagekraft der erfassten Trigger, wobei INR und systolischer Blutdruck sich als hochprädiktiv erwiesen [86].
- In einer Studie von Ming Hsu et al. hat die Kombination aus Basisdefizit, INR und Hämoperitoneum einen guten prädiktiven Wert für Massivtransfusion gezeigt [90].
- Stanworth et al. stellten ein weiteres Modell zur Vorhersage von Massivtransfusionen vor. Hier wurden das Alter, der Zeitpunkt der Aufnahme im Schockraum, der Verletzungsmechanismus, der systolische Blutdruck, Basendefizit und Prothrombin berücksichtigt. Die AUC betrug 0,81, bei einer Spezifität von nur 50% und einer Sensitivität von 90% [91].
- In einer retrospektiven Studie von Yumoto et al. ergab ein Schockindex  $\geq 1$ , ein BE  $\leq 3$  mmol/l oder ein positives FAST Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 0,97 bzw. 0,81 und die AUC betrug 0,934 [92]

#### 4.1.5.15 Weitere Prädiktoren einer Massivtransfusion

- In einer Studie von Schöchel et al. zeigte FIBTEM, ein Parameter des ROTEM®-Systems, eine hohe Vorhersagekraft bezüglich Massivtransfusionen. Die besten prädiktiven

Werte erzielten aber Hämoglobin und Quick [95].

- Dente et al. haben über einen Zeitraum von zwei Jahren festgestellt, dass alle Patienten mit Schusswunden eine Massivtransfusion benötigten. Diese Patientengruppe hatte auch einen systolischen Blutdruck  $< 90$  mmHg und ein Basisdefizit unter  $-10$  mmol/l [96].
- Vandromme et al. zeigten, dass Serumlaktat ein besserer Prädiktor als der systolische Blutdruck ist, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für signifikante Transfusion und Letalität zu identifizieren [97].
- Nakamura et al. zeigten in einer retrospektiven, multizentrischen Studie, dass Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, GCS und verminderte Fibrinogen-Werte unabhängige Prädiktoren für Massivtransfusion bei Trauma-Patienten sein können. Der optimale Cut-off-Wert von Fibrinogen lag hier bei  $190$  mg/dl, mit einer Sensitivität von  $55,1\%$  und einer Spezifität von  $78,6\%$  [98].
- Eine andere Studie zeigt, dass nicht nur Fibrinogen, sondern auch ein Basenüberschuss ein nützlicher Indikator für die Notwendigkeit von Massivtransfusionen sein kann. Die AUC für Fibrinogen und Basenüberschuss betrug  $0,765$  bzw.  $0,845$ , und die optimalen Cut-off-Werte von Fibrinogen und Basenüberschuss betrugen  $211$  mg/dl bzw.  $-1,4$  mmol/l [99].
- Eine Analyse einer pulsoxymetrisch abgeleiteten Puls-Plethysmographie der ersten 15 Minuten nach Aufnahme konnte in einer Studie von Mackenzie et al. die Notwendigkeit einer Massivtransfusion und Letalität in den kritischen ersten Stunden besser vorhersagen als die derzeit verwendeten Vitalparameter [100]. Entsprechend konnte eine pulsoxymetrische Plethysmographie in Kombination mit Laborwerten und initialen Vitalparametern die Notwendigkeit einer Bluttransfusion noch zuverlässiger (AUC  $0,91$ ) voraussehen, als Vitalparameter (AUC  $0,70$ ) oder die pulsoxymetrische Plethysmographie (AUC  $0,88$ ) allein. [101]

#### 4.1.6 Gerinnung beim Polytrauma

Die oftmals massiven Blutungen bei Polytrauma-Patienten werden durch eine zusätzliche Gerinnungsstörung, welche häufig als Folge der Blutung selbst auftritt, erheblich gesteigert. Die Existenz einer trauma-induzierten Koagulopathie, ebenso wie die Cofaktoren schwere Azidose ( $\text{pH} < 7,2$ ) und Hypothermie sind seit mehreren Jahrzehnten bekannt [102].

Laut Schätzungen in einer deutschlandweiten Online-Umfrage weisen bis zu 30% der Polytrauma-Patienten bei Aufnahme eine Gerinnungsstörung auf [103]. Mehrere Studien belegten, dass bei circa 25-35% aller Polytraumatisierten zum Zeitpunkt der Schockraumaufnahme bereits eine akute trauma-assoziierte Gerinnungsstörung besteht [1, 78, 104, 105]. Je nach Definition werden Häufigkeiten bis zu 60% beschrieben [106]. Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Koagulopathie einerseits und einer höheren Letalität und Verletzungsschwere andererseits zu bestehen [1, 78, 104-106].

Das Vorliegen einer Koagulopathie ist bisher in der Literatur nicht einheitlich definiert und auch klare Grenzwerte zur Bestimmung der akuten posttraumatischen Koagulopathie existieren nicht [10, 107]. Die verschiedenen Definitionen unterscheiden sich jedoch kaum. Brohi et al. definierten die Koagulopathie durch  $\text{PT} > 18\text{s}$  oder  $\text{PTT} > 60\text{s}$  [104, 108]. Weitere Grenzwerte sind  $\text{Quick} < 70\%$  [78],  $\text{PT} > 14\text{s}$  oder  $\text{PTT} > 35\text{s}$  [105], sowie  $\text{INR} > 1.6$  oder  $\text{PTT} > 60\text{s}$  [109]. Daraus folgt, dass auch Diagnostik und Therapie der trauma-assoziierten Koagulopathie kaum standardisiert sind.

Bisher wurde die Gerinnungsstörung bei Polytrauma als sekundäres Geschehen vor allem auf das Ausmaß der Blutung selbst, die transfusionsbedingten Verdünnungsphänomene, Hypothermie und Azidose zurückgeführt [110].

Aktuelle Erkenntnisse heben die akute trauma-assoziierte Gerinnungsstörung als eigenständiges, multifaktorielles Problem in der Akutphase bei Polytrauma hervor. Derzeit werden sechs Hauptinitiatoren der akuten posttraumatischen Koagulopathie diskutiert: Gewebeschädigung, Schock bzw. Hypoperfusion, Hämodilution, Hypothermie, Azidose und Inflammation [111, 112]. Vor allem die Kombination aus Hypotension, Azidose und Hypothermie resultiert in einem Circulus vitiosus, der zu einer Exazerbation der

Gerinnungsstörung führt und eine erfolgreiche Blutstillung erschwert. [113, 114]

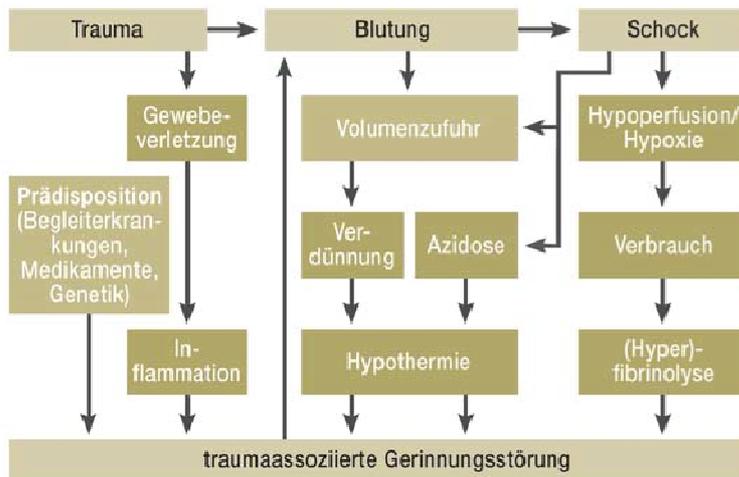


Abbildung 8: Akute trauma-assoziierte Gerinnungsstörung beim Schwerverletzten [115]

Die traumainduzierte Koagulopathie beginnt bereits sehr früh mit Eintritt der Verletzung [106]; die Genese ist multifaktoriell. Schwere Blutungen, und folglich der Verlust intravasalen Volumens, führen zu einer deutlichen, quantitativen Verminderung von Gerinnungsfaktoren. Eine massive Volumensubstitution führt ihrerseits zu einer Verdünnung oder partiellen Inaktivierung der plasmatischen und zellulären Gerinnungsfaktoren. Zudem kann sie eine oftmals bestehende Hypothermie verstärken. Eine hohe Menge rasch transfundierter Erythrozytenkonzentrate kann einerseits zu Gerinnungsstörungen aufgrund einer transfusionsbedingten Hypokalzämie führen, andererseits wirkt der hohe Eintrag von Zellzerfallsprodukten aus länger gelagerten Konzentraten proinflammatorisch und verstärkt die Koagulopathie zusätzlich.

Die Blutung induziert ein Schockgeschehen, gefolgt von Azidose und Hypothermie. Diese Kombination verstärkt als sogenannte „Letale Triade“ die Gerinnungsstörung. Der traumatische Schock verstärkt die bestehende Hypoperfusion und Hypoxie und führt zu Dysfunktion und Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Daraus resultiert eine Zunahme der Gerinnungsstörung und Hyperfibrinolyse. Die Rolle der Inflammation als Folge der Gewebeerletzung bei der Entwicklung der akuten traumatischen Gerinnungsstörung ist noch nicht abschließend geklärt.

Direktes Gewebetrauma und Schock sind in Kombination mit systemischer Hypoperfusion die Hauptfaktoren, die für die Entwicklung der akuten traumaassoziierten Koagulopathie verantwortlich sind. Mit zeitlicher Verzögerung tritt dann eine iatrogene Koagulopathie auf und kann die oben genannte primäre und akute traumassoziierte Koagulopathie verstärken. So werden Azidose, Hypothermie und Hämodilution später im klinischen Verlauf durch Induktion dieser iatrogenen Störung wichtig [111].

Die Inzidenz der akuten trauma-assoziierten Gerinnungsstörung ist mit der Gabe erhöhter Flüssigkeitsmengen während der prähospitalen Versorgungsphase vergesellschaftet. Weitere Risikofaktoren sind das Ausmaß der Verletzungsschwere (ISS), eine negative Basenabweichung, eine Körpertemperatur  $\leq 35^{\circ}\text{C}$ , die präklinische Gabe von Kolloiden und Kristalloiden in einem Verhältnis von 1:2 und ein bestehendes Schockgeschehen am Unfallort oder bei Aufnahme. Allerdings ist auch das Auftreten von Gerinnungsstörungen bei Patienten ohne präklinische Flüssigkeitsgabe beschrieben worden [78, 112].

Die exakten pathophysiologischen Vorgänge der akuten traumainduzierten Koagulopathie sind noch weitgehend unbekannt. Eine mögliche Erklärung wäre die Aktivierung von Protein C und die Freisetzung von Gewebe-Plasminogen-Aktivator durch Hypoperfusion in Verbindung mit Gewebsschäden, wodurch möglicherweise eine systemische Antikoagulation und Hyperfibrinolyse getriggert wird [116].

Neal et al. haben mit dem „Clinical Coagulopathy Score“ erstmals einen Score entwickelt, um frühzeitig und standardisiert eine, die Blutung unterhaltende, Gerinnungsstörung feststellen zu können und somit die Blutstillung zielgerecht durchzuführen [117]. Als diagnostisches Mittel sei hier auch die Point-of-care-Thrombelastographie genannt, welche insbesondere für die Messung der Hyperfibrinolyse als Goldstandard gilt.

## 4.1.7 Transfusion

### 4.1.7.1 Blutprodukte

#### 4.1.7.1.1 Erythrozytenkonzentrate

Erythrozytenkonzentrate enthalten Erythrozyten mit einem Hämatokrit von ca. 70%. Leukozyten, Thrombozyten und Plasma werden im Herstellungsverfahren weitgehend durch Filtration entfernt. Das Volumen eines Erythrozytenkonzentrates beträgt 200-300 ml und die Gabe von 4 ml/kg KG Erythrozytenkonzentrat erhöht die Hb-Konzentration um 1 g/dl. Vorteile gegenüber Vollblutkonserven sind eine geringere Volumenbelastung, eine Verminderung des Risikos für Infektionen und weniger komplizierende Transfusionsreaktionen bei gleicher Erythrozytenzahl. Stabilisatoren, wie Citrat und Dextrose, beeinflussen die Möglichkeit der Lagerung, sowie die Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten. Die Lagerung muss sachgemäß in speziellen erschütterungsfreien Kühlsystemen bei ca. 4°C erfolgen. Die Haltbarkeit von Erythrozytenkonzentraten beträgt je nach Stabilisator bis zu 49 Tage und tiefgefroren bis zu 3 Jahre [118]. Erythrozytenkonzentrate müssen ABO-kompatibel transfundiert werden. In jedem Fall sind ein Bedside-Test und die Überprüfung der Konserve durch den transfundierenden Arzt zwingend erforderlich [70].

#### 4.1.7.1.2 Gefrorenes Frischplasma

Die Herstellung von gefrorenem Frischplasma erfolgt durch Zentrifugation. Gefrorenes Frischplasma enthält alle Plasmakomponenten im physiologischen Gleichgewicht, d.h. Plasmaproteine ebenso wie Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren. Nach dem Auftauen weisen die Gerinnungsfaktoren noch mehr als 70% ihrer Aktivität auf [70, 118].

Frischplasma soll möglichst innerhalb der ersten 6-8 Stunden, spätestens jedoch 24 Stunden nach der Spende eingefroren werden, um eine klinisch signifikante Abnahme der Faktoren zu vermeiden [13]. GFP ist bei -30 °C zwei Jahre lang haltbar. Durch die Einführung der Quarantänelagerung von GFP beträgt die Mindestlagerzeit 4 Monate und das Risiko von übertragenen Infektionen hat deutlich abgenommen. Nach Auftauen müssen die Konzentrate ohne zeitliche Verzögerung verabreicht werden, weil es zu einem raschen Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren kommt [13, 118]. GFP soll ABO-kompatibel

appliziert werden. Die Gabe von 1 ml/kg KG GFP steigert den Gehalt an Gerinnungsfaktoren um ca. 1% und dadurch den Quickwert um ca. 1-2% pro ml/kg KG [70].

#### 4.1.7.1.3 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate sind leukozytendepletiert und stehen in Form von zwei unterschiedlichen Präparaten zur Verfügung. Das in Deutschland vorherrschende Apherese-Konzentrat stammt von einem Einzelspender. Gesammelt werden bei der Apheresespende Thrombozyten in Plasma, der Rest des Spenderblutes wird dem Spender zurückgegeben. Aber auch gepoolte Konzentrate aus mehreren Spenden stehen zur Verfügung, wobei die Anzahl gepoolter Einheiten meist zwischen vier und sechs variiert. Ein Pool-TK enthält in Abhängigkeit von der Anzahl gepoolter Einheiten  $240-360 \times 10^9$  Thrombozyten und das Apherese-TK durchschnittlich  $200-400 \times 10^9$  Thrombozyten. In beiden Fällen ergibt sich also ein durchschnittlicher Gehalt von  $3 \times 10^{11}$  Thrombozyten pro Einheit [119]. Die Thrombozytenkonzentrate werden bei Raumtemperatur ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) und unter ständiger Agitation gelagert. Aufgrund des Kontaminationsrisikos beträgt die Lagerungszeit für Thrombozytenkonzentrate in Deutschland vier Tage [13]. Ein Thrombozytenkonzentrat soll möglichst ABO-gleich transfundiert werden. Nach der Transfusion eines Konzentrates sollte es zu einem Thrombozytenanstieg um  $30 \times 10^3/\mu\text{l}$  kommen [70].

#### 4.1.7.2 Transfusionsindikation bei akutem Blutverlust

Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie sollte „bei einem aktiv blutenden Patienten die Indikation zur Transfusion individuell nach klinischen Kriterien, dem Verletzungsgrad, dem Ausmaß des Blutverlustes, der Kreislaufsituation und der Oxygenierung“ entschieden werden und „nach Stabilisierung sollten eine Normovolämie angestrebt und der Hb-Wert auf mindestens 7-9 g/dl angehoben werden“ [4].

Sowohl von der European Society of Anaesthesiology als auch in der 4. Auflage der Europäischen Trauma-Guideline wird ein Ziel-Hb von 7-9 g/dl mit gleich schwacher Evidenz empfohlen [10, 120]. Weiterhin gilt ein anfänglicher, niedriger Hb als Indikator für schwere Blutungen bei Koagulopathie. Bei anfänglichem Hb-Wert im Normbereich sollen wiederholte Hb-Messungen durchgeführt werden.

Laut der Bundesärztekammer sind aufgrund der günstigen Effekte höherer Hämatokritwerte

auf die primäre Hämostase bei massiver, nicht gestillter Blutung sogar Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von 10 g/dl anzustreben [119].

Die Autoren der 4. Auflage der Europäischen Trauma-Guideline empfehlen mit schwacher Evidenz, dass Plasma zur Aufrechterhaltung von PT und aPTT < 1,5-fache der normalen Kontrolle verabreicht wird. Die Anwendung von Plasma bei Patienten ohne schwere Blutung ist zu vermeiden [10]. Die Bundesärztekammer beschreibt die Therapie mit Plasma als indiziert bei Patienten mit schwerem, akutem Blutverlust und manifesten oder drohenden mikrovaskulären Blutungen, die durch eine Koagulopathie mitverursacht werden. Gefrorenes Frischplasma sollte initial in einer Dosierung von 15-20 ml/kg KG rasch transfundiert werden, dann nach Bedarf [119]. Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie soll bei erwarteten Massivtransfusionen die Indikation zum Einsatz von gefrorenem Frischplasma möglichst frühzeitig gestellt und durchgeführt, ansonsten restriktiv erwogen werden [4].

Bei akutem Blutverlust scheint eine Thrombozytenkonzentration  $> 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$  ausreichend zu sein. Im Rahmen von lebensbedrohlichen, therapierefraktären Blutungen oder einer Blutung und dem gleichzeitigen Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas wird mit schwacher Evidenz die Substitution von Thrombozyten beim Unterschreiten eines Wertes von  $100.000 / \mu\text{l}$  empfohlen, wobei die initiale Gabe aus 4-8 Thrombozytenkonzentraten oder einem Apharesepack bestehen soll [10, 119].

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie heißt es zusammenfassend, dass der Traumapatient „einen individuellen und ausreichenden Hb-Wert benötigt sowie nur das, was wirklich nötig ist und nur dann, wenn es nötig ist, transfundiert werden soll“ [4].

#### 4.1.7.3 Risiken bei Massivtransfusion

Allgemeine Risiken von Transfusionen sind u.a. die Verwechslungsgefahr, Transfusionsreaktionen sowie die Übertragung von Infektionskrankheiten. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Bluttransfusionen mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind [69, 121]. Insbesondere die Transfusion von Frischplasma ist mit erheblichen Risiken verbunden, wie Volumenüberladung, transfusionsbedingtes akutes Lungenversagen und postoperative Infektionen [40, 121, 122].

Neben den allgemeinen Risiken von Bluttransfusionen kommen bei Massivtransfusionen weitere Probleme hinzu, die von Transfusionsgeschwindigkeit und -volumen sowie der Anzahl an Blutkonserven unterschiedlicher Spender abhängen. Die Fehltransfusion bei Verwechslung von Patienten, Blutproben oder -konserven stellt ein besonderes Risiko in oftmals hektischen Notfallsituationen mit massivem Transfusionsbedarf dar.

Bei polytraumatisierten Patienten mit massiven Blutungen besteht initial vor allem das Risiko einer Hypovolämie. Die Gefahr einer Hypervolämie ist jedoch besonders bei der Gabe von Plasma nicht zu unterschätzen. Da die Gerinnungsfaktoren im gefrorenem Frischplasma in physiologischer Konzentration vorhanden sind, sind große Mengen notwendig, um einen Konzentrationsanstieg bei bestehender Blutung zu erreichen. Wenn die Substitution von Plasma wegen des zeitraubenden Auftauprozesses erst nach starkem Blutverlust und bei manifester Hämostasesstörung eingeleitet wird, besteht bei Patienten, die durch entsprechende Volumensubstitution bereits normovolämisch sind, das Risiko einer Hypervolämie. Durch die Gabe von Fibrinogenkonzentrat kann in bestimmten Situationen eine Volumenüberladung vermieden werden.

Da in Notfallsituationen die Transfusion oft durch externen Druck auf den Konservenbeutel beschleunigt wird, besteht bei Engstellen die Gefahr einer mechanischen Hämolyse. Um dies zu vermeiden, sind großlumige Zugänge bevorzugt zu verwenden und Drucktransfusionen nur bei spontan durchgängigem Transfusionssystem erlaubt.

Bei notfallmäßigen Massivtransfusionen müssen die kalten Blutkonserven kurz nach Entnahme aus dem Kühlschrank transfundiert werden, so dass die rasche Transfusion von großen Mengen zu Hypothermie führen kann. Aus diesem Grund sollen die Konserven bei anstehender Massivtransfusion auf Körpertemperatur erwärmt werden.

In länger gelagerten Konserven kommt es durch Hämolyse zu einem Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration. Werden bei einer Massivtransfusion in kurzer Zeit sehr große Mengen an Erythrozytenkonzentraten zugeführt, kann es zu einer passageren Hyperkaliämie mit der Gefahr von Herzrhythmusstörungen kommen. Faktoren, die eine transfusionsbedingte Hyperkaliämie beeinflussen, sind neben Transfusionsgeschwindigkeit und -volumen auch die Nierenfunktion. Nach Massivtransfusion besteht aber auch das Risiko

einer Hypokaliämie, als Folge der renalen Kaliumausscheidung und der aktivierten  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe der Erythrozyten.

Die Azidose im Rahmen von Massivtransfusionen ist an erster Stelle auf das Schockgeschehen und die Minderperfusion zurückzuführen. Während der Lagerung von Blutkonserven entsteht durch die in den Erythrozyten ablaufende Glykolyse Laktat. So kann durch Massivtransfusion eine bestehende Azidose vorübergehend noch verstärkt werden. Dieser Effekt kann, bei intakter Organfunktion, durch körpereigene Kompensationsmechanismen wieder ausgeglichen werden. Die primär transfusionsbedingte Azidose tritt nur bei sehr schneller und massiver Transfusion auf. Die Gabe von Natriumbikarbonat ist wegen der drohenden Alkalose nach Abbau der applizierten Säuren nur sehr restriktiv durchzuführen.

Bei längerer Lagerung von Blutkonserven kommt es außerdem durch die Abnahme des 2,3-Diphosphoglyzerat-Gehaltes der Erythrozyten zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins. Es ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob dies von Bedeutung ist.

Plasmahaltige Blutkonserven, wie Frischplasma und Thrombozytenkonzentrate, enthalten zur Antikoagulation größere Mengen an Natriumcitrat. Bei zu rascher Transfusion können folglich Citratreaktionen, im Sinne einer Hypokalzämie, auftreten. Aus diesem Grund soll bei einer Massivtransfusion das ionisierte Kalzium wiederholt laborchemisch kontrolliert und auf entsprechende EKG-Veränderungen geachtet werden. Weiterhin kann es durch die Komplexbildung von Citrat und Magnesium zur Hypomagnesiämie kommen.

Außerdem kann es bei massivtransfundierten Patienten durch eine Verdünnungskoagulopathie und -thrombozytopenie zu Störungen der Hämostase kommen. Dies wird durch die oben genannten Probleme der Hypothermie, der Azidose und der Hypokalzämie weiter verstärkt. Die Verdünnungskoagulopathie im Rahmen von Massivtransfusion scheint erst dann eine Rolle zu spielen, wenn bei großem Blutverlust das einfache Blutvolumen des Patienten schnell ausgetauscht werden muss. Dies entspricht der Gabe von ca. 10-12 Erythrozytenkonzentraten [26, 27, 121].

#### 4.1.8 Datenqualität

- Während der Datenerhebung zeigte sich, dass nur ein Teil der über den Schockraum am Standort Innenstadt eingelieferten Patienten tatsächlich polytraumatisiert war. Nur ein Teil der Patienten war bei Aufnahme bereits beatmet oder wurde im Verlauf der Schockraumversorgung intubiert. Außerdem erschwerte eine insbesondere während der Schockraumphase teilweise lückenhafte Dokumentation eine vollständige Datenerhebung. Daraus resultiert die begrenzte Fallzahl (siehe 3.1 und insbesondere Abbildung 2): 12% (57/489) des initialen Patientenkollektivs konnten für die eigentliche Auswertung der Schockraum-Phase herangezogen werden. Die limitierte Fallzahl spiegelt sich in den insgesamt hohen Standardabweichungen wider.
- Eine routinemäßige Miterfassung des endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck im Schockraum könnte in einer nächsten Studie zu einer deutlich höheren Fallzahl beitragen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen hinsichtlich unserer Fragestellung (siehe 1.2) Tendenzen, aufgrund der limitierten Fallzahl aber nur wenige statistisch signifikante Befunde. Gleichzeitig erlauben die vorliegenden Ergebnisse (siehe insbesondere 4.2.2 und 4.2.3) aber nunmehr eine qualifizierte Fallzahlab-schätzung anhand der beobachteten Erwartungswerte hinsichtlich von  $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$  und  $\Delta\text{CO}_2$ , die in dieser Form bislang nicht verfügbar waren. Für eine prospektive Studie mit einem zusammengesetzten Endpunkt aus Massivtransfusion und 24-h-Letalität wird eine Fallzahl von 138 Patienten benötigt. Damit wird eine Statistische Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 5% (zweiseitig) erreicht.
- Bei 16% der Patienten fand die Bestimmung bzw. Dokumentation von  $\text{P}_a\text{CO}_2$  und  $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$  nicht simultan statt. Der mittlere Zeitunterschied beträgt 3 Minuten und 41 Sekunden mit einer maximalen Differenz von 45 Minuten.
- Ein weiterer Punkt ist, dass die Dauermedikation der Patienten in der Studie nicht berücksichtigt wurde. Insbesondere Gerinnungshemmer können bei massiven Blutungen im Rahmen eines Polytraumas eine Rolle spielen. Da es sich bei Polytrauma-Patienten jedoch oft um junge Patienten handelt, fällt dies wahrscheinlich nicht stark ins Gewicht. Auch eine antihypertensive Therapie kann beispielsweise die Vitalparameter beeinflussen und die Interpretation dieser Werte erschweren.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Klinische Ergebnisse und Vergleich mit aktuellen Zahlen**

Zur Einordnung unseres Patientenkollektives bietet sich der Vergleich mit den Daten des TraumaRegister DGU® (kurz: TR-DGU) an (<http://www.traumaregister-dgu.de>) [68]. In der folgenden Diskussion wird der Bericht für das Jahr 2015 zugrunde gelegt.

Hier wurden Daten zur Demographie, den physiologischen Parametern zum Aufnahmezeitpunkt (und zu definierten Folgezeitpunkten) sowie zur Therapie und zum Outcome veröffentlicht. Da immer noch viele Patienten mit sehr leichten Verletzungen im TR-DGU erfasst werden, wird für den Jahresbericht ein Basis-Kollektiv definiert, welches die Leichtverletzten ausschließt und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessert. Für das Jahr 2015 besteht das Basis-Kollektiv aus 32338 Patienten. Zudem erlauben die von der DGU veröffentlichten Zahlen auch den Vergleich mit zurückliegenden Zeiträumen.

Einen Überblick über die verglichenen Variablen gibt Tabelle 14.

Tabelle 14: Vergleich unserer Ergebnisse mit den Zahlen des Traumaregisters der DGU von 2015

	<b>Eigene Ergebnisse</b>	<b>Traumaregister der DGU</b>
<b>Demographie</b>		
Altersdurchschnitt	41,2 Jahre	51,2 Jahre
Männer : Frauen	1,9 : 1	2,2 : 1
<b>Physiologische Werte bei Aufnahme</b>		
Systolischer Blutdruck	111 mmHg	133 mmHg
Atemfrequenz	13/min	15,7/min
Mittlerer GCS	9,8	12,5
Bewusstlosigkeit (GCS ≤ 8)	33%	17%
Schock (RR <sub>sys</sub> <90 mmHg)	17%	9%
Base Excess	-7,2 mmol/l	-1,7 mmol/l
Quick	67%	87%
Hämoglobin	11,4 g/dl	13,2 g/dl
Temperatur	35,6°C	36,2°C
<b>Therapie</b>		
Transfundierte Patienten	14,6%	8%
Anzahl <sub>EK</sub>	5,6	5,1
Anzahl <sub>GFP</sub>	6,9	3,1
Sofortige Operation	73%	65%
Liegedauer auf Intensivstation	11,8 Tage	7 Tage
Liegedauer im Krankenhaus	23,3 Tage	16 Tage
<b>Outcome</b>		
24-Stunden-Letalität	16,7%	5,2%
30-Tages-Letalität	19,8%	11%

#### 4.2.1.1 Demographische Daten

Der Altersdurchschnitt unserer Patienten liegt bei 41,2 Jahren und somit 10 Jahre unter dem mittleren Alter des Traumaregisters der DGU im Jahr 2015 [68]. Die Ergebnisse bestätigen, dass Männer ungefähr doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen [53, 57]. Tatsächlich handelt es sich bei 66% der von uns eingeschlossenen Patienten um Männer. Im Traumaregister der DGU lag der Anteil an Männern 2015 bei 69% [68].

#### 4.2.1.2 Physiologische Werte bei der Erstaufnahme im Schockraum

Die physiologischen Werte bei der Schockraumaufnahme waren in unserem untersuchten Patientenkollektiv durchwegs schlechter als im Kollektiv des Traumaregisters. Besonders augenfällig war die jeweils fast doppelt so hohe Inzidenz einer manifesten Bewusstlosigkeit (definiert als GCS < 9) und eines hämodynamischen Schocks (definiert als  $RR_{sys} < 90$  mmHg).

#### 4.2.1.3 Daten zur Therapie

Entsprechend der höheren Inzidenz eines Schocks waren auch bei mehr Patienten Bluttransfusionen erforderlich: Insgesamt erhielten 15% unserer Patienten Blutprodukte. Im Traumaregister von 2015 waren es nur 8% der erfassten Patienten. In der vorliegenden Studie wurden im Mittel 5,6 EKs, 6,9 GFPs und 0,8 TKs transfundiert. Im Vergleich lag der Durchschnitt im Traumaregister bei 5,1 EKs und 3,1 GFPs [68].

Bei 73% unserer Patienten erfolgte eine umgehende Operation. Im Jahre 2015 war bei 65% der Patienten des Traumaregisters nach der initialen Kreislaufstabilisierung eine sofortige Operation notwendig [68].

Ebenfalls resultierend aus den schlechteren Ausgangsbedingungen waren bei unserer Studie längere Liegezeiten auf der Intensivstation (12 Tage) bzw. im Krankenhaus (23 Tage) zu verzeichnen. Die Schwerverletzten im Traumaregister lagen im Mittel etwa 7 Tage auf der Intensivstation. Insgesamt betrug die Liegedauer im Krankenhaus knapp 16 Tage - das sind mehr als 2 Tage weniger als im letzten 10-Jahres-Durchschnitt. [57]

#### 4.2.1.4 Letalität

17% der Patienten sind innerhalb der ersten 24 Stunden verstorben. Die 30-Tages-Letalität lag bei 20%. Diese Zahlen sind höher als die Daten des Traumregisters der DGU mit einer Letalität von 5% in 24 Stunden und 11% in 30 Tagen.

Von den überlebenden Verletzten konnten 37% nach Hause entlassen werden. 29% der Patienten wurden in eine spezialisierte Rehabilitationsklinik und 25% wurden in ein anderes Krankenhaus verlegt. 8% wurden in sonstige Einrichtungen (z.B. Pflegeheime) entlassen.

#### 4.2.1.5 Bedeutung eines initialen Massivtransfusions-Bedarfs für das Outcome

Die Notwendigkeit einer initialen Massivtransfusion (mittelbar verknüpft mit der Verletzungsschwere) ist ein signifikanter Letalitätsprädiktor: Das relative Letalitätsrisiko nach Massivtransfusion gegenüber der fehlenden Notwendigkeit einer Massivtransfusion liegt für die initialen 24 Stunden bei 7,9 [2,5; 25,2] bzw. für die folgenden 30 Tage bei 9,3 [3,0; 28,4] (in eckigen Klammern die 95%-Konfidenzintervalle).

Auch die Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 2) verdeutlicht, dass die Letalität der in den ersten 24 Stunden massivtransfundierten Patienten deutlich höher ist, als die der Patienten ohne Massivtransfusion, wobei das Maximum des Risikos deutlich in der Frühphase nach dem Trauma liegt.

Zahlreiche Studien haben bereits einen Zusammenhang zwischen Transfusion von Blutprodukten und Letalität beschrieben [121]. Bei Cripps et al. lag die Letalität massivtransfundierter Patienten bei 40% [60]. Malone et al. zeigten in einer prospektiven Studie, einen Unterschied zwischen transfundierten und nicht-transfundierten Patienten bezüglich der 24-Stunden-Letalität (11% vs. 1%) sowie der Krankenhaus-Letalität (22% vs. 2%) [69].

#### 4.2.2 $\Delta\text{CO}_2$ als Prädiktor für Massivtransfusion

Der Cut-off-Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  bezüglich der Frage nach Massivtransfusion in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme wurde anhand der ROC-Analyse, mit Hilfe des Youden-Index festgelegt und liegt bei einem Wert von  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg. Die Möglichkeit der Prädiktion

einer Massivtransfusion anhand dieses  $\Delta\text{CO}_2$ -Grenzwertes verfehlt das angestrebte Signifikanzniveau nur knapp (Tabelle 5).

Die prädiktive Bedeutung von  $\Delta\text{CO}_2$  bezüglich Massivtransfusion ist mit einer AUC von 0,625 in der ROC-Analyse, wenngleich vorhanden, schwach. Alleine betrachtet erlaubt  $\Delta\text{CO}_2$  also anhand unserer Daten keine sichere Entscheidung, ob eine Massivtransfusion notwendig sein wird.

Gleichzeitig ist der hohe negative prädiktive Wert (negative predictive value, NPV) von 0,833 bemerkenswert: Es kann also anhand eines niedrigen  $\Delta\text{CO}_2$  mit hoher Trefferquote ausgeschlossen werden, dass eine Massivtransfusion notwendig sein wird. Damit kann ein niedriges  $\Delta\text{CO}_2$  die Entscheidung unterstützen, ohne Verlust an Sicherheit für den Patienten, die Invasivität der Versorgung und die Bereitstellung von Blutprodukten im Individualfall zu reduzieren.

Die Aussagekraft wird wesentlich durch die relativ geringe Fallzahl, und hier insbesondere durch die geringe Prävalenz einer tatsächlichen Massivtransfusion im Patientenkollektiv, begrenzt.

Die klinische Bedeutung von  $\Delta\text{CO}_2$  wird aber durch zwei Tatsachen, die in unserer Studie belegt werden konnten, unterstrichen:

- Patienten mit einem  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg benötigten signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate als Patienten mit  $\Delta\text{CO}_2 \leq 14,5$  mmHg (Abbildung 5).
- $\Delta\text{CO}_2$  mit dem hier verwendeten Cut-off von 14,5 mmHg ist ein starker und signifikanter Letalitätsprädiktor (Tabelle 7; zur Letalität siehe folgend 4.2.3). Auch der kombinierte Endpunkt aus Massivtransfusion und früher Letalität, jeweils in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, kann anhand von  $\Delta\text{CO}_2$  statistisch signifikant vorhergesagt werden (Tabelle 6).

#### 4.2.3 $\Delta\text{CO}_2$ als Prädiktor für Letalität

Die Ergebnisse der ROC-Analyse bezüglich der Letalität (Abschnitt 3.4.1) zeigen einen starken Zusammenhang zwischen  $\Delta\text{CO}_2$  und Letalität: Auch hier ist der mit 0,902 hohe negative prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$ , unter Verwendung des Cut-off-Wertes von 14,5 mmHg bezüglich

der 30-Tages-Letalität, bemerkenswert. Dies schlägt sich auch in der Kaplan-Meier-Analyse nieder (Abbildung 6).

Für die Vorhersage der Letalität als sekundären Endpunkt kann die Testcharakteristik durch eine Neubestimmung der jeweiligen spezifischen Cut-off-Werte weiter optimiert werden. Für die 24-Stunden-Letalität liegt dieser bei  $\Delta\text{CO}_2 > 22,0$  mmHg und für die 30-Tages-Letalität bei  $\Delta\text{CO}_2 > 19,5$  mmHg. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die 30-Tages-Letalität bei  $\Delta\text{CO}_2 > 19,5$  mmHg signifikant höher ist, als bei  $\Delta\text{CO}_2 < 19,5$  mmHg. Auch für den Cut-off von  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg, der bezüglich der Frage nach Massivtransfusion festgelegt wurde, zeigt sich ein signifikanter Unterschied der 30-Tages-Letalität.

Der positive prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  ist sowohl für die 24h-Letalität (AUC 0,895) als auch für die 30-Tages-Letalität AUC (0,884) sehr hoch. Somit scheint  $\Delta\text{CO}_2$  ein besserer Prädiktor für die Letalität als für die Notwendigkeit einer Massivtransfusion zu sein.

Der präklinisch erfasste, endexpiratorische  $\text{CO}_2$ -Partialdruck alleine hat eine stärkere prädiktive Aussagekraft bezüglich Letalität als die übrigen Vitalparameter [123]. Tatsächlich besteht ein Zusammenhang zwischen niedrigen  $P_{\text{etCO}_2}$ -Werten und Letalität bei Trauma-Patienten [74, 75] oder Patienten mit Schock [124].

$\Delta\text{CO}_2$  geht in anderen Studien mit einer höheren Letalitätsrate einher. Laut Wilson et al. ist ein  $\Delta\text{CO}_2 \geq 13$  mmHg während der operativen Versorgung von Traumapatienten mit einer Letalitätsrate von 62% vergesellschaftet im Gegensatz zu einer Letalitätsrate von 26% bei geringeren Werten [75].

Tyburski et al. zeigten sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Ansätzen, dass  $\Delta\text{CO}_2$  als Prädiktor der Letalität verwendet werden und bei der Beurteilung des klinischen Zustands von Trauma-Patienten nützlich sein kann [16, 17]:  $P_{\text{etCO}_2} > 27$  mmHg und  $\Delta\text{CO}_2 < 9$  mmHg waren mit einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet. Bei einem  $\Delta\text{CO}_2$ -Wert von  $> 10$  mmHg muss trotz eines unauffälligen Blutdrucks und adäquater Erstmaßnahmen von einer signifikant erhöhten Letalität ausgegangen werden. Im Rahmen notfallmäßiger, unfallchirurgischer Eingriffe, helfen  $\Delta\text{CO}_2$ -Werte das Outcome vorherzusagen und besonders gefährdete Patienten zu identifizieren.

Auch bei Patienten mit Herzstillstand spricht ein hohes  $\Delta\text{CO}_2$ , bei frühem ROSC, für eine

hohe Letalität [15].

#### 4.2.4 Vergleich der Aussagekraft von $\Delta\text{CO}_2$ mit anderen erfassten Parametern

##### 4.2.4.1 Hämodynamische Parameter

In unserem Studienkollektiv hatte der Schockindex die stärkste prädiktive Aussagekraft, repräsentiert durch die größte AUC mit 0,632 (Tabelle 10). Die übrigen hämodynamischen Parameter unterscheiden sich diesbezüglich kaum von  $\Delta\text{CO}_2$ . Ohnehin sind die Unterschiede der AUC marginal und statistisch nicht gültig vergleichbar.

Der Cut-off-Wert liegt für den MAP bei 60,8 mmHg und für den SAP bei 82,5 mmHg. Letzterer liegt leicht unter den Cut-off-Werten für SAP (90-120 mmHg) aus anderen Studien [30, 76, 77, 81, 89]. Auch der Cut-off-Wert für Hf ist mit 113/min etwas niedriger als der in zahlreichen Studien angegebene Cut-off-Wert von 120/min [30, 76, 77, 81, 89].

Der Schwellenwert des Schockindex liegt bei  $1,04 \text{ mmHg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ . In der Literatur wird als optimaler SI-Cut-off-Wert  $\geq 0,9 \text{ mmHg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  angegeben und es wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für Massivtransfusion bei Patienten mit  $\text{SI} > 0,9 \text{ mmHg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  beobachtet [125].

Der Schockindex hat unter den hämodynamischen Parametern weiterhin die höchste Sensitivität (0,667) und als einziger der untersuchten Parameter eine höhere Sensitivität als  $\Delta\text{CO}_2$  (0,571). Aufgrund der insgesamt niedrigen Sensitivität erlauben die hämodynamischen Parameter nicht, einen Bedarf einer Massivtransfusion mit hoher Sicherheit auszuschließen. Trotz normwertiger Hämodynamik kann also eine Massivtransfusion notwendig werden.

Die Spezifität der hämodynamischen Parameter liegt mit durchschnittlich 0,884 allerdings deutlich über der Spezifität von  $\Delta\text{CO}_2$  (0,698). Dies bestätigt, dass bei auffälligen hämodynamischen Parametern eine Massivtransfusion in der Regel indiziert ist.

Bezüglich des negativen prädiktiven Wertes schneidet der Schockindex mit 0,887 am besten ab. Der negative prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  (0,833) ist geringfügig höher als der von SAP und Hf. Der positive prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  (0,381) ist niedriger als der der hämodynamischen Parameter mit durchschnittlich 0,564. Der Schockindex hat den höchsten positiven prädiktiven Wert.

#### 4.2.4.2 Hämoglobin-Konzentration

Den stärksten prädiktiven Wert für eine Massivtransfusion hat in unserem Patientenkollektiv die initial gemessene Hämoglobin-Konzentration (AUC 0,83, Tabelle 11). Der Cut-off-Wert liegt für Hämoglobin bei 10,7 g/dl. Dies ist naheliegend, da ja der Anämienachweis *per se* die Indikation zur Transfusion (mit-)bestimmt. Gleichzeitig muss man bei der Mehrheit der Trauma-Patienten von einer normwertigen Ausgangs-Hämoglobinkonzentration unmittelbar vor dem Schaden ausgehen – ein merklicher Abfall muss also unmittelbar mit dem Ausmaß des präklinischen Blutverlustes korrelieren. Ein Modifikationsfaktor, der hier aber nicht erfasst wurde, ist die präklinische Volumentherapie, die sich oft aber auch am Ausmaß des Schadens orientieren wird.

Natürlich liegt der hier angegebene Hb-Schwellenwert deutlich über den für die Transfusionsindikation geltenden Richtwerten (überwiegend 7-9 g/dl), aber die hier angegebenen Ergebnisse resultieren aus frühen Messungen unter teilweise noch fortlaufenden Blutverlusten und vor Beendigung der Volumensubstitution. Man muss also im Regelfall davon ausgehen, dass die niedrigste Hb-Konzentration noch nicht in der ersten Bestimmung im Schockraum nachgewiesen wird. Der relativ hohe Hb-Cut-off-Wert von 10,7 g/dl entspricht allerdings ziemlich genau dem in zahlreichen Studien angegebenen Schwellenwert für Hämoglobin von 11 g/dl [35, 84, 86-88]. Die Bundesärztekammer empfiehlt bei massiver, nicht gestillter Blutung Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von 10 g/dl anzustreben (siehe 4.1.7.2) [119].

Vor diesem Hintergrund ist der Befund konsistent, dass die Hb-Konzentration eine höhere Spezifität (0,845) als  $\Delta\text{CO}_2$  (0,698) hat. Entsprechend ist der negative prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  (0,833) niedriger als der von Hämoglobin (0,923). Die Hb-Konzentration hat von allen untersuchten Parametern die höchste Sensitivität (0,773) und den höchsten positiven prädiktiven Wert (0,607).

#### 4.2.4.3 Säure/Basen-Status

Eine Azidose verstärkt die traumabedingte Koagulopathie und erhöht damit potentiell den Transfusionsbedarf (siehe 4.1.6). Entsprechend erreicht der arterielle pH-Wert in unserem Patientenkollektiv nach der Hb-Konzentration die zweithöchste Aussagekraft (AUC 0,726) und die zweithöchste Sensitivität (0,738). Die Spezifität des pH (0,650) ist allerdings

niedriger, als die von  $\Delta\text{CO}_2$  und Base Excess. Der pH-Wert liegt also bei transfusionspflichtigen Patienten in den meisten Fällen unter dem Cut-off-Wert von 7,25. Ein  $\text{pH} < 7,25$  bedeutet aber nicht zwingend die Notwendigkeit einer Massivtransfusion. Die positiven und negativen prädiktiven Werte vom pH sind minimal höher, als die von  $\Delta\text{CO}_2$ , BE und Laktat.

Hinsichtlich der Vorhersage einer Massivtransfusion liegen hierbei die Cut-off-Werte für den BE bei -6,3 mmol/l und für Laktat bei 3,2 mmol/l. Die Aussagekraft von negativem Base Excess (AUC 0,639) und Laktat (AUC 0,633) liegt in unserem Patientenkollektiv in einem ähnlichen Bereich wie die von  $\Delta\text{CO}_2$  (AUC 0,625).

Sowohl Laktat als auch Base Excess haben eine höhere Sensitivität als  $\Delta\text{CO}_2$ . Hinsichtlich der Spezifität schneidet Laktat schlechter ab als  $\Delta\text{CO}_2$ .

Der negative Base Exzess schneidet hinsichtlich der positiv und negativ prädiktiven Werte besser ab als  $\Delta\text{CO}_2$ , während sich das Laktat diesbezüglich kaum von  $\Delta\text{CO}_2$  unterscheidet.

#### 4.2.5 Vergleich von $\Delta\text{CO}_2$ mit bestehenden Scores

Es existieren multiple Scores, um den Bedarf einer Massivtransfusion nach schwerem Trauma vorherzusagen (siehe 4.1.5). In Deutschland ist die Anwendung des TASH-, ABC- und des McLaughlin-Scores am weitesten verbreitet. Diese drei Scores werden hier auf die erhobenen Ergebnisse angewandt und diskutiert.

Die Sensitivität von  $\Delta\text{CO}_2$  (0,571) ist geringer, als die der verglichenen Scores mit durchschnittlich 0,719 (siehe 3.7). Dagegen ist die Spezifität von  $\Delta\text{CO}_2$  höher als die Spezifität des ABC-Scores und des McLaughlin-Scores. Auch der positive prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  ist etwas höher als der des ABC-Scores. Bezüglich des negativen prädiktiven Wertes unterscheiden sich  $\Delta\text{CO}_2$  und die drei Scores kaum. Die niedrige Sensitivität weist darauf hin, dass die eindeutige Identifikation transfusionspflichtiger Patienten anhand von  $\Delta\text{CO}_2$  schwieriger ist; hier scheinen die drei genannten Scores überlegen.

Die unangemessene Durchführung einer Massivtransfusion und somit die Verschwendung von Blutprodukten und eine erhöhte Exposition von Patienten gegenüber unerwünschten Transfusionszwischenfällen ist beim Prädiktor  $\Delta\text{CO}_2$  jedoch geringer, als bei Anwendung des ABC-Scores. Der TASH-Score liefert die besten Ergebnisse, gefolgt vom McLaughlin-Score.

Beide Scores beinhalten, im Gegensatz zum ABC-Score, u.a. die Hämoglobin-Konzentration, welche sich hier als stärkster Prädiktor erweist (siehe 3.6).

Hinsichtlich der AUC, als globaler Testcharakteristik, stimmen die von uns erhobenen Werte relativ gut mit den Werten der Literatur überein (siehe Tabelle 15). Ein diskrepantes Ergebnis besteht beim ABC-Score, der in der Literatur besser abschneidet als in unserem Patientenkollektiv.

Der ABC-Score fragt als einfach anzuwendender Score vier dichotome Parameter ab (siehe 4.1.5, Tabelle 13), darunter das Vorliegen eines penetrierenden Traumas. Dieses Charakteristikum war in unserem Patientenkollektiv bei nur 4,7% der Patienten erfüllt und konnte daher nicht ausreichend diskriminativ wirken. In der Erstbeschreibung des ABC-Scores lag der Anteil penetrierender Verletzungen bei 17% [76].

Insgesamt zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse, dass nach wie vor keiner der bestehenden Scores den anderen gegenüber klar überlegen ist. Im Vergleich mit  $\Delta\text{CO}_2$  sind sie sensitiver, fallen aber in der Spezifität ab.

Tabelle 15: Vergleich der AUC-Testcharakteristik von  $\Delta\text{CO}_2$  mit etablierten Scores zur Prädiktion des Bedarfes einer Massivtransfusion. Dargestellt sind die Ergebnisse bei der Anwendung auf die eigenen Daten (siehe Tabelle 12) und Daten aus der Literatur (gewichtet nach den Fallzahlen der Studien).

	<b>Eigene Daten</b>	<b>Litertatur [76, 126, 127]</b>
$\Delta\text{CO}_2$	0,625	-
TASH	0,771	0,784
ABC	0,684	0,832
McLaughlin	0,758	0,736

### 4.3 Klinische Implikation der Ergebnisse

Folgende Punkte ergeben sich aus der Diskussion unserer Ergebnisse:

- $\Delta\text{CO}_2$  ist ein signifikanter Letalitätsprädiktor (siehe 4.2.3). In der Literatur ist  $\Delta\text{CO}_2$  als Prädiktor der Letalität zu finden, wobei eine zunehmende Differenz mit einer höheren Letalitätsrate einhergeht [16, 75]. Unsere Ergebnisse bestätigen einen starken Zusammenhang zwischen  $\Delta\text{CO}_2$  und Letalität. Der prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  ist sowohl für die 24h-Letalität (AUC 0,895) als auch für die 30-Tages-Letalität (AUC 0,884) sehr hoch. Auch in der Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich eine erhöhte 30-Tages-Letalität bei einem erhöhten  $\Delta\text{CO}_2$ .
- $\Delta\text{CO}_2$  kann zur Vorhersage des Transfusionsbedarfs beitragen (siehe 4.2.2). Bei der Darstellung der Summe der verabreichten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von  $\Delta\text{CO}_2$  besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen bei einem Cut-off-Wert von  $\Delta\text{CO}_2 \leq 14,5$  mmHg.
- $\Delta\text{CO}_2$  bzw. die Rohdaten der initialen Messungen von  $\text{P}_a\text{CO}_2$  und  $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$  sollten im Polytrauma-Register der DGU miterfasst werden. Dies ermöglicht nicht nur weitere, prospektive Studien in der Zukunft, sondern kann bereits jetzt zu einer Verbesserung der Outcome-Prädiktion beitragen.
- Der TASH-Score schneidet in unserem Patientenkollektiv hinsichtlich der Prädiktion von Massivtransfusion besser als  $\Delta\text{CO}_2$ , die übrigen untersuchten Einzelparameter sowie die anderen etablierten Vorhersage-Scores ab. Einzige Ausnahme ist die Hämoglobin-Konzentration mit der hier stärksten Prädiktionskraft hinsichtlich einer Massivtransfusion.

Klinisch sollte nach diesen Ergebnissen derzeit die Entscheidung über die Bereitstellung von Blutprodukten sowie das Management von Gefäßzugängen auf dem Ergebnis des TASH-Scores (mit-)basieren. Allerdings ist die Berechnung des TASH-Scores nicht intuitiv und das Ergebnis kann, aufgrund der Anzahl der verwendeten Parameter und des Einschlusses von Ergebnissen der bildgebenden Diagnostik, im Einzelfall eventuell erst verzögert vorliegen.

Demnach könnte die gemeinsame Anwendung eines Scores und  $\Delta\text{CO}_2$  die Vorhersagekraft bezüglich Massivtransfusion und Letalität verbessern.

## 5 Zusammenfassung

Schwere Hämorrhagien zählen zu den führenden Ursachen für die posttraumatische Sterblichkeit. Deshalb ist es entscheidend für das Outcome, den Zeitverlust bis zum Einsetzen therapeutischer Maßnahmen zu minimieren. Bei der Aufnahme von Polytrauma-Patienten ist also die schnelle und sichere Erfassung der Verletzungsschwere, und folglich die zuverlässige Abschätzung des Transfusionsbedarfs, essentiell.

Die Bildgebung und die Bestimmung von Laborparametern, als Ergänzung klinischer Befunde, erlauben zwar das Erkennen von Blutungen, liegen aber eben doch erst mit einer unter Umständen entscheidenden Zeitverzögerung vor. Für eine hinreichend zuverlässige Abschätzung des Transfusionsbedarfs müssen sie zudem in eher komplexe Vorhersagemodelle integriert werden, die nur eingeschränkt verfügbar sind und daher aktuell auch nicht breit in der Klinik eingesetzt werden.

Der Unterschied zwischen dem arteriellen und dem endexpiratorischen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\Delta\text{CO}_2$ ) ist in der üblichen Vorstellung proportional zum Totraumvolumen. Ein Anstieg von  $\Delta\text{CO}_2$  ist aber nicht in erster Linie anatomisch-lungenfunktionell bzw. beatmungsbedingt, sondern typischerweise vor allem Ausdruck einer funktionellen Totraumzunahme. Diese resultiert aus der De-Rekrutierung der Perfusion von Alveolarbezirken aufgrund einer Kreislaufdepression, namentlich eines Abfalls des HZV. Da  $\Delta\text{CO}_2$  schnell verfügbar ist, könnte es für eine rasche Vorhersage des Transfusionsbedarfs in Frage kommen.

Daraus entstand die Kernfrage dieser Studie, nämlich ob  $\Delta\text{CO}_2$  bei Polytrauma-Patienten als Prädiktor für einen Transfusionsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme herangezogen werden kann.

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte in einer retrospektiven, monozentrischen Studie. Als unabhängige Studienvariable wurde  $\Delta\text{CO}_2$  untersucht. Der primäre Endpunkt besteht in der Erfordernis einer Massivtransfusion, definiert als zehn oder mehr als zehn Erythrozytenkonzentrate innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Sekundäre Endpunkte sind der Transfusionsbedarf an EK, die 30-Tages-Letalität, Intensivfreie Tage innerhalb von 28 Tagen, sowie Krankenhaus-freie Tage innerhalb von 28 Tagen.

Eingeschlossen wurden polytraumatisierte Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2014 über den Schockraum der Chirurgischen Klinik der Universität München am Standort Innenstadt aufgenommen wurden. Einschlusskriterien für unsere Untersuchung waren Volljährigkeit, ein bestehendes Polytrauma, eine Beatmung in den ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme und eine Primärversorgung im eigenen Krankenhaus. Ausschlusskriterien waren die Verlegung in externe Kliniken, eine primäre Entlassung nach Schockraumversorgung, kein Aufenthalt auf Intensivstation und unvollständige Daten.

Unsere Ergebnisse unterscheiden sich hinsichtlich der Demographie kaum von den Daten des Traumaregisters der DGU aus dem Jahr 2015. Allerdings sind die physiologischen Parameter unserer Patienten zum Zeitpunkt der initialen Schockraumaufnahme durchweg schlechter, was sich auch in einem höheren Therapiebedarf sowie in einem nachteiligen Outcome niederschlägt. Dies lässt auf eine höhere Verletzungsschwere schließen.

Unsere Ergebnisse zeigen deutlich, dass Patienten, die eine Massivtransfusion benötigen, stärker gefährdet sind in der Akutphase oder im späteren Verlauf zu versterben, wobei sich das Letalitätsrisiko in der posttraumatischen Frühphase konzentriert.

Anhand der vorliegenden Daten wurde für die Prädiktion einer Massivtransfusion ein Cut-off-Wert von  $\Delta\text{CO}_2 > 14,5$  mmHg identifiziert. Die unmittelbare Vorhersage einer Massivtransfusion anhand dieses Wertes verfehlte das angestrebte Signifikanzniveau knapp ( $p = 0,07$ ). Bemerkenswert ist allerdings der hohe negative prädiktive Wert: Anhand eines niedrigen  $\Delta\text{CO}_2$  kann also die Notwendigkeit einer Massivtransfusion mit hoher Trefferquote ausgeschlossen werden. Damit kann ein niedriges  $\Delta\text{CO}_2$  die Entscheidung unterstützen, ohne Verlust an Sicherheit für den Patienten, die Invasivität der Versorgung und die Bereitstellung von Blutprodukten im Individualfall zu reduzieren.

Gleichzeitig wird die pathophysiologische Relevanz des untersuchten Parameters aber dadurch unterstrichen, dass die Patienten über dem  $\Delta\text{CO}_2$ -Cut-off signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate benötigen. Weiterhin kann der kombinierte Endpunkt aus Massivtransfusion und früher Letalität, jeweils in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme, anhand von  $\Delta\text{CO}_2$  statistisch signifikant vorhergesagt werden.

Auffällig ist der starke Zusammenhang zwischen  $\Delta\text{CO}_2$  und Letalität. Der prädiktive Wert von  $\Delta\text{CO}_2$  ist sowohl für die 24h-Letalität als auch für die 30-Tages-Letalität signifikant.

Die untersuchten hämodynamischen Einzelparameter (MAP, SAP, Hf, SI) unterscheiden sich hinsichtlich der Aussagekraft für die Prädiktion von Massivtransfusion nicht wesentlich von  $\Delta\text{CO}_2$ . Der Schockindex schneidet unter den hämodynamischen Parametern am besten ab und hat die stärkste prädiktive Aussagekraft. Insgesamt liegt die Spezifität der hämodynamischen Parameter über der Spezifität von  $\Delta\text{CO}_2$ . Dies bestätigt die naheliegende Tatsache, dass bei auffälligen hämodynamischen Parametern eine Massivtransfusion in der Regel indiziert ist. Aufgrund der gleichzeitig niedrigen Sensitivität erlauben die hämodynamischen Parameter nicht, einen Bedarf einer Massivtransfusion mit hoher Sicherheit auszuschließen. Trotz normwertiger Hämodynamik kann also eine Massivtransfusion notwendig sein.

In unserer Studie ist die Hämoglobin-Konzentration der Parameter mit der stärksten Prädiktionskraft bezüglich der Massivtransfusion. Der arterielle pH-Wert, als direktes Korrelat einer traumabedingten Azidose, erreicht in unserem Patientenkollektiv die zweithöchste Aussagekraft, nach der Hb-Konzentration.

$\Delta\text{CO}_2$  wurde weiterhin mit drei etablierten Scores - TASH-, ABC- und McLaughlin-Score - zur Prädiktion einer Massivtransfusion verglichen. Der TASH-Score liefert dabei die besten Ergebnisse. Möglicherweise könnte die kombinierte Anwendung eines Scores und  $\Delta\text{CO}_2$  die Vorhersagekraft bezüglich Massivtransfusion und Letalität verbessern.

In die Auswertung wurden 96 Patienten, also knapp 20% des initialen Patientenkollektivs, eingeschlossen. Die Ergebnisqualität wird durch die Datenqualität wesentlich limitiert. Die derzeit laufende Umstellung auf eine elektronische Dokumentation des Patienten-Monitorings kann hier eine wesentliche Verbesserung liefern. Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die physiologische Relevanz von  $\Delta\text{CO}_2$  als prädiktiven Parameter in der Schocktherapie. Daher sollten  $\text{P}_a\text{CO}_2$  und  $\text{P}_{\text{et}}\text{CO}_2$  routinemäßig miterfasst und dokumentiert werden, unter anderem in Registerdaten wie dem Traumaregister DGU oder dem Deutschen Reanimationsregister. Zudem erscheint eine prospektive Studie notwendig, die die hier bearbeitete Fragestellung aufgreift. Anhand der gewonnenen Ergebnisse kann hierfür eine erforderliche Fallzahl von knapp 150 Patienten geschätzt werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Af	<i>Atemfrequenz</i>	NPV	<i>negativer prädiktiver Wert</i>
AMV	<i>Atemminutenvolumen</i>	$P_a\text{CO}_2$	<i>arterieller Kohlendioxidpartialdruck</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>	$P_a\text{O}_2$	<i>arterieller Sauerstoffpartialdruck</i>
BE	<i>Base Excess</i>	PEEP	<i>positiver endexpiratorischer Druck</i>
DGU	<i>Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie</i>	$P_{\text{et}}\text{CO}_2$	<i>endexpiratorischer Kohlendioxydpartialdruck</i>
EK	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>	PPV	<i>positiver prädiktiver Wert</i>
$\text{FiO}_2$	<i>inspiratorische Sauerstofffraktion</i>	ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>	$\text{RR}_{\text{dia}}$	<i>diastolischer Blutdruck</i>
GFP	<i>gefrorenes Frischplasma</i>	$\text{RR}_{\text{sys}}$	<i>systolischer Blutdruck</i>
h	<i>Stunde</i>	SI	<i>Schockindex</i>
Hb	<i>Hämoglobin</i>	$\text{SpO}_2$	<i>Sauerstoffsättigung</i>
Hf	<i>Herzfrequenz</i>	TK	<i>Thrombozytenkonzentrat</i>
HZV	<i>Herzzeitvolumen</i>	$\Delta\text{CO}_2$	<i>Differenz aus <math>P_a\text{CO}_2</math> und <math>P_{\text{et}}\text{CO}_2</math></i>
ISS	<i>Injury Severity Score</i>		
KI	<i>Konfidenzintervall</i>		
MAP	<i>mittlerer arterieller Blutdruck</i>		

## 7 Literaturverzeichnis

1. Mitra B, Cameron PA, Mori A et al. Acute coagulopathy and early deaths post major trauma. *Injury* 2012; 43: 22-25
2. Frank M, Schmucker U, Stengel D et al. Proper estimation of blood loss on scene of trauma: tool or tale? *The Journal of trauma* 2010; 69: 1191-1195
3. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *Journal of the American College of Surgeons* 1998; 186: 528-533
4. Unfallchirurgie DGf. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung. In. Berlin: AWMF; 2016
5. Bogner-Flatz V. Prozessbeschreibung - Interdisziplinäre Schockraumversorgung am Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität. In. München: Klinikum der Universität München (LMU); 2015
6. Guly HR, Bouamra O, Spiers M et al. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation* 2011; 82: 556-559
7. Mutschler M, Hoffmann M, Wolf C et al. Is the ATLS classification of hypovolaemic shock appreciated in daily trauma care? An online-survey among 383 ATLS course directors and instructors. *Emergency medicine journal : EMJ* 2015; 32: 134-137
8. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013; 84: 309-313
9. Pommerening MJ, Goodman MD, Holcomb JB et al. Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury* 2015; 46: 807-813
10. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical care (London, England)* 2016; 20: 100
11. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M et al. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU. *Critical care (London, England)* 2012; 16: R129
12. Mitra B, Rainer TH, Cameron PA. Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox sanguinis* 2012; 102: 324-330
13. Sachs UJH, Bux J. Gewinnung, Herstellung und Lagerung von Blut und Blutkomponenten. In: Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, Hrsg. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen – Therapie – Methodik*. Heidelberg: Springer; 2011: 223-243
14. Dunbar NM, Olson NJ, Szczepiorkowski ZM et al. Blood component transfusion and wastage rates in the setting of massive transfusion in three regional trauma centers. *Transfusion* 2017; 57: 45-52
15. Moon SW, Lee SW, Choi SH et al. Arterial minus end-tidal CO<sub>2</sub> as a prognostic factor of hospital survival in patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation* 2007; 72: 219-225
16. Tyburski JG, Carlin AM, Harvey EH et al. End-tidal CO<sub>2</sub>-arterial CO<sub>2</sub> differences: a useful intraoperative mortality marker in trauma surgery. *The Journal of trauma* 2003; 55: 892-896; discussion 896-897
17. Tyburski JG, Collinge JD, Wilson RF et al. End-tidal CO<sub>2</sub>-derived values during emergency trauma surgery correlated with outcome: a prospective study. *The Journal of trauma* 2002; 53: 738-743
18. Caputo ND, Fraser RM, Paliga A et al. Nasal cannula end-tidal CO<sub>2</sub> correlates with serum lactate levels and odds of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012; 73: 1202-1207
19. Palin DJ. Does End-Tidal CO<sub>2</sub> Predict Serum Lactate Level in Trauma Patients? In, *NEJM Journal Watch: New Engl J Med*; 2012

20. Hoeft A. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. Heidelberg: Springer; 2008
21. Oczenski W. Kapnometrie - Kapnografie. In: Oczenski W, Hrsg. Atmen - Atemhilfen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012
22. Unfallchirurgie DGf. Weißbuch Schwerverletzten. Berlin; 2012
23. Mutschler W, Kanz KG. Schockraummanagement. In: Jauch KW, Mutschler W, Hrsg. Chirurgie Basisweiterbildung - In 100 Schritten durch den Common Trunk. Heidelberg: Springer; 2013: 380-390
24. Kreimeier U, Reith MW, Huber-Wagner S et al. Interdisziplinäre Schockraumversorgung. Notfall + Rettungsmedizin 2008; 11: 399
25. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. Lancet 2009; 373: 1455-1461
26. Strobel E, Wöhler P, Hirl B. Konzept zur Massivtransfusion im Schockraum. Notfall + Rettungsmedizin 2013; 16: 462-468
27. Kretschmer V, Weippert-Kretschmer M. Notfall- und Massivtransfusion. In: Kiefel V, Mueller-Eckard C, Hrsg. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik. Heidelberg: Springer; 2011: 405-418
28. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. Jama 2015; 313: 471-482
29. Cotton BA, Dossett LA, Haut ER et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. The Journal of trauma 2010; 69 Suppl 1: S33-39
30. Rainer TH, Ho AM, Yeung JH et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. Resuscitation 2011; 82: 724-729
31. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? The Journal of trauma 2008; 65: 261-270; discussion 270-261
32. Savage SA, Zarzaur BL, Croce MA et al. Redefining massive transfusion when every second counts. The journal of trauma and acute care surgery 2013; 74: 396-400; discussion 400-392
33. Mitra B, Cameron PA, Gruen RL et al. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation. European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine 2011; 18: 137-142
34. Vaslef SN, Knudsen NW, Neligan PJ et al. Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma patients. The Journal of trauma 2002; 53: 291-295; discussion 295-296
35. Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L et al. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. Journal of the American College of Surgeons 2007; 205: 541-545
36. Holcomb JB, Hess JR. Early Massive Trauma Transfusion: State of the Art: Editors' Introduction. The Journal of trauma 2006; 60: S1-S2
37. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Annals of surgery 2008; 248: 447-458
38. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. The Journal of trauma 2007; 63: 805-813
39. Maegele M, Lefering R, Paffrath T et al. Red-blood-cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiple injury: a retrospective analysis from the Trauma Registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Vox sanguinis 2008; 95: 112-119

40. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR et al. An FFP:PRBC transfusion ratio  $\geq 1:1.5$  is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *The Journal of trauma* 2008; 65: 986-993
41. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *The Journal of trauma* 2008; 65: 272-276; discussion 276-278
42. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Annals of surgery* 2008; 248: 578-584
43. Perkins JG, Cap AP, Spinella PC et al. An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients. *The Journal of trauma* 2009; 66: S77-84; discussion S84-75
44. Godier A, Samama CM, Susen S. Plasma/platelets/red blood cell ratio in the management of the bleeding traumatized patient: does it matter? *Current opinion in anaesthesiology* 2012; 25: 242-247
45. Tscherne H, Regel G, Sturm JA et al. [Degree of severity and priorities in multiple injuries]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 1987; 58: 631-640
46. Trentz O. Polytrauma: Pathophysiology, Priorities, and Management. In: Oestern HJ, Trentz O, Uranues S, Hrsg. *General Trauma Care and Related Aspects: Trauma Surgery II*. Heidelberg: Springer; 2014: 69-76
47. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr. et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma* 1974; 14: 187-196
48. [Anonym]. Polytraumaleitlinie für die Unfallchirurgische Diagnostik und Therapie. *Der Unfallchirurg* 2001; 104: 902-912
49. Tscherne H, Regel G. Trauma-Management. In: Tscherne H, Hrsg. *Unfallchirurgie*. Heidelberg: Springer; 1997
50. Pape HC, Lefering R, Butcher N et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014; 77: 780-786
51. Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. *Injury* 2009; 40 Suppl 4: S12-22
52. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Genf: World Health Organisation (WHO); 2002
53. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C et al. Epidemiologie des Schwerverletzten. *Notfall & Rettungsmedizin* 2000; 3: 309-317
54. Haas NP, von Fournier C, Tempka A et al. [Trauma center 2000. How many and which trauma centers does Europe need around the year 2000?]. *Der Unfallchirurg* 1997; 100: 852-858
55. Brenscheidt S, Siefer A. Unfallstatistik 2014. In. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2016
56. Debus F, Lefering R, Frink M et al. Numbers of Severely Injured Patients in Germany. A Retrospective Analysis From the DGU (German Society for Trauma Surgery) Trauma Registry. *Deutsches Arzteblatt international* 2015; 112: 823-829
57. Regel G, Lobenhoffer P, Grotz M et al. Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *The Journal of trauma* 1995; 38: 70-78
58. Ruchholtz S, Lefering R, Paffrath T et al. Reduction in mortality of severely injured patients in Germany. *Deutsches Arzteblatt international* 2008; 105: 225-231
59. Shackford SR, Mackersie RC, Holbrook TL et al. The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1993; 128: 571-575

60. Cripps MW, Kutcher ME, Daley A et al. Cause and timing of death in massively transfused trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013; 75: S255-262
61. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *The Journal of trauma* 2006; 60: S3-11
62. Sauaia A, Moore FA, Moore EE et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *The Journal of trauma* 1995; 38: 185-193
63. Peng R, Chang C, Gilmore D et al. Epidemiology of immediate and early trauma deaths at an urban Level I trauma center. *The American surgeon* 1998; 64: 950-954
64. Demetriades D, Murray J, Charalambides K et al. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. *Journal of the American College of Surgeons* 2004; 198: 20-26
65. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D et al. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World journal of surgery* 2010; 34: 158-163
66. Huber-Wagner S, Qvick M, Mussack T et al. Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox sanguinis* 2007; 92: 69-78
67. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM et al. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44: 809-813
68. [Anonym]. TraumaRegister DGU - Jahresbericht 2016. In: Lefering R, Waydhas C, Huber-Wagner S et al eds. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) und Akademie der Unfallchirurgie (AUC); 2016
69. Malone DL, Dunne J, Tracy JK et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *The Journal of trauma* 2003; 54: 898-905; discussion 905-897
70. Kretz F, Terboven T. *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. Heidelberg: Springer; 2016
71. Nunn JF, Hill DW. Respiratory dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference in anesthetized man. *Journal of applied physiology* 1960; 15: 383-389
72. Askrog V. Changes in (a-A)CO<sub>2</sub> difference and pulmonary artery pressure in anesthetized man. *Journal of applied physiology* 1966; 21: 1299-1305
73. Idris AH, Staples ED, O'Brien DJ et al. End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. *Annals of emergency medicine* 1994; 23: 568-572
74. Deakin CD, Sado DM, Coats TJ et al. Prehospital end-tidal carbon dioxide concentration and outcome in major trauma. *The Journal of trauma* 2004; 57: 65-68
75. Wilson RF, Tyburski JG, Kubinec SM et al. Intraoperative end-tidal carbon dioxide levels and derived calculations correlated with outcome in trauma patients. *The Journal of trauma* 1996; 41: 606-611
76. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *The Journal of trauma* 2009; 66: 346-352
77. Yucel N, Lefering R, Maegele M et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *The Journal of trauma* 2006; 60: 1228-1236; discussion 1236-1227
78. Maegele M, Lefering R, Yucel N et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007; 38: 298-304
79. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *The Journal of trauma* 2008; 64: S57-63; discussion S63

80. Kuhne CA, Zettl RP, Fischbacher M et al. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. *World journal of surgery* 2008; 32: 1183-1188
81. Ruchholtz S, Pehle B, Lewan U et al. The emergency room transfusion score (ETS): prediction of blood transfusion requirement in initial resuscitation after severe trauma. *Transfusion medicine (Oxford, England)* 2006; 16: 49-56
82. Ogura T, Lefor AK, Masuda M et al. Modified traumatic bleeding severity score: early determination of the need for massive transfusion. *The American journal of emergency medicine* 2016; 34: 1097-1101
83. Ogura T, Nakamura Y, Nakano M et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014; 76: 1243-1250
84. Larson CR, White CE, Spinella PC et al. Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties. *The Journal of trauma* 2010; 69 Suppl 1: S26-32
85. Weaver AE, Hunter-Dunn C, Lyon RM et al. The effectiveness of a 'Code Red' transfusion request policy initiated by pre-hospital physicians. *Injury* 2016; 47: 3-6
86. Callcut RA, Johannigman JA, Kadon KS et al. All massive transfusion criteria are not created equal: defining the predictive value of individual transfusion triggers to better determine who benefits from blood. *The Journal of trauma* 2011; 70: 794-801
87. Maegele M, Brockamp T, Nienaber U et al. Predictive Models and Algorithms for the Need of Transfusion Including Massive Transfusion in Severely Injured Patients. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie* 2012; 39: 85-97
88. Callcut RA, Cotton BA, Muskat P et al. Defining when to initiate massive transfusion: a validation study of individual massive transfusion triggers in PROMMTT patients. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013; 74: 59-65, 67-58; discussion 66-57
89. Baker JB, Korn CS, Robinson K et al. Type and crossmatch of the trauma patient. *The Journal of trauma* 2001; 50: 878-881
90. Hsu JM, Hitos K, Fletcher JP. Identifying the bleeding trauma patient: predictive factors for massive transfusion in an Australasian trauma population. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013; 75: 359-364
91. Stanworth SJ, Morris TP, Gaarder C et al. Reappraising the concept of massive transfusion in trauma. *Critical care (London, England)* 2010; 14: R239
92. Yumoto T, Iida A, Hirayama T et al. Immediate screening method for predicting the necessity of massive transfusions in trauma patients: a retrospective single-center study. *Journal of intensive care* 2014; 2: 54
93. Maegele M, Lefering R, Wafaisade A et al. Revalidation and update of the TASH-Score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. *Vox sanguinis* 2011; 100: 231-238
94. Cancio LC, Wade CE, West SA et al. Prediction of mortality and of the need for massive transfusion in casualties arriving at combat support hospitals in Iraq. *The Journal of trauma* 2008; 64: S51-55; discussion S55-56
95. Schochl H, Cotton B, Inaba K et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Critical care (London, England)* 2011; 15: R265
96. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM et al. Early predictors of massive transfusion in patients sustaining torso gunshot wounds in a civilian level I trauma center. *The Journal of trauma* 2010; 68: 298-304

97. Vandromme MJ, Griffin RL, Weinberg JA et al. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? *Journal of the American College of Surgeons* 2010; 210: 861-867, 867-869
98. Nakamura Y, Ishikura H, Kushimoto S et al. Fibrinogen level on admission is a predictor for massive transfusion in patients with severe blunt trauma: Analyses of a retrospective multicentre observational study. *Injury* 2017; 48: 674-679
99. Umemura T, Nakamura Y, Nishida T et al. Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma. *Surgery today* 2016; 46: 774-779
100. Mackenzie CF, Wang Y, Hu PF et al. Automated prediction of early blood transfusion and mortality in trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014; 76: 1379-1385
101. Shackelford S, Yang S, Hu P et al. Predicting blood transfusion using automated analysis of pulse oximetry signals and laboratory values. *The journal of trauma and acute care surgery* 2015; 79: S175-180
102. Kashuk JL, Moore EE, Millikan JS et al. Major abdominal vascular trauma--a unified approach. *The Journal of trauma* 1982; 22: 672-679
103. Wafaisade A, Wyen H, Mutschler M et al. [Current practice in coagulation and transfusion therapy in multiple trauma patients: A German nation-wide online survey]. *Der Unfallchirurg* 2015; 118: 1033-1040
104. Brohi K, Singh J, Heron M et al. Acute traumatic coagulopathy. *The Journal of trauma* 2003; 54: 1127-1130
105. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *The Journal of trauma* 2003; 55: 39-44
106. Floccard B, Rugeri L, Faure A et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012; 43: 26-32
107. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical care (London, England)* 2013; 17: R76
108. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current opinion in critical care* 2007; 13: 680-685
109. Rugeri L, Levrat A, David JS et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007; 5: 289-295
110. Schreiber MA. Coagulopathy in the trauma patient. *Current opinion in critical care* 2005; 11: 590-597
111. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *The Journal of trauma* 2008; 65: 748-754
112. Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R et al. Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. *Emergency medicine journal : EMJ* 2010; 27: 934-939
113. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *British journal of anaesthesia* 2005; 95: 130-139
114. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK et al. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *American journal of surgery* 1990; 160: 515-518
115. Maegele M, Paffrath T, Bouillon B. Acute traumatic coagulopathy in severe injury: incidence, risk stratification, and treatment options. *Deutsches Arzteblatt international* 2011; 108: 827-835
116. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Annals of surgery* 2007; 245: 812-818
117. Neal MD, Moore HB, Moore EE et al. Clinical assessment of trauma-induced coagulopathy and its contribution to postinjury mortality: A TACTIC proposal. *The journal of trauma and acute care surgery* 2015; 79: 490-492

118. Schulte am Esch J. Anaesthesie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011
119. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. In. Berlin: Deutscher Ärzte-Verlag; 2014
120. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology* 2013; 30: 270-382
121. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010; 137: 209-220
122. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Critical care medicine* 2008; 36: 1114-1118
123. Hunter CL, Silvestri S, Ralls G et al. The sixth vital sign: prehospital end-tidal carbon dioxide predicts in-hospital mortality and metabolic disturbances. *The American journal of emergency medicine* 2014; 32: 160-165
124. Kheng CP, Rahman NH. The use of end-tidal carbon dioxide monitoring in patients with hypotension in the emergency department. *International journal of emergency medicine* 2012; 5: 31
125. Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD et al. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *The Journal of trauma* 2011; 70: 384-388; discussion 388-390
126. Boutefnouchet T, Gregg R, Tidman J et al. Emergency red cells first: Rapid response or speed bump? The evolution of a massive transfusion protocol for trauma in a single UK centre. *Injury* 2015; 46: 1772-1778
127. Krumrei NJ, Park MS, Cotton BA et al. Comparison of massive blood transfusion predictive models in the rural setting. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72: 211-215

## **8 Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel  
Differenz aus arteriellem und endexpiratorischem CO<sub>2</sub>-Partialdruck als Prädiktor des  
Transfusionsbedarfs bei Polytrauma-Patienten innerhalb der ersten 24 Stunden nach  
Aufnahme

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche  
kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln  
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

Stuttgart, den 2. November 2020

Charlotte Freichel

## 9 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, unter der Direktion von Herrn Prof. Dr. med. Zwißler durchgeführt. Ich möchte meinem Doktorvater für die Bereitstellung des spannenden Themas und die gewissenhafte Korrektur der Dissertation herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Ney für seine aktive und unermüdliche Unterstützung und das große Engagement. Das gemeinsame Erarbeiten der Ergebnisse und die vielen fachlichen Ergänzungen waren mir eine große Hilfe. Ohne die gute und langjährige Zusammenarbeit, auch über große Distanz, wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen.

Ich danke Frau Dr. med. Bogner für die freundliche Bereitstellung ihrer Polytrauma-Datenbank nach Richtlinien der DGU.

Weiterhin bin ich Herrn Dr. rer. biol. hum. Lauseker für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, insbesondere der Fallzahlschätzung, sehr verbunden.

Nicht zuletzt danke ich ganz besonders meinen Eltern und Großeltern, die mich stets unterstützt und an mich geglaubt haben. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.