Department für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Akut- & Notfallmedizin und Schmerzmedizin

Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Klinischer Direktor: Oberstarzt Professor Dr. med. Martin Kulla

Definition und Evaluation plasmatischer Parameter zur prähospitalen Detektion einer traumainduzierten Koagulopathie mit einer frühen Hyperfibrinolyse sowie einem möglichen Transfusionsbedarf

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Julia Maria Riedel,

geboren in Pfaffenhofen a.d. Ilm

2023

Amtierender Dekan:	Professor Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. Björn Hossfeld
2. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. Patricia Lang
Tag der Promotion:	13 November 2025

Für CR E&S

Teile dieser Dissertation sind bereits erschienen in folgenden Artikeln:

Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) **Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma**. Eur J Trauma Emerg Surg, doi: 10.1007/s00068-022-02132-5

- Eigenanteil: Datensammlung, Studieneinwilligungen, Datenauswertung und -analyse (mit Unterstützung des Instituts für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm), Interpretation, Mitarbeit bei der Erstellung der Publikation

Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Schmid U, Kerschowski J, Bretschneider I (2021) **Prehospital evaluation and detection of induced coagulopathy in trauma: The PREDICT study**. J Trauma Acute Care Surg. **91**(2): p. 344-351, doi: 10.1097/TA.0000000000003246

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis V
Abkürzungsverzeichnis VII
1. Einleitung 1
1.1 Todesursachen nach Polytrauma 1
1.2 Traumainduzierte Koagulopathie 1
1.3 Behandlungsstrategien der TIC 4
1.4 Detektion TIC mittels Rotationsthrombelastometrie 5
1.5 Zeitpunkt der Probenentnahme 11
1.6 Fragestellung 11
2 Material und Methoden 12
2.1 Studienprotokoll 12
2.2 Probanden 13
2.2.1 Patientenangaben und erfolgte Therapien 15
2.2.2 Laborparameter 15
2.2.3 Scores 15
2.3 Geräte und Material (BGA & Rotem) 16
2.4 Durchführung der Messungen 17
2.4.1 Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen 17
2.4.2 Blutgasanalyse 19
2.4.3 Rotationsthrombelastometrie 19
2.4.4 Routine Laborparameter 19
2.5 Datenanalyse 19
2.5.1 Kollektiv Fallzahlberechnung 19
2.5.2 Datenerhebung und Gruppeneinteilung 20
2.5.3 Deskription 21
2.5.4 statistische Auswertung 22

3 Ergebnisse 23
3.1 Deskription der Studienpopulation 23
3.2 Kollektivaufteilung zum Gruppenvergleich 27
3.3 Gerinnungs-Kollektiv 28
3.3.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Koagulopathie 32
3.3.2 Vergleich von Patienten ohne traumainduzierte Koagulopathie und Patienten mit traumainduzierter Koagulopathie und Hyperfibrinolyse 33
3.4 Versorgungs-Kollektiv 34
3.4.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Transfusionsbedarf 35
3.4.2 Vorhersagemarker für den Bedarf an Blutprodukten 37
4 Diskussion 43
4.1 Deskription der Studienpopulation 43
4.2 Kollektivaufteilung zum Gruppenvergleich 45
4.3 Gerinnungs-Kollektiv 45
4.3.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Koagulopathie 45
4.3.2 Vergleich von Patienten ohne traumainduzierter Koagulopathie und Patienten mit traumainduzierter Koagulopathie und Hyperfibrinolyse 46
4.4 Versorgungs-Kollektiv 47
4.4.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Transfusionsbedarf 48
4.4.2 Vorhersagemarker für den Bedarf an Blutprodukten 49
4.5 Limitationen 51
4.6 Schlussfolgerung 52
5 Zusammenfassung 54
6 Literaturverzeichnis 56
Anhang 64
Danksagungen 69
Lebenslauf 71

Abkürzungsverzeichnis

A10	Amplitude nach 10 Minuten clotting time
Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ADAC	Allgemeiner Deutscher Automobil Club
AG	Aktiengesellschaft
AIS	Abbreviated Injury Scale
APTEM	Thrombelastometrie mit Aprotininzugabe
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
AUC	Area under the curve
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BWK	Bundeswehrkrankenhaus
bzw.	beziehungsweise
CFT	Clot Formation Time
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CT	Clotting Time
DCS	Damage Control Surgery
DGU®	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
Dr.	Doktor
EK	Erythrozytenkonzentrat

et al.	et alii (und andere)
etc.	et cetera
EXTEM	Thrombelastometrie mit Tissue-Factor-Zugabe
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIBTEM	Thrombelastometrie mit Plättcheninhibition
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GCS	Glasgow Coma Scale
h	hours (Stunden)
Hb	Hämoglobinkonzentration
HCO_3	Hydrogencarbonat
HEPTEM	Thrombelastometrie mit Heparinasezugabe
HF	Hyperfibrinolyse
INR	International Normolized Ratio
INTEM	Thrombelastometrie mit Oberflächenaktivierung
ISS	Injury Severity Score
k.a.	keine Angabe
KFZ	Kraftfahrzeug
KI	Konfidenzintervall
LI 30	Lyse Index 30 Minuten nach Clotting Time (CT)
LKW	Lastkraftwagen
MCF	Maximum Clot Firmness
ML	Maximum Lysis

n	number / Anzahl
NISS	New Injury Severity Score
NOAK	Neue orale Antikoagulanzien
O_2	Sauerstoff
OP	Operation
p	statistische Signifikanz
PAI-1	Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1
pH	pondus Hydrogenii
PKW	Personenkraftwagen
POC	Point-of-Care
PPSB	aktivierter Prothrombinkomplex
PREDICT	Prehospital Evaluation and Detection of Induced Coagulopathie in Trauma
Prof.	Professor
PTT	Partial Thromboplastin Time
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
Rotem	Rotationsthrombelastometrie
RTH	Rettungshubschrauber
RRsyst	systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
T	Datenerhebungszeitpunkte
Tab.	Tabelle

TASH	Trauma Associated Severe Haemorrhage
TEM	Thrombelastometrie
TIC	Trauma-Induced-Coagulopathy / Traumainduzierte Koagulopathie
TICCS	Trauma-Induced Coagulopathy Clinical Score
TK	Thrombozytenkonzentrat
TM	Thrombomodulin
tPA	gewebsspezifischer Plaminogenaktivator
TR-DGU®	TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
TXA	Tranexamic Acid / Tranexamsäure
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
ZINA	Zentrale Interdisziplinäre Notaufnahme

1. Einleitung

1.1 Todesursachen nach Polytrauma

Weltweit gilt das schwere Trauma als häufigste Todesursache bei Menschen unter 45 Jahren [21, 33]. In Deutschland liegt die Zahl der Schwer- und Schwerstverletzten (definiert mit einem ISS ≥ 16) jährlich über 18.000 [10]. Gerade diese Patientengruppen haben eine erhöhte Letalität: zusätzlich zu den nicht überlebbaren Verletzungen machen schwere Schädelhirntraumata und massive Hämorrhagien mit Verbluten die Haupttodesursachen in der frühen Phase nach dem Trauma aus [26, 47]. Im Spezifischen sind Hämorrhagien für 50% aller Todesopfer in den ersten vier bis sechs Stunden nach dem Unfallereignis verantwortlich [52]. Das Schädelhirntrauma tritt in der ersten Woche danach an die erste Stelle der Todesursachen. Ab der zweiten Woche nach dem Unfall ist die häufigste Todesursache das Multiorganversagen [47].

Nach Arbeiten von Brohi et al trägt die, durch das Trauma affektierte, Gerinnung zur Erhöhung der Sterblichkeit bei, gerade in der zeitkritischen Phase unmittelbar bis einige Stunden nach dem Unfall. Damit stellt die beeinträchtigte Gerinnung eine Komplikation des Traumas dar. Brohi prägte hier den Begriff der traumainduzierten Koagulopathie (TIC) [44].

1.2 Traumainduzierte Koagulopathie

Für 25 bis 33% der Schwer- und Schwerstverletzten konnte bei Ankunft im Krankenhaus bereits eine manifeste Gerinnungsstörung beschrieben werden [34, 36]. Veränderungen der Gerinnung im Sinne einer traumainduzierten Koagulopathie (TIC) konnten bei fast 50% der schwerstverletzten Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme festgestellt werden [14]. Wafaisade et al beschrieben in ihrer Analyse des TraumaRegisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU®) folgende Risikofaktoren für eine TIC: ein schweres Schädelhirntrauma, ein GCS ≤ 8, eine Hypotension mit einem systolischen Blutdruck ≤ 90 mmHg, mehr als 2000ml präklinisch applizierte kristalline Infusionslösung und ein Patientenalter

über 75 Jahren [73]. Eine Verschlimmerung der endogenen Mechanismen der TIC folgt häufig im Verlauf indirekt (zum Beispiel im Verlauf von Rettung und Transport) durch Hämodilution, Azidose, Hypothermie und eine Verbrauchskoagulopathie [30].

Die traumainduzierte Koagulopathie (TIC) als Ursache für das Verbluten wird durch eine schockbedingte Hypoperfusion mit nachfolgender, vermutlich Protein C vermittelter, überschießender Aktivierung von antikoagulatorischen und profibrinolytischen Wegen ausgelöst [15]. Brohi et al postulierten, dass es bei Patienten im Schock und einer systemischen Hypoperfusion zur Thrombomodulin-Ausschüttung aus dem Endothel kommt. Dieses bildet mit Thrombin einen Komplex, der zum einen dazu führt, dass weniger Thrombin für die Aktivierung von Fibrin zur Verfügung steht. Zum anderen aktiviert der Thrombin-Thrombomodulin-Komplex Protein C, welches seinerseits die extrinsische Gerinnungskaskade durch die Hemmung der Cofaktoren V und VIII inhibiert. Diese biologische Antwort erscheint sinnvoll, um bei niedrigen Gefäß-Füllungsständen keine Thrombosen zu generieren, stellt sich im traumatischen Schock aber als pathologisch da [3].

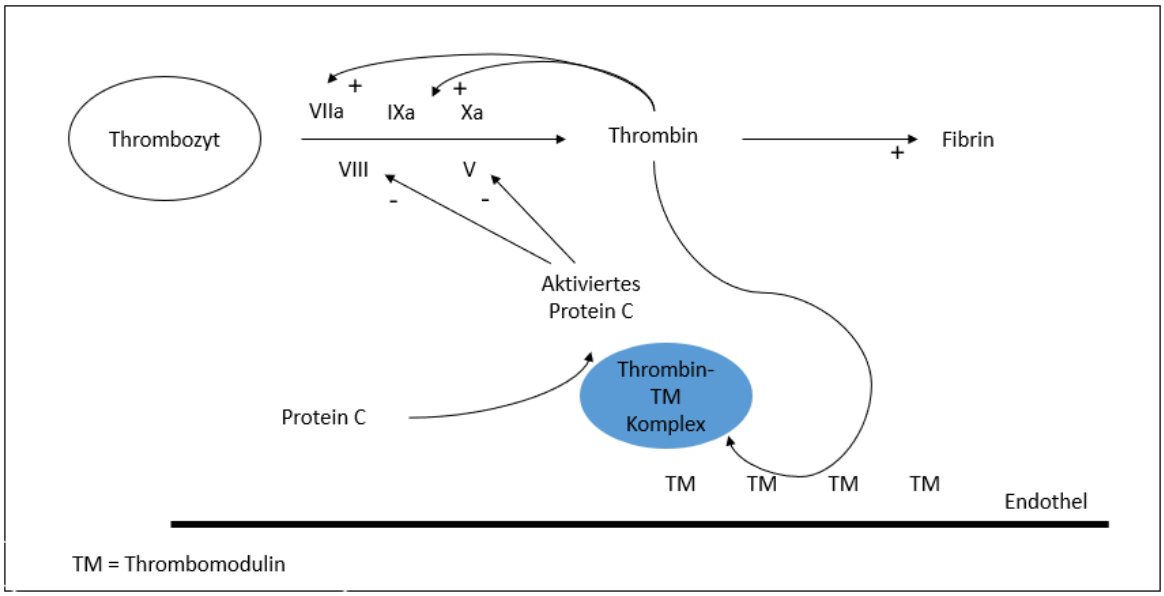


Abb. 1: Abbildung zur Veranschaulichung der möglichen Aktivierung von Protein C bei Patienten im Schock, das zu einer überschießenden Aktivierung von antikoagulatorischen und profibrinolytischen Wegen führt und die Ursache einer traumainduzierten Koagulopathie darstellt.

Entstehung des Thrombin über die extrinsische Gerinnungskaskade mit Potenzierung über eine positive Rückkopplung durch die Gerinnungsfaktoren VIIa, IXa und Xa. Bei Freisetzung von Thrombomodulin des Endothels, was durch Hypoperfusion ausgelöst wird, bildet dieses mit Thrombin einen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex und aktiviert so Protein C. Zum einen führt dies zu weniger Thrombin und damit kann weniger Fibrin gebildet werden. Zum anderen inhibiert aktiviertes Protein C die extrinsische Kaskade über die Faktoren VIII und V.

Quelle: Schemaentwurf in Anlehnung an Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA (2007) Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. Curr Opin Crit Care 13:680–5. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f1e78f, Seite 682 [3]

Im Weiteren zeigt sich, dass es aufgrund des aktivierten Protein C zu einer verminderten Konzentration von Plasminogenaktivator Inhibitor Typ 1 (PAI-1) kommt. Dieser hemmt normalerweise den gewebespezifischen Plasminogenaktivator (tPA), welcher von verletztem oder ischämischen Gewebe exprimiert wird und zu einer Fibrinolyse führt. Aufgrund dieser gehinderten

Hemmung kommt es zur systemischen Hyperfibrinolyse. Die traumainduzierte Koagulopathie ist folglich durch eine Hypoperfusion bedingt und wird durch eine systemische Antikoagulation und Hyperfibrinolyse charakterisiert [3].

Als Folge der Koagulopathie kommt es zu einem erhöhten Transfusionsbedarf, einer höheren Rate an Multiorganversagen sowie einer vierfach erhöhten Mortalität [15].

1.3 Behandlungsstrategien der TIC

Zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien führte das bessere Verständnis für die Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks und der TIC [5]. Bei einer durchschnittlichen Zeit vom Unfall bis zur Ankunft im Krankenhaus in Deutschland von 64 Minuten und der hohen Letalität entstehen Strategien, bereits prähospital Blut- und Blutprodukte zu Patienten mit schwerem hämorrhagischem Schock zu bringen. Zunächst wurde diese Idee nur im militärmedizinischen Bereich verfolgt (zum Beispiel Vietnam, Irak und Afghanistan) [54, 71]. Dies hat sich inzwischen geändert, denn in Deutschland und in anderen europäischen Ländern beginnen einzelne Rettungsdienste im zivilen Bereich nun auch Erythrozytenkonzentrate, Blut- und Gerinnungsprodukte mitzuführen [68]. Verschiedenste Studien wurden dazu durchgeführt. Erste strukturierte Auswertungen konnten eine Steigerung des Überlebens zeigen [25], darauffolgende Subgruppenanalysen deuten immerhin noch auf einen Überlebensvorteil, besonders bei langen prähospitalen Transportzeiten, hin [49]. Aktuellere Metaanalysen sind hingegen uneinheitlich [55, 61]. Unabhängig von den widersprüchlichen Daten zur prähospitalen Blutproduktgabe müssen wir die Patienten finden, die von einer frühzeitigen Transfusion profitieren werden. Dabei ist es wichtig, die traumainduzierte Koagulopathie einzubeziehen, da das Vorhandensein einer TIC einen erhöhten Bedarf an Transfusion anzeigt [3].

1.4 Detektion TIC mittels Rotationsthrombelastometrie

Konventionelle Gerinnungsdiagnostik, die in Laboren durchgeführt wird, gibt durch die notwendigen Transport-, Zentrifugier- und Analysezeiten eine Darstellung der Gerinnungssituation zum Zeitpunkt der Blutentnahme wieder. Zwischen Blutentnahme und Laborergebnissen vergeht erfahrungsgemäß häufig mehr als eine Stunde. Bis zum Befund hat sich der Patient möglicherweise weiter verschlechtert. Daher sind diese Laborbefunde in der Behandlung von Traumapatienten im Akutfall nur begrenzt aussagekräftig [9, 69].

Hier kommt die so genannte Point-of-Care (POC)- Gerinnungsdiagnostik ins Spiel. Idealerweise findet sie außerhalb eines Labors in direkter Patientennähe statt, ist mit einsatzbereiten Reagenzien ohne Pipettierarbeiten und ohne präanalytische Probenvorbereitung startbar [75]. Es gibt verschiedene bettseitig einsetzbare Methoden, die eine zeitnahe Analyse der Patientengerinnung wiedergeben [76]. Eine dieser Methoden ist die Thrombelastometrie, die sich als geeignetes Mittel zur Detektion einer traumainduzierten Koagulopathie erwiesen hat und klinisch angewandt wird [51].

Die Variante der Rotationsthrombelastometrie, abgekürzt Rotem, analysiert die Gerinnungseigenschaften von Vollblut, indem sie den stagnierenden Blutfluss in der Vene imitiert. Bei der Rotationsthrombelastometrie handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Thrombelastographie-Methode, die 1948 von Hartert entwickelt wurde. Das Messprinzip basiert auf einer Küvette (Cup), in die das Vollblut gefüllt wird und in die dann ein zylindrischer Stempel (Pin) eintaucht und einen ca. 1 Millimeter breiten, blutgefüllten Spalt zwischen Küvette und Stempel hält. Der Pin wird dann durch eine elastische Feder gedreht, wobei die rotierende Bewegung optisch erfasst wird und von einem integrierten Computer in Parametern und Messkurven dargestellt wird. Die Bewegung des Pins wird durch die Gerinnselbildung und Lyse beeinflusst [4]. Abbildung 2 zeigt eine Messkurve beispielhaft und in Tabelle 1 folgt die Erklärung zu den Abkürzungen und Messparametern:

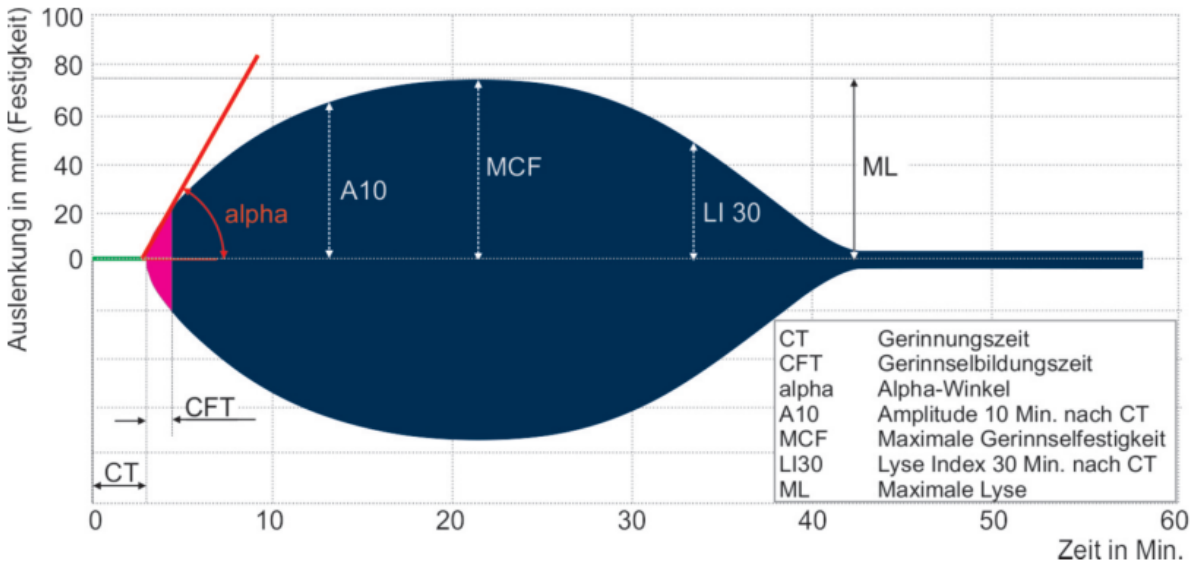


Abb. 2: Messkurve mit Darstellung der Rotationsthrombelastometrie Messparameter, die in der untenstehenden Tabelle erklärt werden.

Quelle: Krausbauer U (2013) Trauma-Induzierte Koagulopathie (TIC). Wehrmedizin und Wehrpharmazie 1/2013, Seite 61 [27] mit freundlicher Genehmigung des BETA Verlag & Marketinggesellschaft mbH.

Tab. 1: Messwertbeschreibungen einer Thrombelastometrie

Quellen: Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M (2013) ROTEMAnalyse Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen, sowie Dirkmann D, Britten MW, Frey UH (2018) Point-of-Care Testing in Trauma Patients - Methods and Evidence. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 53:440–457. doi: 10.1055/s-0043-107753 und Krausbauer U (2013) Trauma-Induzierte Koagulopathie (TIC). Wehrmedizin und Wehrpharmazie 1/2013 [4, 11, 27]

CT	Clotting Time = Gerinnungszeit Zeit (in Sekunden) von der Gerinnungsaktivierung bis Gerinnselfestigkeit von 2 mm
CFT	Clot Formation Time = Gerinnselbildungszeit Zeitspanne vom Beginn der Gerinnselbildung (CT) bis Erreichen der Amplitude von 20 mm (Maß für die Geschwindigkeit der Gerinnselbildung)
Amplitude A	Messkurve zu einem bestimmten Zeitpunkt, in unseren Ergebnissen verwenden wir A10 und A30 (d.h. Amplitude nach 10, bzw. 30 Minuten)
Alpha Winkel	Maß der Geschwindigkeit der Gerinnselbildung, beeinflusst von Fibringenkonzentration und Thrombozytenzahl
MCF	Maximum Clot Firmness = Gerinnselfestigkeit Maximal gemessene Festigkeit (Dicke) des Gerinnsels in mm
LI	Lyse-Index Abnahme des Gerinnsels durch Fibrinolyse (Amplitude nach 60 Minuten im Verhältnis zu MCF, normal >85%)
ML	Maximum lysis Prozentuale Gerinnsellyse-Ausprägung (Zeichen der Stabilität) im Verhältnis zur MCF

Zur Messung und Auswertung der verschiedenen Hämostasestörungen waren zum Zeitpunkt der Studienmessungen fünf verschiedene Testansätze verfügbar, die eine Beurteilung der gesamten Gerinnungssituation zulassen (Gerinnselinitiierung, -bildung, -stabilisierung und Lyse) [4, 27].

Im **EXTEM** wird die Gerinnungsaktivierung mit dem Tissue Faktor ausgelöst. Die CT entspricht ungefähr der Prothrombinzeit und kann eine Störung in der gesamten Gerinnungskaskade anzeigen [27].

Thrombozyten beeinflussen die Gerinnselfestigkeit zu ungefähr 80 %. Die Thrombozyten werden beim **FIBTEM** pharmakologisch gehemmt [27]. Dies findet

mithilfe von Cytochalasin D statt, das als Inhibitor der Actinpolymerisation fungiert [13]. Dadurch kann der rein plasmatische Anteil an der Gerinnselfestigkeit evaluiert werden. Wichtig ist, dass hier nur die MCF beurteilt wird. Liegt ein Fibrinogenmangel oder eine Fibrinogenpolymerisationsstörungen vor, ergeben sich pathologische Messwerte [27].

Im **APTEM** wird der Fibrinolyseinhibitor Aprotinin in den Testansatz gegeben. Die Beurteilung kann nur im Vergleich zum EXTEM erfolgen. Liegt im EXTEM eine Hypokoagulopathie vor, die im APTEM-Kanal verbessert oder ausgeglichen werden kann, so ist dies ein Zeichen für eine Hyperfibrinolyse [27].

Im **INTEM** startet die Gerinnungsaktivierung durch Zugabe von Kaolin. Hier entspricht die CT weitgehend der aPTT und ist heparinsensibel. Liegen im INTEM pathologische Messwerte vor, so könnte dies als Zeichen gedeutet werden, dass Heparin im Blut vorliegt. Um dies zu verifizieren, startet man einen Kanal mit **HEPTEM**. Dieser beinhaltet den Zusatz Heparinase. War Heparin die Ursache für die Veränderungen im INTEM, so wird die CT deutlich kürzer und es kann Heparin als Ursache für die Gerinnungsstörung vermutet werden [27].

Diese Point-of-Care Analysen mithilfe eines ROTEM® Geräts waren zum Zeitpunkt der Studie aber nur stationär möglich, da die Geräte nicht portabel waren. Dennoch kann man das ROTEM® sigma Gerät der Firma Matel Medizintechnik GmbH, das in der Studie zum Einsatz kam, als fast ideales Point-of-Care Diagnostikgerät bezeichnen. Es wird patientennah eingesetzt, benötigt keine spezielle Blutentnahme, ist einfach, ohne Pipettieren, zu bedienen und es lassen sich Ergebnisse bereits während der Analyse ablesen. Der Hauptnachteil liegt jedoch im stationären/ nicht-mobilen Einsatz, der Analysen erst bei Klinikankunft erlaubt. Deshalb haben Wang et al basierend auf Empfehlungen, die sich vor allem auf penetrierende Traumata bezogen, den „Early Blood Transfusion Needs Score“ entwickelt. Dieser wird errechnet mithilfe von fünf Parameter, die prähospital gemessen werden, um dann einen Bedarf an frühzeitigen Transfusionen wiederzugeben. Da die verschiedenen Messwerte unterschiedlich gewichtet einfließen und die Score Ergebnisse zwischen -4 und 17 liegen, erscheint dieser

Score als eher unpraktikabel in der zeitkritischen prähospitalen Entscheidungsfindung [74].

Eine weitere patientennahe Diagnostik nach dem Prinzip der Point-of-Care Diagnostik ist die Blutgasanalyse. Dabei werden stationäre und mobile Geräte unterschieden. Für die vorliegende Studie wurde ein stationäres Gerät der Firma Siemens Healthcare GmbH genutzt. Im Rettungsdienst wäre ein tragbares Gerät, das nicht anfällig für Erschütterungen und Temperaturen, wie auch einfach zu bedienen ist und ein schnelles Ergebnis innerhalb von Sekunden liefert, ideal. Tragbare Blutgasanalysegeräte sind aktuell zum Beispiel in Form des i-STAT® der Firma Abbott Laboratories verfügbar (dieses benötigt aber neben einer speziellen Blutentnahme und einem erschütterungsfreien Arbeitsplatz für die Analyse ca. 90-120 Sekunden).

Die Messmethoden, hier beschrieben aus dem Bedienungshandbuch der RapidLab® Systeme der Serie 1200, gehen auf elektrochemische, biochemische und optische Prinzipien zurück. Bei elektrochemischen Messungen wird zwischen zwei möglichen Verfahren unterschieden: der Potentiometrie zur Messung der Konzentration oder Aktivität einer Substanz und der Amperometrie zur Messung der Menge einer Substanz. Bei der Potentiometrie wird die Spannung zwischen zwei Elektroden in einer Zelle gemessen, an der keine externe Spannung anliegt und die sich im Gleichgewicht befindet. Durch Ionenaktivität der Probe entsteht ein Membranpotential welches proportional zur Menge in der Probe ist. Bei der Amperometrie wird eine konstante Spannung zwischen zwei Elektroden angelegt und anschließend der Strom gemessen, der dadurch entsteht, dass Elektroden zur Anode (Oxidation) oder zur Kathode (Reduktion) wandern. Die Blutprobe wird am Probeneingang aus dem BGA-Röhrchen aspiriert, über einen Probenschlauch und Reagenzverteiler zur Messkammer geleitet. Dabei wird die Probe an Membranen vorbeigeführt, die nur für spezifische Substanzen durchlässig sind [56].

Der pH-Sensor (Potentiometrie) wird aus einer ionenselektiven Elektrode (Draht aus Silber/Silberchlorid) in einer Halbzelle mit einer Pufferlösung gebildet. Die Lösung wird durch eine hochempfindliche, wasserstoffionenselektive Glasmembran von der Probe getrennt. Kommt die Blutprobe mit dieser Membran in Kontakt, entsteht durch

Wasserstoffionenaustausch ein Potential, welches durch den Draht zu einem Spannungsmesser geleitet wird. Dieses Potential wird mit einem konstanten Potential an einem Referenzsensor verglichen und gibt die Grundlage für die pH-Wert Berechnung der Probe [57].

Der Lactatsensor (Amperometrie) besteht aus einer Lactatoxidase-beschichteten Platinelektrode und einer Silber-/ Silberchloridreferenzelektrode, an der eine konstante Spannung anliegt. Zusätzlich sind zwei weitere Elektroden vorhanden, um Spannungspotentiale von Störsubstanzen zu messen, die dann von dem Gesamtpotential subtrahiert werden. Lactat reagiert mit der Lactatoxidase zu Brenztraubensäure und Wasserstoffperoxid. Dieser oxidiert und der Elektronenverlust führt zur Strombildung, die direktproportional zur Lactatkonzentration in der Probe ist [58].

Hämoglobin wird mithilfe von charakteristischen Absorptionsspektren bei verschiedenen Wellenlängen bestimmt. Die Oxymetrie misst das durchgelassene Licht aus dem Vollblut bei unterschiedlichen Wellenlängen und kann so quantitativ Hämoglobin und Hämoglobinderivate bestimmen [59].

Die Basenabweichung (BE) ist eine Erfahrungswertangabe, die angibt, wieviel Base oder Säure notwendig ist, um einen Liter Blut zu einem normalen pH-Wert von 7,40 zu titrieren. Berechnet wird der Base Excess in vivo (der extrazellulären Flüssigkeit) nach folgender Formel:

$BE(ecf) = HCO_3\text{–act} – 24{,}8 + (16{,}2 \times (pH(37) – 7{,}40))$.

Dabei wird der HCO_3^-act aus folgender Formel berechnet: $HCO_3^-act = 0{,}0307 \times pCO_2 \times 10^{(pH(37) - 6.105)}$ und pCO_2 wird mithilfe des Kohlendioxidsensor gemessen. Dieser ist ebenfalls eine elektrochemische Zelle, die durch eine CO_2-permeable Membran von der Probe getrennt ist und ein Potential misst, das durch diffundierendes gasförmiges Kohlendioxid und der Chlorid-Bikarbonat-Lösung der Zelle entsteht [60].

1.5 Zeitpunkt der Probenentnahme

Im Unterschied zu vielen bisherigen Publikationen [1, 3, 9, 12, 15] wurde sich in der vorliegenden Studie dazu entschieden, das Blut bereits prähospital abzunehmen und frühzeitig nach Eintreffen in der Klinik zu analysieren. Wie im TR-DGU® beschrieben, erreicht ein Traumapatient in Deutschland erst nach durchschnittlich 64 Minuten das Krankenhaus [71]. Die Blutentnahme bei Klinikankunft kann daher gegebenenfalls bereits im protrahierten Schock erfolgen. Um dies zu vermeiden, wurde in der PREDICT-Studie ein Blutentnahmezeitpunkt prähospital so früh wie möglich gewählt.

1.6 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Parameter zu finden und zu definieren, die Patienten mit dem Risiko einer traumainduzierten Koagulopathie und damit vor allem einer frühen Hyperfibrinolyse sowie einem möglichen Transfusionsbedarf bereits prähospital identifizieren. So soll die Auswahl der richtigen Zielklinik und die Einleitung einer geeigneten prähospitalen Therapie ermöglicht werden, um die Letalität in dieser sehr zeitkritischen Patientengruppe zu senken. Dafür wurden prähospital entnommene Blutproben bei Ankunft im Krankenhaus mithilfe von Blutgasanalysen und Rotationsthrombelastometrie analysiert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienprotokoll

Die Ergebnisse für diese Dissertation stammen aus der PREDICT-Studie (**Pr**ehospital **E**valuation and **D**etection of **I**nduced **C**oagulopathy in **T**rauma), bei der eine Kooperation von der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie des Bundeswehrkrankenhaus Ulm mit der ADAC-Luftrettungsstation Christoph 22 sowie der Universitätsklinik Ulm bestand.



Abb. 3: Studienlogo der PREDICT (**Pr**ehospital **E**valuation and **D**etection of **I**nduced **C**oagulopathie in **T**rauma) Studie

Quelle: Eigenentwurf von Prof. Dr. med. Björn Hossfeld und mit dessen freundlicher Genehmigung

Für die Analyse der traumainduzierten Koagulopathie wurden insgesamt 239 Patienten im Rahmen von Primäreinsätzen durch den jeweiligen Hubschraubernotarzt des Christoph 22 anhand der Traumaanamnese in einem Zeitraum von 06.08.2015 bis 12.02.2018 rekrutiert.

Der Luftrettungsstandort Christoph 22 wird von der ADAC (Allgemeiner Deutscher Automobil Club) Luftrettung gGmbH und dem Bundeswehrkrankenhaus Ulm in einer zivil-militärischen Kooperation betrieben. Der Einsatzradius des am Bundeswehrkrankenhaus stationierten Rettungshubschraubers beträgt ca. 70 Kilometer und umfasst die Region Ulm/Neu-Ulm, Teile des bayerischen Rettungsbezirks Schwaben und die schwäbische Alb. Jährlich fliegt der Rettungshubschrauber etwa 1500 Einsätze, von denen ungefähr 40%

traumatologisch sind [79]. Bei den Notärzten, die auf dem Christoph 22 eingesetzt sind, handelt es sich ausschließlich um Fachärzte der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie des Bundeswehrkrankenhaus Ulm. Hieraus ergibt sich ein hoher fachlicher Standard und viel Erfahrung in der Versorgung von Schwerstverletzten.

Durch den diensthabenden Notarzt des Christoph 22 erfolgte eine Einteilung in schweres und nicht-schweres Trauma nach der klinischen Einschätzung der tatsächlichen oder vermuteten Blutungssituation und/oder einer bestehenden Kreislaufinstabilität.

PREDICT ist eine prospektive, klinische Beobachtungsstudie, die mit einem Votum der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt wurde (Antragsnummer 346/14). Die Studie PREDICT ist registriert im Deutschen Register Klinischer Studien in Tübingen, Deutschland unter der Nummer DRKS00009559.

2.2 Probanden

Eingeschlossene Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein, eine Trauma-Anamnese aufweisen und nach einer Aufklärung im Rahmen der klinischen Versorgung eine Einverständniserklärung unterzeichnen, dass sie mit der Nutzung der erhobenen Daten einverstanden sind.

Zum Studienausschluss führte ein Alter unter 18 Jahren, eine Schwangerschaft, eine vorbestehende erworbene oder hereditäre Thrombophilie oder Koagulopathie, eine schwere Hypothermie unter 30° Celsius und eine prähospitale Gabe von Tranexamsäure vor Blutentnahme. Eine bestehende Antikoagulation der Patienten war ebenso ein Ausschlussgrund, um den medikamentösen Einfluss auf die Blutgerinnung auszuschließen. Eine Ausnahme hiervon wurde bei der Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg gemacht.

Damit konnten insgesamt 148 Patienten eingeschlossen werden.

Alle Patienten oder deren Betreuer wurden aufgeklärt und haben im Anschluss die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Sie wurden fortlaufenden

Studiennummern zugeordnet und fortan konnten sämtliche Daten pseudonymisiert bearbeitet werden.

Hierfür wurden ab Einschluss der Patienten alle Messwerte und Daten in eine Computerdatenbank und in Datenblätter (T0, T1, T2, T3 siehe Anhang) abgelegt.

Die Daten wurden nach Angaben des Notarztes prähospital (Datenblatt T0 Notarzt), des Schockraum-/Notaufnahmearztes (Datenblatt T1 Schockraum) sowie anhand von patientenbezogenen Frage- und Untersuchungsbögen und aus den stationären Patientenakten (Datenblätter T2 24h nach Trauma und T3 Abschluss nach 28 Tagen) gewonnen.

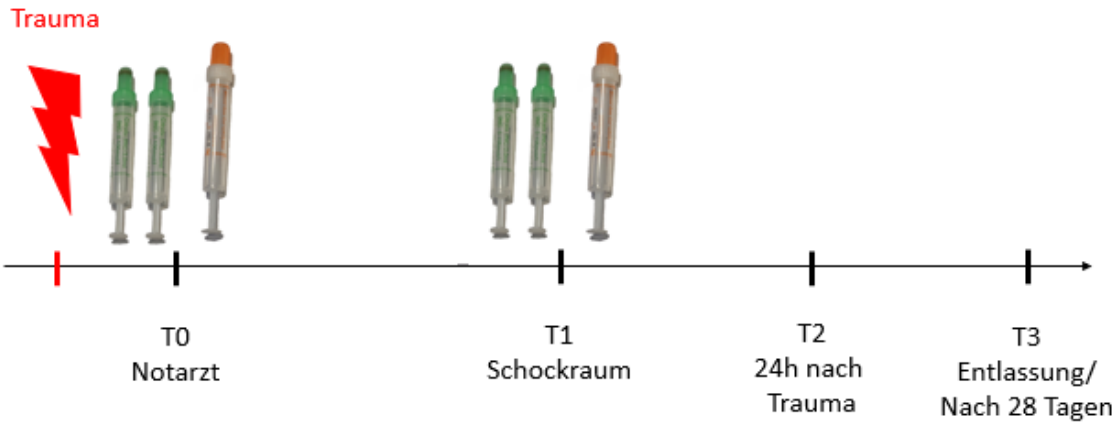


Abb. 4: Studienprotokoll mit den Datenerhebungszeitpunkten T0, T1, T2 und T3 sowie den entnommenen Monovetten®

Zu den Zeitpunkten T0 (prähospital durch den Notarzt) und T1 (innerklinisch im Schockraum bzw. Notfallaufnahme) wurde je zwei S-Monovette® Citrat 1:10 3,0 ml und eine S-Monovette® BGA 2,0 ml entnommen. Dies führte zu einer Gesamtblutentnahme für die Studien von 16 ml.

2.2.1 Patientenangaben und erfolgte Therapien

Zu den Zeitpunkten T0 und T1 wurden mit entsprechenden Uhrzeiten Vitalparameter (Herzfrequenz [/min], Blutdruck [mmHg], Sauerstoffsättigung [%], Temperatur [°C]), Infusionsmengen (Kristalline und Kolloide sowie HyperHaes® 6%) [ml], kreislaufwirksame Medikamente wie Katecholamine oder vergleichbare Medikamente (Akrinor®, Noradrenalin, Adrenalin), Blut- & Gerinnungspräparate (EK, FFP, Lyoplasma, Fibrinogen, Tranexamsäure, PPSB, Thrombozytenkonzentrate) sowie Angaben zum Trauma erhoben. Genaue Diagnosen (zur Erstellung des AIS-Scores, mit dessen Hilfe dann ISS und NISS errechnet wurden), Mortalität, weitere Flüssigkeits-, Blut- und Gerinnungstherapien, als auch der weitere Therapieverlauf wurden zu den Zeitpunkten T2 und T3 ergänzt.

Da gerade bei Patienten mit schwerem Trauma häufig keine Anamneseerhebung am Unfallort und bei Krankenhausaufnahme möglich ist, wurden weitere Nebendiagnosen und Dauermedikamente zu einem späteren Zeitpunkt eruiert. Hieraus ergaben sich nachträgliche Studienausschlüsse.

2.2.2 Laborparameter

Im Rahmen der Blutabnahmen T0 und T1 wurde die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM® delta und ROTEM® sigma) hinsichtlich CT, CFT und MFC in EXTEM und FIBTEM durchgeführt. Durch die klinische Chemie wurden Quick [%], INR, PTT [sec], Fibrinogen [mg/dl] und AT III [%] ermittelt und mithilfe der Blutgasanalyse Hb [g/dl], Lactat [mmol/l], BE [mmol/l] und pH.

2.2.3 Scores

2.2.3.1 Abbreviated Injury Scale

Zur Klassifizierung und Vergleichbarkeit, sowie zur Gruppenfindung, wurde retrospektiv aus den Diagnosen des Entlassbriefs der Abbreviated Injury Scale (AIS) berechnet. Hierbei handelt es sich um einen universellen, anatomiebasierten Score, der erstmals 1969 von Ingenieuren der Automobilindustrie genutzt wurde,

um die Schwere von Verkehrsunfällen besser klassifizieren zu können. In einem Katalog, der über 1200 Verletzungen beinhaltet und regelmäßig überarbeitet wird, werden die Verletzungen von mild (1) bis tödlich (6) eingestuft [20, 29, 77].

2.2.3.2 Injury Severity Score

Der ISS wird auf Basis des AIS berechnet, indem man aus einer Liste vordefinierter Körperregionen die drei schwersten Verletzungen mit dazugehöriger Punktezahl aus dem AIS quadriert und addiert. Dabei gilt 75 als Maximalpunktzahl, die auch sofort erreicht wird, sobald eine Verletzung mit 6 (tödlich) bewertet wurde [77]. Ein Polytrauma ist definiert als ISS > 15 [7].

$$ISS = (AIS_a)^2 + (AIS_b)^2 + (AIS_c)^2$$

2.2.3.3 New Injury Severity Score

Beim NISS werden, im Gegensatz zum ISS, die Punktzahlen der drei schwersten Verletzungen quadriert und addiert, unabhängig von der Körperregion, wodurch er auch bei isoliertem massivem Trauma einer Körperregion mit mehrfachen Verletzungen hohe Werte erzielt. Dadurch erreicht der NISS eine höhere Sensitivität und Spezifität [2, 46].

2.3 Geräte und Material (BGA & Rotem)

- Safety-Multifly®-Kanüle, SARSTEDT AG & Co., Nürnbrecht
- S-Monovette® 3ml 9NC Citrat 3,2% (1:10), SARSTEDT AG & Co., Nürnbrecht
- Blutgas-Monovette® 2ml LH, SARSTEDT AG & Co., Nürnbrecht
- Membrane Adapter, SARSTEDT AG & Co., Nürnbrecht
- Multi-Adapter für S-Monovette®, SARSTEDT AG & Co., Nürnbrecht

Blutgasanalyse

- RAPIDLab 1265, Siemens Healthcare GmbH, Eschborn

Rotationsthrombelastometrie

- ROTEM® delta, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- Cup & Pin, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- Tip Tray eLine Pipettenspitzen, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- Reagenzien ex-tem S, in-tem S, ap-tem S, fib-tem S, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- ROTEM® sigma, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- Adaptor ROTEM® sigma, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten
- Reagenzien ROTEM® sigma complete Cartridges, Matel Medizintechnik GmbH, Hausmannstätten

2.4 Durchführung der Messungen

2.4.1 Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen

Allen Probanden wurde präklinisch durch den Notarzt des Christoph 22, aus dem zur Patientenversorgung notwendigen venösen Zugang, zwei Natriumcitrat Blutentnahmeröhrchen (je 3 ml) und ein heparinisiertes BGA-Röhrchen (2 ml) abgenommen. Sofern bereits ein venöser Zugang lag, wurde leitliniengerecht ein zweiter venöser Zugang gelegt und hieraus das Blut gewonnen. Lagen bereits zwei venöse Zugänge bei Studieneinschluss, wurde die laufende Infusion gestoppt und die Monovetten® mit Blut befüllt (nach vorherigem Abziehen von Blut, um

Vermischungen mit Infusionsflüssigkeit oder Medikamenten zu verhindern). War der Zugang nicht rückläufig, wurde das Blut mithilfe einer venösen Punktion gewonnen.

Die prähospitale Blutentnahme erfolgte vor Gabe von Tranexamsäure und wurde nur durchgeführt, wenn der Zustand des Patienten es erlaubte. War die Versorgung des Patienten nach Auffassung des Notarztes (Einzelfallentscheidung des Notarztes) gefährdet, wurde die Entnahme gestoppt und der Patient wie nötig behandelt und nicht in die Studie eingeschlossen. Die reine Flüssigkeitstherapie oder Medikamentengabe (außer die Gabe von Tranexamsäure) waren kein Ausschlusskriterium.

Anschließend wurden die Citratmonovetten bei Raumtemperatur und die BGA Monovette in einem mitgeführten, thermoisolierten, eiswassergefüllten Behältnis transportiert, um Ausgasungen zu vermeiden [41, 67]. Unmittelbar nach Ankunft im Schockraum, wurden die Blutproben sofort zur Analyse in die klinische Chemie geschickt, beziehungsweise im BGA- und ROTEM®-Gerät analysiert.

Nach Aufnahme des Patienten im Schockraum der Zielklinik wurden zu den standardisierten Routineblutentnahmen im Rahmen der Patientenversorgung zusätzlich zwei Natriumcitrat- (je 3ml) und ein BGA-Röhrchen (2ml) entnommen, soweit der Zustand des Patienten dies zuließ und es zu keiner Behandlungsverzögerung kam. Diese Blutproben wurden ebenfalls sofort an den entsprechenden Geräten analysiert. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung befanden sich zwei ROTEM® Geräte und ein BGA-Gerät im Schockraum des Bundeswehrkrankenhaus Ulm, sodass eine parallele Analyse ohne Zeitverzögerung möglich war.

Bei Patienten, die in den Schockraum der Universität Ulm gebracht wurden, wurden die prähospitale (T0) und klinische (T1) Blutentnahmemonovetten im Anschluss zur Analyse direkt zu den Analysegeräten im Schockraum des Bundeswehrkrankenhauses Ulm transportiert.

2.4.2 Blutgasanalyse

Die zur Blutgasanalyse benötigten prähospitalen und klinischen BGA-Röhrchen wurden durch Mitarbeiter der Zentralen Interdisziplinären Notfallaufnahme entsprechend der Herstellerangaben der Firma Siemens Healthcare/Healthineers AG im Blutgasanalysegerät analysiert.

Alle hierfür verantwortlichen Mitarbeiter sind mit entsprechender Dokumentation auf das Gerät eingewiesen und es werden regelmäßige Qualitätskontrollen am Gerät durchgeführt.

2.4.3 Rotationsthrombelastometrie

Für die Rotationsthrombelastometrie-Messung wurden die beiden Blutproben (prähospital und klinisch) entweder mit dem ROTEM® delta oder dem ROTEM® sigma gemäß Herstellerangaben durch eingewiesene Mitarbeiter analysiert.

2.4.4 Routine Laborparameter

Die Routine-Laborparameter Quick [%], INR, PTT [sec], Hämoglobin [g/dl], Thrombozyten [Anzahl/nl], Fibrinogen [mg/dl] und AT III [%] wurden in der hauseigenen Abteilung für klinische Chemie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, mithilfe des BCS XP System (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) ausgewertet. Durch die Teilnahme an regelmäßigen Ringversuchen ist die Qualität dieser Messungen gesichert.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Kollektiv Fallzahlberechnung

Vor Studienstart wurde der Bedarf an Patienten ermittelt, der nötig sein würde, um aussagefähige statistische Ergebnisse erhalten zu können. Dabei wurde sich an den Ergebnissen von Tauber und Rugeri, die Gerinnungsstörungen bereits

prähospital bei Schwerstverletzten im Vergleich zu leicht verletzten Patienten nachweisen konnten, orientiert. Zum Berechnen der Fallzahl wurde nQuery Version 10 (Statsols, Cork, Irland) genutzt und es wurde von normalverteilten Parametern ausgegangen, die mit dem t-Test für ungleiche Varianzen analysiert wurden. Hierbei wurde mit einer Signifikanz von 5% und einer Power von 80% gearbeitet. Daraus ergab sich, dass mit einer Anzahl von 40 Patient*Innen pro Gruppe bzgl. des Zielparameters signifikante Unterschiede nachweisbar sind, wenn sich die prospektiv zu erhebenden Daten in ähnlicher Weise darstellen, wie sie für die Planung angenommen wurden. Da etwa ein Drittel der Rettungseinsätze des Christoph 22 schwere Traumata ausmacht, lies sich auf eine Mindestanzahl von 120 Patienten schließen. Zum Ausgleich der Patienten, die aufgrund der Ausschlusskriterien nachträglich entfernt werden müssen, wurde ein Ziel von ungefähr 150-200 Patienten gewählt.

2.5.2 Datenerhebung und Gruppeneinteilung

Die anonymisierten Daten wurden alle in Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) zusammengefasst. Die Berechnung des ISS fand auf Basis der endgültigen Diagnosen zum Zeitpunkt T3 statt. Die Auswertung der Rotationsthrombelastometrie Messergebnisse erfolgte auf Basis der vom Hersteller angegebenen Referenzwerte (Tabelle 2).

Tab. 2: Referenzbereich ROTEM® nach Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M (2013) ROTEMAnalyse Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen, Seite 11. [4]

Dabei steht CT (Clotting Time) für die Gerinnungszeit (Zeit in Sekunden [s]) von der Gerinnungsaktivierung bis zu einer Gerinnselfestigkeit von 2 Millimeter. CFT (Clot Formation Time) ist die Gerinnselbildungszeit in Sekunden [s] und wird gemessen vom Zeitpunkt der CT bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 Millimetern. MCF (Maximum Clot Firmness) gibt die Maximale Ausprägung des Gerinnsels in Millimeter [mm] an und ML (Maximale Lyse) steht für die Ausprägung der Gerinnsellyse in Prozent [%] zur MCF. Messwerte, die aufgrund der unterschiedlichen Ansätze und damit Messkurven nicht dargestellt werden oder keine Referenzangaben haben, wurden mit k.a. gekennzeichnet.

	EXTEM	**FIBTEM**	**APTEM**	**INTEM**
CT [s]	38-79	k.a.	38-79	100-240
CFT [s]	34-159	k.a.	34-159	30-110
MCF [mm]	50-72	9-25	50-72	50-72
ML [%]	<15%	k.a.	< 15%	<15%

Diese Referenzwerte sind vergleichbar mit denen einer Multicenter Studie zu Rotationsthrombelastometrie Referenzwerten [31] und führten unter anderem zur Gruppeneinteilung. Dabei wurden Patienten mit mindestens einem pathologischen Messwert in EXTEM und FIBTEM der Gruppe TIC (Patienten mit traumainduzierter Koagulopathie) zugeordnet. Patienten, die eine ML > 15% in EXTEM oder FIBTEM oder keine Clotbildung nachwiesen, wurden der Gruppe TIC mit HF (traumainduzierte Koagulopathie mit Hyperfibrinolyse) zugeordnet, wenn dies durch normale Messwerte im APTEM bestätigt werden konnte. Für alle gebildeten Gruppen wurden die gesammelten Daten deskriptiv beschrieben.

2.5.3 Deskription

Zu Beginn wurden alle betrachteten Parameter deskriptiv ausgewertet. Für qualitative Parameter wurden absolute und relative Häufigkeiten betrachtet. Stetige Parameter wurden mit Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt, ggf. mit Minimum und Maximum. Darüber hinaus wurden Subgruppen betrachtet und Graphiken erstellt (u.a. Balkendiagramme). Die Daten sind als Mittelwerte ±

Standardabweichung angegeben und es wurde ein 95%-Konfidenzintervall für die AUC-Werte festgelegt. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

2.5.4 statistische Auswertung

Für die Zweigruppenvergleiche wurde der t-Test angewandt. Die Normalverteilungsannahme wurde zuvor mit dem Shapiro Wilk Test untersucht und gegebenenfalls ein nicht-parametrischer Test (z.B. Mann-Whitney U-Test) verwendet. Um die Parameter herauszufinden, die den größten Einfluss auf unsere Fragestellung der prähospitalen Abschätzung eines Blutproduktebedarfs hatten, wurden wichtige Einflussgrößen anhand binär logistischer Regressionsmodelle mit dem Stepwise-Selections-Verfahren (Einschluss $p<0,30$; Ausschluss $p>0,35$) bestimmt. Zusätzlich wurden für die Parameter Base Excess und Laktat cut-off Werte bestimmt, da diese Parameter auf jeden Fall in ein mögliches Gesamtmodel einbezogen werden sollten. Dieses wurde mithilfe der besten Einflussgrößen und der beiden Parameter Base Excess und Laktat erstellt. Anhand der Area-Under-the-Curve (AUC) in erstellten ROC (Receiver-Operating-Characteristics) Kurven wurden die oben genannten Modelle und Einzelparameter anschließend als diagnostisches Werkzeug für den Transfusionsbedarf beurteilt.

Mithilfe des Youden Index und dem euklidischen Abstands konnte für die beiden Messwerte der beste Cut-Off-Wert zur Vorhersage für den Blutproduktebedarf für die Modellentwicklung bestimmt werden. Für Laktat konnte größer 4,1 mmol/l (Sensitivität 0,65; Spezifität 0,86) und für den Base Excess kleiner -2,6 mmol/l (Sensitivität 0,80; Spezifität 0,76) als ein Hinweis auf einen Transfusionsbedarf bestimmt werden.

Diese Analysen wurden mithilfe von SPSS Version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt und die Datenverarbeitung sowie Abbildungserstellung erfolgte mithilfe von Microsoft 365 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

Aufgrund des explorativen Charakters der PREDICT-Studie wurde keine Alpha Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskription der Studienpopulation

Von 239 Patienten mussten gemäß der Ausschlusskriterien nachträglich 91 Patienten ausgeschlossen werden. Es konnten also 148 Patientendaten für die statistische Auswertung genutzt werden. Diese teilen sich in 23% weibliche und 77% männliche Patienten auf, mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahre (Standardabweichung 19, Median 44).

Bei den Verletzungstypen konnte zwischen Einzelverletzung (11,6 % der Patienten), Mehrfachverletzungen (34,7 %) und, gemäß ISS Definition, Polytrauma (53,7 %) unterscheiden werden. Zum größten Teil handelte es sich um stumpfe Traumata (95,3 %), lediglich sieben Patienten (4,7 %) wiesen ein penetrierendes Trauma auf.

Als Traumaursachen konnte folgende Einteilung getroffen werden: einen PKW oder LWK-Unfall hatten 32,2 %, mit dem Fahrrad verunfallten 5,4 %, bei 21,4 % lag ein Unfall mit dem Motorrad vor. Durch Stürze kam es bei 16,8 % der Patienten mit einer Sturzhöhe aus über 3 m sowie 7,4 % aus weniger als 3 m Höhe zu Verletzungen. Eine Einklemmung war bei 7,4 % die Verletzungsursache und bei 9,4 % lagen Traumaursachen vor, die nicht in eine der oben genannten Gruppen zusammengefasst werden konnten.

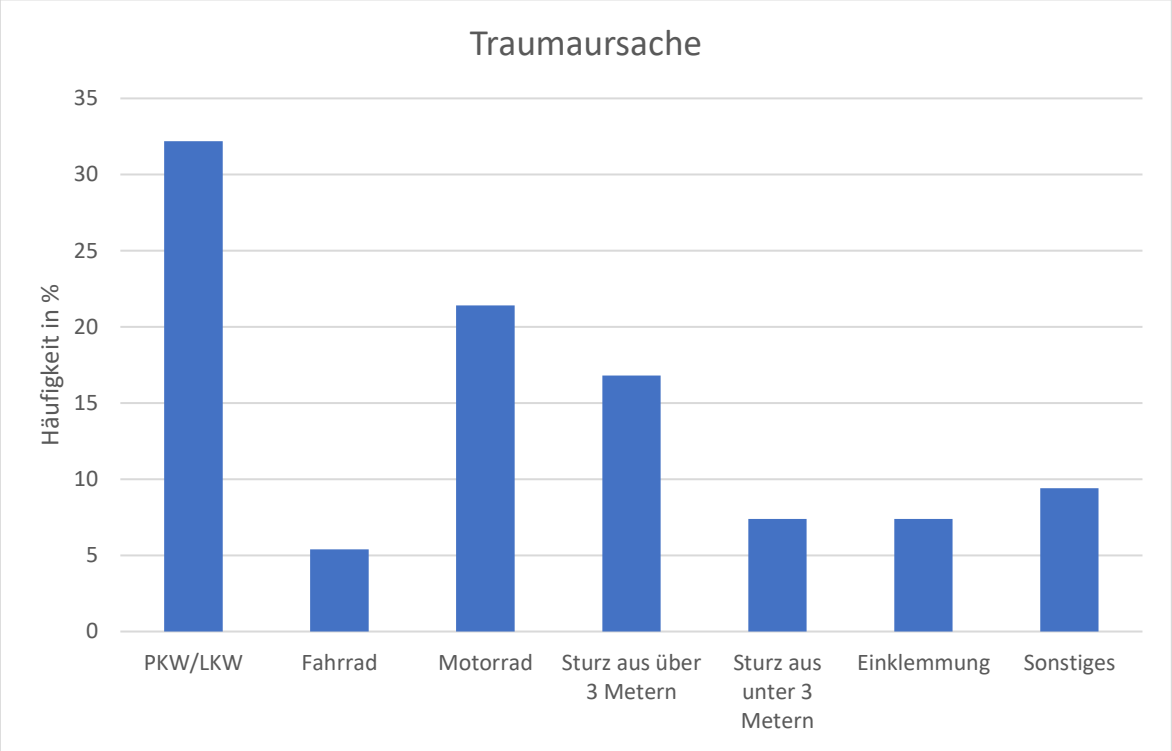


Abb. 5: Häufigkeit der unterschiedlichen Traumaursachen (Unfälle mit PKW/LKW oder Fahrrädern oder Motorrädern, Stürzen gegliedert nach der Höhe, Einklemmungen oder andere Unfallursachen, die in Sonstige zusammengefasst sind) in Prozent (%) der eingeschlossenen Patienten

Bei den Verletzungsmustern haben 89 Patienten (60,5 %) eine Verletzung im Kopf- oder Hals-Bereich erlitten. 78 Patienten (53,1 %) hatten im Bereich des Thorax und 54 Patienten (36,7 %) im Beckenbereich Verletzungen. Verletzungen der oberen Extremität erlitten 66 Patienten (44,9 %), 61 Patienten (41,5 %) eine Verletzung der unteren Extremität. Bei dieser Auswertung kommt es zu Mehrfachnennungen, da der größte Teil des Patientenkollektivs Mehrfachverletzungen hatte.

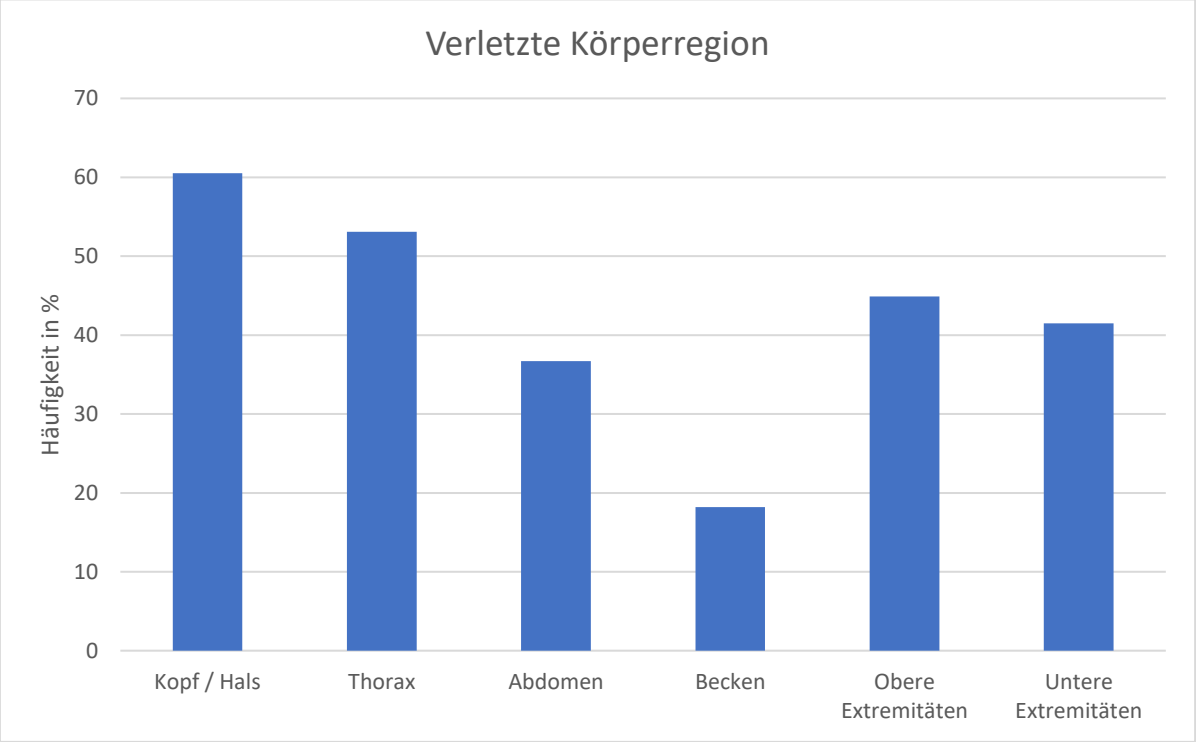


Abb. 6: Verteilung der Verletzungen nach Köperregionen in Prozent, dabei enthalten sind Mehrfachnennungen, da ein großer Teil des Patientenkollektivs Mehrfachverletzungen hatte.

Bei der Betrachtung der weiteren Behandlung nach der initialen klinischen Versorgung, beziehungsweise zur Letalität, konnte festgestellt werden, dass prähospital kein Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, für tot erklärt wurde. Bei 8 Patienten (5,4 %) musste aber eine prähospitale kardiopulmonale Reanimation durchgeführt werden. Verstorben sind 5 Patienten (3,4 %) im Schockraum, 6 Patienten (4,1 %) in den ersten 24 Stunden nach Trauma und weitere 2 Patienten bis zum Ende der Beobachtungszeit (Entlassung/Verlegung/ 28 Tage nach Trauma) sodass insgesamt 13 Studienteilnehmer (8,8%) verstorben sind.

Nach Hause in die ambulante Versorgung konnten 96 Patienten (64,96%) entlassen werden. Eine Verlegung in eine andere Klinik wurde bei 21 Patienten (14,19%) durchgeführt und 18 Patienten (12,16%) wurden direkt in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt.

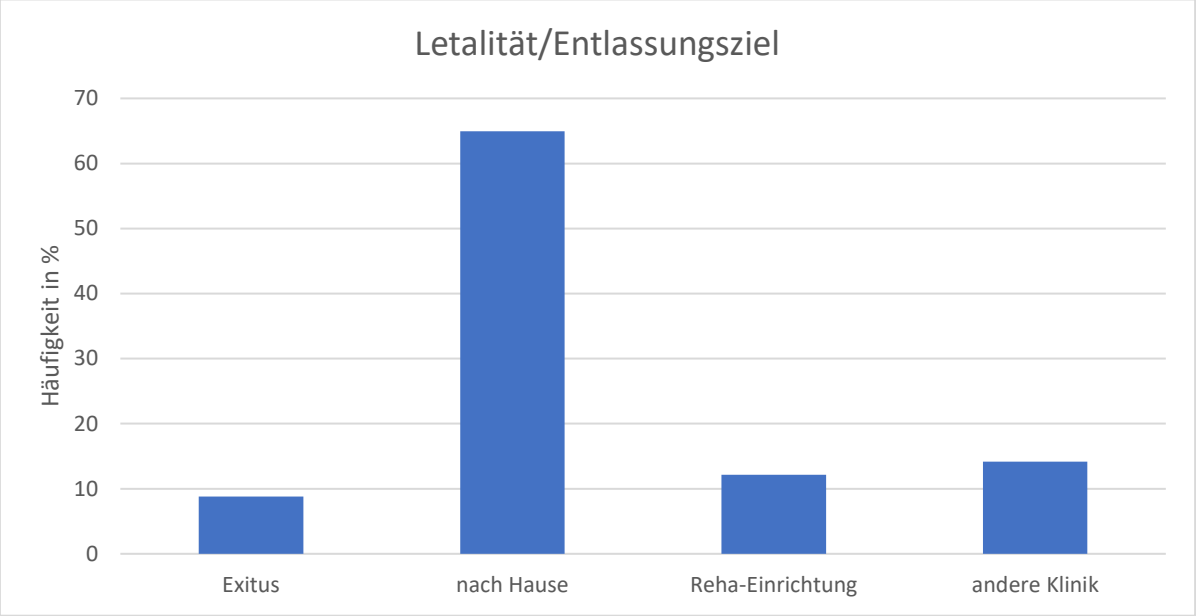


Abb. 7: Studienende mit Letalität beziehungsweise Entlassungsziel nach der initialen Behandlung der Patienten in Prozent (%).

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer lag bei 15,6 Tagen (Median 13, Minimum 0, Maximum 67). Hierbei wurden nur die Patienten betrachtet, die im Beobachtungszeitraum überlebt haben.

Nach der Definition des Injury Severity Scores hatten die meisten Patienten ein schweres Polytrauma erlitten, da der durchschnittlichen ISS in der PREDICT-Studie bei 22,082 (Median 18, Minimum 1, Maximum 75, Standardabweichung 17,14) lag und damit deutlich über dem Grenzwert von 16. Die Berechnung des NISS konnte außerdem belegen, dass bei vielen Patienten auch schwere Mehrfachverletzungen in der gleichen Körperregion vorlagen. Hier werden, wie in Abschnitt 2.2.3.3 beschrieben, die drei schwersten Verletzungen gezählt, im Gegensatz zum ISS, bei dem nur die drei schwersten Verletzungen aus unterschiedlichen Körperregionen verrechnet werden. Der durchschnittliche NISS betrug 27,034 (Median 22, Minimum 1, Maximum 75, Standardabweichung 18,95) und war damit deutlich höher als der ISS.

Bei den 13, in die Studie eingeschlossenen, verstorbenen Patienten lag der durchschnittliche ISS bei 60,2 (Minimum 11, Maximum 75).

3.2 Kollektivaufteilung zum Gruppenvergleich

Mithilfe der Rotationsthrombelastometrie Analyse, die mit dem präklinisch entnommenen Citratblut durchführt wurde, konnte das Patientenkollektiv in verschiedene Untergruppen geteilt werden.

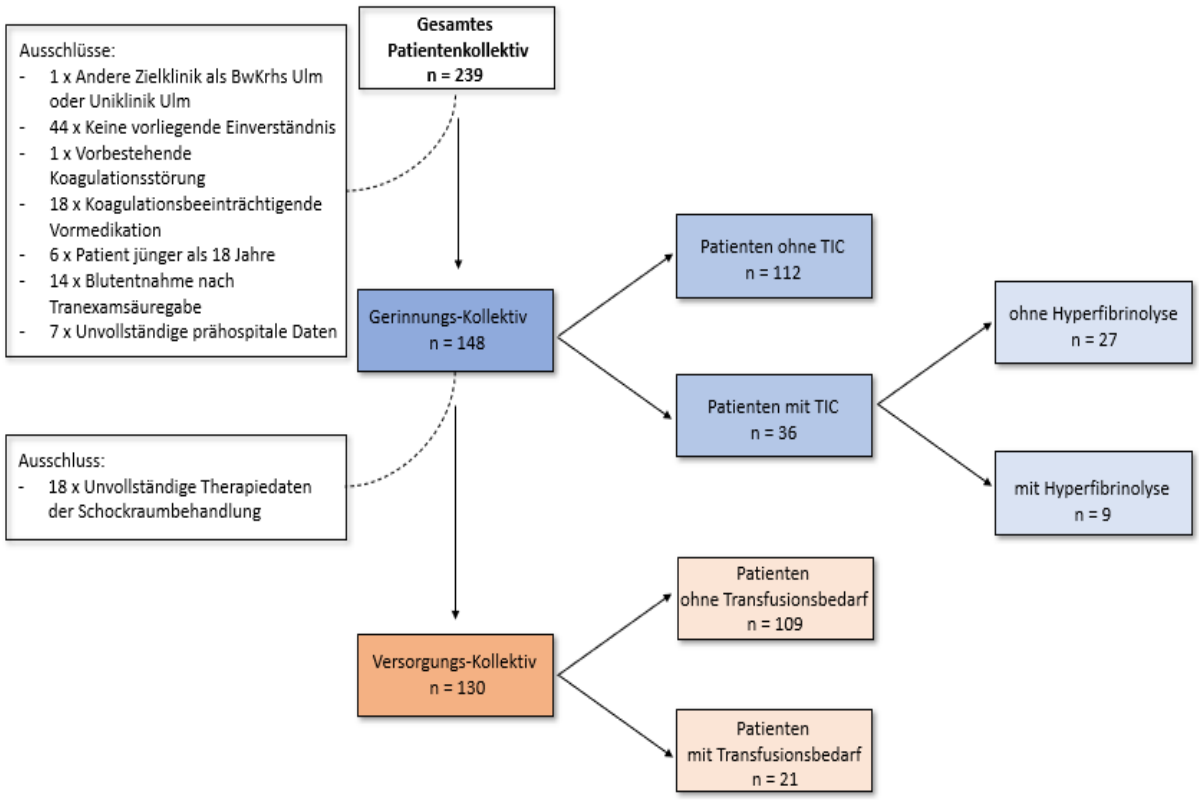


Abb. 8: Darstellung des Patientenkollektiv mit Nennung der Ausschlussgründe (inklusive der Anzahl der Patienten, bei denen dieser Grund vorlag) und der Gruppeneinteilungen mit n gleich der Anzahl der Patienten dieser Gruppen. Das Gerinnungs-Kollektiv wurde in Patienten mit und ohne traumainduzierter Koagulopathie (TIC) unterschieden, wobei die Gruppe mit TIC nochmals in Patienten mit und ohne Hyperfibrinolyse unterteilt wurde.

Aufgrund fehlender Therapiedaten zur klinischen Weiterversorgung im Schockraum musste das Gerinnungs-Kollektiv um 18 Patienten im Vergleich zum Versorgungs-Kollektiv reduziert werden. Hier wurden Patienten betrachtet, die im Schockraum keine Blutprodukte benötigten, beziehungsweise einen Bedarf an Transfusionen hatten.

Vom Gerinnungs-Kollektiv wurde bei 112 Patienten keine Veränderungen der Gerinnung an der Unfallstelle festgestellt. 36 Patienten (24,3%) wiesen pathologische Werte in der prähospital entnommenen Rotationsthrombelastometrie auf, wobei 27 Patienten eine traumainduzierte Koagulopathie mit verlängerter CFT und reduzierter MCF im EXTEM hatten und bei neun Patienten (6,1%) konnte neben der TIC auch eine Hyperfibrinolyse mit deutlich erhöhter ML in EXTEM, FIBTEM und INTEM gesehen werden.

Zusätzlich wurde der Transfusionsbedarf der Patienten mit den klinischen und Labor-Parametern verglichen. Da hier Daten zu klinischen Behandlungen im Schockraum fehlten, mussten vom Gerinnungs-Kollektiv 18 Patienten ausgeschlossen werden und es wurde ein Versorgungs-Kollektiv mit 130 vollständigen Patienten- und Therapiedaten gebildet. Bei 109 Patienten waren keine Transfusionen nach dem Trauma nötig. 21 Patienten haben im Schockraum Blutprodukte zur Therapie erhalten.

3.3 Gerinnungs-Kollektiv

Tab. 3: Präklinischen Rotationsthrombelastometrie-Daten (T0) der drei Vergleichsgruppen vom Gerinnungs-Kollektiv (Patienten ohne Koagulopathie, Patienten mit einer traumainduzierten Koagulopathie (TIC) und Patienten mit TIC und Hyperfibrinolyse), die gleichzeitig auch zur Gruppeneinteilung genutzt wurden.

Alle Daten sind Mittelwerte ± Standartabweichung und die Gruppen TIC und TIC mit Hyperfibrinolyse sind mit der Gruppe ohne Koagulopathie mithilfe des t-Tests verglichen, dabei gibt ein hochgestellter Stern * alle Werte mit einer Signifikanz p kleiner 0,05 an.

CT (Clotting Time) steht für die Gerinnungszeit (von Gerinnungsaktivierung bis zu einer Gerinnselfestigkeit von 2 Millimeter in Sekunden). CFT (Clot Formation Time) ist die Gerinnselbildungszeit (gemessen vom Zeitpunkt der CT bis zu einer Amplitude von 20 Millimetern, in Sekunden). MCF (Maximum Clot Firmness) gibt die Maximale Ausprägung des Gerinnsels in Millimeter [mm] an und ML (Maximale Lyse) steht für die Ausprägung der Gerinnsellyse in Prozent [%] zur MCF.

Fortsetzung Tabelle 3

Fortsetzung Tabelle 3:

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Schmid U, Kerschowski J, Bretschneider I (2021) Prehospital evaluation and detection of induced coagulopathy in trauma: The PREDICT study. J Trauma Acute Care Surg 91:344–351. doi: 10.1097/TA.0000000000003246 [18]

	Keine Koagulopathie (n=112)	TIC (n=27)	TIC mit Hyperfibrinolyse (n=9)
EXTEM			
CT [s]	60 ± 21	64 ± 19	95 ± 36 *
CFT [s]	107 ± 40	167 ± 35 *	286 ± 92 *
MCF [mm]	60 ± 6	47 ± 10 *	27 ± 16 *
ML [%]	14 ± 16	12 ± 7	53 ± 51 *
APTEM			
CT [s]	66 ± 89	68 ± 36	138 ± 143
CFT [s]	128 ± 168	163 ± 66	217 ± 165
MCF [mm]	58 ± 11	49 ± 8 *	46 ± 11 *
ML [%]	11 ± 9	10 ± 6	18 ± 33
FIBTEM			
CT [s]	58 ± 20	109 ± 177*	177 ± 141 *
MCF [mm]	15 ± 8	8 ± 2 *	4 ± 4 *
ML [%]	8 ± 21	7 ± 13	62 ± 47 *
INTEM			
CT [s]	150 ± 23	171 ± 81	172 ± 79
CFT [s]	90 ± 64	124 ± 28 *	218 ± 116 *
MCF [mm]	59 ± 7	51 ± 10 *	28 ± 23 *
ML [%]	13 ± 13	10 ± 7	52 ± 46 *

Innerhalb dieser drei Gruppen wurde anschließend, wie die folgende Tabelle 4 zeigt, klinische Daten und vor allem Ergebnisse von Blutgasanalysen verglichen.

Die Patientengruppe mit einer traumainduzierten Koagulopathie (TIC) und Hyperfibrinolyse zeigt hier signifikante Veränderungen im Vergleich zu den Patienten ohne TIC im Blutproduktebedarf als auch in der 28-Tage Letalität. Zwischen den Gruppen mit und ohne TIC zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Daten, Blutgasanalysemesswerten sowie Letalität und Therapiedaten.

Tab. 4: Aufgeteilt in die bereits beschriebenen Vergleichsgruppen sind demographische Daten, die Verletzungsschwere (ISS), die prähospitalen Vitalparameter und Flüssigkeitsgaben sowie der Blutproduktebedarf im Schockraum, die Blutgasanalyseparameter der Zeitpunkte T0 (prähospital) und T1 (bei Ankunft im Schockraum) und die 28-Tage Letalität diesbezüglich gegenübergestellt. Dabei sind die Daten in Mittelwerten ± Standartabweichung angegeben und es wurden mithilfe des t-Tests die Gruppen TIC und TIC mit Hyperfibrinolyse mit der Gruppe ohne Koagulopathien verglichen. Werte mit einem p-Werte kleiner 0.001 wurden mit einem Sternchen * markiert.

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Schmid U, Kerschowski J, Bretschneider I (2021) Prehospital evaluation and detection of induced coagulopathy in trauma: The PREDICT study. J Trauma Acute Care Surg 91:344–351. doi: 10.1097/TA.0000000000003246 [18].

Fortsetzung Tabelle 4

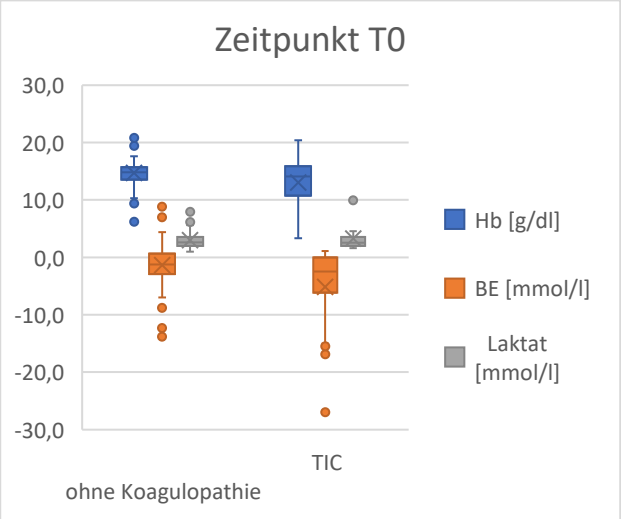
Fortsetzung Tabelle 4:

	Keine Koagulopathie (n=112)	**TIC** (n=27)	**TIC mit Hyperfibrinolyse** (n=9)
Alter [Jahren]	46 ± 19	38 ± 18	49 ± 11
Geschlecht (m) [%]	75	84	78
Injury severity score	20 ± 15	29 ± 23	46 ± 24*
Zeit zwischen Unfall und erster Blutentnahme T0 [min]	26,4 ± 10,9	26,2 ± 9,9	28,3 ± 12,9
Prähospital (T0)			
Herzfrequenz [min^{-1}]	93 ± 18	96 ± 21	76 ± 46
Sättigung [%]	96 ± 13	96 ± 6	76 ± 31*
Syst. RR [mmHg]	132 ± 30	134 ± 23	75 ± 59*
Kristalloide [ml]	809 ± 399	743 ± 400	856 ± 371
Kolloide [ml]	89 ± 202	136 ± 296	650 ± 448*
aPTT [s]	26,1 ± 3,3	30,8 ± 12,3	64,6 ± 42,4*
INR	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,7*
pH	7,36 ± 0,09	7,34 ± 0,10	7,15 ± 0,19*
Laktat [mmol l^{-1}]	3,0 ± 1,4	2,6 ± 1,2	4,9 ± 2,7*
Base excess [mmol l^{-1}]	-1,4 ± 3,4	-3,0 ± 4,5	-12,5 ± 8,8*
Hämoglobin [g dl^{-1}]	14,7 ± 2,0	14,1 ± 3,0	8,6 ± 3,6*
Klinisch (T1)			
pH	7,36 ± 0,07	7,35 ± 0,08	7,19 ± 0,24*
Laktat [mmol l^{-1}]	2,0 ± 1,1	2,0 ± 1,1	4,5 ± 2,6*
Base excess [mmol l^{-1}]	-0,5 ± 3,9	-1,9 ± 3,6	-8,2 ± 9,2*
Hämoglobin [g dl^{-1}]	13,4 ± 2,3	13,0 ± 2,1	8,0 ± 3,1*
EK [Anzahl]	0,2 ± 0,7	0,1 ± 0,4	8,2 ± 10,2*
FFP [Anzahl]	0,3 ± 1,2	0,4 ± 1,6	5,7 ± 7,2*
Thrombozyten [Anzahl]	0	0	1,0 ± 1,3*
Entlassung (T3)			
28-Tage Letalität [%]	4,5	8,0	44,4*

3.3.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Koagulopathie

Mithilfe der ermittelten prähospitalen Rotationsthrombelastometrie-Daten konnte zwischen der Patientengruppe ohne Koagulopathie und der mit einer traumainduzierten Koagulopathie (TIC) eine Signifikanz im EXTEM und damit der gesamten Gerinnung mit teils p-Werten kleiner 0,001 bei der maximalen Gerinnselausprägung (MCF) und der Geschwindigkeit der Gerinnselbildung (CFT) festgestellt werden. Auch im FIBTEM, INTEM und APTEM waren Veränderungen, mit Signifikanzen $p \leq 0,05$ nachweisbar.

Im Kontrast dazu konnte sowohl in den präklinisch als auch klinisch entnommenen Blutgasanalysen keine signifikanten Veränderungen der beiden Gruppen festgestellt werden. Es zeigte sich aber auch in der Letalität kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne TIC.



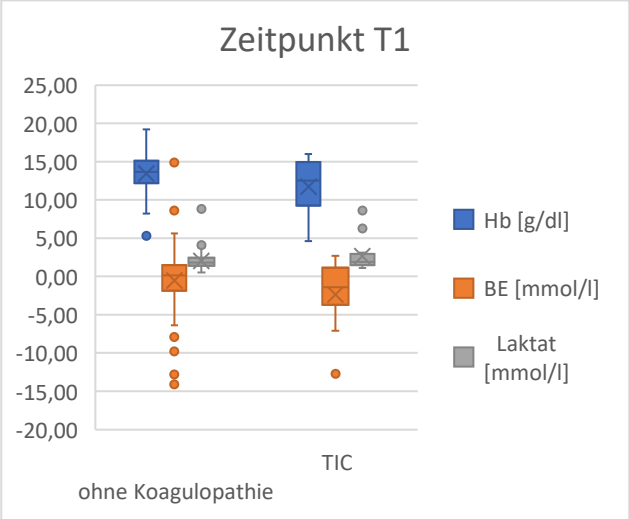


Abb. 9 und 10: Korrelation der Messwerte für Hämoglobin (Hb) in [g/dl], Base Excess (BE) in [mmol/l] und Laktat in [mmol/l] der Patientengruppen ohne Koagulopathie mit der Patientengruppe mit traumainduzierter Koagulopathie (TIC). Abbildung 9 zum prähospitalen Zeitpunkt T0 und Abbildung 10 zum Zeitpunkt der Ankunft im Schockraum T1. In beiden Zeitpunkten lässt sich für keinen der Werte eine signifikante Veränderung sehen.

3.3.2 Vergleich von Patienten ohne traumainduzierte Koagulopathie und Patienten mit traumainduzierter Koagulopathie und Hyperfibrinolyse

Mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ konnte in der Gruppe TIC mit Hyperfibrinolyse, verglichen mit den Patienten ohne Koagulopathie, gezeigt werden, dass eine starke Lyse in EXTEM, FIBTEM und INTEM vorlag und sich diese wie gewünscht im APTEM nicht mehr zeigte. Die Gerinnselfestigkeit (MCF) und Gerinnselbildungszeit (CFT) waren in EXTEM, FIBTEM und INTEM signifikant ($p < 0,001$) verändert.

Die Blutgasanalysen zum Base Excess und zu Laktat zu den Zeitpunkten T0 und T1 waren deutlich aussagekräftig und konnten sich mit einem p-Wert < 0,001 gut von den Werten unterscheiden, die bei Patienten ohne Koagulopathie gemessen werden konnten. Daneben war auch die Letalität in dieser Gruppe signifikant erhöht.

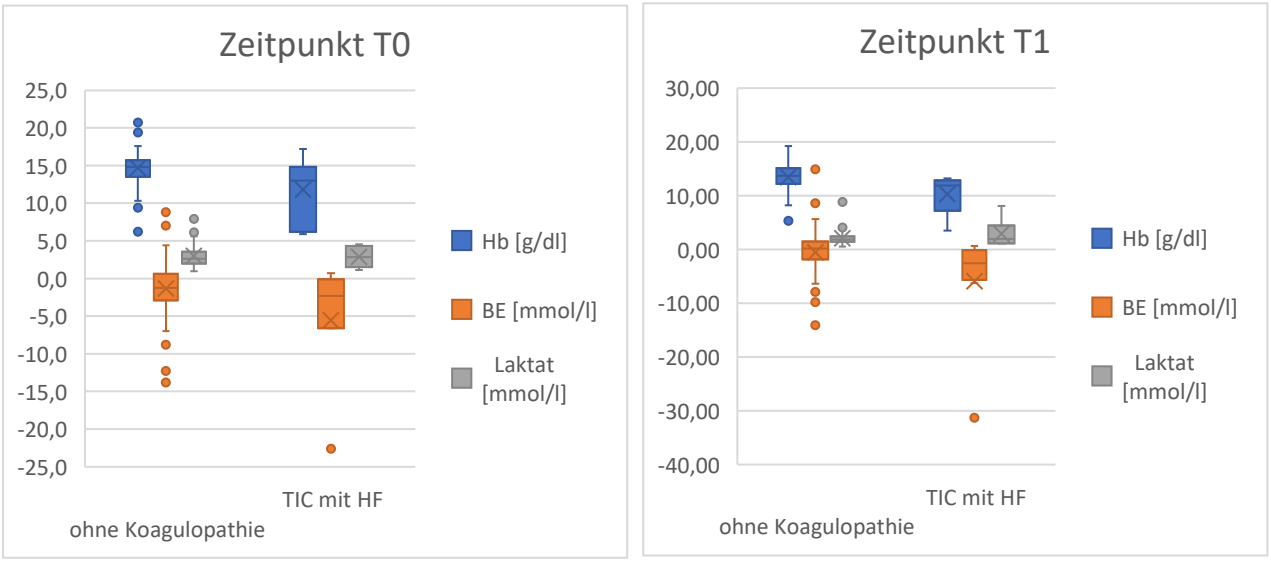


Abb. 11 und 12: Korrelation der Messwerte für Hämoglobin (Hb) in [g/dl], Base Excess (BE) in [mmol/l] und Laktat in [mmol/l] der Patientengruppen ohne Koagulopathie und der Patientengruppe mit traumainduzierter Koagulopathie (TIC) und Hyperfibrinolyse (HF). Abbildung 11 zum prähospitalen Zeitpunkt T0 und Abbildung 12 zum Zeitpunkt der Ankunft im Schockraum T1. In beiden Zeitpunkten lässt sich für alle 3 Werte eine signifikante Veränderung ($p < 0,001$) sehen.

3.4 Versorgungs-Kollektiv

Zusätzlich wurde der Transfusionsbedarf der Patienten mit den klinischen und laborchemischen Parametern verglichen. Da in der Datensammlung Informationen zur klinischen Schockraumtherapie fehlten, mussten vom Gerinnungs-Kollektiv 18 Patienten ausgeschlossen werden und es wurde ein Versorgungs-Kollektiv mit 130 vollständigen Patientendatensätzen gebildet. Bei 109 Patienten waren keine Transfusionen nach dem Trauma nötig. 21 Patienten (16,1%) haben im Verlauf der Schockraumbehandlung Blutprodukte zur Therapie erhalten. In diesem Versorgungs-Kollektiv waren 75.4% der Patienten männlich mit einem Durchschnittsalter 45,4 ± 19,0 Jahren (median 44,5 Jahren; Altersspanne von 18 bis 87 Jahren). Der Durchschnitts-ISS lag bei 22.1 ± 16,8 (median 18; Minimum 3, Maximum 75).

3.4.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Transfusionsbedarf

Bei der Betrachtung der Patienten nach dem Transfusionsbedarf zeigte sich (wie in Tabelle 5 abgebildet), dass sowohl bei den klinischen Parametern aber auch in den BGA-Messwerten Laktat und Base Excess signifikante Veränderungen ($p < 0,001$) zwischen Patienten mit und ohne Transfusionsbedarf auftraten. Die maximale Anzahl im Schockraum transfundierter Blutprodukte bei einem Patienten betrug 13 (darin waren Erythrozytenkonzentrate, Plasma und Thrombozytenkonzentrate enthalten).

Tab. 5: Dargestellt sind die beiden Vergleichsgruppen (eingeteilt nach dem Bedarf von Blutprodukten im Schockraum) in Mittelwerten ± Standartabweichung mit ihren demographischen Daten und der Verletzungsschwere (ISS). Zum prähospitalen Zeitpunkt T0 sind die Vitalparameter, die Flüssigkeitsgaben, die Blutgasanalysemesswerte und die Einschätzung des Notarztes, ob eine Blutung in Thorax oder Abdomen oder Becken vorliegen könnte, sowie ob ein systolischer Blutdruck unter 100 mmHg als Zeichen für eine kardiovaskuläre Instabilität vorlag, abgebildet. Zusätzlich beinhaltet die Tabelle den Blutproduktebedarf im Schockraum (mit Erythrozytenkonzentraten (EKs), Plasmaprodukten wie Fresh Frozen Plasma (FFP) und Thrombozytenkonzentraten) und die 28-Tage Letalität. Dabei wurden die p-Werte aus den beiden Vergleichsgruppen mithilfe des t-Tests und des Chi-Quadrat-Tests ermittelt.

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5 [17]

Fortsetzung Tabelle 5

Fortsetzung Tabelle 5:

	Patienten ohne Transfusions-bedarf (n=109)	**Patienten mit Transfusions-bedarf** (n=21)	p Werte
Alter [Jahre]	47,6 ± 18,4	45,0 ± 19,2	0,56
Geschlecht (m), Anzahl [%]	83 (76%)	15 (71%)	0,65
Injury severity score	17,5 ± 11,6	45,5 ± 20,7	**<0,001**
Prähospitale Daten			
Herzfrequenz [min^{-1}]	92,1 ± 17,6	91,6 ± 35,9	0,92
Sättigung [%]	96,9 ± 12,9	84,0 ± 23,9	**<0,001**
RR syst. [mmHg]	136,3 ± 25,6	88,8 ± 52,2	**<0,001**
Kristalloide [ml]	736 ± 369	1,110 ± 446	**0,001**
Kolloide [ml]	60 ± 172	540 ± 377	**<0,001**
pH	7,36 ± 0,08	7,20 ± 0,16	**<0,001**
Laktat [mmol l^{-1}]	2,8 ± 1,2	4,5 ± 2,3	**<0,001**
Base excess [mmol l^{-1}]	-1,2 ± 3,3	-7,4 ± 8,3	**<0,001**
Hämoglobin [g dl^{-1}]	14,8 ± 2,0	11,3 ± 4,3	**<0,001**
Vermutete Blutung im Thorax/Abdomen/Becken, Anzahl [%]	25 (23%)	16 (76%)	**<0,001**
Kardiovaskulär instabil (RRsyst <100 mmHg), n (%)	8 (7%)	10 (48%)	**<0,001**
Schockraum Transfusion			
EK [Anzahl]	0	2,1 ± 2,2	
FFP [Anzahl]	0	3,1 ± 1,6	
Thrombozyten [Anzahl]	0	0,1 ± 0,2	
Letalität			
28-Tage Letalität, n (%)	3 (3%)	6 (29%)	**< 0,001**

Sauerstoffsättigung und systolischer Blutdruck haben sich zwischen den Gruppen signifikant unterschieden, nicht jedoch die Herzfrequenz. In den prähospitalen Blutproben, die nur kurze Zeit nach dem Unfall entnommen worden waren, zeigten sich bereits signifikante Unterschiede in allen aufgeführten Parametern. Genauso verhielten sich ISS und 28-Tage Letalität.

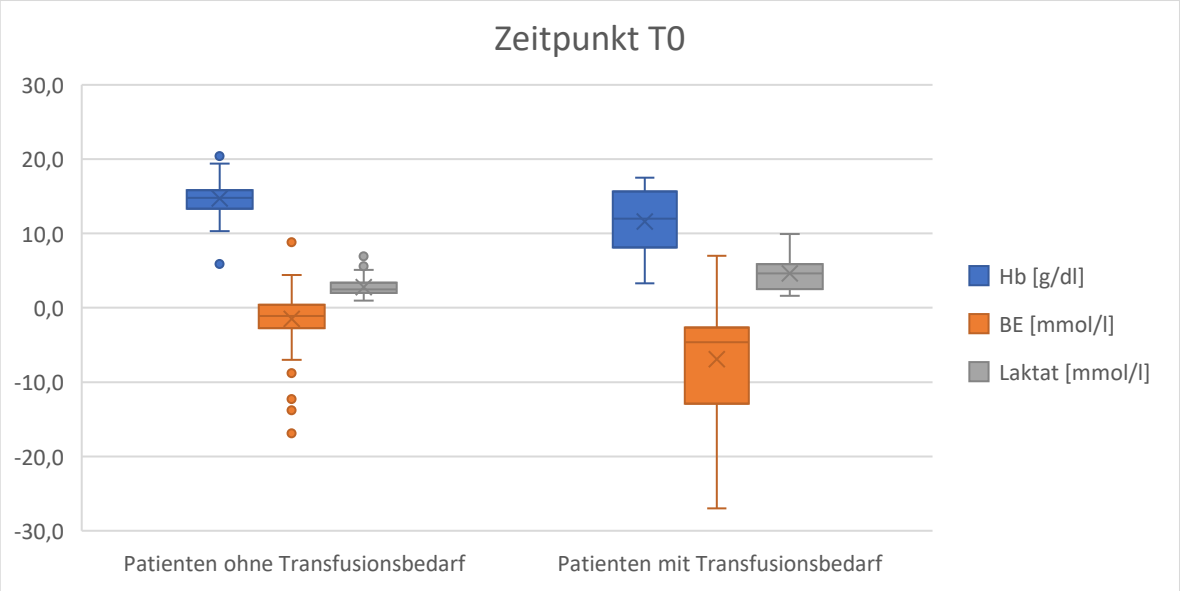


Abb. 13: Korrelation der Messwerte für Hämoglobin (Hb) in [g/dl], Base Excess (BE) in [mmol/l] und Laktat in [mmol/l] der Patientengruppen ohne Transfusionsbedarf und der Patientengruppe mit Transfusionsbedarf zum prähospitalen Zeitpunkt T0. In allen drei Werten lässt sich eine signifikante Differenz ($p < 0,001$) zwischen den beiden Gruppen mithilfe des t-Tests sehen.

3.4.2 Vorhersagemarker für den Bedarf an Blutprodukten

Um den Bedarf an Blutprodukten im Schockraum prähospital vorhersagen zu können, wurden für die beiden Blutgasanalyseparameter Laktat und Base Excess Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven erstellt, um zu sehen, welcher besser als diagnostisches Werkzeug dienen könnte. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen diese ROC-Kurven mit einer AUC von 0,731 (95% KI, 0,592 bis 0,871) für Laktat und einer AUC von 0,798 (95% KI, 0,679 bis 0,916) für Base Excess.

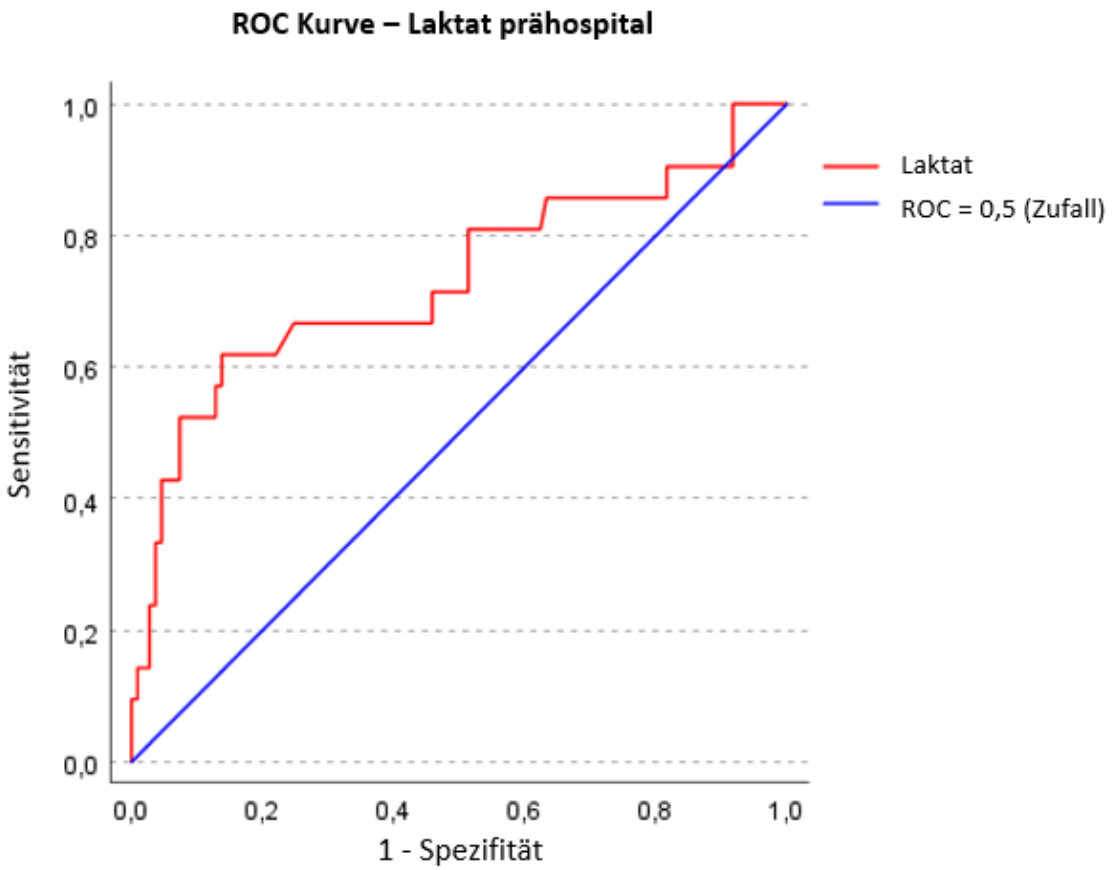


Abb. 14: ROC (Receiver-Operating-Characteristics) Kurve für die prähospital gemessenen Laktatwerte. Dabei ergibt sich eine AUC (Area-under-the-curve) von 0,731.

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5 [17] mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

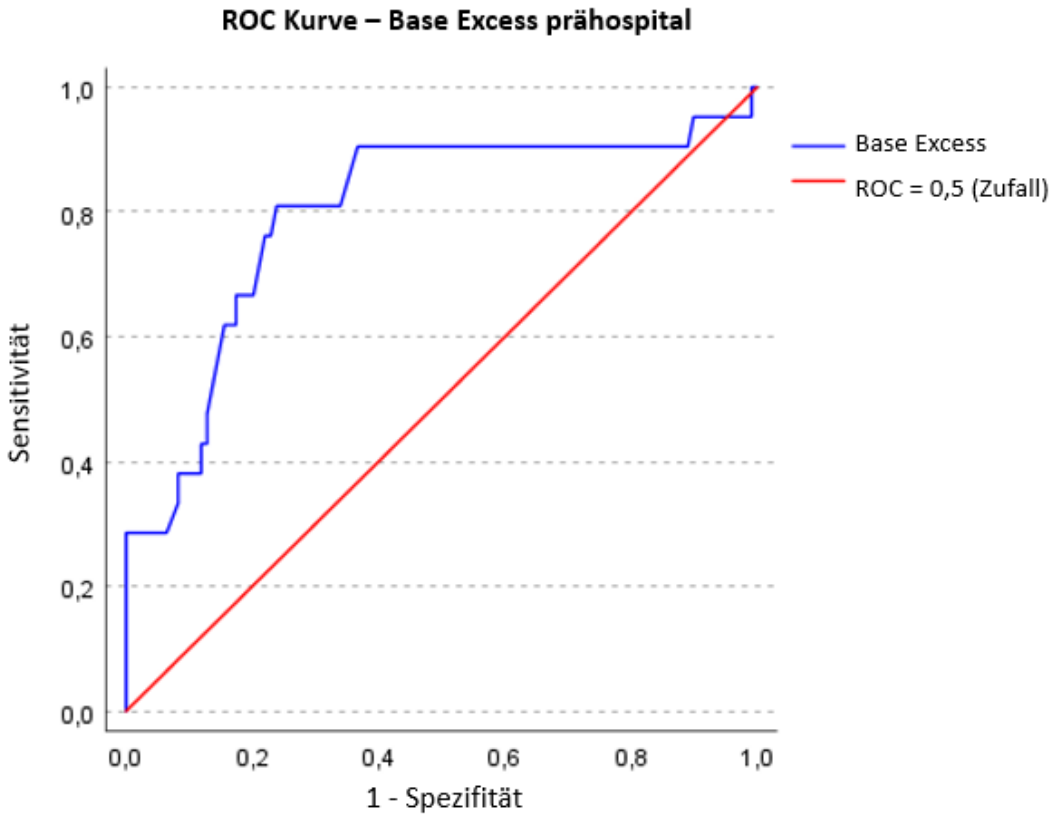


Abb. 15: ROC (Receiver-Operating-Characteristics) Kurve für die prähospital gemessenen Base Excess-Werte. Dabei ergibt sich eine AUC (Area-under-the-curve) von 0,798

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5 [17] mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

Der Schwellenwert, der sich am besten eignet, um Patienten mit einem Transfusionsbedarf zu identifizieren, wurde mithilfe des Youden-Index und dem euklidischen Abstand beurteilt. Für Laktat sind alle Werte größer 4,1 mmol/l (Sensitivität 0,65, Spezifität 0,86) und für den Base Excess alle Werte kleiner -2,6 mmol/l (Sensitivität 0,80, Spezifität 0,76) ein Hinweis auf einen Transfusionsbedarf.

Um ein einfaches und leicht anzuwendendes Vorhersagemodell entwickeln zu können, wurden weitere prähospitale Parameter untersucht, die mit der Häufigkeit von Transfusionen im Schockraum assoziiert waren. Bei der Überprüfung dieser Werte zeigten sich die kardiovaskuläre Instabilität mit einem systolischen Blutdruck

unter 100 mmHg ($p < 0,001$) und die durch den Notarzt vermutete Blutung in Thorax oder Abdomen oder Becken ($p < 0,001$) als stark mit Transfusionen verknüpfte Parameter.

Diese Ergebnisse wurden genutzt, um ein Vorhersagemodell für den Bedarf an Blutprodukten zu erstellen. Dabei wurden die beiden Blutgasanalyseparameter Laktat und Base Excess getrennt voneinander jeweils mit den beiden oben genannten Parametern systolischer Blutdruck unter 100 mmHg und vermutete Blutung in Thorax oder Abdomen oder Becken korreliert. Untenstehende ROC-Kurven zeigen hier die beiden Modell-Ergebnisse, wobei die AUC für das Laktat-Modell 0,871 (95% KI, 0,794 bis 0,949) und für das Base Excess-Modell 0,866 (95% KI, 0,785 bis 0,948) betragen.

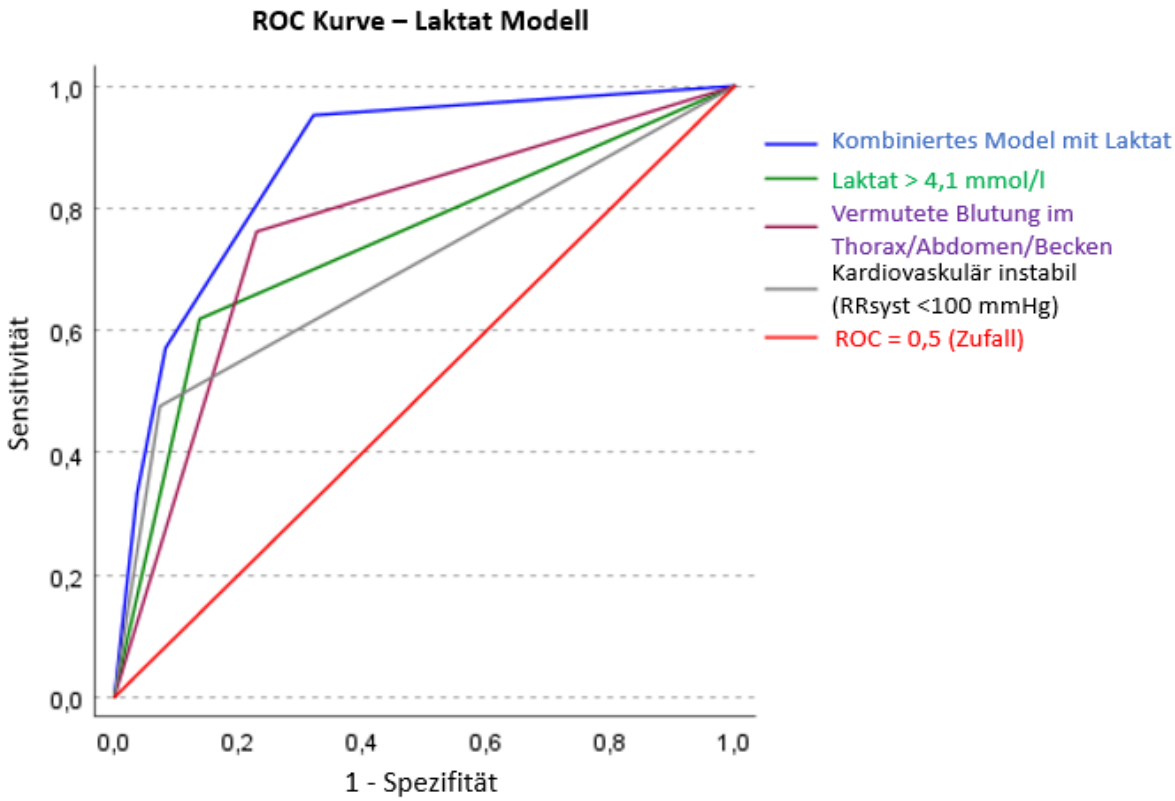


Abb. 16: ROC (Receiver-Operating-Characteristics) Kurve für das Laktat Modell zur Vorhersage von Bedarf an Blutprodukten: Die AUC (Area-under-the-curve) -Werte der einzelnen Parameter waren im Laktat-Modell: Kombiniert 0,871 (Laktat 0,741, vermutete Blutung 0,766, kardiovaskuläre Instabilität 0,701)

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5 [17] mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

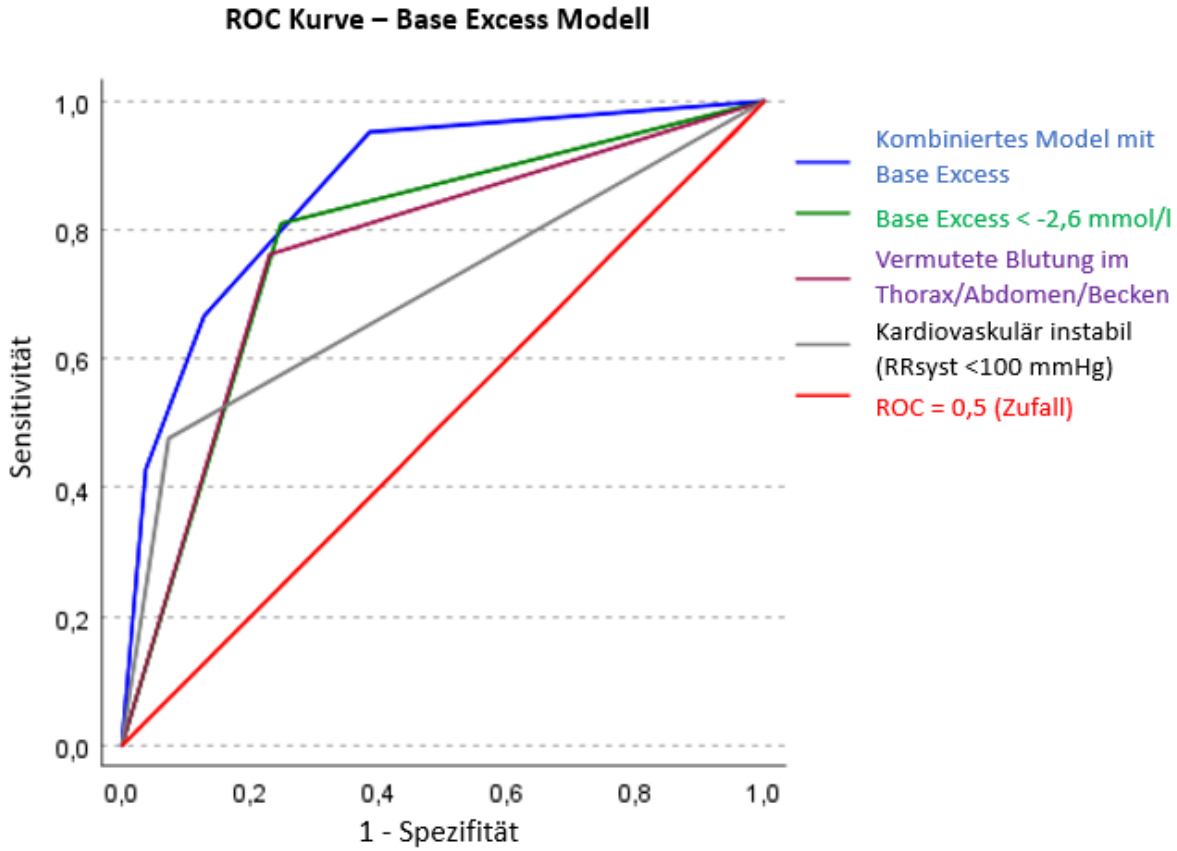


Abb. 17: ROC (Receiver-Operating-Characteristics) -Kurve für das Base Excess- Modell zur Vorhersage von Bedarf an Blutprodukten: Die AUC (Area-under-the-curve) -Werte der einzelnen Parameter waren im Base Excess-Modell: Kombiniert 0,866 (Base Excess 0,781, vermutete Blutung 0,766, kardiovaskuläre Instabilität 0,701)

Quelle: basierend auf Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5 [17] mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature.

4 Diskussion

Zielsetzung der Studie war es, Parameter zu finden und zu definieren, die Patienten mit dem Risiko einer traumainduzierten Koagulopathie und damit einer frühen Hyperfibrinolyse sowie einem möglichen Transfusionsbedarf bereits prähospital identifizieren und so die Auswahl der richtigen Zielklinik und die Einleitung einer geeigneten prähospitalen Therapie zu ermöglichen. Dies war in den therapie-, beziehungsweise letalitätsbeeinflussenden Fällen (der traumainduzierten Koagulopathie mit Hyperfibrinolyse und dem Transfusionsbedarf) möglich.

4.1 Deskription der Studienpopulation

Um das Patientenkollektiv und damit die Aussagekraft der Untersuchungen zu evaluieren, wurde es mit den Kollektiven aus dem Jahresbericht 2021 des TR-DGU® verglichen. Dieser ist eine Datensammlung, die von 657 Kliniken zusammengetragen wurde. Im Drei-Jahres-Kollektiv von 2018 bis 2020 sind insgesamt 85.377 Patienten eingeschlossen. 303.876 Patienten stellen das Kollektiv der Jahre 2011 bis 2020 dar [71].

In die PREDICT-Studie konnten 77% männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren eingeschlossen werden. Im TR-DGU® ist das Durchschnittskollektiv mit 70% männlichen Patienten und 53,7 Jahren leicht verändert im Vergleich zur vorliegenden Studie. Es wird darauf geschlossen, dass die Patienten der PREDICT-Studie ein wenig jünger, sowie mehr Männer waren, weil nur Patienten eingeschlossen wurden, die durch das Team des Christoph 22 in einem ländlichen Raum versorgt und transportiert wurden. Dies erklärt sich, wenn man die Verteilung der Traumaursachen korreliert: die Zahlen für KFZ und vor allem Motorradunfällen sind in der vorliegenden Arbeit deutlich höher mit 23,2% und 21,4% (im Vergleich zu 19% und 12,2% im Zehn-Jahresvergleich TR-DGU®). Im Verhältnis verunfallen deutlich mehr Männer (insgesamt 22.000 verunfallte männliche Beteiligte mit einem Kraftrad mit amtlichen Kennzeichen im Jahr 2020) als Frauen (insgesamt 4.020 verunfallte weibliche Beteiligte mit einem Kraftrad mit amtlichen Kennzeichen im Jahr 2020) [63]. Das hebt den Anteil männlicher Patienten bei vermehrten Motorradunfällen. Bei Stürzen aus einer Höhe über drei Metern waren es in der PREDICT Studie mit 16,8% und im Vergleichskollektiv mit

15,4% ähnliche Ursachenverteilungen [71]. Bei Fahrradunfällen als Traumaursache sind die Zahlen der Studie mit 5,4% niedriger als im Jahresbericht mit 9,6%, was ebenfalls an der ländlichen Lage liegen dürfte. Im Bericht des statistischen Bundesamtes zu Verkehrsunfällen in Deutschland im Jahr 2020 zeigt sich, dass innerorts ungefähr 77% aller Verkehrsunfallbeteiligter von Kraft- und Fahrrädern (Krafträder mit amtlichen Kennzeichen, Krafträder mit Versicherungskennzeichen und Fahrräder) durch Fahrräder entstehen (80.399 durch Fahrräder im Jahr 2020 von insgesamt 103.983 aller Fahr- und Krafträder). Außerorts hingegen sind es lediglich 46% (11.874 Unfallbeteiligte durch Fahrräder von insgesamt 25.605 Fahr- und Krafträder) [63]. Dies erklärt die niedrigere Anzahl an Fahrradverunfallten in der PREDICT-Studie im Vergleich zum bundesweiten Kollektiv, da es sich hauptsächlich um Patienten aus ländlichen Gebieten mit vielen Wegen „außerorts“ handelt.

Dass die Daten aber gut vergleichbar mit denen des TR-DGU® sind, zeigt sich bei der Verletzungsschwere mit einem ISS ≥ 16: PREDICT 53,7%, TR-DGU® 53%. Der durchschnittliche ISS lag bei der vorliegenden Arbeit bei 22, im TR-DGU® waren es 18. Auch die Aufteilung in stumpfe (95,3% zu 95,9%) und penetrierende Verletzungen (4,7% zu 4,1%) sind nahezu identisch [71]. Zu Einzelverletzung (11,6 % im PREDICT Patientenkollektiv und 10,1% im Vergleichskollektiv) kam es ebenfalls ähnlich oft.

Auch bei der Betrachtung der Letalität und der anschließenden Weiterversorgung kann eine vergleichbare Verteilung unseres Patientenkollektivs mit dem des TR-DGU® dargestellt werden. Insgesamt sind während des Beobachtungszeitraum in der PREDICT-Studie 8,8% Patienten verstorben. Im Vergleich dazu sind im TR-DGU® 11,5% beschrieben. Die Verweildauer im Krankenhaus der Überlebenden lag in der PREDICT-Studie bei 15,6 Tagen. Im Vergleich dazu sind es 11 Tage im TR-DGU®. Danach wurden in der vorliegenden Arbeit 65% nach Hause entlassen, 14% in eine andere Klinik verlegt und 12% der Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen. Das entspricht den Zahlen im Vergleichszeitraum von 2011 bis 2020. Hier konnten 61% nach Hause entlassen werden, 17% wurden in eine andere Klinik verlegt und 18% wurden in die Rehabilitation entlassen [71].

4.2 Kollektivaufteilung zum Gruppenvergleich

Beim Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer Koagulopathie im Drei-Jahres-Kollektiv fällt in der PREDICT-Studie doch eine deutlich erhöhte Patientenanzahl auf. So hatten im Gerinnungs-Kollektiv insgesamt 24% eine Koagulopathie, im Jahresbericht des TR-DGU® sind aber nur 10% genannt. Dabei ist aber zu beachten, dass in lediglich 11% der Fälle ein Rotationsthrombelastometrie durchgeführt wurde, dies steht im Gegensatz zu 100% in dieser Studie [71]. Daher darf davon ausgegangen werden, dass es in der Vergleichsgruppe einige unentdeckte Koagulopathien gab, die infolge nicht durchgeführter Diagnostik nicht erkannt wurden. Zum anderen liegt in der PREDICT-Studie ein insgesamt schwerer verletztes Kollektiv mit einem durchschnittlich um 4 Punkte höheren ISS vor. Dies beeinflusst die Anzahl der Koagulopathien ebenfalls.

4.3 Gerinnungs-Kollektiv

Der Nachweis einer Hyperfibrinolyse bereits am Unfallort vor dem Start der prähospitalen Behandlung ist bisher wenig untersucht. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass noch bevor größere Mengen an Flüssigkeit substituiert wurden, ein relevanter Anteil an Traumapatienten bereits Veränderungen der Rotationsthrombelastometrie Messwerte und damit auch der plasmatischen Gerinnung am Unfallort hat. Naumann et al. konnten zeigen, dass bereits fünf bis acht Minuten nach dem Trauma Glykokalix-Defekte auftreten [43]. Dies ist möglicherweise durch Gewebsverletzungen und einer mikrozirkulatorischen Dysfunktion bedingt. Brohi et al. beschrieben die zugrundeliegenden möglichen Pathomechanismen zur Entwicklung einer traumainduzierten Koagulopathie. Ihre Studie konnte auch einen Zusammenhang zwischen bestehender Hypotension, reduzierter Sauerstoffsättigung und schwerer verletzten Patienten mit einer TIC herstellen [3].

4.3.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Koagulopathie

Floccard kam in seiner Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Er konnte zeigen, dass 56% von 45 untersuchten, schwer verletzten Patienten, pathologische Veränderungen in der plasmatischen Gerinnung bereits am Unfallort boten. Im

Gegensatz zur standardmäßigen Diagnostik wiesen sie Fibrin-Abbauprodukte nach, die pathologisch erhöht waren. Ohne eine Rotationsthrombelastometrie zur Untersuchung des Gerinnungsstatus sind damit aber keine weiteren Informationen zu einer möglichen Hyperfibrinolyse möglich [14]. Eine weitere Beobachtungsstudie zum Gerinnungsstatus von 50 schwerverletzten Patienten wurde von Theusinger et al. durchgeführt. Hier wurden plasmatische Gerinnungstests im Labor und zusätzlich Rotationsthrombelastometrie-Untersuchungen durchgeführt. Die hierfür verwendeten Blutproben wurden am Unfallort und bei Ankunft im Krankenhaus entnommen [66]. Die Ergebnisse sowohl von Floccard mit 56% als auch Theusinger mit 54% der Patienten stimmten bezüglich der pathologischen Veränderungen der plasmatischen Gerinnung am Unfallort überein. Bei nur 8% der Patienten konnte am Unfallort eine traumainduzierte Koagulopathie mit den Rotationsthrombelastometrie-Daten (Veränderungen in CT, CFT und MCF) nachgewiesen werden, wohingegen 36% bei Krankenhausaufnahme eine TIC hatten. Weiter wurde bei 10% der Patienten in der prähospitalen Rotationsthrombelastometrie eine Hyperfibrinolyse nachgewiesen, die mit einer maximalen Lyse (ML Messwert ROTEM®) von mehr als 15% definiert ist. Theusinger kam auf den Schluss, dass die Untersuchungen am Unfallort keine klinisch relevanten Informationen lieferten, die zu einer therapeutischen Konsequenz bei den meisten Traumapatienten geführt hätte [66]. Diese Interpretation steht im Kontrast zu den Ergebnissen der PREDICT-Studie, die bei 24% des Gerinnungs-Kollektivs Gerinnungsveränderungen prähospital zeigten und auch einen signifikanten Unterschied in der klinischen Behandlung wie Blutproduktebedarf im Schockraum und der Letalität aufwiesen.

4.3.2 Vergleich von Patienten ohne traumainduzierter Koagulopathie und Patienten mit traumainduzierter Koagulopathie und Hyperfibrinolyse

In den letzten Jahren wurde bereits mehrfach über eine höhere Letalität bei Patienten mit einer traumainduzierten Gerinnungsstörung und Hyperfibrinolyse berichtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit einer Letalität von 44,4% sind vergleichbar mit zwei Studien von Moore et al., die eine Letalität mit ungefähr 34% bis 44% angegeben haben [39, 40]. Auch wenn die Zahl der Patienten mit einer TIC

und Hyperfibrinolyse im Vergleich zum gesamten Gerinnungs-Kollektiv mit 6,1% (neun Patienten) gering ist, aber ähnlich in Studien von Cotton und Schöchl mit 2,5%-7% angegeben wird [8, 53], unterstreicht das erneut die Notwenigkeit, diese Patienten frühzeitig zu identifizieren, um ihnen zeitgerecht die erforderliche Therapie zukommen zu lassen. Zur Behandlung der Hyperfibrinolyse bei schwerverletzten Patienten mit einer vermuteten lebensbedrohlichen Blutung wird die Gabe von Tranexamsäure empfohlen [62]. Allerdings sollte man die relevanten Nebenwirkungen von Tranexamsäure nicht unterschätzen. Patienten, die eine Tranexamsäure-Gabe erhalten haben, aber bei denen keine Hyperfibrinolyse vorlag, haben eine erhöhte Rate an Beeinträchtigungen der Fibrinolyse, mit dem Risiko einer erhöhten Sterblichkeit [37, 38]. Nach Tranexamsäure-Applikation wurde auch von vermehrtem Auftreten thromboembolischer Ereignisse berichtet [23, 24, 42]. Die kontroverse Diskussion von prähospitalen Tranexamsäure-Gaben bei Verdacht auf Hyperfibrinolyse (ohne spezifischen Nachweis) im schweren Trauma scheint daher nicht unbegründet [32]. Zusätzlich könnten Patienten mit einer Hyperfibrinolyse aufgrund des hohen Bedarfs an Blutprodukten durch eine frühzeitige, bereits prähospitale Blutprodukt-Gabe profitieren. Dafür ist es jedoch absolut notwendig, diese Patienten von denen mit einer traumainduzierten Koagulopathie ohne Hyperfibrinolyse zu unterscheiden, da die alleinige TIC nicht zu einem erhöhten Transfusionsbedarf oder einer erhöhten Letalität führt.

Ein leicht messbarer prähospitaler Parameter, der Patienten mit einer traumainduzierten Koagulopathie und Hyperfibrinolyse sicher identifiziert, existiert aktuell aber leider nicht [70]. Veränderungen in Blutgasanalyseergebnissen, wie sie in dieser Studie vorliegen, könnten hier hilfreich sein. Eine Vorhersagekraft zu einer vorliegenden Koagulopathie bei Krankenhausaufnahme haben Hämoglobin und Base Excess bereits gezeigt [22]. Eine vergleichbare Korrelation für Laktat als prähospitalen Parameter aber auch die Anwendung von Scores wie dem TICCS konnte bereits bestätigt werden [18, 19].

4.4 Versorgungs-Kollektiv

Um zu prüfen, dass der Ausschluss von zusätzlich 18 Patienten nichts an der Vergleichbarkeit des Versorgungs-Kollektivs und damit der vorliegenden

Ergebnisse ändert, wurde die Geschlechtsverteilung, die in dieser Betrachtung bei 75% männlicher Patienten von vormals 77%, sowie das durchschnittliche Alter mit 47 Jahren, im Gerinnungs-Kollektiv 45 Jahre verglichen. Dabei kann man feststellen, dass sich das Patientenkollektiv nicht verzerrt hat. Auch die durchschnittliche Verletzungsschwere, die anhand des Durchschnitts-ISS angegeben wurde hat sich nicht verändert: im Gerinnungs-Kollektiv 22 und im Versorgungs-Kollektiv 22.

Betrachtet man die Anzahl der Patienten, die zur Versorgung ihres Traumas Blutprodukte benötigten, so sind dies im vorliegenden Fall mit 16,1% deutlich mehr als im Vergleichskollektiv der Jahre 2018-2020 [71]. Hier bekamen 7% der Patienten Erythrozytenkonzentrate. Dies korreliert jedoch mit dem höheren Anteil schwerer verletzter Patienten mit einem höheren ISS.

4.4.1 Vergleich von Patienten mit und ohne Transfusionsbedarf

Aus den Studienergebnissen von prähospitalen Blutproben lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Laktat- und Base Excess- Messwerten und dem Bedarf an Blutprodukten im Schockraum vermuten. In vielen Studien wurde in den letzten Jahren die Point-of-care Untersuchungen von diesen beiden Parametern bei der Ankunft im Schockraum untersucht und im klinischen Alltag etabliert. Auch die Vorhersagekraft für den Bedarf an Blutprodukten sowie Damage Control Surgery wurde dabei unterstrichen [1, 72]. Die beiden Parameter können auch ein frühes Zeichen für eine periphere Ischämie sein, wenn sich der Patient im hämorrhagischen Schock befindet [48]. Laktat und Base Excess sind auch mit traumainduzierter Koagulopathie assoziiert, die wiederrum eine Hämorrhagie deutlich verstärkt [14, 18]. Daher sind diese beiden Messwerte bereits in einige innerklinischen Vorhersage Scores für Massentransfusionen, wie dem Trauma Associated Severe Haemorrhage (TASH), integriert [35]. Es geht allerdings wertvolle Zeit verloren, wenn diese Parameter erst bei Ankunft im Krankenhaus gemessen werden und damit auch erst bei Krankenhausankunft der Bedarf für ein Massentransfusionsprotokoll erkannt und gestartet wird. Es wäre also wichtig, notfallmedizinischem Personal eine einfache Möglichkeit an die Hand zu geben, um zu identifizieren, ob ein Patient frühzeitig Blutprodukte benötigt oder nicht. Dadurch kann entweder, wenn verfügbar, bereits prähospital transfundiert werden, oder die

Zielklinik kann bereits informiert werden, um alles für eine mögliche Massentransfusion vorzubereiten.

4.4.2 Vorhersagemarker für den Bedarf an Blutprodukten

Bei der Kombination der Blutgasanalysewerte mit klinisch relevanten Parametern, die sich leicht am prähospitalen Unfallort sammeln lassen, lässt sich ein Vorhersagemodell für den Bedarf an Blutprodukten bereits in der frühen Trauma-Phase erstellen. Es konnte mit den Ergebnissen Laktat als wichtigen Parameter bestätigen, der mit dem Bedarf an Blutprodukten korreliert, wenn er bereits prähospital gemessen wird. Zum ersten Mal konnte aber auch der Bedarf an Blutprodukten im Schockraum mit einem prähospital gemessenen Base Excess in Verbindung gebracht werden. Für Laktat existieren bereits vergleichbare Studien, nicht jedoch für Base Excess [16, 78]. Die Ergebnisse deuten außerdem an, dass beide Parameter vergleichbar sind, da sich die AUCs nur geringfügig unterscheiden (Laktat 0,731; Base Excess 0,798).

Das Ziel für die Entwicklung eines Vorhersagemodells war es, das genaueste Ergebnis mit möglichst wenig Parametern zu finden, um es einfach und schnell im prähospitalen Bereich anwenden zu können. Daher wurden nur die zwei signifikantesten Werte mit je Laktat und Base Excess kombiniert. Das steht zum Beispiel im Gegensatz zur Arbeit von Fukuma, in der sechs physiologische Parameter mit Laktat verbunden wurden. Es konnte aber, neben der deutlichen Vereinfachung, ein ähnlich gutes Modell entwickelt werden (AUC Fukuma 0,882; AUC Laktat Modell PREDICT-Studie 0,871) [16]. Da in den vorliegenden Untersuchungen sowohl das Modell mit Laktat als auch ein Modell mit Base Excess eine vergleichbare Aussagekraft zum Bedarf an Blutprodukten im Schockraum hat (AUC Laktat Modell 0,871; AUC Base Excess Modell 0,866), kann der Wert genutzt werden, der gerade zur Verfügung steht.

Neben den Studien von Fukuma und Zadorozny wurde in den letzten Jahren viele Untersuchungen durchgeführt, um einen Vorhersagewert im prähospitalen Bereich zu finden, der valide den Bedarf an Blutprodukten anzeigt. Eine dieser Studien, von Terceros-Almanza et al., beurteilte Scoring Systeme, die bereits für das innerklinische Setting verwendet werden. Es konnten sechs verschiedene Scores

gefunden werden, die prähospital einen Blutproduktebedarf anzeigen können. Einige der Scores beinhalten ebenfalls Messwerte aus Blutgasuntersuchungen [65]. Leider sind viele davon nur schwer während der prähospitalen Versorgung anzuwenden oder zeigen andere Schwächen. Der Assessment of Blood Consumption Score [45] hatte, zum Beispiel, in der prähospitalen Anwendung nur eine AUC von 0,68. Der TASH-Score [35], der eine AUC von 0,82 besitzt, ist während der prähospitalen Versorgung kaum einsetzbar, da er aus sieben verschiedenen Parametern ermittelt wird und ein Score-Ergebnis zwischen null und 29 haben kann, welches nur schwer interpretierbar ist. Der beste Score, der Emergency Transfusion Score, ist aber ebenfalls mit sechs Parametern (inklusive Parameter mit Dezimalstellen) und einer Ergebnisspannweite von null bis 9,5, prähospital eher eingeschränkt anwendbar [28].

Ein weiterer Score, der für die prähospitale Detektion von Blutproduktebedarf entwickelt wurde, ist der Early Blood Transfusion Needs Score [74]. Er besteht aus fünf klinischen Parametern und ist mit einer AUC von 0,86 (Sensitivität 0,83; Spezifität 0,80) ein valider Vorhersagescore, der in einer Studie mit über 24.000 Patienten evaluiert wurde. Nachteilig ist allerdings, dass Daten genutzt wurden, die innerklinisch erhoben wurden und es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Beim Errechnen des Scores sind die fünf Parameter unterschiedlich gewichtet und haben ein mögliches Score Ergebnis zwischen minus vier und 17. Beides ist nicht wirklich praktikabel bei der Entscheidungsfindung in der zeitkritischen prähospitalen Phase eines schwerverletzten Patienten.

Die oben beschriebenen Vor- und Nachteile der verschiedenen Scores zugrunde gelegt, wurden mit der PREDICT-Studie drei gleich gewichtete Parameter gefunden (kardiovaskuläre Instabilität mit einem systolischen Blutdruck <100mmHg, einer vom Notarzt vermuteten Blutung in Thorax, Abdomen oder Becken, und Laktat oder Base Excess), die helfen, die Patienten nach einem schweren Trauma zu identifizieren, die von frühzeitigen Blutprodukten profitieren werden. Dabei müssen diese Parameter nicht verrechnet werden, sondern helfen dem notfallmedizinischen Personal in einer zeitkritischen und stressigen Versorgungsphase, die Entscheidung zu treffen, ob ein Patient von Blutprodukten profitieren wird.

Vereinzelte Rettungsmittel in Deutschland, wie der Rettungshubschrauber Christoph 22 in Ulm, führen inzwischen Blutprodukte mit und können diese bei

Bedarf bereits prähospital verabreichen. Mit unseren drei Parametern können schnell und einfach die Patienten mit einem Bedarf an Blutprodukten identifiziert werden. Dafür ist allerdings eine Laktat- oder Base Excess-Messung am Unfallort nötig. Tragbare Blutgasanalysegeräte wie das i-STAT® Gerät der Firma Abbott Laboratories sind auf dem Markt erhältlich. Die Anwendung benötigt eine spezielle Blutentnahme, die bei der Versorgung von kritisch verletzten Patienten Zeit kostet und das Gerät benötigt für eine Messung 90-120 Sekunden.

Portable Laktat Messgeräte werden vielfach in der Tiermedizin aber auch im pädiatrischen Bereich und von Sportlern eingesetzt. Zum Vergleich dieser Geräte lassen sich Studien finden [6, 50, 64]. Geräte wie der Lactate Scout 4 der Firma SensLab GmbH aus Leipzig, die für Laktat Messungen bei Sporttrainings entwickelt wurden, funktionieren ähnlich wie ein Blutzuckermessgerät und benötigen nur 0,2 µl kapillares Blut (zum Beispiel von der Fingerbeere). Dieses kann mithilfe eines Sensors innerhalb von 10 Sekunden analysiert werden [80]. Hier wäre es für Folgestudien interessant zu überprüfen, ob solche Geräte auch valide Ergebnisse bei Traumapatienten anzeigen, da diese bei bestehenden Hämorrhagien häufig einen veränderten Hämatokrit haben, der die Laktatmessung beeinflussen kann.

4.5 Limitationen

Beim Interpretieren dieser Studie dürfen einige Limitationen nicht außer Acht gelassen werden. Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive Studie, die lediglich Patienten einschloss, die durch das Team des Rettungshubschraubers Christoph 22 versorgt und in eine von zwei Zielkliniken gebracht wurden. Das war nötig, um alle Daten zur Behandlung bis zum Studienende (Tag 28 oder Krankenhausentlassung) zu erhalten, die Patienten aufklären zu können und die Studieneinwilligung einzuholen. Dadurch basiert die Analyse aber nur auf einer relativ kleinen Anzahl (148) eingeschlossener Patienten. Allerdings muss erwähnt werden, dass dreimal mehr Patienten eingeschlossen wurden als in Vergleichsstudien [14, 66].

Die Blutprobenentnahme sollte idealerweise für unverfälschte Ergebnisse vor dem Beginn einer medizinischen Behandlung, wie zum Beispiel Flüssigkeitsgabe, stattfinden. Dies ist in lebensbedrohenden Situationen nicht immer möglich, da die

Behandlung immer Priorität vor einer Gewinnung von Analyseproben hat und so auch im Studienprotokoll hinterlegt ist. Da die Proben aber nach der initialen Stabilisierung der Patienten sofort gewonnen wurden, gehen wir von keinem signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie aus.

Es handelte sich bei der PREDICT-Studie um eine reine Beobachtungsstudie mit einer kleinen Fallzahl. Daher können eventuell Zusammenhänge zwischen Koagulopathien und den gemessenen Parametern beobachtet worden sein, die aber keine Aussage über die Qualität der Vorhersagekraft treffen. Dafür sind weitere Studien nötig, um das Vorhersagemodell zu validieren und bis dahin sollte dieses äußerst vorsichtig eingesetzt werden.

Die entwickelten Modelle müssen im Verlauf weiter untersucht werden. Es könnte Gewichtungen der drei Parameter geben, die aber nicht im Fokus der PREDICT-Studie lagen.

Die Einschätzung der vermuteten Blutung ist sehr anwenderabhängig. In der PREDICT-Studie haben nur sehr erfahrene Notärzte des Rettungshubschraubers Christoph 22 diese getroffen. Es ist also möglich, dass die Aussagekraft unseres Modells abnimmt, wenn weniger erfahrenes notfallmedizinisches Personal das Modell anwendet.

4.6 Schlussfolgerung

Bei schwerverletzten Traumapatienten kann eine traumainduzierte Koagulopathie mit Hyperfibrinolyse bereits am Unfallort vorliegen, noch bevor eine medizinische Behandlung begonnen hat. Es zeigen sich dabei bereits am Unfallort signifikante Veränderungen der Blutgasanalysewerte Laktat und Base Excess.

Diese beiden bereits prähospital abgenommenen Parameter können den Bedarf an Blutprodukten im Schockraum anzeigen. Mit einem Vorhersagemodell, das durch zwei weitere, leicht bestimmbaren Parameter ergänzt wird, kann die Aussagekraft von Laktat und Base Excess noch erhöht werden. Wenn Folgestudien das Vorhersage-Modell bestätigen können, kann damit bereits prähospital valide und einfach entschieden werden, ob Patienten Blutprodukte benötigen und diese dann,

falls prähospital vorhanden, verabreicht werden oder die Zielklinik informiert werden, dass ein Transfusionsprotokoll vorbereitet werden kann.

5 Zusammenfassung

Das Trauma ist bei Menschen unter 45 Jahren die führende Todesursache. Dabei sind Hämorrhagien die Ursache für 50% aller Todesopfer in den ersten vier bis sechs Stunden. Diese Hämorrhagien werden durch traumainduzierte Koagulopathien noch verstärkt. Dass diese Koagulopathien bereits am Unfallort noch vor Therapie- und Transportbeginn vorliegen, konnten Studien bereits belegen. Bei einer durchschnittlichen Zeit von Unfall bis Ankunft des Patienten im Krankenhaus in Deutschland von 64 Minuten kommt es bereits in der prähospitalen Phase darauf an, die Patienten mit einer traumainduzierten Koagulopathie und dem möglichen Bedarf an Blutprodukten zu erkennen, um die optimale Therapie in einer zeitkritischen Phase so früh wie möglich zu initiieren.

Mit der monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie PREDICT wurden Traumapatienten identifiziert, die durch das Team des RTH Christoph 22 versorgt und entweder an das Bundeswehrkrankenhaus Ulm oder die Universitätsklinik Ulm transportiert wurden. In einem Zeitraum von August 2015 bis Februar 2018 konnten nach Selektion mittels vorher festgelegter Ausschlusskriterien 148 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es wurde prähospital so früh wie möglich eine Blutgasanalyse-Probe entnommen, die, in Eiswasser transportiert, vor Ausgasung geschützt wurde, sowie Citratblut. Gleiches wurde erneut bei Ankunft im Schockraum entnommen und es wurden Datenblätter mit klinischen Parametern und der erfolgten Behandlung bis zum Entlasszeitpunkt geführt.

Mithilfe der Citratblutproben wurden Rotationsthrombelastometrie-Untersuchungen, als Standard zur Detektion von traumainduzierter Koagulopathie, durchgeführt und so das Gerinnungs-Kollektiv in drei Gruppen unterteilt. 112 Patienten hatten in der Untersuchung keine Gerinnungsstörungen. Bei 27 Patienten konnte eine traumainduzierte Koagulopathie nachgewiesen werden und neun Patienten hatten neben dieser zusätzlich noch eine Hyperfibrinolyse. Bei dem Vergleich der prähospitalen Blutgasanalysen dieser drei Gruppen konnte zwischen der Gruppe ohne traumainduzierten Koagulopathie und der Gruppe mit einer TIC keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Bei der Korrelation der Gruppe ohne TIC und der Gruppe mit traumainduzierten Koagulopathie und Hyperfibrinolyse ließen sich hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) sowohl beim Laktat als auch dem Base Excess feststellen.

Bei der Betrachtung nach dem Transfusionsbedarf der Patienten im Schockraum mussten 18 Patienten nachträglich ausgeschlossen werden, da Therapiedaten der Schockraumbehandlung fehlten. Es entstand ein Versorgungs-Kollektiv mit 130 Patienten, wovon 109 Patienten keine Blutprodukte zur Therapie erhielten und 21 Patienten, die Blutprodukte benötigten. Deutlich signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) der beiden Gruppen zeigten sich sowohl in den prähospitalen Messwerten Laktat und Base Excess, aber auch in klinischen Parametern wie einem systolischen Blutdruck kleiner 100 mmHg (als Zeichen für eine kardiovaskuläre Instabilität), der Einschätzung des Notarztes zu einer vermuteten Blutung im Thorax oder Abdomen oder Becken des Patienten und der Letalität.

Mithilfe der Statistik konnte ein Schwellenwert für Laktat von größer 4,1 mmol/l und für Base Excess von kleiner -2,6 mmol/l zum Anzeigen eines Transfusionsbedarfs errechnet werden. Diese Werte kombiniert mit einem systolischen Blutdruck unter 100 mmHg und einer vermuteten Blutung in Thorax oder Abdomen oder Becken ergab ein Vorhersagemodell für Laktat mit einer AUC (area-under-the-curve) von 0,871 und einer AUC bei Base Excess von 0,866.

Es ließen sich also zwei Parameter detektieren, die in Kombination mit zwei einfach zu erhebenden klinischen Parametern eine gute Vorhersagekraft für einen möglichen Blutproduktebedarf anzeigen können. Dies ist wichtig, um einem Traumapatienten frühzeitig der bestmöglichen Therapie zuzuführen, ob dies nun die Transfusion von Blutprodukten prähospital, wo verfügbar, ist, oder die Information an die Zielklinik, dass bei Ankunft des Patienten bereits ein Transfusionsprotokoll vorbereitet ist.

Relevant ist aber auch, dass diese Vorhersagemodelle noch mit einer größeren Anzahl an Patienten validiert werden müssen. Außerdem muss noch eine Möglichkeit der einfachen Laktat- oder Base Excess-Messung am Unfallort gefunden werden. Hier könnten mobile Laktat Messgeräte hilfreich sein, die aber für diese Zwecke in Folgestudien noch validiert werden sollten.

6 Literaturverzeichnis

1. Baxter J, Cranfield KR, Clark G, Harris T, Bloom B, Gray AJ (2016) Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A systematic review. J Trauma Acute Care Surg 81:555–66. doi: 10.1097/TA.0000000000001156

2. Brenneman FD, Boulanger BR, McLellan BA, Redelmeier DA (1998) Measuring injury severity: time for a change? J Trauma 44:580–2. doi: 10.1097/00005373-199804000-00003

3. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA (2007) Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. Curr Opin Crit Care 13:680–5. doi: 10.1097/MCC.0b013e3282f1e78f

4. Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M (2013) ROTEMAnalyse Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen. https://www.matel.org/assets/downloads/rotem/08-rotem-leitfaden-german.pdf. Accessed 6 Feb 2023

5. Cannon JW (2018) Hemorrhagic Shock. N Engl J Med 378:1852–1853. doi: 10.1056/NEJMc1802361

6. Cole GC, Tordiffe ASW, Steenkamp G (2017) Assessment of a portable lactate meter for field use in the white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). Onderstepoort J Vet Res 84:e1–e10. doi: 10.4102/ojvr.v84i1.1399

7. Copes WS, Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW (1988) The Injury Severity Score revisited. J Trauma 28:69–77. doi: 10.1097/00005373-198801000-00010

8. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, Minei KM, Radwan ZA, Schochl H, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N (2012) Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. J Trauma Acute Care Surg 73:365–70; discussion 370. doi: 10.1097/TA.0b013e31825c1234

9. Davenport R, Manson J, De'Ath H, Platton S, Coates A, Allard S, Hart D, Pearse R, Pasi KJ, MacCallum P, Stanworth S, Brohi K (2011) Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. Crit Care Med 39:2652–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5

10. Debus F, Lefering R, Frink M, Kuhne CA, Mand C, Bucking B, Ruchholtz S (2015) Numbers of Severely Injured Patients in Germany. A Retrospective Analysis From the DGU (German Society for Trauma Surgery) Trauma Registry. Dtsch Arztebl Int 112:823–9. doi: 10.3238/arztebl.2015.0823

11. Dirkmann D, Britten MW, Frey UH (2018) Point-of-Care Testing in Trauma Patients - Methods and Evidence. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 53:440–457. doi: 10.1055/s-0043-107753

12. Dujardin RWG, Kleinveld DJB, Gaarder C, Brohi K, Davenport RA, Curry N, Stanworth S, Johansson PI, Stensballe J, Maegele M, Juffermans NP (2022) Coagulopathy Underlying Rotational Thromboelastometry Derangements in Trauma Patients: A Prospective Observational Multicenter Study. Anesthesiology 137:232–242. doi: 10.1097/ALN.0000000000004268

13. Faraoni D, Dinardo J (2021) Viscoelastic Hemostatic Assays: Update on Technology and Clinical Applications. American journal of hematology 96. doi: 10.1002/ajh.26285

14. Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, Levrat A, Guillaume C, Marcotte G, Vulliez A, Hautin E, David JS, Negrier C, Allaouchiche B (2012) Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. Injury 43:26–32. doi: 10.1016/j.injury.2010.11.003

15. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, Johansson PI, Stanworth S, Thiemermann C, Brohi K (2010) Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. J Thromb Haemost 8:1919–25. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x

16. Fukuma H, Nakada TA, Shimada T, Shimazui T, Aizimu T, Nakao S, Watanabe H, Mizushima Y, Matsuoka T (2019) Prehospital lactate improves prediction of the need for immediate interventions for hemorrhage after trauma. Sci Rep 9:13755. doi: 10.1038/s41598-019-50253-6

17. Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Riedel J, Kerschowski J, Bretschneider I (2022) Prehospital predictors of the need for transfusion in patients with major trauma. Eur J Trauma Emerg Surg. doi: 10.1007/s00068-022-02132-5

18. Gaessler H, Helm M, Kulla M, Hossfeld B, Schmid U, Kerschowski J, Bretschneider I (2021) Prehospital evaluation and detection of induced coagulopathy in trauma: The PREDICT study. J Trauma Acute Care Surg 91:344–351. doi: 10.1097/TA.0000000000003246

19. Galvagno SM, Sikorski RA, Floccare DJ, Rock P, Mazzeffi MA, DuBose JJ, Scalea TM, Miller C, Richards JE, O'Connor JV, Mackenzie CF, Hu P (2020) Prehospital Point of Care Testing for the Early Detection of Shock and Prediction of Lifesaving Interventions. Shock 54:710–716. doi: 10.1097/SHK.0000000000001567

20. Gennarelli TA, Wodzin E (2006) AIS 2005: a contemporary injury scale. Injury 37:1083–91. doi: 10.1016/j.injury.2006.07.009

21. Heron M (2019) Deaths: Leading Causes for 2017. Natl Vital Stat Rep 68:1–77

22. Hilbert-Carius P, Hofmann GO, Lefering R, Stuttmann R, Struck MF, German TraumaRegister DGU (2016) Clinical presentation and blood gas analysis of multiple trauma patients for prediction of standard coagulation parameters at emergency department arrival. Anaesthesist 65:274–80. doi: 10.1007/s00101-016-0150-y

23. Howard JT, Stockinger ZT, Cap AP, Bailey JA, Gross KR (2017) Military use of tranexamic acid in combat trauma: Does it matter? J Trauma Acute Care Surg 83:579–588. doi: 10.1097/TA.0000000000001613

24. Johnston LR, Rodriguez CJ, Elster EA, Bradley MJ (2018) Evaluation of Military Use of Tranexamic Acid and Associated Thromboembolic Events. JAMA Surg 153:169–175. doi: 10.1001/jamasurg.2017.3821

25. del Junco DJ, Holcomb JB, Fox EE, Brasel KJ, Phelan HA, Bulger EM, Schreiber MA, Muskat P, Alarcon LH, Cohen MJ, Cotton BA, Wade CE, Myers JG, Rahbar MH, Prommtt Study Group (2013) Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. J Trauma Acute Care Surg 75:S24-30. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa3b9

26. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE (2006) Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J Trauma 60:S3-11. doi: 10.1097/01.ta.0000199961.02677.19

27. Krausbauer U (2013) Trauma-Induzierte Koagulopathie (TIC). Wehrmedizin und Wehrpharmazie 1/2013

28. Kuhne CA, Zettl RP, Fischbacher M, Lefering R, Ruchholtz S (2008) Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. World J Surg 32:1183–8. doi: 10.1007/s00268-007-9425-4

29. Kulla M, Fischer S, Helm M, Lampl L (2005) How to assess the severity of the multi-system trauma in the emergency-room -- a critical review. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 40:726–36. doi: 10.1055/s-2005-870247

30. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y (2017) Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. J Intensive Care 5:6. doi: 10.1186/s40560-016-0196-6

31. Lang T, Bauters A, Braun SL, Potzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, Lakner M (2005) Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. Blood Coagul Fibrinolysis 16:301–10. doi: 10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19

32. Lier H (2019) Coagulation management: prehospital tranexamic acid. Pro and contra. Notfall Rettungsmed 8:S. 685-696. doi: 10.1007/s10049-018-0471-2

33. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD,

Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De Leon FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380:2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0

34. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M (2003) Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 55:39–44. doi: 10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF

35. Maegele M, Lefering R, Wafaisade A, Theodorou P, Wutzler S, Fischer P, Bouillon B, Paffrath T, Trauma Registry of Deutsche Gesellschaft fur U (2011) 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 Sang 100:231–8. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01387.x

36. Maegele M, Spinella PC, Schochl H (2012) The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. Shock 38:450–8. doi: 10.1097/SHK.0b013e31826dbd23

37. Meizoso JP, Dudaryk R, Mulder MB, Ray JJ, Karcutskie CA, Eidelson SA, Namias N, Schulman CI, Proctor KG (2018) Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. J Trauma Acute Care Surg 84:426–432. doi: 10.1097/TA.0000000000001792

38. Moore HB, Moore EE, Huebner BR, Dzieciatkowska M, Stettler GR, Nunns GR, Lawson PJ, Ghasabyan A, Chandler J, Banerjee A, Silliman C, Sauaia A, Hansen KC (2017) Fibrinolysis shutdown is associated with a fivefold increase in mortality in trauma patients lacking hypersensitivity to tissue plasminogen activator. J Trauma Acute Care Surg 83:1014–1022. doi: 10.1097/TA.0000000000001718

39. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, Sauaia A, Cotton BA (2016) Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. J Am Coll Surg 222:347–55. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006

40. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Wade C, Huebner BR, Burlew CC, Pieracci FM, Sauaia A, Cotton BA (2017) Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: Hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. Am J Surg 214:1041–1045. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.036

41. Müller-Plathe O, Thomas L (2022) Labor und Diagnose Kapitel 9 (Säuren-Basen-Gleichgewicht und Blutgase). https://www.labor-und-diagnose.de/k09.html#_idTextAnchor3838. Accessed 6 Feb 2023

42. Myers SP, Kutcher ME, Rosengart MR, Sperry JL, Peitzman AB, Brown JB, Neal MD (2019) Tranexamic acid administration is associated with an increased risk of posttraumatic venous thromboembolism. J Trauma Acute Care Surg 86:20–27. doi: 10.1097/TA.0000000000002061

43. Naumann DN, Hazeldine J, Davies DJ, Bishop J, Midwinter MJ, Belli A, Harrison P, Lord JM (2018) Endotheliopathy of Trauma is an on-Scene Phenomenon, and is Associated with Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Prospective Observational Study. Shock 49:420–428. doi: 10.1097/SHK.0000000000000999

44. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, Wade CE, Li Y, Spinella PC, Holcomb JB (2008) Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. J Trauma 64:1459–63; discussion 1463-5. doi: 10.1097/TA.0b013e318174e8bc

45. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA (2009) Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? J Trauma 66:346–52. doi: 10.1097/TA.0b013e3181961c35

46. Osler T, Baker SP, Long W (1997) A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. J Trauma 43:922–5; discussion 925-6. doi: 10.1097/00005373-199712000-00009

47. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, Tomasek JS, Wade CE, Holcomb JB (2017) Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. Injury 48:5–12. doi: 10.1016/j.injury.2016.10.037

48. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S (2008) The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. Resuscitation 77:363–8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2008.01.022

49. Pusateri AE, Moore EE, Moore HB, Le TD, Guyette FX, Chapman MP, Sauaia A, Ghasabyan A, Chandler J, McVaney K, Brown JB, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, Claridge JA, Phelan HA, Witham WR, Putnam AT, Sperry JL

(2020) Association of Prehospital Plasma Transfusion With Survival in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock When Transport Times Are Longer Than 20 Minutes: A Post Hoc Analysis of the PAMPer and COMBAT Clinical Trials. JAMA Surg 155:e195085. doi: 10.1001/jamasurg.2019.5085

50. Romanov AY, Prikhodko AM, Tysyachnyi OV, Baev OR, Yarotskaya EL, Sukhikh GT (2020) Comparison of cord blood lactate measurement by gas analyzer and portable electrochemical devices. J Perinat Med 48:157–161. doi: 10.1515/jpm-2019-0357

51. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, Allaouchiche B, Negrier C (2007) Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost 5:289–95. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02319.x

52. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT (1995) Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. J Trauma 38:185–93. doi: 10.1097/00005373-199502000-00006

53. Schochl H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C (2012) Trauma-associated hyperfibrinolysis. Hamostaseologie 32:22–7. doi: 10.5482/ha-1178

54. Shackelford SA, del Junco DJ, Powell-Dunford N, Mazuchowski EL, Howard JT, Kotwal RS, Gurney J, Butler FK, Gross K, Stockinger ZT (2017) Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. JAMA 318:1581–1591. doi: 10.1001/jama.2017.15097

55. Shand S, Curtis K, Dinh M, Burns B (2019) What is the impact of prehospital blood product administration for patients with catastrophic haemorrhage: an integrative review. Injury 50:226–234. doi: 10.1016/j.injury.2018.11.049

56. Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2010) Rapidlab ® Systeme der Serie 1200 - Bedienungshandbuch (Abschnitt Potentiometrie & Amperometrie). Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown (NY), USA, p 1.30-1.35

57. Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2010) Rapidlab ® Systeme der Serie 1200 - Bedienungshandbuch (Abschnitt pH Messung). Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown (NY), USA, p 1.36-1.38

58. Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2010) Rapidlab ® Systeme der Serie 1200 - Bedienungshandbuch (Abschnitt Laktat Messung). Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown (NY), USA, p 1.50

59. Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2010) Rapidlab ® Systeme der Serie 1200 - Bedienungshandbuch (Abschnitt Hb Messung). Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown (NY), USA, p 1.52-1.54

60. Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2010) Rapidlab ® Systeme der Serie 1200 - Bedienungshandbuch (Abschnitt BE Messung). Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown (NY), USA, p 1.59

61. Smith IM, James RH, Dretzke J, Midwinter MJ (2016) Prehospital Blood Product Resuscitation for Trauma: A Systematic Review. Shock 46:3–16. doi: 10.1097/SHK.0000000000000569

62. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R (2019) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. Crit Care 23:98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3

63. Statistisches Bundesamt (2021) Kraftrad- und Fahrradunfälle im Straßenverkehr 2020. file:///C:/Users/win10/Downloads/unfaelle-zweirad-5462408207004.pdf. Accessed 6 Feb 2023

64. Tanner RK, Fuller KL, Ross ML (2010) Evaluation of three portable blood lactate analysers: Lactate Pro, Lactate Scout and Lactate Plus. Eur J Appl Physiol 109:551–9. doi: 10.1007/s00421-010-1379-9

65. Terceros-Almanza LJ, Garcia-Fuentes C, Bermejo-Aznarez S, Prieto Del Portillo IJ, Mudarra-Reche C, Dominguez-Aguado H, Viejo-Moreno R, Barea-Mendoza J, Gomez-Soler R, Casado-Flores I, Chico-Fernandez M (2019) Prediction of massive bleeding in a prehospital setting: validation of six scoring systems. Med Intensiva (Engl Ed) 43:131–138. doi: 10.1016/j.medin.2017.12.005

66. Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, Muller SM, Mariotti S, Spahn DR (2015) Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department. Anesth Analg 120:627–635. doi: 10.1213/ANE.0000000000000561

67. Theusinger OM, Nurnberg J, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR (2010) Rotation thromboelastometry (ROTEM) stability and reproducibility over time. Eur J Cardiothorac Surg 37:677–83. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.07.038

68. Thies K-C, Truhlář A, Keene D, Hinkelbein J, Rützler K, Brazzi L, Vivien B (2020) Pre-hospital blood transfusion – an ESA survey of European practice. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 28:79. doi: 10.1186/s13049-020-00774-1

69. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron MH, Leroux G, Samama CM (2009) Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. Thromb Haemost 101:394–401

70. Tran A, Matar M, Lampron J, Steyerberg E, Taljaard M, Vaillancourt C (2018) Early identification of patients requiring massive transfusion, embolization or hemostatic surgery for traumatic hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg 84:505–516. doi: 10.1097/TA.0000000000001760

71. Trauma Registry of Deutsche Gesellschaft fur U (2021) Jahresbericht 2021. https://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/TR-DGU_Jahresbericht_2021.pdf. Accessed 6 Feb 2023

72. Umemura T, Nakamura Y, Nishida T, Hoshino K, Ishikura H (2016) Fibrinogen and base excess levels as predictive markers of the need for massive blood transfusion after blunt trauma. Surg Today 46:774–9. doi: 10.1007/s00595-015-1263-7

73. Wafaisade A, Wutzler S, Lefering R, Tjardes T, Banerjee M, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M, Trauma Registry of DGU (2010) Drivers of acute coagulopathy after severe trauma: a multivariate analysis of 1987 patients. Emerg Med J 27:934–9. doi: 10.1136/emj.2009.088484

74. Wang H, Umejiego J, Robinson RD, Schrader CD, Leuck J, Barra M, Buca S, Shedd A, Bui A, Zenarosa NR (2016) A Derivation and Validation Study of an Early Blood Transfusion Needs Score for Severe Trauma Patients. J Clin Med Res 8:591–7. doi: 10.14740/jocmr2598w

75. Weber CF, Zacharowski K (2018) Point of Care 2.0: Coagulation Monitoring Using Rotem(R) Sigma and Teg(R) 6S. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 53:412–424. doi: 10.1055/s-0043-107755

76. Weber CF, Zacharowski K (2018) Point-of-Care-Gerinnungsdiagnostik: neue Methoden, neue Indikationen, neue Studienlage. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 53:410–411. doi: 10.1055/a-0597-4581

77. Yates DW (1990) ABC of major trauma. Scoring systems for trauma. BMJ 301:1090–4. doi: 10.1136/bmj.301.6760.1090

78. Zadorozny EV, Weigel T, Stone A, Gruen DS, Galvagno SM, Yazer MH, Brown JB, Guyette FX (2021) Prehospital Lactate is Associated with the Need for Blood in Trauma. Prehosp Emerg Care 1–10. doi: 10.1080/10903127.2021.1983096

79. (2022) „Christoph 22“ fliegt 1.452 Einsätze. In: ADAC. https://www.adac.de/der-adac/regionalclubs/wuerttemberg/luftrettungsbilanz/. Accessed 4 Feb 2023

80. (2022) Datenblatt Lactate Scout 4. https://www.ekfdiagnostics.de/wp-content/uploads/2019/02/LS4-Data-DE-0.0-01.19.pdf. Accessed 6 Feb 2023

Anhang

Studienprotokoll-Datenblätter

PREDICT

DATENBLATT NOTARZT T0

Patientennummer | Datum | Einsatznummer | Patientenalter Jahre

Alarm : | Eintreffen : | O m O w

Blutentnahme : | RR syst mmHg | HF /min | SpO2 | Hämostyptika | Tourniquet

Infusionsmenge bis Blutentnahme: Kristalloide ml; Kolloide ml

TXA: vor BE / nach BE / keine Gabe

Unfallzeitpunkt :

TRAUMA: Einzelverletzung / Mehrfachverletzung / Polytrauma

Lokalisatiion:

Ursache: stumpf / penetrierend / Amputation

PKW / Fahrrad / Motorrad

Sturz >3m / Sturz<3m / Einklemmung

vermutete Blutung: JA, Lokalisation: / NEIN

Kreislaufinstabilität: JA, bereits vor Blutentnahme / JA, nach Blutentnahme bis SR / KEINE

CPR / Exitus

ZIELKLINIK:

Übergabe : | RR syst mmHg | HF /min | SpO2 %

Flüssigkeit bis Übergabe: Kristalloide ml; Kolloide ml; HyperHes 6% ml

Katecholamine: Akrinor; Noradrenalin; Suprarenin

Abb. 18: Datenblatt T0 wurde vom Notarzt ausgefüllt

Quelle: Eigenentwurf von Dr. med. Ingeborg Bretschneider und mit ihrer freundlichen Genehmigung

PREDICT

Datenblatt Schockraum T1

Patientennummer		Datum	
Eintreffen des Patienten im SR :			
Blutentnahme :	RR syst mmHg	HF /min	
Temp °C	SpO2		
Flüssigkeit bis Blutentnahme		Kristalloide	ml
		Kolloide	ml
		HyperHes 6%	ml
Blutprodukte bis Blutentnahme:		EK	
		FFP	
		Lyoplasma	
		Fibrinogen	g
		Tranexamsäure	g
		PPSB	IE
		Thrombozyten	
Katecholamine		Akrinor	
		Noradrenalin	
		Suprarenin	
DIAGNOSEN:			
NOTOPERATION:	JA		
	NEIN		

Abb. 19: Datenblatt T1 wurde im Schockraum ausgefüllt

Quelle: Eigenentwurf von Dr. med. Ingeborg Bretschneider und mit ihrer freundlichen Genehmigung

PREDICT

Datenblatt ROTEM

Patientennummer			Datum	

		T0 Präklinik	T1 Schockraum	
EXTEM	CT			sec
	CFT			sec
	MCF_{10min}			mm
	MCF_{30min}			mm
FIBTEM	CT			sec
	CFT			sec
	MCF_{10min}			mm
	MCF_{30min}			mm
INTEM	CT			sec
	CFT			sec
	MCF_{10min}			mm
	MCF_{30min}			mm
APTEM	CT			sec
	CFT			sec
	MCF_{10min}			mm
	MCF_{30min}			mm
PTT				sec
Quick				%
INR				
Hb				g/dl
Thrombozyten				/nl
Lactat				mmol/l
BE				mmol/l
pH				

Abb. 20: Datenblatt ROTEM wurde mit den Rotationsthrombelastometrie-, BGA- und klinischen Chemie-Messergebnissen der beiden Proben T0 und T1 ausgefüllt

Quelle: Eigenentwurf von Dr. med. Ingeborg Bretschneider und mit ihrer freundlichen Genehmigung

PREDICT
Datenblatt 24 Stunden T2

Patientennummer:		Unfalldatum:	
Flüssigkeitmenge 24 h nach Trauma		Kristalloide	ml
		Kolloide	ml
		HyperHes 6%	ml
Blut- und Gerinnnungspräparate 24h nach Trauma		EK	
		FFP	
		Lyoplasma	
		Fibrinogen	g
		Tranexamsäure	g
		PPSB	IE
		Thrombozyten	
Katecholamine		Noradrenalin	mg/h
		Suprarenin	mg/h
DIAGNOSEN:			

TRISS	Kopf		Gesicht		ISS	
	Gesicht		Abdomen		TRISS	
	Extremitäten		External			

TICCS	**General Severity**		**Signifikante Verletzungen**	
	kritisch (2)			Thorax (2)
	nicht kritisch (0)			Abdomen (2)
				Becken (2)
	Blood Pressure below 90syst			Kopf-Hals (1)
	jemals (5)			linke obere Extremität (1)
	niemals (0)			rechte obere Extremität (1)
				li untere Extremität (1)
				re untere Extremität (1)
	SUMME(0-18):			

Patient verstorben	JA	
	NEIN	

Abb. 21: Datenblatt T2 wurde 24 Stunden nach dem Trauma ausgefüllt

Quelle: Eigenentwurf von Dr. med. Ingeborg Bretschneider und mit ihrer freundlichen Genehmigung

PREDICT

Datenblatt 28 Tage bzw. Entlassung T3

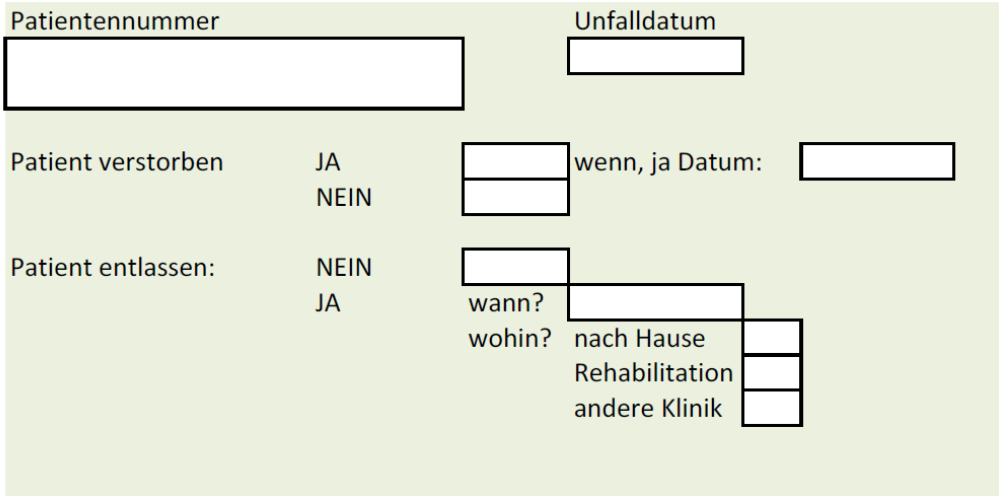


Abb. 22: Datenblatt T3 wurde nach Patientenentlassung oder 28 Tage nach Trauma ausgefüllt

Quelle: Eigenentwurf von Dr. med. Ingeborg Bretschneider und mit ihrer freundlichen Genehmigung

Danksagungen

Die Danksagungen wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.