

Aus der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Wertigkeit von Blutgasanalyseparametern als  
Prognoseindikatoren nach Polytrauma**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Artjom Schott

aus Tjumen

Datum der Promotion: 16.06.2018

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>9</b>
1.1 Hintergrund und Problemstellung .....	9
1.2 Polytraumamanagement .....	10
1.3 Scoring-Systeme .....	11
1.4 Laktat und Base excess (BE) .....	13
1.5 Fragestellungen.....	14
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>15</b>
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Datenerhebung.....	15
2.3 Selektion des Patientenkollektivs .....	16
2.4 Berechnung der Laktat-Clearance.....	18
2.5 Berechnung des Injury Severity Score (ISS) .....	18
2.6 Berechnung des New Injury Severity Score (NISS).....	18
2.7 Berechnung des Revised Injury Severity Classification Score (RISC).....	19
2.8 Gruppierung der BGA-Parameter und des Transfusionsbedarfs.....	20
2.9 Statistische Auswertung .....	20
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Deskriptive Statistik .....	23
3.1.1 Studienkollektiv .....	23

3.1.2	Subgruppe AIS Kopf $\geq 4$ .....	25
3.2	Zusammenhang zwischen BGA-Parametern und Mortalität.....	27
3.2.1	pH-Wert.....	27
3.2.2	Laktat .....	28
3.2.3	BE .....	29
3.2.4	Laktat-Clearance.....	30
3.3	Zusammenhang zwischen BGA-Parametern und Transfusionsbedarf .....	31
3.3.1	Laktat .....	31
3.3.1.1	Erythrozytenkonzentrate (EK) .....	31
3.3.1.2	Fresh Frozen Plasma (FFP) .....	32
3.3.2	Laktat-Clearance.....	33
3.3.2.1	Erythrozytenkonzentrate (EK) .....	33
3.3.2.2	Fresh Frozen Plasma (FFP) .....	34
3.4	Binär Logistische Regressionen .....	35
3.5	ROC-Analysen.....	36
3.5.1	Diskriminationsfähigkeit der Prädiktoren .....	36
3.5.2	DeLong Test.....	37
3.5.3	ROC-Kurven .....	39
3.5.3.1	pH-Wert.....	39
3.5.3.2	Laktat.....	40
3.5.3.3	BE.....	41
3.5.3.4	Laktat & Hb.....	42
3.5.3.5	Laktat-Clearance .....	43

3.5.3.6	ISS.....	44
3.5.3.7	RISC.....	45
3.5.4	Vergleich der ROC-Kurven .....	46
3.5.5	TG-ROC-Kurve des Laktats.....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
4.1	Diskussion von Material und Methoden.....	50
4.2	Diskussion der Ergebnisse .....	54
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>71</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>72</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABCDE-Algorithmus	<b>A</b> irway with cervical spine protection <b>B</b> reathing <b>C</b> irculation <b>D</b> isability <b>E</b> xposure and Environment
ABE	Aktueller Base excess
ACS-COT	American College of Surgeons Committee on Trauma
AIS	Abbreviated Injury Scale
ATLS	Advanced Trauma Life Support
AUC	Area under the curve
BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
CBF	Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
EK	Erythrozytenkonzentrat
FAST	Focused Assessment with Sonography for Trauma
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
ISS	Injury Severity Score
NISS	New Injury Severity Score
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RISC	Revised Injury Severity Classification
ROC	Receiver Operating Characteristic
RTS	Revised Trauma Score
SBE	Standard Base excess
Spiral-CT	Spiral-Computertomographie
TG-ROC	Two-graph receiver-operating-characteristic
TRISS	Trauma and Injury Severity Score

## **Zusammenfassung**

### **Einleitung:**

Der hämorrhagische Schock ist eine der führenden Todesursachen in der Akutphase nach Polytrauma. Scoring-Systeme wie ISS und RISC sind etablierte Prädiktoren für die Mortalität nach Trauma, bedürfen jedoch meist einer zeitaufwändigen Berechnung unter Berücksichtigung zahlreicher Parameter und können erst nach vollständigem Abschluss der klinischen sowie bildgebenden Diagnostik bestimmt werden. Blutgasanalysen (BGA) hingegen können schnell innerhalb der ersten Minuten des Patientenkontaktes durchgeführt werden. Da der Faktor Zeit im Rahmen des Polytraumamanagements prognostisch entscheidend ist, stellen BGA-Parameter im Vergleich zu Scoring-Systemen eine aussichtsreiche Alternative dar, um polytraumatisierte Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren.

### **Methodik:**

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 151 polytraumatisierte Patienten eingeschlossen.

### **Ergebnisse:**

Ein verringerter Base excess (BE), eine erhöhte Laktatkonzentration und eine verminderte Laktat-Clearance waren in unserem Studienkollektiv signifikant ( $p < 0,05$ ) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Zudem waren eine erhöhte Laktatkonzentration und verminderte Laktat-Clearance signifikant ( $p < 0,05$ ) mit einem vermehrten Transfusionsbedarf assoziiert. Alle untersuchten BGA-Parameter sowie die Kombination der Parameter Laktat und Hämoglobin (Hb) waren in unserem Studienkollektiv signifikante Prädiktoren ( $p < 0,05$ ) für die Mortalität. Im Vergleich zu den etablierten Scoring-Systemen ISS und RISC lieferten die BGA-Parameter eine geringe bis gute Diskriminationsfähigkeit. Beim Vergleich der BGA-Parameter untereinander ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit feststellen. Der obere Referenzwert des Laktats war dem optimalen Schwellenwert hinsichtlich der Diskriminationsfähigkeit überlegen. Durch Veränderung des Schwellenwertes konnte die Diskriminationsfähigkeit nicht signifikant verbessert werden.

**Schlussfolgerung:**

Die BGA-Parameter sind im Vergleich zu etablierten Scoring-Systemen die besseren Prognoseindikatoren, um polytraumatisierte Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zeitnah im Rahmen des Primary Survey zu identifizieren und mit Hilfe dieser Parameter die weitere Therapie polytraumatisierter Patienten zu steuern.

## **Abstract**

### **Background:**

Hemorrhagic shock is one of the leading causes of early death in polytrauma patients. ISS and RISC as trauma scoring systems are well established predictors of mortality in trauma patients. However, based on the inclusion of multiple parameters, these scores often need time-consuming calculations and are regularly not available before completion of clinical and imaging diagnostics. On the contrary, blood gas analysis is performed during the first minutes of patient contact. Time management is a critical factor during the emergency care of polytrauma patients. Therefore, blood gas parameters are a promising alternative for early identification of polytrauma patients with high mortality risk.

### **Methods:**

In a retrospective study we studied a cohort of 151 multiple trauma patients.

### **Results:**

In our study population reduced Base excess (BE), elevated lactate and low lactate clearance were significantly ( $p < 0,05$ ) associated with increased mortality. In addition, elevated lactate and low lactate clearance were significantly ( $p < 0,05$ ) associated with increased supply of blood transfusion. In our study population all investigated blood gas parameters as well as the combination of lactate and hemoglobin were significant ( $p < 0,05$ ) predictors of mortality. These parameters had a variable discrimination ability compared to the trauma scoring systems ISS and RISC. Comparing blood gas parameters there was no significant difference in discrimination ability. The upper reference value of lactate had a higher discrimination ability compared to the optimal cutoff value. Variation of the cutoff value does not improve the discrimination ability.

### **Conclusion:**

Blood gas parameters are superior to trauma scoring systems in early identification of polytrauma patients with high mortality risk and might be helpful to guide their clinical management.



# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Problemstellung

Das schwere Trauma ist weltweit die dritthäufigste Todesursache und die häufigste bei Menschen bis zum 40. Lebensjahr<sup>1,2</sup>. Dabei treten 80% der Todesfälle innerhalb der ersten 48 Stunden nach Trauma ein, wobei Blutungen und der hämorrhagische Schock für 30-40% der Mortalität verantwortlich sind<sup>3,4</sup>. Nach Verletzungen des zentralen Nervensystems ist der hämorrhagische Schock somit die zweithäufigste Todesursache für die frühe Mortalität nach Trauma<sup>3</sup>. Die frühzeitige Diagnose von lebensbedrohlichen Blutungen ist daher zentraler Bestandteil des Advanced Trauma Life Support (ATLS)<sup>5</sup>. Physiologische Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz sind zwar spezifisch, aber nicht hochsensitiv, um Traumapatienten mit Blutungen und hämorrhagischem Schock frühzeitig zu identifizieren<sup>6,7</sup>. Klassische Blutungsfolgen wie Hypotension und Tachykardie als Zeichen einer hämodynamischen Instabilität müssen bei Trauma nicht zwingend auftreten und variieren individuell abhängig von Alter, Morbidität und eventueller Medikamententherapie<sup>8</sup>. Durch kompensatorische Regulationsmechanismen, besonders ausgeprägt bei jungen Patienten und Sportlern, kann der systolische Blutdruck bis zu einem Blutverlust von 30% des zirkulierenden Volumens im Normbereich gehalten werden<sup>5</sup>. Dadurch werden schwere Blutungen maskiert, während das Herzzeitvolumen bereits um 50% reduziert und die Organperfusion somit stark vermindert ist<sup>9</sup>. Die Hypoperfusion führt zum Schock mit konsekutiver Makro- und Mikrozirkulationsstörung<sup>10</sup>. Die einhergehende Gewebehypoxie fördert Koagulopathien, Infektionen sowie inflammatorische und immunologische Effekte, die zum Multiorganversagen führen können<sup>1,10</sup>.

Während Vitalparameter lediglich Bedingungen abbilden, die zu einer Hypoperfusion führen können, ermöglicht die BGA durch Bestimmung von metabolischen Produkten eine genauere Beurteilung der Sauerstoffversorgung und Gewebeperfusion<sup>6</sup>. Hierbei sind insbesondere Laktat und BE bedeutsam, die seit ca. vier Jahrzehnten als Biomarker bei hämorrhagischem Schock untersucht werden<sup>7,9</sup>. Diese erwiesen sich als hilfreich, um die Verletzungsschwere und das Mortalitätsrisiko bei Traumapatienten abzuschätzen<sup>11-13</sup>. Demgegenüber existieren Scoring-Systeme wie ISS und RISC, die sich als Prädiktoren für die Mortalität bei Traumapatienten etabliert haben<sup>14</sup>. Während die BGA jedoch schnell innerhalb der ersten Minuten des

Patientenkontaktes durchgeführt werden kann, bedürfen Scoring-Systeme meist einer zeitaufwändigen Berechnung unter Berücksichtigung zahlreicher Parameter. Diese wiederum stehen oft erst nach Abschluss der Primärdiagnostik zur Verfügung. Dies kann zu falsch niedrigen Punktwerten führen, wenn die benötigten Parameter aufgrund notfallmäßiger Eingriffe nicht vollständig erhoben werden können<sup>15</sup>. Da der Faktor Zeit im Rahmen des Polytraumamanagements prognostisch entscheidend ist, stellen BGA-Parameter im Vergleich zu Scoring-Systemen eine aussichtsreiche Alternative dar, um polytraumatisierte Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko frühzeitig zu identifizieren.

## **1.2 Polytraumamanagement**

Das Polytrauma, definiert nach Tscherne, beschreibt eine Verletzung von mindestens zwei Körperregionen, wobei eine oder deren Kombination lebensbedrohlich ist<sup>16</sup>. Trentz erweiterte diese Definition und beschrieb das Polytrauma als „Syndrom von mehrfachen Verletzungen von definiertem Schweregrad (ISS  $\geq$  17 Punkte) mit konsekutiven systemischen Reaktionen, die zu Dysfunktion oder Versagen von entfernten, primär nicht verletzten Organen oder Organsystemen mit vitaler Bedrohung führen können“<sup>17</sup>.

Beim Eintreffen von polytraumatisierten Patienten im Schockraum erfolgt die Akutversorgung nach den aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)<sup>18</sup>. Gemäß dem Advanced-Trauma-Life-Support-(ATLS®-) Konzept des American College of Surgeons' Committee on Trauma (ACS-COT) stehen primär der „ABCDE“-Algorithmus zur Sicherstellung der Vitalfunktionen und die Basisdiagnostik mittels Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST), Thorax- und Beckenröntgenuntersuchung im Vordergrund<sup>5</sup>. Parallel dazu erfolgen eine venöse Blutentnahme inklusive BGA<sup>9</sup>. Diese beinhalten auch eine Gerinnungsdiagnostik, um eine traumatisch induzierte Koagulopathie zu erkennen und dieser durch eine balancierte Transfusionsgabe frühzeitig entgegenwirken zu können<sup>19</sup>. Die Befunde der Gerinnungsdiagnostik stehen üblicherweise jedoch erst nach ca. 45-60 min zur Verfügung. Das weitere Vorgehen nach Abschluss dieses „Primary survey“ richtet sich nach dem hämodynamischen Zustand der Schwerverletzten. Im klassischen Vorgehen werden hämodynamisch stabile Patienten im Rahmen des „Secondary Survey“ einer Anamnese, ausführlichen körperlichen Untersuchung und Spiral-CT zugeführt<sup>9</sup>. Im Anschluss daran werden

bei entsprechendem Verletzungsmuster und stabilen Vitalparametern noch innerhalb des Aufnahmetages primärversorgende Operationen („Day-1-surgery“) durchgeführt<sup>20</sup>. Bei hämodynamischer Instabilität hingegen werden zeitaufwändige diagnostische und therapeutische Maßnahmen vermieden, um ausschließlich akut lebensbedrohliche Verletzungen im Sinne einer „life-saving surgery“ unverzüglich chirurgisch zu versorgen<sup>21</sup>. Postoperativ wird umgehend eine intensivmedizinische Therapie zur Wiederherstellung der physiologischen Parameter („endpoints of resuscitation“) und zur Vermeidung der prognoseverschlechternden „letalen Trias“ (metabolische Azidose, Hypothermie und Koagulopathie) eingeleitet<sup>22</sup>. Als „endpoints of resuscitation“ werden im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie folgende Zielgrößen angestrebt: stabile Hämodynamik, keine Hypoxämie bzw. Hyperkapnie, Laktatkonzentration < 2 mmol/l, normale Gerinnung, Normothermie, Diurese > 1ml/kg KG/h und kein Bedarf an kreislaufstabilisierenden Medikamenten<sup>17</sup>. Während der gesamten Phase des Polytraumamanagements erfolgen wiederholte engmaschige Messungen der Vitalparameter („Re-Assessment“) als Therapiekontrolle und diagnostisch zur Früherkennung einer akuten Verschlechterung<sup>5</sup>. Im Verlauf notwendige operative Folgeeingriffe werden gemäß dem „time window of opportunity“ am 5.-10. Tag nach Trauma vorgenommen<sup>9,17</sup>. Vor (2.-4. Tag) und nach (2.-3. Woche) diesem Zeitfenster werden operative Eingriffe strikt vermieden, da polytraumatisierte Patienten in diesen Phasen aufgrund einer Hyperinflammation bzw. Immunsuppression hochgradig anfällig sind, durch einen iatrogenen „Second hit“ ein posttraumatisches septisches Multiorganversagen zu entwickeln<sup>9,17</sup>.

### **1.3 Scoring-Systeme**

Die Prognose von Verletzungen abschätzen zu können ist ein Bestreben, das seit Beginn der menschlichen Aufzeichnung verwurzelt ist. Bereits die Ägypter 2000 Jahre vor Christus und später Homer erstellten Schriften, in denen Verletzungen und deren Outcome beschrieben wurden<sup>23</sup>. Heutzutage werden hierfür Trauma-Scoring-Systeme herangezogen und fortwährend überarbeitet. Der Ursprung für deren Entwicklung liegt in der Verkehrsunfallforschung Anfang der 1960er Jahre, deren Ziel es war, die Schwere von Verletzungen objektiv zu beschreiben<sup>24</sup>.

Aus dieser Zielsetzung heraus entstand 1971 die Abbreviated Injury Scale (AIS)<sup>25</sup>. Diese beschreibt ein Scoring-System, um Einzelverletzungen entsprechend ihres

Letalitätsrisikos in sechs Verletzungsklassen (von unverletzt bis nicht überlebbar) zu klassifizieren<sup>25</sup>. Während in der ersten Ausgabe der AIS nur 73 Hauptverletzungen unterschieden wurden, finden sich nach mehreren Revisionen in der Aktualisierung aus dem Jahre 2008 rund 2000 Kodierungen<sup>26</sup>. Der Einsatz der AIS war jedoch dahingehend limitiert, dass multiple Verletzungen lediglich einzeln, aber nicht als gemeinsamer Gesamtpunktwert, betrachtet werden konnten<sup>26</sup>. Daher entwickelten Baker et al. aufbauend auf der AIS ein weltweit etabliertes Trauma Scoring-System, den Injury Severity Score (ISS)<sup>27</sup>. Grundlage für dessen Entwicklung war die Erkenntnis eines nicht-linearen Zusammenhanges zwischen der AIS und der Mortalität<sup>28</sup>. Für die Berechnungsformel des ISS wurde daher die einfachste Form der Nichtlinearität, die Quadrierung, herangezogen<sup>28</sup>. Dabei ergab sich die beste Korrelation zwischen AIS und Mortalität bei Einschluss der drei am schwersten verletzten Körperregionen. So entstand die Definition des ISS als Summe der Quadrate der höchsten drei AIS-Werte aus drei verschiedenen ISS-Körperregionen<sup>27</sup>.

Die Berücksichtigung lediglich verschiedener Körperregionen birgt jedoch die Gefahr, dass bei mehreren Verletzungen innerhalb einer Körperregion einzelne unberücksichtigt bleiben und dadurch womöglich leichtere Verletzungen in anderen Körperregionen bevorzugt werden<sup>23</sup>. Um dem entgegenzuwirken, schufen Osler und Baker 1997 eine Modifizierung des ISS, den New Injury Severity Score (NISS)<sup>23</sup>. Dieser basiert auf der Berechnungsformel des ISS, wobei die 3 schwersten Verletzungen unabhängig von ihrer Körperregion einberechnet werden. Dadurch konnte im Vergleich zur ISS bei leichterer Kalkulierbarkeit eine höhere Diskriminationsfähigkeit für die Mortalität erzielt werden<sup>23</sup>.

Anatomische Scoring-Systeme wie ISS und NISS berücksichtigen jedoch nicht die individuellen physiologischen Reaktionen nach Trauma, die ebenfalls die Prognose beeinflussen<sup>29</sup>. Daher wurden Scoring-Systeme entwickelt, die anatomische und physiologische Parameter kombinieren. So entstand 1981 durch die Kombination von ISS und dem physiologischen Scoring-System Revised Trauma Score (RTS) der Trauma and Injury Severity Score (TRISS)<sup>30</sup>. Lefering et al. entwickelten auf Grundlage des TRISS ein neues Scoring-System, die Revised Injury Severity Classification (RISC)<sup>29</sup>. Diese beinhaltet insgesamt 11 Parameter und erbrachte im

Vergleich zum TRISS, welcher ursprünglich für das amerikanische hospitalare Versorgungssystem der 1980er Jahre konzipiert war, eine signifikant verbesserte Diskriminationsfähigkeit für die Mortalität <sup>29</sup>.

#### 1.4 Laktat und Base excess (BE)

Laktat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse, welches katalysiert durch die NAD-abhängige Laktatdehydrogenase aus Pyruvat gebildet wird <sup>31</sup>. Unter aeroben Bedingungen wird Pyruvat zu Acetyl-CoA abgebaut, welches in den Citratzyklus eingeschleust und zu CO<sub>2</sub> und Energie, gespeichert in Form von NADH und FADH<sub>2</sub>, oxidiert wird <sup>31</sup>. Deren Elektronen werden in die Atmungskette abgegeben und für die Energiegewinnung in Form von ATP genutzt <sup>31</sup>. Bei anaeroben Bedingungen hingegen, z.B. bei Hypoxie im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks, wird Pyruvat zu Laktat umgewandelt <sup>32</sup>. Dieses wird aus dem Gewebe von einem Proton begleitet ins Blut freigesetzt, welches zu einer Laktatazidose führen kann <sup>32</sup>. Aus dem Blut wird das zirkulierende Laktat vorrangig von Leber und Herz als Vorstufe für die Glukosesynthese bzw. Substrat zur Energiegewinnung aufgenommen <sup>32</sup>. Die Laktatkonzentration im Blut spiegelt somit das Gleichgewicht zwischen Laktatproduktion und Laktataufnahme ins Gewebe wider <sup>32</sup>. Hierbei ist anzumerken, dass auch nicht-hypoxische Zustände nach Trauma durch die vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und die daraus resultierende Stimulation der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase zu einer erhöhten Laktatproduktion führen können <sup>33</sup>.

Im Gegensatz zum Laktat wird der BE nicht direkt gemessen, sondern vom Blutgasanalysegerät aus den Parametern pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und pCO<sub>2</sub> berechnet <sup>13</sup>. Hierbei kann zwischen einem „aktuellen BE“ (ABE) und „Standard BE“ (SBE) unterschieden werden <sup>34</sup>. Der ABE beschreibt die Menge an Base in mmol/l, die *in vitro* notwendig ist, um 1L Plasma bei Standardbedingungen (pCO<sub>2</sub> 40mmHg, Temperatur 37°C) auf einen pH-Wert von 7,40 zu titrieren <sup>34</sup>. Dieser ist kritisch zu bewerten, da hierbei der ABE den Säure-Basen-Haushalt lediglich für das Kompartiment Plasma widerspiegelt und von respiratorischen Veränderungen abhängig ist <sup>35</sup>. Letzteres liegt daran, dass Ionen, unter anderem HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, zwischen dem Blut und der interstitiellen Flüssigkeit ausgetauscht werden können <sup>35</sup>. Somit führen Veränderungen des pCO<sub>2</sub> *in vivo* über eine kompensatorische Veränderung des HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> zu einer Veränderung des ABE. Um den BE auf ein repräsentativeres Kompartiment des Säure-Basen-Haushaltes zu beziehen und unabhängig von Schwankungen des pCO<sub>2</sub> beurteilen zu können,

wurde Ende der 1960er der SBE eingeführt <sup>35</sup>. Dieser beschreibt durch Einberechnung einer Standard-Hämoglobin-Konzentration von 3 bis 5 g/dl (abhängig vom Berechnungsalgorithmus) den BE bezogen auf die extrazelluläre Flüssigkeit <sup>34</sup>. Dadurch wird das wichtigste Puffersystem in der extrazellulären Flüssigkeit, das Hämoglobin, berücksichtigt und der Säure-Basen-Haushalt näherungsweise für den Gesamtorganismus repräsentiert.

## 1.5 Fragestellungen

Es war das primäre Ziel dieser Studie, die Wertigkeit von BGA-Parametern als Prognoseindikatoren für die Überlebenswahrscheinlichkeit bei polytraumatisierten Patienten im Vergleich zu etablierten Scoring-Systemen zu untersuchen. Sekundär sollte die Abhängigkeit des Transfusionsbedarfes von den Parametern Laktat und Laktat-Clearance betrachtet werden. Weiterhin sollte untersucht werden, ob der obere Referenzwert des Laktats auch bei polytraumatisierten Patienten diagnostisch wegweisend ist oder durch Auswahl eines anderen Schwellenwertes Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko sicherer identifiziert werden können.

Bisherige vergleichbare Studien bezogen sich auf Patientenkollektive mit heterogenem Verletzungsschweregrad oder verglichen die Diskriminationsfähigkeit der BGA-Parameter ohne die Überprüfung mit einem Signifikanztest <sup>11,13,36,37</sup>.

Für diese Zielsetzung wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, anhand derer folgende Fragestellungen beantwortet werden sollen:

- Welcher Zusammenhang besteht zwischen den BGA-Parametern und der Mortalität?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen Laktat bzw. Laktat-Clearance und dem Transfusionsbedarf?
- Welche BGA-Parameter sind Prädiktoren für die Mortalität?
- Wie ist die Diskriminationsfähigkeit der BGA-Parameter im Vergleich zu den Scoring-Systemen ISS und RISC zu bewerten?
- Wie ist die Diskriminationsfähigkeit des Laktats am oberen Referenzwert in Vergleich zu seinem optimalen Schwellenwert zu bewerten?
- Kann die Diskriminationsfähigkeit des Laktats durch Veränderung des Schwellenwertes verbessert werden?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

In dieser retrospektiven Studie wurden polytraumatisierte Patienten erfasst, die im Untersuchungszeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2011 am Campus Benjamin Franklin (CBF) der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren ein Verletzungsschweregrad nach ISS  $\geq 16$  Punkte und die direkte Aufnahme über den Schockraum des CBF. Monotraumata, d.h. Verletzungen in lediglich einer ISS-Körperregion, und Sekundärverletzungen wurden ausgeschlossen.

### **2.2 Datenerhebung**

Die studienrelevanten prospektiv ermittelten Daten für das Patientenkollektiv wurden aus Krankenakten des Charité Facility Management Archivdienstes sowie dem Krankenhausinformationssystem „SAP“ entnommen und seit Beginn des Studienzeitraumes in der klinikinternen Polytrauma-Datenbank hinterlegt. Insgesamt wurden 47 Parameter erfasst und mit Microsoft Office Excel 2007 in einer Tabelle erfasst. Diese beinhaltete demographische Angaben (Alter, Geschlecht), präklinische Erstbefunde am Unfallort (Glasgow Coma Scale, Blutdruck, Puls, Reanimation ja/nein), die initialen venösen BGA-Parameter im Schockraum (pH, Laktat, BE, Hb) und eine innerhalb von 1-3 Stunden darauffolgende BGA-Kontrolle (venös, arteriell oder kapillär). Aus der initialen Laktatkonzentration und deren Verlaufskontrolle wurde die Laktat-Clearance berechnet. Ebenfalls erfasst wurden die bei Schockraumaufnahme vorliegenden Messwerte von Quick, PTT und Thrombozytenzahl. Die Klassifikation der Verletzungsschwere erfolgte anhand der anatomischen Scoring-Systeme ISS und NISS, basierend auf den AIS-Kodierungen der Körperregionen. Zur Abschätzung der Überlebenschance wurde der Prognosescore RISC berechnet. Als primäres Outcome wurde die Krankenhaus-Mortalität untersucht. Sekundär betrachtet wurde der Transfusionsbedarf innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme im Schockraum.

### **2.3 Selektion des Patientenkollektivs**

Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde im 5-Jahres-Untersuchungszeitraum ein Patientenkollektiv aus 431 polytraumatisierten Patienten erfasst. Von primärem Interesse waren Patienten mit einer AIS  $\geq 3$  in mindestens einer ISS-Körperregion außerhalb der ISS-Region „Kopf“. Nach Selektion anhand ausgewählter Parameter konnten 151 Patienten im Studienkollektiv ausgewertet werden. Patienten mit führendem Schädel-Hirn-Trauma ohne mittelschwere bis schwere Begleitverletzungen wurden separat vom Studienkollektiv betrachtet, da basierend auf diesem Verletzungsmuster primär keine pathologisch veränderten BGA-Parameter zu erwarten waren. Infolgedessen wurden Patienten mit einer AIS  $\geq 4$  in der ISS-Region Kopf bei geringen oder fehlenden Begleitverletzungen gesondert betrachtet. Unter Berücksichtigung der Selektionsparameter verblieben 48 Patienten in der Subgruppe AIS Kopf  $\geq 4$  zur deskriptiven Auswertung.

Patienten mit mindestens einem fehlenden Selektionsparameter wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen (Abb. 1).



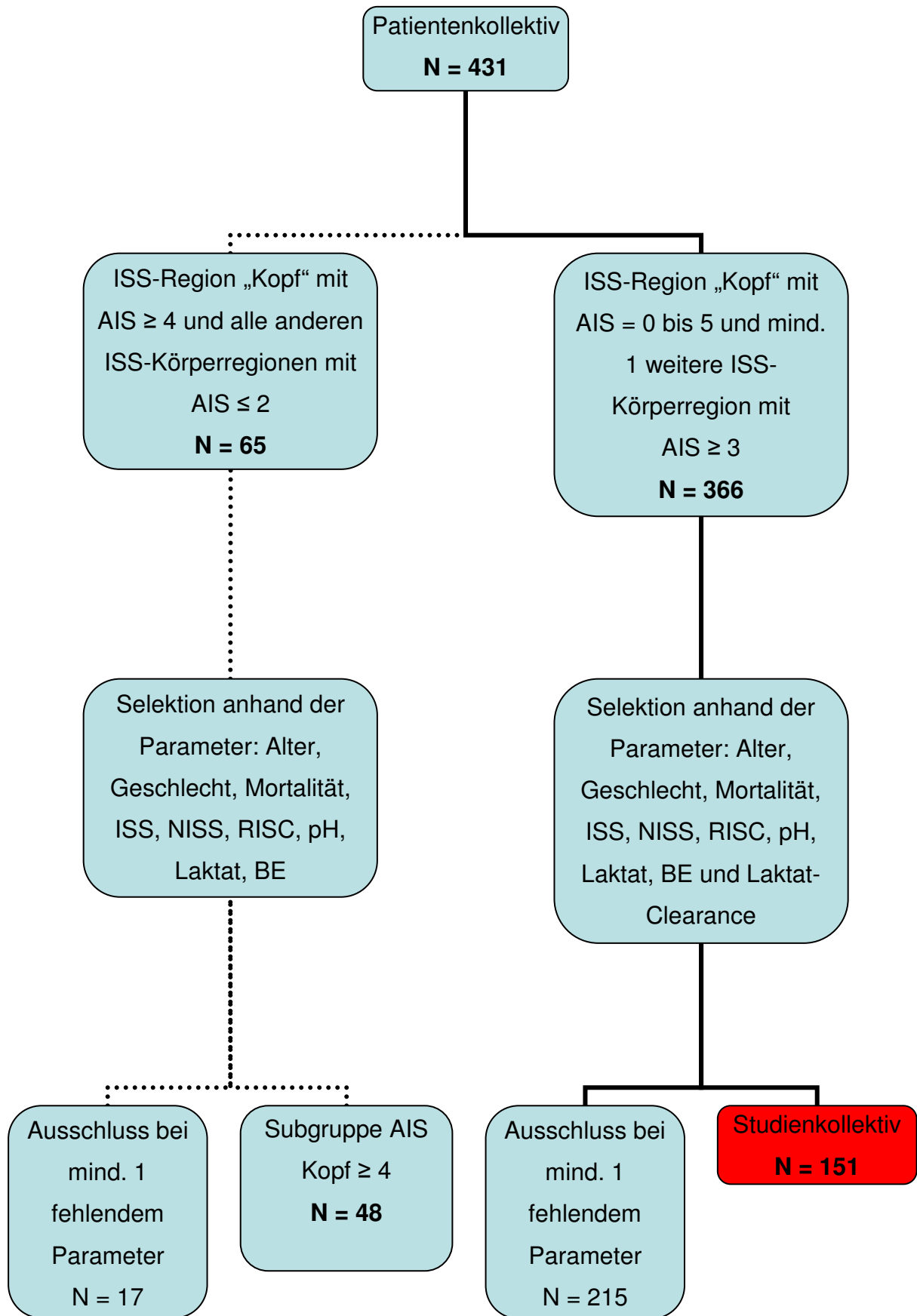


Abb. 1: Selektion des Patientenkollektivs

## 2.4 Berechnung der Laktat-Clearance

Die Laktat-Clearance zur Beurteilung der Laktatkonzentration im zeitlichen Verlauf wurde in Anlehnung an Nguyen et. al berechnet <sup>38</sup>:

$$\text{Laktat-Clearance} = \frac{(\text{Laktat} - \text{Laktat}_{1-3h}) \times 100}{\text{Laktat}}$$

Laktat beschreibt die venöse Laktatkonzentration in der ersten BGA bei Aufnahme im Schockraum.

Laktat<sub>1-3h</sub> definiert eine Laktatkonzentration in einer BGA (arteriell, venös oder kapillär) innerhalb eines Zeitraumes von 1-3 Stunden nach der ersten BGA.

Als Einheit der errechneten Laktat-Clearance ergab sich ein Prozentwert bezogen auf einen Zeitraum von 1-3 Stunden.

## 2.5 Berechnung des Injury Severity Score (ISS)

Basierend auf den AIS-Kodierungen der sechs ISS-Körperregionen wurde der ISS nach den Vorgaben der Erstbeschreiber berechnet <sup>27</sup>.

Diese definierten den ISS als Summe der Quadrate der höchsten drei AIS-Werte aus drei verschiedenen ISS-Körperregionen:

$$\text{ISS} = (\text{AIS}_1)^2 + (\text{AIS}_2)^2 + (\text{AIS}_3)^2$$

Bei Vorliegen einer ISS-Körperregion mit einem Verletzungsschweregrad von AIS = 6 resultierte unabhängig von anderen Verletzungen ein maximaler Punktwert von ISS = 75 Punkte.

## 2.6 Berechnung des New Injury Severity Score (NISS)

Die Berechnung des NISS erfolgte analog zur Formel des ISS. Allerdings wurden die drei höchsten AIS-Werte unabhängig ihrer Körperregion ausgewählt <sup>23</sup>. Dadurch konnten mehrere Verletzungen innerhalb einer Körperregion in die Berechnung des NISS einfließen.

## 2.7 Berechnung des Revised Injury Severity Classification Score (RISC)

Zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patientenkollektivs wurde der Prognosescore RISC herangezogen. Dieser setzt sich aus 11 Parametern je Patient zusammen, die nach folgendem Punkteverteilungssystem in die Berechnung eingehen <sup>29</sup>:

Parameter [Einheit]	Wert	Punkte
Alter [Jahre]	≥ 55	-1,0
	≥ 65	-2,0
	≥ 75	-2,3
NISS [Punktwert]	1-75	-0,03 je NISS-Punkt
Kopfverletzung [AIS]	4	-0,5
	5	-1,8
Extremitäten-/Beckentrauma [AIS]	5	-1,0
GCS am Unfallort [Punktwert]	3-5	-0,9
präklinische Reanimation [ja/nein]	ja	-2,5
BE [mmol/l]	< -9	-0,8
	< -20	-2,7
PTT [s]	40-49	-0,8
	50-79	-1,0
	> 80	-1,2
Anzahl relevanter Blutungszeichen* [1-3]	1	-0,4
	2	-0,8
	3	-1,6

\* präklinischer systolischer RR < 90 mmHg, initialer Hb < 9 mg/dl, Transfusion > 9 Erythrozytenkonzentrate (EK) im Schockraum

Tab. 1: Punkteverteilungssystem zur Bestimmung des Prognosescore RISC

Für jeden Patienten des Patientenkollektivs wurden die individuell zutreffenden Punkte von der Konstante 5,0 subtrahiert und als Ergebnis die Variable „x“ ermittelt. Diese wurde in eine logistische Funktion eingesetzt und somit eine individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit P berechnet <sup>29</sup>:

$$P = 1 / (1 + e^{-x})$$

Fehlende Parameter wurden den Empfehlungen der Erstbeschreiber entsprechend ersetzt <sup>29</sup>.

## **2.8 Gruppierung der BGA-Parameter und des Transfusionsbedarfs**

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den BGA-Parametern und der Mortalität wurden die Parameterwerte von pH, Laktat, BE und Laktat-Clearance jeweils in drei Untergruppen aufgeteilt.

Der Parameter pH wurde bei einem pH-Wert von 7,37 bis 7,43 als normwertig betrachtet <sup>39</sup>. Patienten mit einer Azidose oder Alkalose wurden entsprechend eingruppiert.

Der Parameter Laktat wurde bei einer Konzentration von 5-20 mg/dl als normwertig betrachtet <sup>40</sup>. Eine Erhöhung auf 21-40 mg/dl wurde als moderat erhöhtes und ein Anstieg  $\geq 41$  mg/dl als stark erhöhtes Laktat definiert.

Der Parameter BE wurde bei einer Konzentration von -2 bis 2 mmol/l als normwertig betrachtet <sup>40</sup>. Patienten mit einem Basenüberschuss bzw. -mangel wurden entsprechend eingruppiert.

Die Laktat-Clearance wurde in Anlehnung an Vincent et al. unterteilt <sup>41</sup>. Eine Laktat-Clearance von -10% bis 10% wurde als ausgeglichen gewertet. Das Unter- oder Überschreiten dieses Bereiches wurde als verminderte bzw. vermehrte Laktat-Clearance definiert.

Die Gruppierung des Transfusionsbedarfs erfolgte in Anlehnung an die Blutungszeichen des RISC, bei dem die Transfusion von über 9 EK im Schockraum als relevantes Blutungszeichen definiert ist <sup>29</sup>. Daraus hervorgehend entstanden die drei Transfusionsgruppen „keine EK bzw. FFP“, „1 bis 9 EK bzw. FFP“ und „ $\geq 10$  EK bzw. FFP“.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die erhobenen Daten aus Microsoft Office Excel 2007 in IBM SPSS Statistics 20 und MedCalc 15.8 überführt. Fehlende Parameterwerte wurden numerisch als „-999“ kodiert. Die Beratung in statistischen Fragestellungen erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin.

Zum deskriptiven Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen wurden die Parameter Alter, ISS, ISS-Gesamtdurchschnitt, NISS, RISC, pH, BE, Laktat sowie Laktat-Clearance als Quartile dokumentiert und mit Hilfe des Mann-Whitney-Test auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft. Die Geschlechterverteilung wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes verglichen.

Der Zusammenhang zwischen den Parametern pH, Laktat, BE, Laktat-Clearance und der Mortalität bzw. dem Transfusionsbedarf wurde ebenfalls mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Mit Hilfe von binären logistischen Regressionen wurde die Abhängigkeit der Mortalität von den Parametern pH, Laktat, BE, Laktat & Hb, Laktat-Clearance, ISS und RISC untersucht. Dabei wurde die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses berechnet. Dieses eingetretene Ereignis wurde durch die Verstorbenen der dichotomen Variable Mortalität repräsentiert. Durch Berechnung in Abhängigkeit von den o.g. Parametern konnten diejenigen mit einem signifikanten Einfluss als Prädiktoren identifiziert werden.

Basierend auf den Wahrscheinlichkeiten der logistischen Regressionen wurden für die Prädiktoren pH, Laktat, BE, Laktat & Hb, Laktat-Clearance, ISS und RISC die jeweiligen Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurven konstruiert. Anhand der dazugehörigen Area under the curve (AUC) wurde die Güte der Diskriminationsfähigkeit beurteilt. Über den Youden Index wurde für jeden Prädiktor der optimale Schwellenwert, für die Trennung von Überlebenden und Verstorbenen, ermittelt. Dieser beschreibt denjenigen Parameterwert, an dem die Summe von Sensitivität und Spezifität ihr Maximum erreicht.

Die AUC der Parameter Laktat und Laktat-Clearance wurden im Delong Test paarweise mit den AUC von pH, BE, Laktat & Hb, Laktat-Clearance, ISS und RISC verglichen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den AUC wurden nach Bonferroni-Korrektur bei einem Signifikanzwert von  $p < 0,0045$  angenommen. Für alle anderen erwähnten Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Für den Parameter Laktat wurde neben der konventionellen ROC-Kurve als modifizierte Darstellung eine two-graph receiver operating characteristic – Kurve (TG-ROC) erzeugt <sup>42</sup>. Diese ermöglicht die Sensitivität und Spezifität eines beliebigen Schwellenwertes direkt aus der TG-ROC-Kurve abzulesen. Der

deskriptive Vergleich und die Chi-Quadrat-Tests erfolgten mit IBM SPSS Statistics 20. Die binär logistische Regression und ROC-Kurven wurden mit MedCalc 15.8 erstellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Studienkollektiv

Parameter [Einheit]	Studienkollektiv (N = 151)		p-Wert
	Überlebende (N = 120)	Verstorbene (N = 31)	
Anzahl [%]	79,50	20,50	
Frauen [total]	38	8	0,662724
Männer [total]	82	23	
Frauen [%]	82,61	17,39	
Männer [%]	78,10	21,90	
Alter [Jahre]	25,00 / <b>47,00</b> / 58,75	26,00 / <b>66,00</b> / 76,00	0,064642
ISS - Gesamtdurchschnitt	25,00 / <b>34,00</b> / 43,00		
ISS	22,00 / <b>29,00</b> / 35,75	36,00 / <b>48,00</b> / 59,00	<i>0,000000</i>
NISS	27,00 / <b>34,00</b> / 43,00	43,00 / <b>50,00</b> / 66,00	<i>0,000000</i>
RISC	0,86 / <b>0,96</b> / 0,98	0,10 / <b>0,20</b> / 0,53	<i>0,000000</i>
pH	7,26 / <b>7,32</b> / 7,36	7,13 / <b>7,26</b> / 7,36	<i>0,042960</i>
Laktat [mg/dl]	17,00 / <b>22,50</b> / 29,00	20,00 / <b>34,00</b> / 50,00	<i>0,004328</i>
BE [mmol/l]	-3,70 / <b>-0,90</b> / 1,58	-9,30 / <b>-4,10</b> / -0,90	<i>0,001931</i>
Laktat-Clearance [%]	0,71 / <b>26,00</b> / 47,29	-115,52 / <b>-34,07</b> / -5,00	<i>0,000000</i>

Tab. 2: Deskriptiver Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs

Die Parameterwerte von Alter, ISS, ISS-Gesamtdurchschnitt, NISS, RISC, pH, BE, Laktat und Laktat-Clearance wurden als Quartile angegeben [25. Perzentil / **Median** / 75. Perzentil].

p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus  $\alpha = 0,05$  wurden kursiv hervorgehoben.

Nach Selektion des Patientenkollektivs wurden 151 Patienten im Studienkollektiv ausgewertet. Die Geschlechterverteilung belief sich auf 30,5% Frauen und 69,5% Männer. Bei einem Verhältnis von 31 Verstorbenen zu 120 Überlebenden ergab sich eine Mortalität von 20,5%. Diese zeigte keine statistisch signifikanten geschlechterabhängigen Unterschiede. Die Verstorbenen hatten im Median ein deutlich höheres Lebensalter als die Überlebenden. Dieser Unterschied konnte allerdings statistisch nicht gegen den Zufall abgesichert werden. Indessen war bei den Verstorbenen ein signifikant höherer Verletzungsschweregrad nach ISS und NISS im Vergleich zu den Überlebenden nachweisbar. Erwartungsgemäß erbrachte die Berechnung des RISC eine signifikant höhere Überlebenschance bei den tatsächlich überlebenden Patienten.

Die BGA-Parameter pH, Laktat, BE und die ermittelte Laktat-Clearance lieferten durchgehend signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Bei Letzteren war im Median ein niedrigerer pH und BE sowie ein höheres Laktat zu verzeichnen. Außerdem war eine geringere Laktat-Clearance als bei den Überlebenden festzustellen.



### 3.1.2 Subgruppe AIS Kopf $\geq 4$

Parameter [Einheit]	Subgruppe AIS Kopf $\geq 4$ (N = 48)		p-Wert
	Überlebende (N = 39)	Verstorbene (N = 9)	
Anzahl [%]	81,25	18,75	
Frauen [total]	11	4	0,432053
Männer [total]	28	5	
Frauen [%]	73,33	26,67	
Männer [%]	84,85	15,15	
Alter [Jahre]	36,00 / <b>50,00</b> / 63,00	66,00 / <b>84,00</b> / 84,50	
ISS - Gesamtdurchschnitt	20,25 / <b>24,00</b> / 29,00		
ISS	20,00 / <b>24,00</b> / 27,00	22,00 / <b>29,00</b> / 29,50	0,104344
NISS	29,00 / <b>34,00</b> / 42,00	29,00 / <b>34,00</b> / 50,00	0,513949
RISC	0,71 / <b>0,89</b> / 0,97	0,06 / <b>0,48</b> / 0,78	<i>0,002803</i>
pH	7,33 / <b>7,38</b> / 7,42	7,31 / <b>7,33</b> / 7,38	0,218446
Laktat [mg/dl]	15,00 / <b>21,00</b> / 25,00	12,00 / <b>19,00</b> / 28,00	0,569353
BE [mmol/l]	-2,00 / <b>0,50</b> / 2,10	-2,25 / <b>1,70</b> / 1,95	0,475587

Tab. 3: Deskriptiver Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen der Subgruppe AIS Kopf  $\geq 4$

Die Parameterwerte von Alter, ISS, ISS-Gesamtdurchschnitt, NISS, RISC, Laktat, BE und pH wurden als Quartile angegeben [25. Perzentil / **Median** / 75. Perzentil].

p-Werte unterhalb des Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$  wurden kursiv hervorgehoben.

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik in der Subgruppe AIS Kopf  $\geq 4$  unterstützen die Annahme, dass bei Patienten mit führendem Schädel-Hirn-Trauma und leichteren Verletzungen in den anderen Körperregionen keine pathologisch veränderten BGA-Parameter darstellbar waren.

Die BGA-Parameter lieferten im Median keine pathologischen Befunde, ausgenommen einer leichten Azidose bei den Verstorbenen. Sowohl die BGA-Parameter als auch der Verletzungsschweregrad nach ISS und NISS erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Demgegenüber fanden sich die Geschlechterverteilung und Mortalität in ähnlichen Relationen wie im Studienkollektiv wieder. Signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und Verstorbenen zeigten sich beim Vergleich der RISC, welche mit GCS und AIS Kopf die verantwortlichen Faktoren beim Schädel-Hirn-Trauma einbezieht, sowie beim Lebensalter.

## 3.2 Zusammenhang zwischen BGA-Parametern und Mortalität

### 3.2.1 pH-Wert

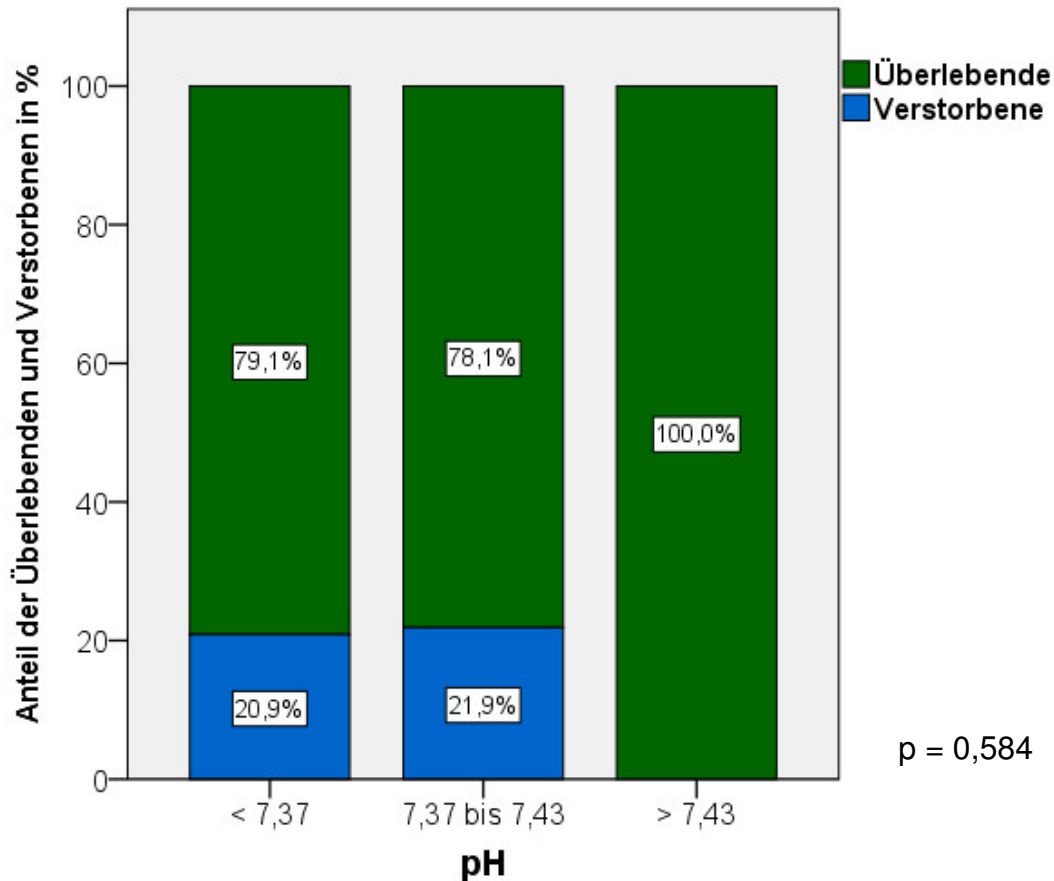


Abb. 2: Anteil der Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs bei Azidose, normwertigem pH und Alkalose

Die Patienten des Studienkollektivs hatten bei normwertigem pH-Wert einen Verstorbenenanteil von 21,9%. Dieser Anteil blieb bei Patienten in der Untergruppe Azidose annähernd unverändert. Bei Vorliegen einer Alkalose hingegen waren keine Verstorbenen zu verzeichnen. Hierbei ist anzumerken, dass Patienten mit einem pH-Wert > 7,43 unterrepräsentiert vertreten waren (N=4). Eine statistische Signifikanz dieser Ergebnisse war bei Überschreitung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  nicht darstellbar.

### 3.2.2 Laktat

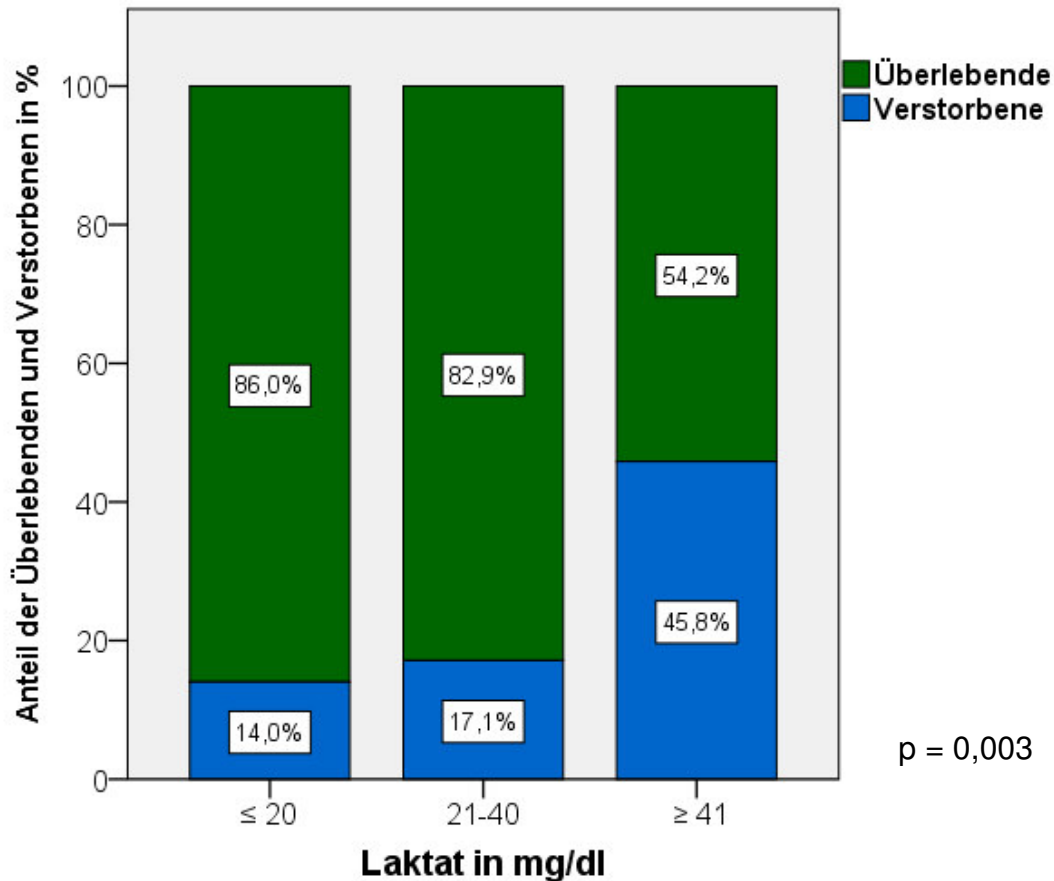


Abb. 3: Anteil der Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs bei normwertiger, moderat erhöhter und stark erhöhter Laktatkonzentration

Die Patienten des Studienkollektivs hatten bei normwertigem Laktat einen Verstorbenenanteil von 14%. Dieser Anteil war in der Patientengruppe mit moderat erhöhtem Laktat nur gering höher. Bei stark erhöhter Laktatkonzentration hingegen war ein deutlich höherer Verstorbenenanteil von 45,8% zu verzeichnen.

### 3.2.3 BE

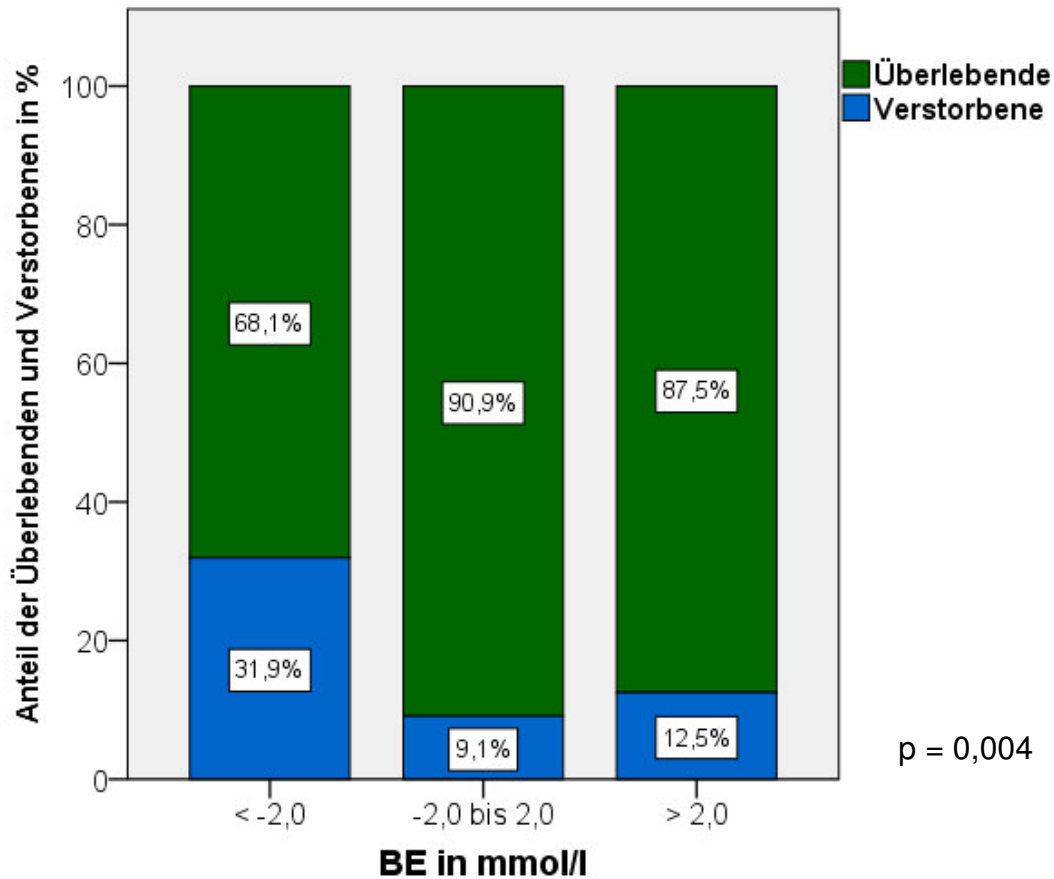


Abb. 4: Anteil der Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs bei erniedrigtem BE, normwertigem BE und erhöhtem BE

Die Patienten des Studienkollektivs hatten bei normwertigem BE einen Verstorbenenanteil von 9,1%. Dieser Anteil war bei Patienten in der Untergruppe mit einem erhöhten BE nur gering höher. Bei erniedrigtem BE hingegen war ein deutlich höherer Verstorbenenanteil von 31,9% zu verzeichnen.

### 3.2.4 Laktat-Clearance

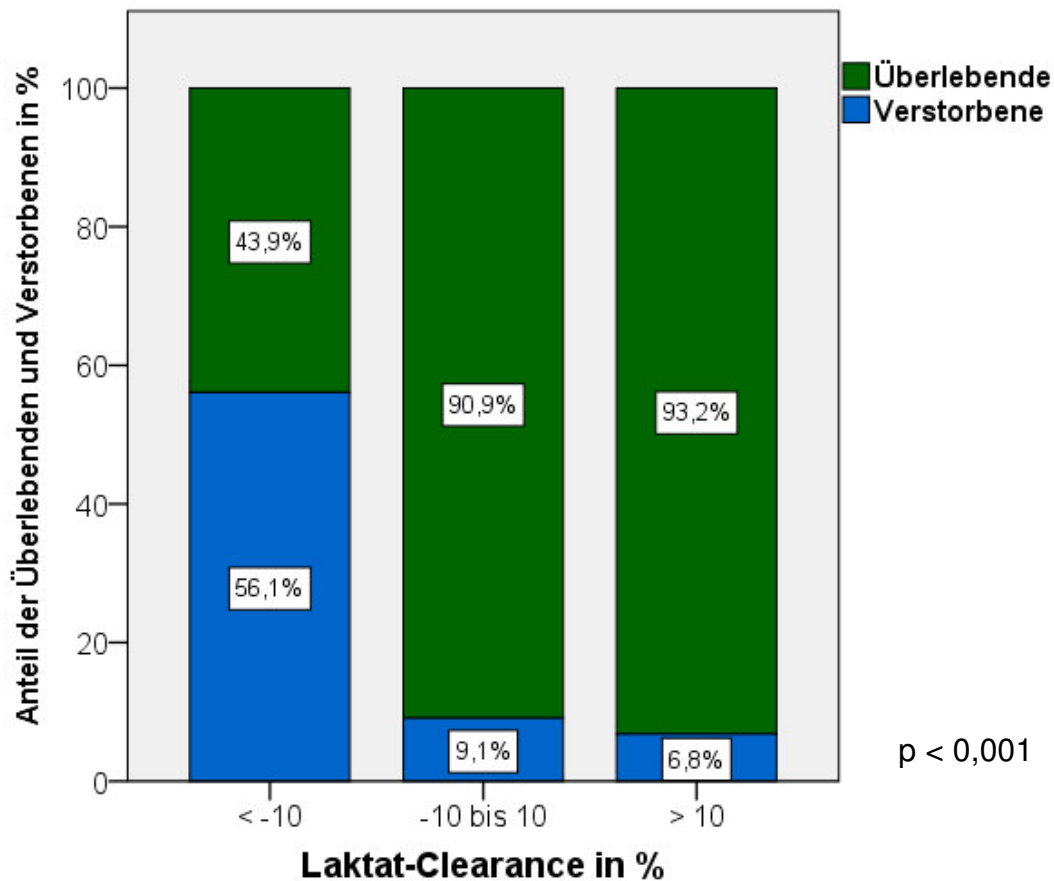


Abb. 5: Anteil der Überlebenden und Verstorbenen des Studienkollektivs bei verminderter, ausgeglichener und vermehrter Laktat-Clearance

Die Patienten des Studienkollektivs hatten bei ausgeglichener Laktat-Clearance einen Verstorbenenanteil von 9,1%. Dieser Anteil war in der Patientengruppe mit einer vermehrten Laktat-Clearance nur wenig geringer. Bei einer verminderten Laktat-Clearance hingegen war ein Verstorbenenanteil von 56,1% zu verzeichnen.

### 3.3 Zusammenhang zwischen BGA-Parametern und Transfusionsbedarf

#### 3.3.1 Laktat

##### 3.3.1.1 Erythrozytenkonzentrate (EK)

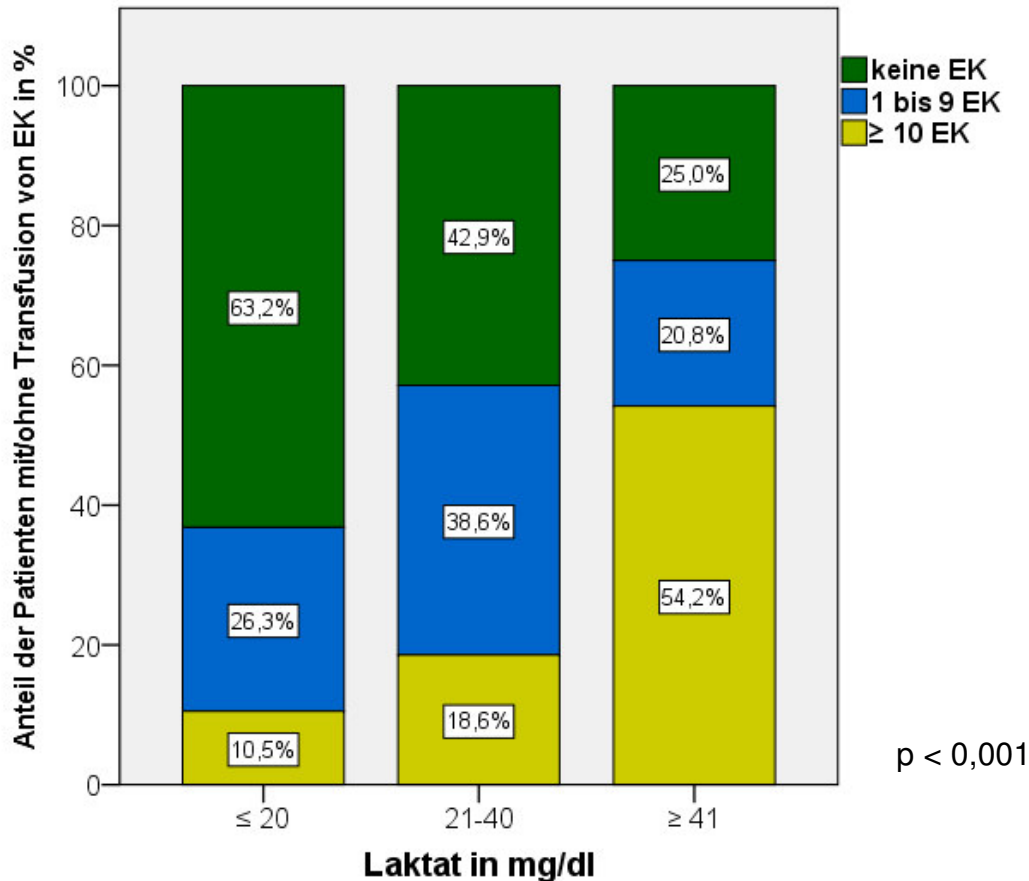


Abb. 6: Anteil der Patienten des Studienkollektivs ohne Transfusion, mit 1 bis 9 und mind. 10 transfundierten Erythrozytenkonzentrat (EK) innerhalb der ersten 24 Stunden bei normwertiger, moderat erhöhter und stark erhöhter Laktatkonzentration

Bei 63,2% der Patienten mit normwertigem Laktat wurden keine EK transfundiert. Demgegenüber wurden bei 75% der Patienten mit stark erhöhtem Laktat EK verabreicht. Hierbei erhielten 54,2% der Patienten mindestens 10 EK. Die Gabe von 1 bis 9 EK war prozentual am häufigsten bei einer moderaten Laktaterhöhung anzutreffen.

### 3.3.1.2 Fresh Frozen Plasma (FFP)

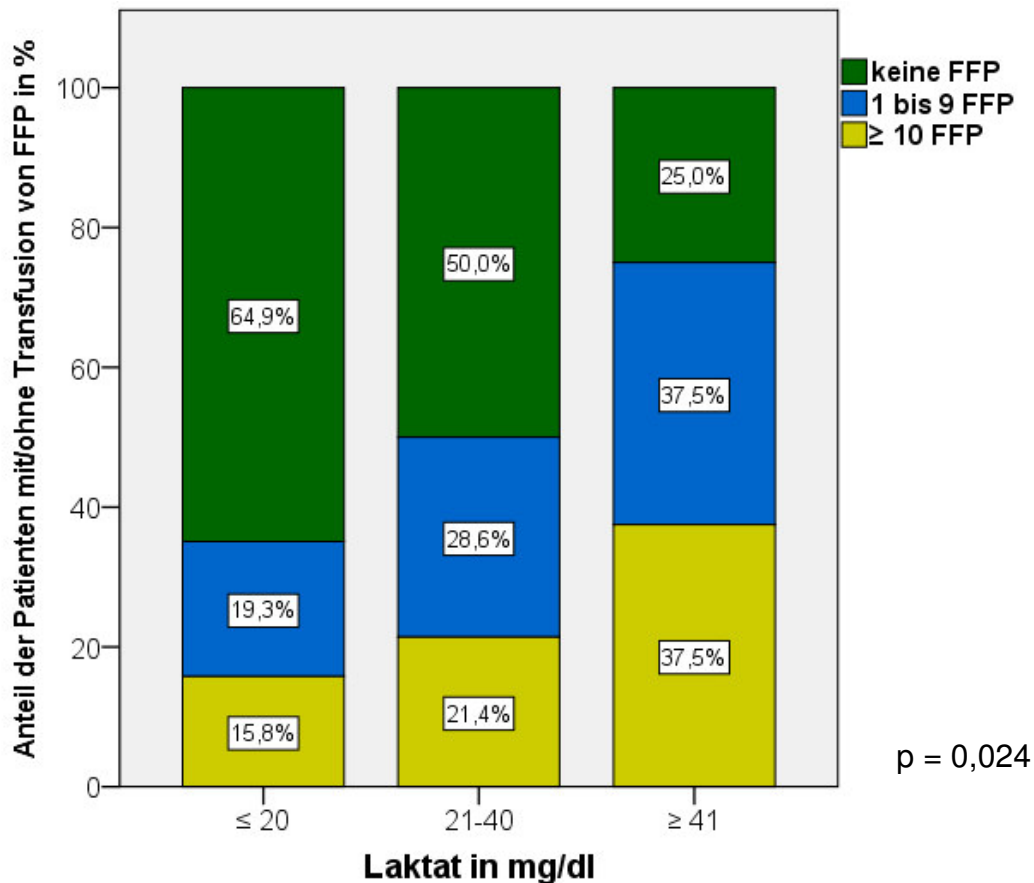


Abb. 7: Anteil der Patienten des Studienkollektivs ohne Transfusion, mit 1 bis 9 und mind. 10 transfundierten Einheiten Fresh Frozen Plasma (FFP) innerhalb der ersten 24 Stunden bei normwertiger, moderat erhöhter und stark erhöhter Laktatkonzentration

Bei 64,9% aller Patienten mit normwertigem Laktat wurden keine FFP transfundiert. Demgegenüber wurden bei 75% der Patienten mit stark erhöhtem Laktat FFP verabreicht. Hierbei erhielten 37,5% dieser Patientengruppe mindestens 1 bzw. mindestens 10 Einheiten FFP.



### 3.3.2 Laktat-Clearance

#### 3.3.2.1 Erythrozytenkonzentrate (EK)

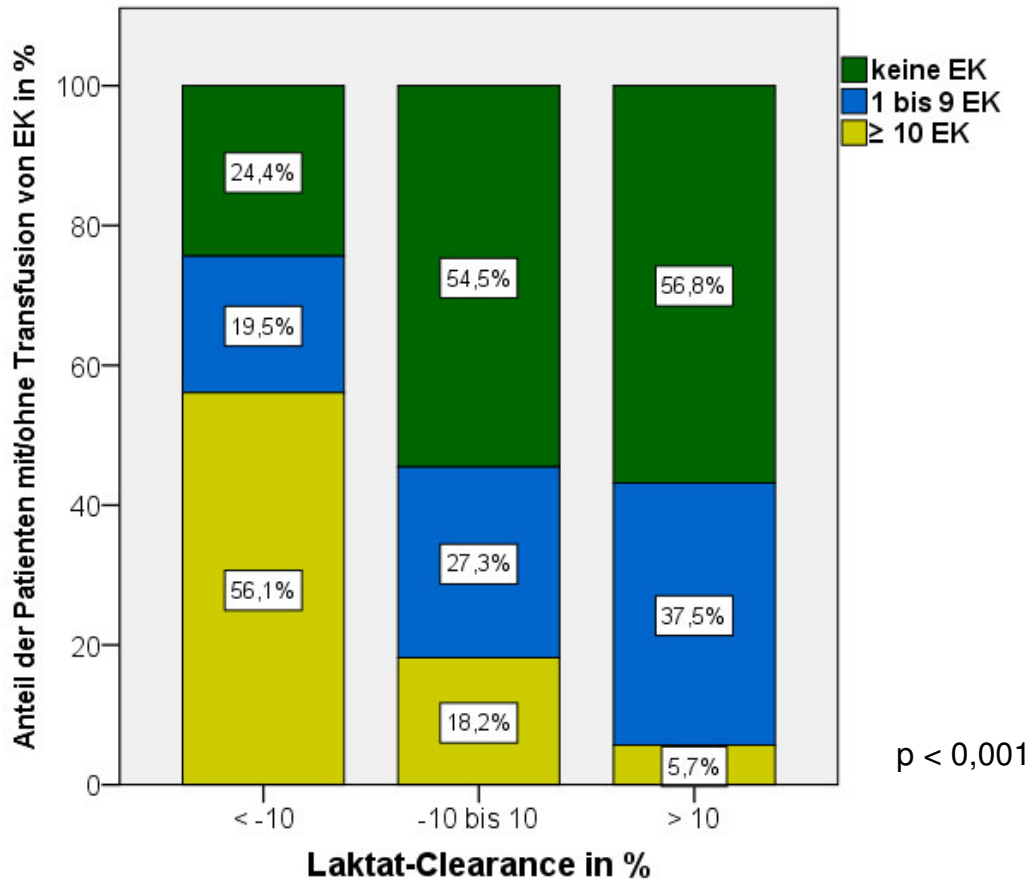


Abb. 8: Anteil der Patienten des Studienkollektivs ohne Transfusion, mit 1 bis 9 und mind. 10 transfundierten Erythrozytenkonzentraten (EK) innerhalb der ersten 24 Stunden bei verminderter, ausgeglichener und vermehrter Laktat-Clearance

Bei 54,5% bzw. 56,8% der Patienten mit einer ausgeglichenen bzw. vermehrten Laktat-Clearance wurden keine EK transfundiert. Demgegenüber wurden bei 75,6% der Patienten mit einer verminderten Laktat-Clearance EK verabreicht. Hierbei erhielten 56,1% dieser Patientengruppe mindestens 10 EK.

### 3.3.2.2 Fresh Frozen Plasma (FFP)

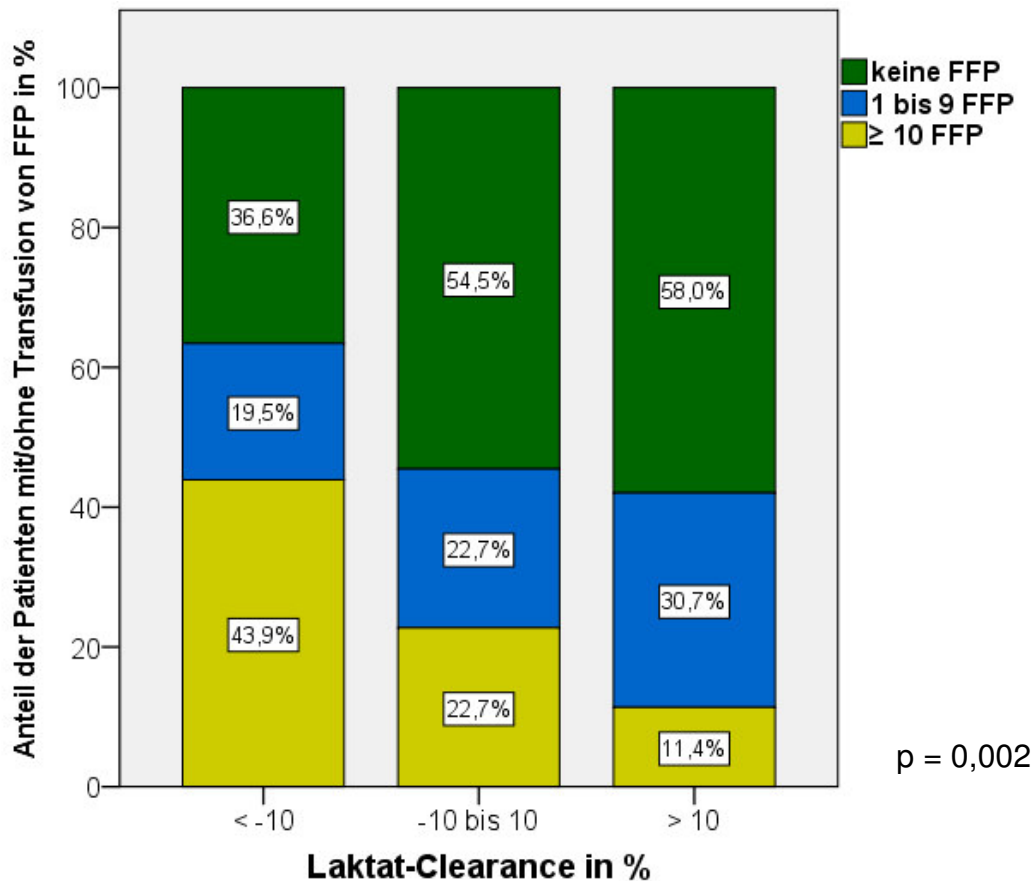


Abb. 9: Anteil der Patienten des Studienkollektivs ohne Transfusion, mit 1 bis 9 und mind. 10 transfundierten Einheiten Fresh Frozen Plasma (FFP) innerhalb der ersten 24h bei verringerter, ausgeglichener und hoher Laktat-Clearance

Bei 54,5% bzw. 58% der Patienten mit einer ausgeglichenen bzw. vermehrten Laktat-Clearance wurden keine FFP transfundiert. Demgegenüber wurden bei 63,4% der Patienten mit einer verminderten Laktat-Clearance FFP verabreicht. Hierbei erhielten 43,9% dieser Patientengruppe mindestens 10 FFP.

### 3.4 Binär Logistische Regressionen

Die binär logistischen Regressionen ergaben, dass die Parameter pH, Laktat, BE, Laktat & Hb, Laktat-Clearance, ISS und RISC als signifikante Prädiktoren für die Mortalität angenommen werden können.

Zwischen den unabhängigen Variablen pH, BE, Laktat-Clearance, RISC und der abhängigen Variable Mortalität war jeweils ein negativer Zusammenhang nachweisbar. Dies bedeutet, dass die Erhöhung einer unabhängigen Variable um eine Einheit mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe der Verstorbenen assoziiert war.

Demgegenüber zeigte sich zwischen den Parametern Laktat, Laktat & Hb, ISS und der Variable Mortalität ein jeweils positiver Zusammenhang. Die Erhöhung dieser Parameterwerte um eine Einheit war demnach mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe der Verstorbenen verbunden.

Bei allen Prädiktoren lag das 95%-Konfidenzintervall der Odds ratio ober- oder unterhalb des Wertes 1, sodass eine statistische Signifikanz der Ergebnisse angenommen werden konnte. Diese findet sich durch die p-Werte genauer beschrieben (Tab. 4).

Parameter	Odds ratio	95% – Konfidenzintervall		p-Wert
pH	0,0085	0,0003	0,2644	0,0065
Laktat	1,0215	1,0043	1,0390	0,0140
BE	0,9169	0,8543	0,9841	0,0162
Laktat & Hb	135,1268	11,5936	1574,9443	0,0001
Laktat – Clearance	0,9826	0,9754	0,9898	<0,0001
ISS	1,1038	1,0651	1,1438	<0,0001
RISC	0,0029	0,0005	0,0172	<0,0001

Tab. 4: Ergebnisse der einzelnen binären logistischen Regressionen unter Angabe von Odds ratio, 95% – Konfidenzintervall und p-Wert

### 3.5 ROC-Analysen

#### 3.5.1 Diskriminationsfähigkeit der Prädiktoren

Die ROC-Analysen ergaben, dass die Prädiktoren pH, Laktat, BE, Laktat & Hb, Laktat-Clearance, ISS und RISC in aufsteigender Reihenfolge eine geringe bis exzellente Diskriminationsfähigkeit besitzen, um basierend auf den logistischen Regressionsmodellen Überlebende und Verstorbene voneinander trennen zu können.

Die Parameter pH, Laktat und BE erbrachten jeweils eine AUC  $< 0,7$ , die als geringe diskriminierende Fähigkeit zu bewerten ist. Bei Kombination von Laktat mit dem Parameter Hb erhöhte sich die AUC auf eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit. Die Laktat-Clearance und der ISS lieferten mit einer AUC  $> 0,8$  eine gute diskriminierende Eigenschaft. Der RISC erbrachte mit einer AUC  $> 0,9$  eine exzellente Diskriminationsfähigkeit.

Bei allen Prädiktoren, mit Ausnahme des pH, lag das 95%-Konfidenzintervall der AUC außerhalb des Wertes 0,5, sodass eine statistische Signifikanz der Ergebnisse, ausgenommen beim pH, angenommen werden konnte (Tab. 5).

<b>Parameter</b>	<b>AUC</b>	<b>95% – Konfidenzintervall</b>	
pH	0,618	0,490	0,746
Laktat	0,666	0,548	0,784
BE	0,681	0,569	0,793
Laktat & Hb	0,740	0,629	0,852
Laktat – Clearance	0,807	0,700	0,913
ISS	0,864	0,803	0,925
RISC	0,928	0,884	0,972

Tab. 5: Ergebnisse der ROC-Analysen unter Angabe von Area under the curve (AUC) und dem dazugehörigen 95% – Konfidenzintervall

### 3.5.2 Delong Test

Vergleichsparameter	AUC-Differenz	95% – Konfidenzintervall		p-Wert
Laktat ~ pH	0,0484	-0,0683	0,165	0,4166
Laktat ~ BE	0,0145	-0,0618	0,0908	0,7092
Laktat ~ Laktat-Clearance	0,140	-0,0123	0,293	0,0715
Laktat ~ ISS	0,198	0,0842	0,311	<i>0,0006</i>
Laktat ~ RISC	0,261	0,154	0,369	<i>&lt; 0,0001</i>
Laktat-Clearance ~ pH	0,189	0,0652	0,312	<i>0,0027</i>
Laktat-Clearance ~ BE	0,126	-0,00570	0,257	0,0608
Laktat-Clearance ~ ISS	0,0575	-0,0362	0,151	0,2291
Laktat-Clearance ~ RISC	0,121	0,00806	0,234	0,0358
Laktat ~ Laktat & Hb	0,0741	-0,0198	0,168	0,1221
Laktat-Clearance ~ Laktat & Hb	0,0661	-0,0669	0,199	0,3297

Tab. 6: Ergebnisse des paarweisen Vergleichs der Prädiktoren im Delong Test.

Nach Anpassung des Signifikanzniveaus  $\alpha$  durch die Bonferroni-Korrektur wurden statistisch signifikante Ergebnisse bei einem  $p < 0,0045$  angenommen. Diese wurden in der Tabelle kursiv hervorgehoben.

Der Delong Test erbrachte bei den Vergleichsparametern Laktat ~ ISS, Laktat ~ RISC und Laktat-Clearance ~ pH einen statistisch signifikanten Unterschied ihrer AUC. Folglich konnte bei den Prädiktoren ISS und RISC eine signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit gegenüber dem Laktat angenommen werden. Analog dazu war bei der Laktat-Clearance im Vergleich zum pH eine signifikant höhere

diskriminierende Fähigkeit nachweisbar. Bei den übrigen getesteten Vergleichsparametern waren keine signifikant unterschiedlichen AUC und somit keine signifikant unterschiedliche Diskriminationsfähigkeit nachzuweisen.

### 3.5.3 ROC-Kurven

#### 3.5.3.1 pH-Wert

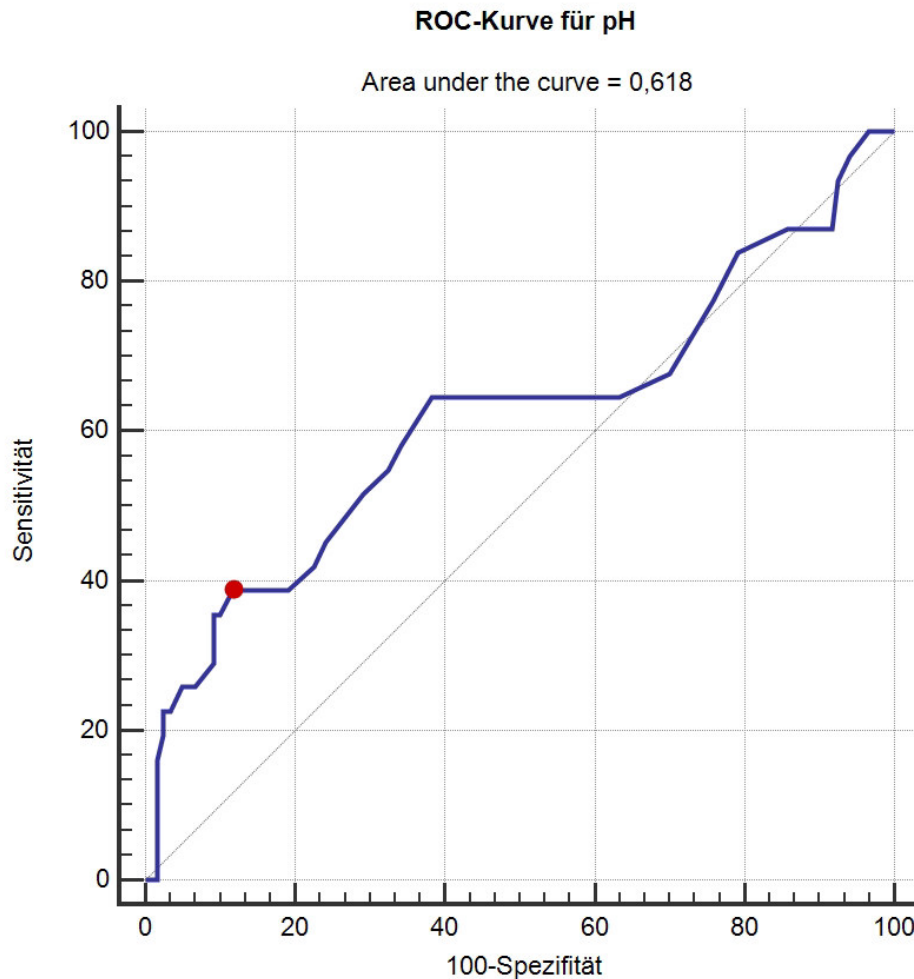


Abb. 10: ROC-Kurve für den Parameter pH

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert des pH.

Die ROC-Kurve des Parameters pH verläuft in geringem Abstand zur Hauptdiagonalen und fällt bei steigenden Sensitivitätswerten > 64 % auf deren Verlaufshöhe ab. Als optimaler Schwellenwert wurde ein pH von 7,18 ermittelt. Dieser beschreibt den pH-Wert, an dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität am größten ist, und dadurch die Überlebenden und Verstorbenen optimal voneinander getrennt werden können. Die dazugehörige Sensitivität und Spezifität betrug 39% bzw. 88%.

### 3.5.3.2 Laktat

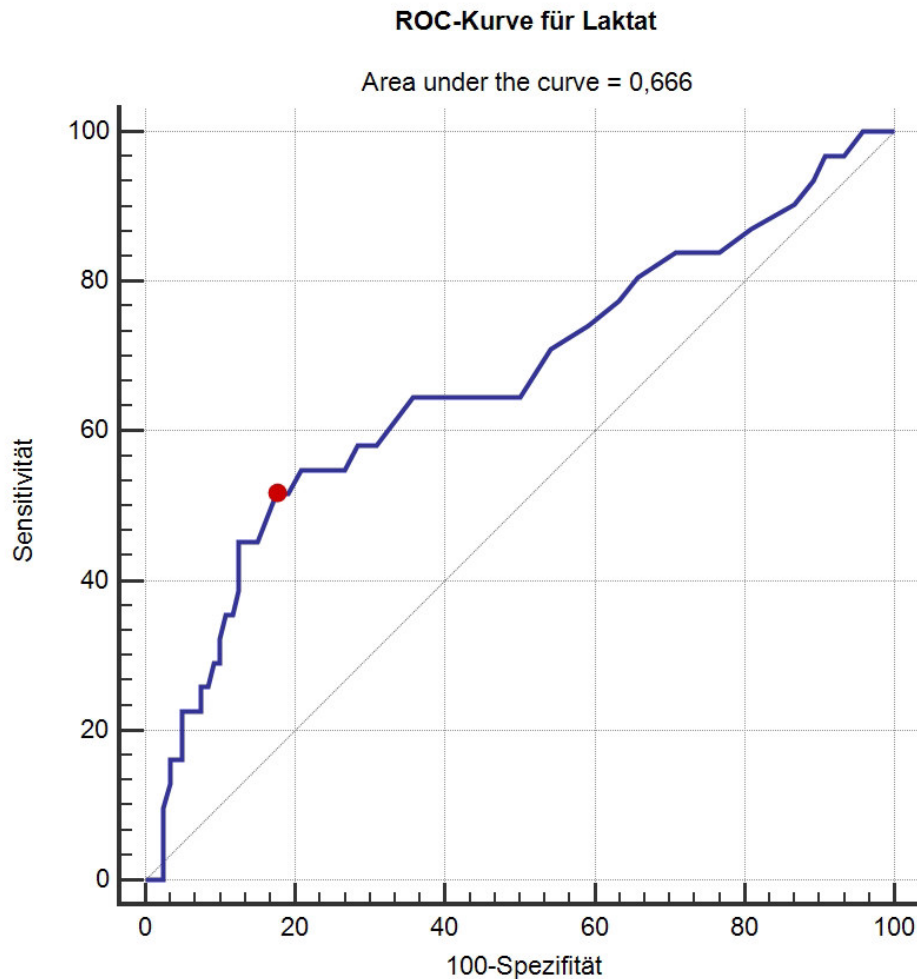


Abb. 11: ROC-Kurve für den Parameter Laktat  
Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert des Laktats.

Die ROC-Kurve des Parameters Laktat liegt über den gesamten Verlauf oberhalb der Hauptdiagonalen, bei steigender Sensitivität > 60% jedoch in geringem Abstand zu dieser. Als optimaler Schwellenwert wurde eine Laktatkonzentration von 33 mg/dl mit einer Sensitivität von 52% und Spezifität von 83% ermittelt.



### 3.5.3.3 BE

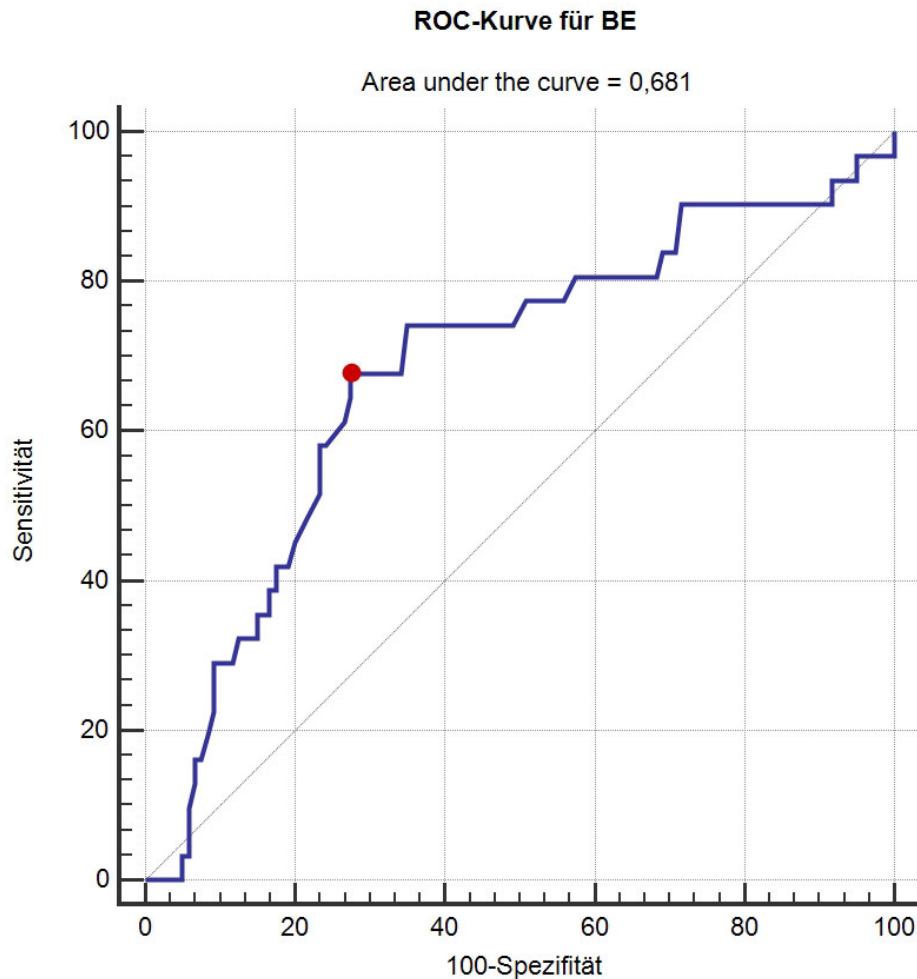


Abb. 12: ROC-Kurve für den Parameter BE

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert des BE.

Die ROC-Kurve des Parameters BE verläuft vergleichbar zur ROC-Kurve des Laktats oberhalb der Hauptdiagonalen und fällt erst ab Sensitivitätswerten von  $> 90\%$  auf deren Verlaufshöhe ab. Der optimale Schwellenwert lag bei einem BE von  $-3,3$  mmol/l. Die dazugehörige Sensitivität und Spezifität betragen  $68\%$  bzw.  $73\%$ .

### 3.5.3.4 Laktat & Hb

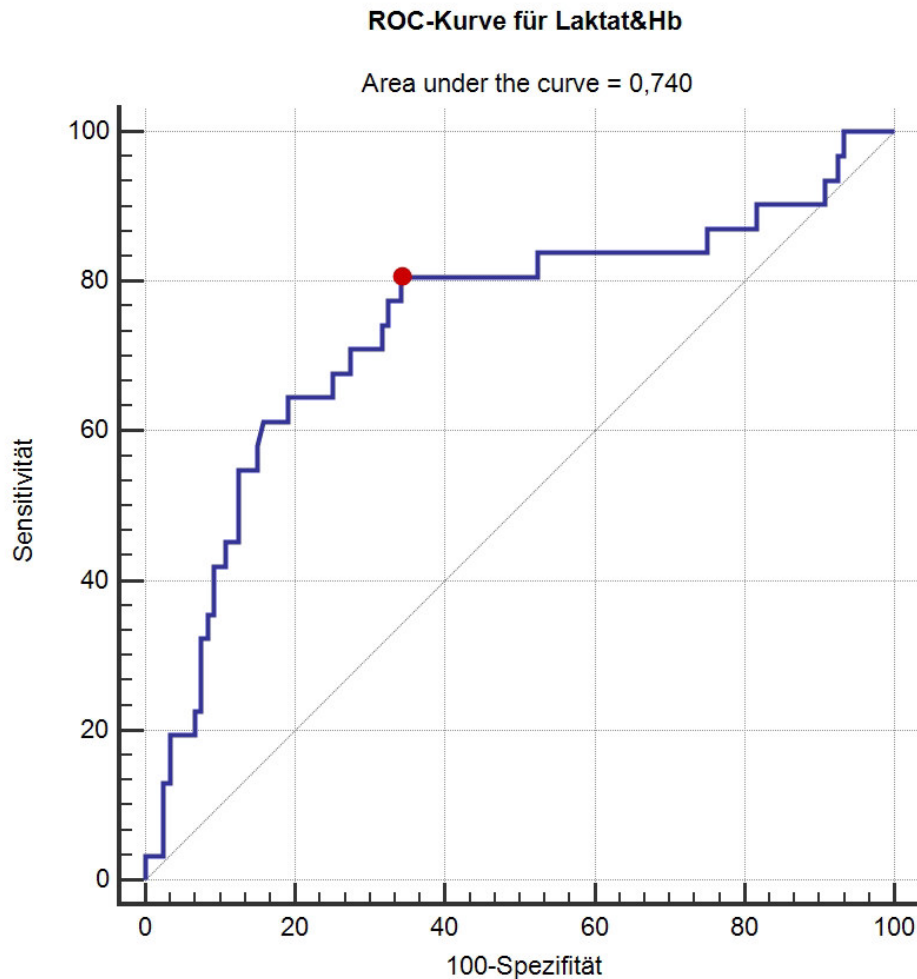


Abb. 13: ROC-Kurve für den Parameter Laktat & Hb

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert von Laktat & Hb.

Die ROC-Kurve für die Kombination der Parameter Laktat und Hb verläuft im Vergleich zu den ROC-Kurven der einzeln betrachteten BGA-Parameter in größerem Abstand oberhalb der Hauptdiagonalen. Am optimalen Schwellenwert betrug die Sensitivität und Spezifität 80,65% bzw. 65,83%.

### 3.5.3.5 Laktat-Clearance

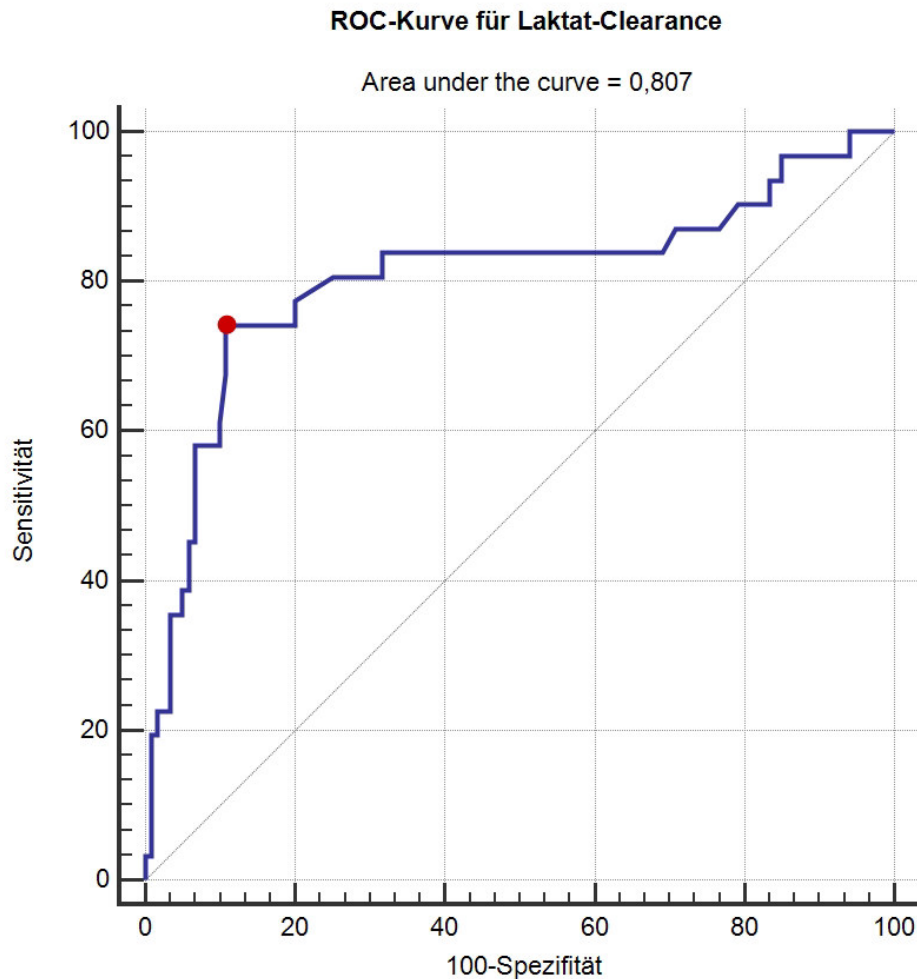


Abb. 14: ROC-Kurve für den Parameter Laktat-Clearance

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert der Laktat-Clearance.

Die ROC-Kurve des Parameters Laktat-Clearance verläuft im Vergleich zu den ROC-Kurven von pH, Laktat und BE in deutlich größerem Abstand zur Hauptdiagonalen. Der optimale Schwellenwert lag bei einer Laktat-Clearance von -18,18%. Die dazugehörige Sensitivität und Spezifität betragen 74% bzw. 89%.

### 3.5.3.6 ISS

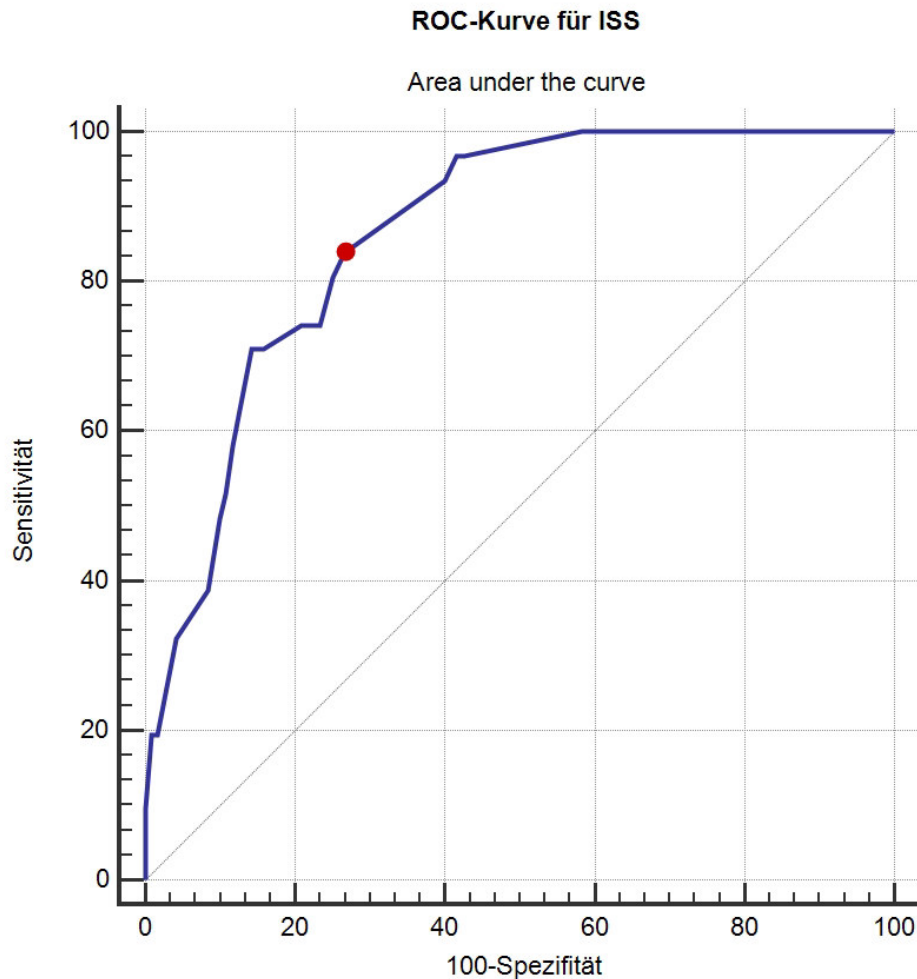


Abb. 15: ROC-Kurve für den Parameter ISS

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert der ISS.

Die ROC-Kurve des Parameters ISS verläuft konkav in deutlichem Abstand zur Hauptdiagonalen und nähert sich dieser im Gegensatz zur ROC-Kurve der Laktat-Clearance auch bei hohen Sensitivitätswerten nicht an. Als optimaler Schwellenwert wurde ein ISS von 34 mit einer dazugehörigen Sensitivität von 84% und Spezifität von 73% ermittelt.

### 3.5.3.7 RISC

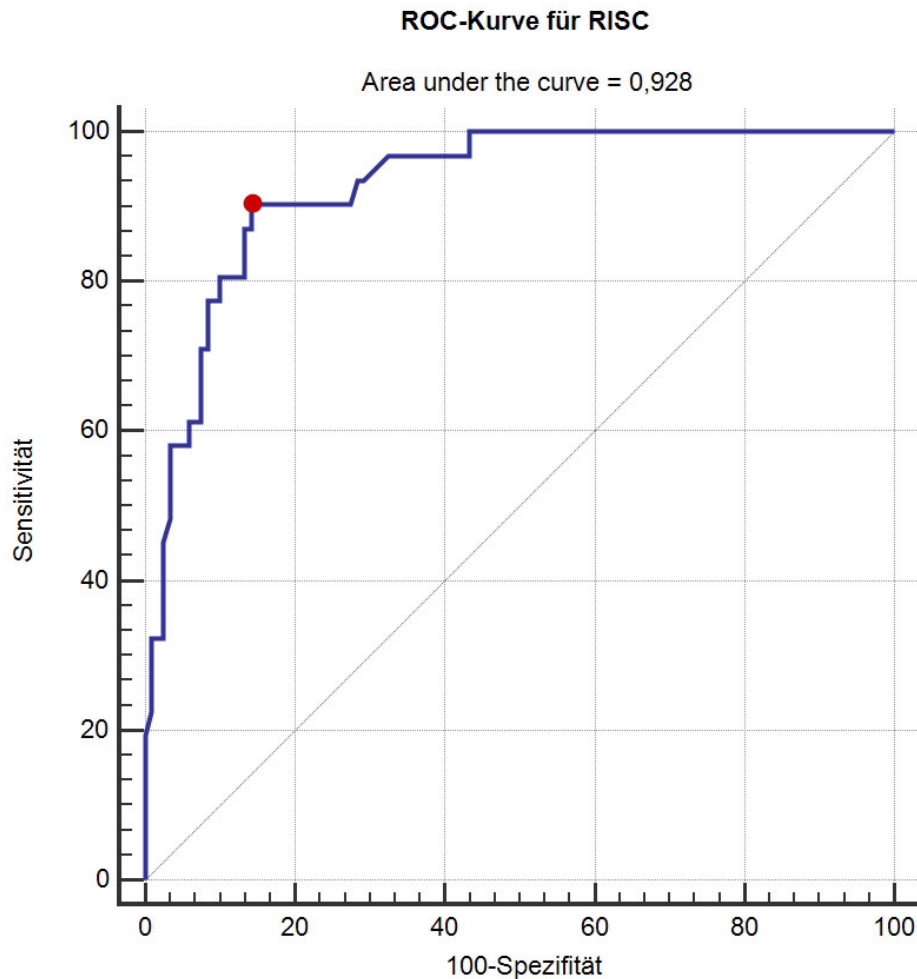


Abb. 16: ROC-Kurve für den Parameter RISC

Der rote Punkt markiert den optimalen Schwellenwert des RISC.

Die ROC-Kurve des Parameters RISC zeigt einen exzellenten Verlauf mit starkem Anstieg bis zum Schwellenwert und anschließend horizontalem Verlauf. Der optimale Schwellenwert lag bei einem Punktwert von 0,7. Die dazugehörige Sensitivität und Spezifität betragen 90% bzw. 86%.

### 3.5.4 Vergleich der ROC-Kurven

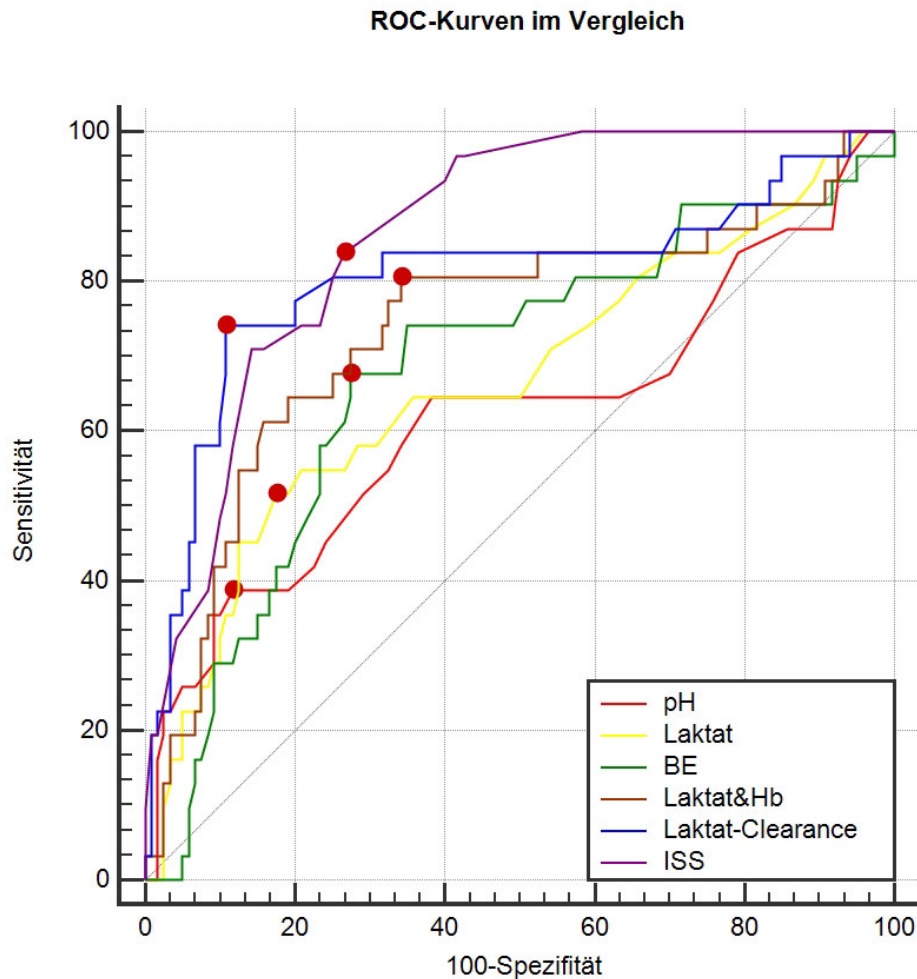


Abb. 17: ROC-Kurven im Vergleich

Die roten Punkte markieren die optimalen Schwellenwerte der Parameter.

Der Vergleich der ROC-Kurven verdeutlicht, dass die BGA-Parameter pH, Laktat und BE an ihrem jeweils optimalen Schwellenwert eine niedrigere Sensitivität und Spezifität erreichten als die Scoring-Parameter ISS und RISC. Bei Betrachtung des Laktats im zeitlichen Verlauf, als Laktat-Clearance, erhöhte sich die Spezifität auf etwa 89% und überstieg damit alle anderen Prädiktoren einschließlich ISS und RISC. Die Sensitivität des Laktats wurde durch die Berechnung der Laktat-Clearance ebenfalls verbessert, blieb den Scoring-Parametern jedoch unterlegen. Während bei

den BGA-Parametern und der Laktat-Clearance eine höhere Spezifität als Sensitivität am jeweiligen Schwellenwert vorlag, zeigte sich bei ISS und RISC ein umgekehrtes Verhältnis. Dies verdeutlicht, dass anhand der BGA-Parameter die Überlebenden zu einem höheren Prozentsatz richtig klassifiziert wurden als die Verstorbenen. Demgegenüber konnte anhand der Scoring-Parameter ISS und RISC ein höherer Prozentsatz an Verstorbenen als an Überlebenden der jeweiligen Gruppe richtig zugeordnet werden. Durch Kombination der Parameter Laktat und Hb konnte im Vergleich zu den einzeln betrachteten BGA-Parametern die Diskriminationsfähigkeit und die Zuordnung von Patienten zur Gruppe der Verstorbenen verbessert werden. Die höchste Sensitivität und zweithöchste Spezifität erbrachte der Scoring-Parameter RISC, an dessen optimalen Schwellenwert etwa 90% der Verstorbenen und 86% der Überlebenden korrekt klassifiziert werden konnten. Anzumerken ist, dass die Ergebnisse des Parameters pH bei fehlender Signifikanz für die AUC nicht gegen den Zufall abgesichert werden konnten.

### 3.5.5 TG-ROC-Kurve des Laktats

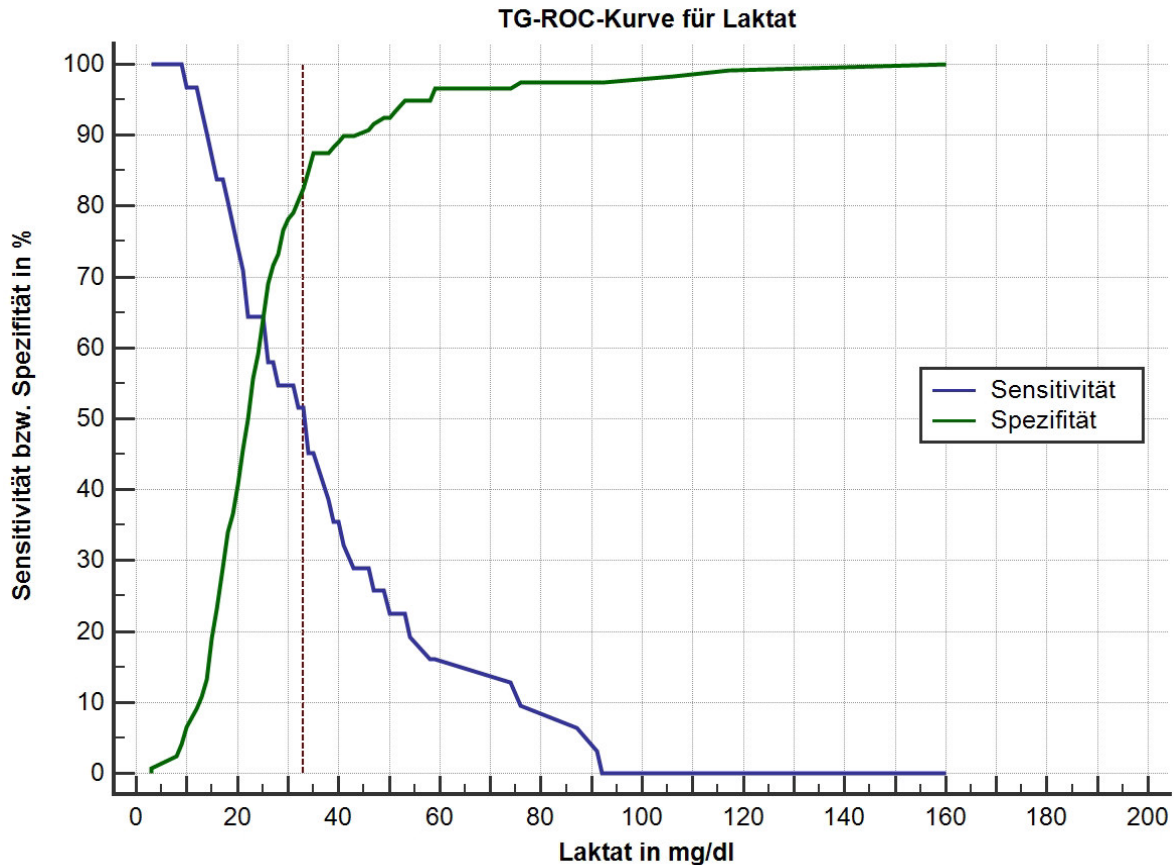


Abb. 18: TG-ROC-Kurve für den Parameter Laktat

Die vertikale gestrichelte rote Linie markiert den optimalen Schwellenwert des Laktats bei 33 mg/dl.

Die Patienten des Studienkollektivs wurden anhand ihrer Laktatkonzentration unter- bzw. oberhalb des jeweiligen Schwellenwertes als Überlebende bzw. Verstorbene klassifiziert.

Die TG-ROC-Kurve des Parameters Laktat zeigte mit steigender Laktatkonzentration eine abnehmende Sensitivität und eine zunehmende Spezifität. Am unteren Grenzwert des Referenzbereichs, einer Laktatkonzentration von 5 mg/dl, waren eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von unter 1% zu verzeichnen. Am oberen Grenzwert des Referenzbereiches, einem Laktat von 20 mg/dl, erreichten Sensitivität



und Spezifität einen Wert von 77% bzw. 37%. Im Vergleich dazu war am optimalen Schwellenwert eine 46% höhere Spezifität und eine 25% geringere Sensitivität nachweisbar. Eine 95%-Spezifität konnte durch Erhöhung des Schwellenwertes auf 58 mg/dl erreicht werden. Zugleich sank jedoch die Sensitivität auf 16% ab. Eine 95%-Sensitivität wurde bei einem Schwellenwert von etwa 12,5 mg/dl erreicht. Umgekehrt führte dies jedoch zu einer Abnahme der Spezifität auf etwa 10%. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass mit dem optimalen Schwellenwert die Überlebenden sicherer erfasst werden konnten als mit dem Referenzwert bei 20 mg/dl. Ziel der Polytraumadiagnostik ist jedoch das frühzeitige Erkennen von lebensbedrohten Patienten, weshalb die höhere Sensitivität bei 20 mg/dl klinisch entscheidender zu bewerten ist. Eine Verringerung des Schwellenwertes unter 20 mg/dl erhöhte zwar die Sensitivität, wurde durch die steigende falsch-positive Rate jedoch limitiert.

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion von Material und Methoden

Für unsere Zielsetzung wählten wir ein retrospektives Studiendesign, welches polytraumatisierte Patienten in einem 5-Jahres-Untersuchungszeitraum erfasste. Durch den Ausschluss von Monotraumata und Patienten mit geringem Verletzungsschweregrad (ISS < 16) wurde sichergestellt, dass nur Polytraumata im Sinne der Definition von Tscherne und Trentz eingeschlossen wurden. Unberücksichtigt blieben Patienten mit externer Primärversorgung, um die initialen BGA-Parameter als Abbild eines zeitnahen Zustandes nach Trauma beurteilen zu können. Vorangegangene Studien mit vergleichbarer Zielsetzung wählten sowohl ein retrospektives<sup>6,8,10,13,36,37,43-54</sup> als auch prospektives Studiendesign<sup>1,7,11,12,38,55-62</sup>. Retrospektive Studien bieten aufgrund der bereits vorhandenen Daten ein kostengünstiges und zeitlich kalkulierbares Studiendesign<sup>63</sup>. Allerdings können die zu untersuchenden Parameter unvollständig und/oder fehlerhaft dokumentiert sein. Dieser Kritikpunkt wurde in unserem Studienkollektiv minimiert, da nur Patienten mit vollständig dokumentierten Selektionsparametern eingeschlossen wurden. Weiterhin ist bei retrospektiven Studien kritisch anzumerken, dass die dokumentierten Daten meist von unterschiedlichen Untersuchern ermittelt worden sind und somit Mess- bzw. Beurteilungsdifferenzen nicht auszuschließen sind. Prospektive Studien ermöglichen eine an die Zielsetzung angepasste und akkurat dokumentierte Datenerhebung<sup>64</sup>. Deren konsequente Durchführung erschwert sich jedoch mit zunehmendem Untersuchungszeitraum. Damit verbunden erhöht sich insbesondere bei großen Patientenkollektiven das Risiko für Kontaktabbrüche zu den Studienteilnehmern. Dies kann bei einer großen Anzahl ausgeschiedener Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen<sup>64</sup>. Sowohl bei retrospektiven als auch prospektiven Beobachtungsstudien ist zu beachten, dass lediglich auf Zusammenhänge, nicht auf Kausalitäten geschlossen werden kann<sup>63</sup>.

Bisherige Untersuchungen an Traumapatienten betrachteten, abweichend zu unserer Studie, nicht ausschließlich polytraumatisierte Patienten, sondern ein Patientenkollektiv mit heterogenem Verletzungsschweregrad<sup>1,6,8,11,13,36,43-45,47,49-54,57,59,61,62</sup>. Nur bei wenigen Studien wurden, vergleichbar mit unserem Studiendesign, ausschließlich polytraumatisierte Patienten nach eng gesteckten Kriterien eingeschlossen<sup>10,37,46</sup>.

Im Rahmen unserer Datenerhebung wurden die BGA-Parameter pH, Laktat, BE und Laktat-Clearance erfasst. Deren Zusammenhang mit der Mortalität bei Traumapatienten wurde in einigen früheren Studien untersucht<sup>1,8,10-13,32,36,37,43-57,59,61,65-82</sup>, jedoch nicht derart zusammenfassend innerhalb einer Studie betrachtet. Ähnlich zu unserer Studie war deren unterschiedliche Gewinnung der Blutproben aus arteriellem<sup>10-13,36,45,47,48,51-54,57,59-62,65-68,70,71,73-77,79-81,83</sup>, venösem<sup>8,11,36,44,49,50,56,62,65,75</sup> und selten aus kapillärem<sup>49,56</sup> Blut. Die arterielle Blutprobe hat sich bei der BGA als Goldstandard etabliert<sup>84</sup>, birgt im Rahmen der arteriellen Punktion jedoch Komplikationen wie Schmerzen, Hämatome, Blutungen, Infektionen, Thrombosen mit distalen Ischämien und Nervenverletzungen<sup>85,86</sup>. Venöse und kapilläre Blutentnahmen hingegen sind weniger invasiv, minimieren die Unannehmlichkeiten für den Patienten und verringern bei leichter Handhabung das Nadelstichverletzungsrisiko für das medizinische Personal<sup>32,85,86</sup>. Zavorsky et al. konnten in einer Metaanalyse aufzeigen, dass eine kapilläre Blutprobe den arteriellen pH-Wert akkurat widerspiegelt<sup>84</sup>. Auch der venöse pH-Wert sei laut Kelly et al. eine geeignete Alternative für den arteriellen Messwert<sup>86</sup>. Younger et al. konnten auch beim Parameter Laktat den venösen Messwert als verlässliche Alternative zur arteriellen Messung aufzeigen<sup>87</sup>. Die kapilläre Laktatmessung sei laut Seoane et al. vergleichbar zur arteriellen anwendbar und zudem zeit- und kostensparender<sup>88</sup>. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass unsere Laktatkonzentration, abweichend zu bisherigen Studien, in der in unserem Hause etablierten Einheit mg/dl erhoben wurde. Beim Parameter BE konnten Arnold et al. zwischen dem arteriellen und venösen Messwert eine nahezu perfekte Korrelation aufzeigen und beschrieben den venösen BE als verlässlichen Messwert zur Beurteilung des initialen metabolischen Status bei Traumapatienten<sup>89</sup>. Der kapillär ermittelte BE erbrachte bei Heidari et al. ebenfalls eine signifikante Korrelation und keinen signifikanten Unterschied zum arteriellen Messwert<sup>90</sup>.

Neben den metabolischen Parametern wurden bei unserer Datenerhebung die Scoring-Systeme ISS, NISS und RISC entsprechend den Vorgaben ihrer Erstbeschreiber ermittelt<sup>23,27,29</sup>. Der RISC fand sich im Rahmen unserer Literaturrecherche bei vergleichbaren Untersuchungen von BGA-Parametern in lediglich einer Studie wieder<sup>37</sup>. Stattdessen wurden die Trauma-Scoring-Systeme RTS, TRISS und APACHE II bevorzugt<sup>1,12,13,38,44-47,49,51,53,54,57,61</sup>. In unserer Studie

wurde der RISC herangezogen, welcher bei Lefering et al. eine signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit als RTS und TRISS aufzeigen konnte<sup>29</sup>. Ein entsprechender Vergleich von RISC und APACHE II war in der bisherigen Literatur nicht auffindbar, jedoch ist eine Überlegenheit des RISC bei polytraumatisierten Patienten anzunehmen. Zum einen beinhaltet der APACHE II, konzipiert zur Klassifikation von intensivmedizinischen Patienten, keine anatomische Komponente<sup>91</sup>. Dies verdeutlichten McAnena et al., die bei Traumapatienten keine Korrelation zwischen APACHE II und der Verletzungsschwere nach ISS nachweisen konnten<sup>92</sup>. Zum anderen war bei Wong et al. keine Überlegenheit der Diskriminationsfähigkeit des APACHE II im Vergleich zum TRISS nachweisbar<sup>93</sup>.

Bei der Selektion unseres Patientenkollektivs wurden Patienten mit führendem Schädel-Hirn-Trauma ohne mittelschwere bis schwere Begleitverletzungen separat betrachtet. Dieses Verletzungsmuster wurde von uns anhand bestimmter AIS-Kodierungen der ISS-Körperregionen definiert. In vorhergehenden Untersuchungen wurden Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata selten separat betrachtet<sup>6</sup>. Dies sehen wir kritisch, da das schwere Schädel-Hirn-Trauma die Mortalität signifikant beeinflusst.

Neben dem BGA-Parameter Laktat wurde in unserer Datenerhebung die Laktat-Clearance in Anlehnung an Nguyen et al. ermittelt<sup>38</sup>. Diese beschreibt den prozentualen Anstieg oder Abfall des Laktats im Vergleich zur initialen Laktatkonzentration. Auch Odom et. al bezogen sich auf diese Berechnungsformel<sup>36</sup>. Régnier et al. wählten eine vergleichbare Formel, wobei zusätzlich der Kehrwert der Zeitdifferenz zwischen den Laktatmessungen einberechnet wurde, um somit die prozentuale Laktat-Clearance pro Stunde zu erhalten<sup>1</sup>. Andere Studien verzichteten auf eine Berechnungsformel und betrachteten stattdessen die Zeit bis zur Normalisierung der Laktatkonzentration<sup>11,13,53</sup>.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den BGA-Parametern und der Mortalität bzw. dem Transfusionsbedarf wurden die verglichenen Parameter jeweils in Untergruppen aufgeteilt. Die Parameter pH, Laktat und BE wurden dabei entsprechend ihrer etablierten Referenzwerte gruppiert<sup>39,40</sup>. Für den BE konnten mehrere Studien aufzeigen, dass eine Serum-Konzentration  $\leq -6$  mmol/l einen

Schwellenwert für eine erhöhte Verletzungsschwere, Mortalität und einen erhöhten Transfusionsbedarf darstellt <sup>51,72,81</sup>. Dieser Schwellenwert wurde bei unserer Gruppierung des BE aufgrund der limitierten Größe unseres Patientenkollektivs nicht berücksichtigt.

Die Gruppierung des Transfusionsbedarfs erfolgte in unserer Studie in Anlehnung an den RISC <sup>29</sup>. Demgegenüber wählten Regnier et al. und Vandromme et al. bei der Gruppierung ihres Patientenkollektivs einen Grenzwert von sechs EK bezogen auf die ersten 24h nach Klinikaufnahme <sup>1,43</sup>.

In unserer statistischen Auswertung kamen Chi<sup>2</sup>-Test, binär logistische Regression und ROC-Analysen zum Einsatz. Die ROC-Analyse, als Bestandteil der Signalentdeckungstheorie, wurde ursprünglich im 2. Weltkrieg entwickelt, um die Detektion von feindlichen Objekten auf Radarbildern zu verbessern <sup>94</sup>. In Studien zur Untersuchung der Diskriminationsfähigkeit von BGA-Parametern fand sich die ROC-Analyse ab den 1990ern <sup>1,36,43-46,50,52,56,67,72,73,76</sup>. Deren unterschiedliche Diskrimination, repräsentiert durch die unterschiedlichen AUC, wurde jedoch nur bei Regnier et al. vergleichbar mit unserer Studie im Delong Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft <sup>1</sup>.

Neben den konventionellen ROC-Kurven wurde in unserer Studie für den Parameter Laktat eine TG-ROC-Kurve in Anlehnung an Greiner et al. erstellt <sup>42</sup>. Diese modifizierte Darstellung der ROC-Kurve fand in bisherigen Untersuchungen von BGA-Parametern keine Anwendung.

Limitierend anzuführen ist, dass unsere Studienergebnisse auf einem Studienkollektiv mit einer durchschnittlichen Anzahl von Patienten basieren. Zudem können aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine Rückschlüsse auf Kausalitäten gezogen werden können.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

In unserem Studienkollektiv lag mit einem überwiegenden Männeranteil eine bei polytraumatisierten Patienten charakteristische Geschlechterverteilung vor<sup>2</sup>. Eine wesentliche Ursache dürfte die höhere Risikobereitschaft der Männer im Straßenverkehr oder bei sportlichen Aktivitäten sein<sup>95</sup>. Zudem ist eine überproportionale Vertretung der Männer in körperlich anspruchsvollen Berufen mit erhöhtem Verletzungsrisiko zu bedenken. Analog zu vorhergehenden Studien an Traumapatienten zeigte sich bei unseren Verstorbenen ein höherer Verletzungsschweregrad als bei den Überlebenden. Dieser war im Vergleich zu bisherigen Studien im Median jedoch deutlich höher angesiedelt<sup>1,6,8,11-13,43-45,47-50,52,53,55,57,59,61,62,65-67,70,72-75,77,79,81,83,92</sup>. Beim deskriptiven Vergleich der initialen BGA-Parameter ergaben sich bei unseren Verstorbenen ein niedrigerer pH und BE, ein höheres Laktat und eine geringere Laktat-Clearance als bei den Überlebenden. Auch Santanello et al. beschrieben bei Verstorbenen nach Trauma einen niedrigeren pH als bei den Überlebenden<sup>55</sup>. Dieser Zusammenhang wurde in darauffolgenden Studien kontrovers diskutiert. Während einige Studien diesen Zusammenhang bestätigten<sup>46,48,52,57,67,70,76,79,80</sup>, konnten andere Untersuchungen zwischen den Überlebenden und Verstorbenen keinen signifikanten Unterschied des initialen pH feststellen<sup>55,61,65,70,77</sup>. Der niedrigere BE bei unseren Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden bestätigte die Ergebnisse vorhergehender Studien an Traumapatienten<sup>13,37,44,48,51,52,54,55,57,67-70,72-74,76,80</sup>. Auch das höhere Laktat bei unseren Verstorbenen verglichen mit den Überlebenden bestätigte die Ergebnisse vorangegangener Studien<sup>12,13,36,44,46-48,50,52,53,56,57,67,76,78,80</sup>. Dies betraf auch die prähospitalen Laktatbestimmung am Unfallort<sup>49</sup>. Abweichend davon konnten nur wenige Studien, unter anderem Schmelzer et al., diesen Zusammenhang nicht nachweisen<sup>65,75</sup>.

Die geringere Laktat-Clearance bei unseren Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden bestätigte die Ergebnisse von Nguyen et al., die jedoch ein Patientenkollektiv bei Sepsis und Schock betrachteten<sup>38</sup>. Vergleichbare Studien an Traumapatienten ließen den deskriptiven Vergleich der Laktat-Clearance bisher unbetrachtet<sup>1,36</sup>. Manikis et al. verzichteten auf die Berechnung einer Laktat-Clearance und verglichen stattdessen die Anzahl der Tage bis erstmals nach Klinikaufnahme eine normale Laktatkonzentration, definiert als < 1,5 mmol/l, messbar

war <sup>53</sup>. Diesbezüglich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen. Hierbei ist jedoch anzuführen, dass in deren Patientenkollektiv Kopfverletzungen mit 81% überproportional vertreten waren, während multiple Organ- und Skelettverletzungen bei lediglich 58% vorlagen.

Bei unseren Patienten mit führendem Schädel-Hirn-Trauma ergab sich bei den Überlebenden und Verstorbenen erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied bezüglich der initialen BGA-Parameter. In einer themenverwandten Studie untersuchten Zehrabchi et al. die Möglichkeit, leichte und schwere Kopfverletzungen bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma anhand von BGA-Parametern unterscheiden zu können <sup>58</sup>. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied von BE und Laktat bei Patienten mit bzw. ohne traumatische Hirnverletzungen. Auch der Parameter pH sei bei Patienten mit Kopfverletzungen nur eingeschränkt verwertbar, so Champion et al., da dieser durch eine im Rahmen der präklinischen Versorgung initiierte Hyperventilation verfälscht werden kann <sup>55</sup>. Zudem können Kokain und andere illegale Drogen, häufige Ursachen für traumatische Verletzungen, ebenfalls zu einer Verfälschung, einer artifiziellen Abnahme, des pH führen <sup>55,59</sup>.

Zwischen den BGA-Parametern und der Mortalität zeigte sich in unserer Studie mit steigendem Laktat, negativerem BE und abnehmender Laktat-Clearance eine zunehmende Veränderung bei Verstorbenen. Der Zusammenhang zwischen pH und Mortalität erbrachte keine statistische Signifikanz. Huckabee beschrieb 1958 erstmalig eine erhöhte Laktatkonzentration im anaeroben Stoffwechsel und schuf damit die Grundlage für nachfolgende Untersuchungen <sup>96</sup>. Er konnte unter Berücksichtigung des Gleichgewichts von Laktat und Pyruvat aufzeigen, dass Erhöhungen der Laktatkonzentration, die über die durch Veränderungen der Pyruvatkonzentration bedingt sind, hinausgehen, mit der Sauerstoffschuld bei Hypoxie korrelieren <sup>96-98</sup>. Aufbauend darauf untersuchten Broder und Weil 1964 den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Laktatkonzentration und einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit Schock <sup>99</sup>. Dabei überlebten 82% der Patienten mit einer Laktatkonzentration  $\leq 1$  mmol/l, während bei einem Laktat  $> 4$  mmol/l fast 90% verstarben <sup>99</sup>. Diese hohe Mortalität war auch durch eine zügige Senkung der Laktatkonzentration nicht mehr abzuwenden <sup>99</sup>. In darauffolgenden Untersuchungen konnte der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Laktatkonzentration und Mortalität an Patienten mit kardiogenem, neurogenem, septischem und

hämorrhagischem Schock bestätigt werden <sup>100-102</sup>. Auch spätere Studien an Traumapatienten wiesen diesen Zusammenhang, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, nach <sup>1,8,13,36,43-45,48,53,56,78</sup>. Da Weiskopf und Fairley 1982 ein nahezu stöchiometrisches Verhältnis zwischen Laktat und BE aufzeigen konnten, untersuchten Davis et al. 1988 den BE als potentiellen Indikator für Schock und Volumenmangel bei Traumapatienten <sup>81,103</sup>. Dabei zeigte sich mit negativerem BE keine signifikante Veränderung der Mortalität, aber ein erhöhter Bedarf an Volumentherapie und ein steigender Prozentsatz an Patienten mit anhaltenden Blutungen <sup>81</sup>. In darauffolgenden Untersuchungen konnten Davis et al. analog zu unserer Studie den Zusammenhang zwischen negativem BE und steigender Mortalität nachweisen <sup>51,54</sup>. Dabei erwies sich ein  $BE \leq -6$  mmol/l als Schwellenwert und Indikator für einen erhöhten Verletzungsschweregrad, Transfusionsbedarf und eine erhöhte Mortalität <sup>51,54</sup>.

Da die Interpretation eines einzelnen Laktatwertes nicht uneingeschränkt möglich ist, begannen Studien die Laktatkonzentration im zeitlichen Verlauf zu betrachten und befürworteten diese als Prognoseindikator <sup>11,41,104,105</sup>. Zum einen ist der einzelne Laktatwert, als Ausdruck des Gleichgewichts zwischen Laktatproduktion und – elimination, nicht uneingeschränkt zwischen Patienten mit und ohne Lebererkrankungen vergleichbar <sup>38</sup>. Zum anderen sind erhöhte Laktatkonzentrationen nicht zwingend durch Hypoxie und anaeroben Stoffwechsel induziert <sup>38,96</sup>. Stattdessen können Laktaterhöhungen bei Trauma auch durch die vermehrte Ausschüttung von Adrenalin bedingt sein <sup>33</sup>. Dieses stimuliert die Aktivität der  $Na^+K^+$ -ATPase, was unter aerobem Stoffwechsel zu einer erhöhten Laktatproduktion in Erythrozyten, Gefäß- und Skelettmuskelzellen, Neuronen und Gliazellen führt <sup>33,106-109</sup>. Unabhängig von Trauma können Erhöhungen der Laktatkonzentration zudem durch Störungen des Pyruvatstoffwechsels, eine erhöhte Pyruvatproduktion sowie Alkohol- und Drogenabusus verursacht werden <sup>38,59,110,111</sup>. Letzteres vermindert laut Dunne et. al jedoch nicht die Aussagekraft des Laktats als Prädiktor für die Mortalität <sup>59</sup>. Vincent et al. konnten 1983 bei Patienten mit Schock den Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Laktatkonzentration im zeitlichen Verlauf und einer verringerten Mortalität nachweisen <sup>41</sup>. Nur bei den Überlebenden zeigte sich innerhalb der ersten 60 Minuten nach Beginn der Krankenhausbehandlung eine kontinuierliche Abnahme der Laktatkonzentration von



10% bezogen auf den initialen Laktatwert. Demgegenüber war bei den Verstorbenen keine signifikante Veränderung der Laktatkonzentration zu beobachten. Bezüglich der initialen Laktatkonzentrationen hingegen traten Überschneidungen zwischen den beiden Gruppen auf. Somit konnten Vincent et al. aufzeigen, dass repetitive Laktatmessungen einen verlässlicheren Prognoseindikator darstellen als eine einmalig initial ermittelte Laktatkonzentration. In darauffolgenden Studien bestätigte sich dieser Zusammenhang an Patienten mit septischem und kardiogenem Schock<sup>112,113</sup>. Abramson et al. untersuchten diesen Zusammenhang 1993 erstmalig an Traumapatienten und konnten die Zeit bis zur Normalisierung der Laktatkonzentration als wichtigen Prognoseindikator für das Überleben aufzeigen<sup>11</sup>.

Aktuelle Studien mit Traumapatienten ergaben teilweise kontroverse Ergebnisse, wobei diese auf die unterschiedlichen Berechnungsformeln der Laktat-Clearance zurückzuführen sind<sup>1,36</sup>. Während bei Odom et al. analog zu unserer Studie eine niedrigere Laktat-Clearance mit einer höheren Mortalität assoziiert war, beschrieben Regnier et al. umgekehrt eine geringere Mortalität<sup>1,36</sup>. Bei Odom et al. ist kritisch anzumerken, dass Patienten mit einer initial normwertigen Laktatkonzentration ausgeschlossen wurden<sup>36</sup>. Dies induziert eine Selektionsbias, da Patienten mit verspätetem Laktatanstieg nicht erfasst wurden<sup>114</sup>. Diesem wurde in unserer Studie durch Einschluss von allen initialen Laktatkonzentrationen entgegengewirkt. Außerdem konnten Odom et al. nur bei etwa 17% ihres Patientenkollektivs eine Laktat-Clearance berechnen<sup>36</sup>. Regnier et al. erläuterten, dass bei Vorliegen einer initial normwertigen Laktatkonzentration eine Clearance des Laktats keinen Sinn ergäbe<sup>1</sup>. Um dies zu berücksichtigen erhielten Patienten mit aufeinanderfolgend normwertigen Laktatwerten, nahezu 50% des Patientenkollektivs, eine festgelegte Laktat-Clearance von -30%/h zugeordnet<sup>1</sup>. Dadurch ist fraglich, inwieweit die für eine Laktat-Clearance  $\leq -20\%/h$  gering bezifferte Mortalität verwertbar ist<sup>114</sup>.

Aufbauend auf dem von Santanello et al. beschriebenen Unterschied des pH zwischen Überlebenden und Verstorbenen nach Trauma, untersuchten Falcone et al. 1993 den Zusammenhang zwischen dem pH und verschiedenen Outcomeparametern bei Traumapatienten<sup>55</sup>. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen sowie keine signifikante Korrelation zwischen dem pH und der Mortalität<sup>55</sup>. In einer darauffolgenden Studie betrachteten Robertson et al. gezielt Traumapatienten mit schwerer Azidose, definiert

als  $\text{pH} \leq 7,0$  <sup>77</sup>. Diese verzeichneten eine signifikant höhere Mortalität von 70% im Gegensatz zu 7,4% bei Patienten mit einem  $\text{pH} > 7,0$ . Diese Daten dürfen jedoch nicht dazu verleiten, Traumapatienten mit schwerer Azidose minimale Überlebenschancen einzuräumen und daher Therapieintensivierungen zu begrenzen. Stattdessen sei zu erwähnen, dass die ermittelte Mortalität „nur“ 50% betrug, wenn Patienten mit bereits bei Klinikaufnahme fehlenden Vitalzeichen herausgerechnet wurden <sup>77</sup>. Zudem war erstaunlich, dass die Überlebenden mit schwerer Azidose bei lediglich mäßigem Volumen- und Transfusionsbedarf zügig den Säure-Basen-Haushalt rebalancieren konnten <sup>77</sup>. Limitierend anzuführen ist, dass in dieser Studie insgesamt nur 37 Patienten mit schwerer Azidose betrachtet wurden <sup>77</sup>. Um respiratorisch bedingte Verfälschungen des pH zu berücksichtigen, berechneten Millham et al. einen auf ein  $\text{pCO}_2$  von 40 mmHg korrigierten pH <sup>79</sup>. Auch dieser war bei zunehmender Azidose signifikant mit einer zunehmenden Mortalität assoziiert. In unserer Studie hatten die Untergruppen mit azidotischem und normwertigem pH nahezu die gleiche Mortalität, während sich ein  $\text{pH} > 7,43$  als protektiv erwies. Diese Ergebnisse erzielten jedoch keine statistische Signifikanz.

Neben der Mortalität wurde als sekundäres Outcome unserer Studie der Transfusionsbedarf an EK und FFP untersucht. Dieser hatte mit steigendem Laktat und abnehmender Laktat-Clearance einen zunehmenden Prozentsatz an transfundierten Patienten zu verzeichnen. Nachdem Falcone et al. den BE als Prädiktor für den Transfusionsbedarf aufzeigen konnten, beschrieben Bannon et al. 1995 auch für das Laktat eine signifikante Korrelation mit dem Transfusionsbedarf <sup>55,115</sup>. Später konnten Malone et al. feststellen, dass Traumapatienten, die innerhalb der ersten 24h nach Trauma transfusionspflichtig waren, eine signifikant höhere initiale Laktatkonzentration aufwiesen als nicht-transfundierte Patienten <sup>116</sup>. In einer aktuelleren Studie verglichen Vandromme et al. die initiale Laktatkonzentration und den systolischen Blutdruck als Prädiktoren für den Transfusionsbedarf <sup>43</sup>. Dabei war eine Erhöhung der Laktatkonzentration auf 2,5 – 5,0 mmol/l mit einem 2-fach erhöhten Risiko für eine Transfusion von  $\geq 6$  EK innerhalb der ersten 24h nach Trauma assoziiert <sup>43</sup>. Bei einer Laktatkonzentration von 5,0 – 7,5 mmol/l war ein 3-fach erhöhtes und bei einem Laktat  $> 7,5$  mmol/l ein 5-fach erhöhtes Transfusionsrisiko zu verzeichnen <sup>43</sup>. Zudem zeigte sich der BGA-Parameter Laktat dem klinischen Parameter, dem systolischen Blutdruck, als Prädiktor für die Mortalität

und den Transfusionsbedarf an EK überlegen<sup>43</sup>. Der Transfusionsbedarf an FFP blieb im Gegensatz zu unserer Studie unberücksichtigt.

Der Zusammenhang zwischen der Laktat-Clearance und dem Transfusionsbedarf findet sich in der bisherigen Literatur kaum untersucht<sup>38,117</sup>. Nguyen et al. beschrieben bei Patienten mit Sepsis bei einer niedrigen Laktat-Clearance < 10% einen höheren Prozentsatz an transfusionspflichtigen Patienten als bei einer hohen Laktat-Clearance  $\geq 10\%$ <sup>38</sup>. Dieser Zusammenhang verfehlte jedoch eine statistische Signifikanz<sup>38</sup>. In einer späteren Studie gruppieren Nguyen et al. ihr septisches Patientenkollektiv in Quartile sortiert nach aufsteigender Laktat-Clearance<sup>117</sup>. Auch hierbei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden<sup>117</sup>. Der Transfusionsbedarf an FFP blieb in beiden Studien unberücksichtigt.

Basierend auf der binär logistischen Regression konnten in unserer Studie alle untersuchten BGA-Parameter als signifikante Prädiktoren für die Mortalität angenommen werden. Dies bestätigt vorangegangene Studien, in denen sich die Parameter pH<sup>48,52,79,80</sup>, Laktat<sup>1,32,36,43-45,48-50,52,53,56,57,59,67,78</sup>, BE<sup>44,48,52,59,65,67-69,71-73,76,80</sup> und Laktat-Clearance<sup>1,11,13,36,53</sup> ebenfalls prädiktiv für die Mortalität bei Traumapatienten erwiesen. Abweichend davon beschrieben Pal et al. das Laktat als lediglich schwachen Prädiktor für die Mortalität<sup>47</sup>. Auch diese konnten bei Verstorbenen nach Trauma ein signifikant höheres Laktat als bei den Überlebenden feststellen, warnten jedoch davor, das Laktat allein aufgrund dieses Zusammenhanges als klinisch hilfreichen Prädiktor zu bewerten<sup>47</sup>. Vielmehr sei einerseits die große Überlappung der Laktatkonzentrationen zwischen diesen beiden Gruppen und folglich eine lediglich geringe Diskrimination zu beachten<sup>47</sup>. Zum anderen sei zur Abschätzung der Prognose nicht die Sensitivität und Spezifität, sondern der positiv prädiktive Wert für ein erhöhtes Laktat entscheidend<sup>47</sup>. Da dieser lediglich 5,4% betrug, bewerteten Pal et al. das Laktat als nicht prädiktiv für die Mortalität bei Traumapatienten<sup>47</sup>. Statt einer routinemäßigen Bestimmung sollte der Parameter Laktat nach Meinung der Autoren den schwerletzten ITS- und OP-pflichtigen Patienten vorbehalten bleiben<sup>47</sup>. Diesen Empfehlungen ist kritisch zu entgegen, dass dadurch Patienten mit kompensiertem Schock einer frühzeitigen Diagnose entgehen könnten und bei Betrachtung des Laktats als Verlaufsparemeter der initiale Trend eingebüßt bliebe. Zudem beziehen sich die Ergebnisse von Pal et

al. zum Großteil auf Traumapatienten mit einem geringen Verletzungsschweregrad von ISS < 15<sup>47</sup>.

Basierend auf binär logistischen Regressionen erbrachten unsere ROC-Analysen eine geringe Diskriminationsfähigkeit der BGA-Parameter, wobei sich Laktat und BE als gleichwertig zueinander erwiesen. Die angedeutet höhere Diskriminationsfähigkeit der Laktat-Clearance konnte statistisch nicht abgesichert werden. Kaplan et al. konnten an Patienten mit traumatischen Gefäßverletzungen für die BGA-Parameter pH, Laktat und BE eine exzellente Diskriminationsfähigkeit nachweisen (AUC > 0,9)<sup>52</sup>. Diese übertraf sogar die diskriminierende Eigenschaft des ISS<sup>52</sup>. Darauf folgende Studien an Traumapatienten konnten diese hohe Diskriminationsfähigkeit der BGA-Parameter jedoch nicht bestätigen<sup>1,36,43-46,50,56,67,72,73,76</sup>. Stattdessen wurden vergleichbar mit unseren Ergebnissen AUC zwischen 0,60 und 0,80 erzielt<sup>1,43-46,50,56,67,72,73,76</sup>.

Kontrovers diskutiert wurde in der bisherigen Literatur, welcher BGA-Parameter am besten geeignet ist, um die Überlebenswahrscheinlichkeit von Traumapatienten einzuschätzen. Diesbezüglich stellte der Parameter pH in unserer Studie den schlechtesten Prognoseindikator unter den untersuchten BGA-Parametern dar. Zwar konnte deskriptiv ein knapp signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen nachgewiesen werden ( $p = 0,042960$ ), jedoch zeigte sich im Rahmen der ROC-Analyse keine signifikante Diskriminationsfähigkeit für die Mortalität. Auch bisherige Studien konnten zwar einen Zusammenhang zwischen Azidose und erhöhter Mortalität beschreiben<sup>55,77</sup>, betrachteten die Azidose als einzelnen Parameter jedoch ebenfalls nicht als verlässlichen Prädiktor für die Mortalität nach Trauma<sup>77</sup>. Zudem konnten Davis et al. aufzeigen, dass der BE als Verlaufsparemeter der Azidose dem pH überlegen ist<sup>70</sup>. Auch in unserer Studie zeigte sich sowohl der BE, als auch der Parameter Laktat, dem pH als Prognoseindikator überlegen. Beide BGA-Parameter erbrachten in unserem Studienkollektiv im Gegensatz zum pH eine geringe, aber signifikante Diskriminationsfähigkeit für die Mortalität. Beim direkten Vergleich von BE und Laktat ergaben sich hinsichtlich der Diskrimination keine statistisch signifikanten Unterschiede, sodass diese bei polytraumatisierten Patienten als gleichwertige Prognoseindikatoren für die Mortalität betrachtet werden können. In

vorangegangenen Studien wurde der prognostische Nutzen von BE und Laktat kontrovers diskutiert. Husain et al. beschrieben den BE als schlechten Prädiktor für die Mortalität, während sich eine 24h nach Klinikaufnahme ermittelte Laktatkonzentration als signifikant prädiktiv erwies<sup>13</sup>. Verglichen mit unserer Studie wurde dabei jedoch ein heterogenes chirurgisches Patientenkollektiv betrachtet. Zudem wurden die BGA-Parameter nicht auf ihre Diskriminationsfähigkeit untersucht. Auch Martin et al. befürworteten das Laktat gegenüber dem BE als Prädiktor für die Mortalität<sup>67</sup>. Zwar lieferten die Initialwerte von Laktat und BE eine gleichwertige Diskriminationsfähigkeit<sup>67</sup>. Bei Berücksichtigung aller während des stationären Aufenthaltes ermittelten Parameterwerte hingegen war für den BE keine signifikante Diskriminationsfähigkeit nachweisbar, während das Laktat diese beibehielt<sup>67</sup>. Zudem konnten Martin et al. aufzeigen, dass auch bei einem initial normwertigen BE der Parameter Laktat einen signifikanten Prädiktor für die Mortalität darstellt<sup>67</sup>. Demgegenüber war bei einem initial normwertigen Laktat keine signifikante Diskriminationsfähigkeit des BE nachweisbar<sup>67</sup>. Trotz dieser Überlegenheit des Laktats, dürfe der BE jedoch nicht unbeachtet bleiben. Denn während das Laktat spezifisch für eine Laktatazidose sei und besser zur Diagnose eines akuten Schocks beitrage, ermögliche der BE fernab der Akutversorgung eine bessere Beurteilung von metabolischen Azidosen unterschiedlicher Genese<sup>67</sup>. Auch diese Studienergebnisse bezogen sich im Unterschied zu unserer Studie auf ein heterogenes Kollektiv chirurgischer Patienten<sup>67</sup>. Befürworter des BE wie Rixen et al. hingegen verweisen auf Studien, in denen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der initialen Laktatkonzentration und der Mortalität nach Trauma nachgewiesen werden konnte<sup>72,82,118,119</sup>. Zudem sei die initiale Laktatkonzentration durch den weitverbreiteten Einsatz von Ringer-Laktat-Infusionslösungen im Rahmen der Akutversorgung von Traumapatienten und durch mögliche Ketoazidosen bei Diabetespatienten verfälschbar<sup>37,82</sup>. Auch Mutschler et al. befürworteten in einer aktuellen Studie den BE gegenüber dem Laktat und setzten bei ihrer Entwicklung einer neuen Klassifikation des hypovolämischen Schocks daher bewusst auf den BE<sup>37</sup>. Im Vergleich zu den Parametern BE und Laktat erbrachte die Laktat-Clearance in unserer Studie keine statistisch signifikant höhere Diskriminationsfähigkeit für die Mortalität und war somit als gleichwertiger Prädiktor zu betrachten. Vorhergehende Studien an Traumapatienten beschrieben diesbezüglich kontroverse Ergebnisse. Während Odom et al. und Regnier et al. für die initiale Laktatkonzentration eine

höhere Diskriminationsfähigkeit als für die Laktat-Clearance beschrieben, befürworteten Abramson et al. die Betrachtung des Laktats im zeitlichen Verlauf <sup>1,11,36</sup>. Letztere verzichteten auf die Berechnung einer Laktat-Clearance und untersuchten stattdessen die Zeit bis zur Normalisierung der Laktatkonzentration <sup>11</sup>. Diese zeigte sich als Prognoseindikator für die Mortalität der initialen Laktatkonzentration überlegen <sup>11</sup>. Demnach überlebten alle 27 Traumapatienten, deren Laktat sich innerhalb der ersten 24h normalisierte <sup>11</sup>. Im Gegensatz dazu konnten bei einer innerhalb der ersten 48h ausbleibenden Laktatnormalisierung nur 3 von 22 Patienten überleben <sup>11</sup>. Auch Husain et al. untersuchten die Zeit bis zur Normalisierung der Laktatkonzentration und konnten diese als exzellenten Prädiktor für die Mortalität nachweisen <sup>13</sup>. Demgegenüber waren die initiale Laktatkonzentration und der BE nicht als statistisch signifikante Prädiktoren nachweisbar <sup>13</sup>. Im Unterschied zu unserer Studie wurden diese Ergebnisse jedoch an einem heterogenen Kollektiv aus chirurgischen intensivmedizinischen Patienten erhoben.

Da polytraumatisierte Patienten in den ersten 48h nach Trauma zu einem Großteil an Blutungen versterben, betrachteten wir in unserer ROC-Analyse den Parameter Laktat in Kombination mit einem etablierten Indikator für Blutungen, dem Hämoglobin <sup>120</sup>. Dadurch konnte eine höhere Diskriminationsfähigkeit und Sensitivität als bei einer isolierten Betrachtung der initialen BGA-Parameter erzielt werden. Aus unserer Sicht bietet die Kombination von Laktat und Hämoglobin daher den besten initialen Prädiktor für die Mortalität von polytraumatisierten Patienten, obgleich eine statistische Überlegenheit gegenüber den anderen BGA-Parametern nicht abzusichern war. Bei der Beurteilung der initialen Laktatkonzentration orientierten wir uns an dem etablierten Referenzbereich von 5-20 mg/dl. Da dieser jedoch nicht gezielt für polytraumatisierte Patienten konzipiert ist, untersuchten wir den für dieses Studienkollektiv optimalen Schwellenwert und ob durch Abweichung vom etablierten Referenzbereich der prädiktive Nutzen der initialen Laktatkonzentration verbessert werden kann. In bisherigen Studien an Traumapatienten wurde meist ein oberer Referenzwert des Laktats von 2,0 bis 2,5 mmol/l, umgerechnet 18 bis 22,5 mg/dl, gewählt <sup>1,6-8,11-13,32,36,43-45,47,49,62,67,76</sup>. In unserer Studie an polytraumatisierten Patienten ergab sich für die initiale Laktatkonzentration ein optimaler Schwellenwert von 33mg/dl. Dieser war dem etablierten oberen Referenzwert hinsichtlich der

Sensitivität jedoch unterlegen, sodass aus unserer Sicht auch bei polytraumatisierten Patienten der etablierte Referenzbereich zu befürworten ist. Eine Verringerung des oberen Referenzwertes auf unter 20mg/dl ermöglichte in unserem Studienkollektiv einen höheren Prozentsatz an potentiell Versterbenden zu erfassen, war zugleich jedoch mit einer inadäquat hohen falsch-positiven Rate verbunden.

Anhand unserer Studienergebnisse konnten wir aufzeigen, dass die BGA-Parameter Laktat, BE, Laktat-Clearance sowie die Kombination von Laktat und Hämoglobin verlässliche Prognoseindikatoren bei polytraumatisierten Patienten darstellen. Diese können statistisch als gleichwertige Prädiktoren für die Mortalität betrachtet werden. Bei Aufnahme im Schockraum bietet insbesondere die Kombination von Laktat und Hämoglobin eine gute Prognoseabschätzung. Indessen ermöglicht die Laktat-Clearance eine zeitnahe Verlaufskontrolle, um Patienten mit stabilisierendem Zustand bzw. erhöhtem Mortalitätsrisiko voneinander zu differenzieren. Obgleich etablierte Scoring-Systeme wie ISS und RISC eine bessere Diskriminationsfähigkeit aufzeigen, sind diese zeitintensiv und erst nach vollständigem Abschluss der klinischen sowie bildgebenden Diagnostik zu bestimmen. Aus unserer Sicht sind BGA-Parameter daher die besseren Prognoseindikatoren, um polytraumatisierte Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko zeitnah im Rahmen des Primary Survey zu erkennen und frühzeitig eine lebenserhaltende, ggf. operative, Therapie einzuleiten.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, Langeron O, Riou B. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology* 2012;117:1276-88.
2. Lefering R. Das schwere Trauma. *Notfall Rettungsmed* 2008;11:373-6.
3. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *The Journal of trauma* 2006;60:S3-11.
4. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *The Journal of trauma* 1995;38:185-93.
5. Advanced trauma life support (ATLS) for Doctors. 8th ed. Chicago 2008.
6. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation* 2008;77:363-8.
7. Caputo N, Fraser R, Paliga A, Kanter M, Hosford K, Madlinger R. Triage vital signs do not correlate with serum lactate or base deficit, and are less predictive of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *Emergency medicine journal : EMJ* 2013;30:546-50.
8. Salottolo KM, Mains CW, Offner PJ, Bourg PW, Bar-Or D. A retrospective analysis of geriatric trauma patients: venous lactate is a better predictor of mortality than traditional vital signs. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2013;21:7.
9. Stahel PF, Heyde CE, Wyrwich W, Ertel W. Aktuelle Konzepte des Polytraumamanagements: Von ATLS zu „Damage Control“. *Orthopäde* 2005;34:823-36.
10. Galkova K, Vrabelova M. Normalization of blood lactate as early end-point of polytrauma treatment. *Bratislavske lekarske listy* 2013;114:637-41.
11. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *The Journal of trauma* 1993;35:584-8; discussion 8-9.
12. Cerovic O, Golubovic V, Spec-Marn A, Kremzar B, Vidmar G. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive care medicine* 2003;29:1300-5.
13. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *American journal of surgery* 2003;185:485-91.
14. Lefering R. Trauma scoring systems. *Current opinion in critical care* 2012;18:637-40.
15. Kulla M, Fischer S, Helm M, Lampl L. [How to assess the severity of the multi-system trauma in the emergency-room -- a critical review]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 2005;40:726-36.
16. Tscherne H, Regel G, Sturm JA, Friedl HP. [Degree of severity and priorities in multiple injuries]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 1987;58:631-40.
17. Trentz O. Polytrauma: Pathophysiology, Priorities, and Management. In: Oestern H-J, Trentz O, Uranues S, eds. *General Trauma Care and Related Aspects*: Springer Berlin Heidelberg; 2014:69-76.



18. S3 – Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, 2016. (Accessed 1. Oktober, 2017, at [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-019l\\_S3\\_Polytrauma\\_Schwerverletzten-Behandlung\\_2017-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf).)
19. Curry N, Davis PW. What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? *Injury* 2012;43:1021-8.
20. Marzi I, Mutschler W. [Strategy of surgical management of polytrauma]. *Zentralblatt für Chirurgie* 1996;121:950-62.
21. Schwab CW. Introduction: damage control at the start of 21st century. *Injury* 2004;35:639-41.
22. Parr MJ, Alabdi T. Damage control surgery and intensive care. *Injury* 2004;35:713-22.
23. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *The Journal of trauma* 1997;43:922-5; discussion 5-6.
24. Haasper C, Junge M, Ernstberger A, Brehme H, Hannawald L, Langer C, Nehmzow J, Otte D, Sander U, Krettek C, Zwipp H. Die Abbreviated Injury Scale (AIS). *Der Unfallchirurg* 2010;113:366-72.
25. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. *Jama* 1971;215:277-80.
26. Chawda MN, Hildebrand F, Pape HC, Giannoudis PV. Predicting outcome after multiple trauma: which scoring system? *Injury* 2004;35:347-58.
27. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma* 1974;14:187-96.
28. Wisner DH. History and current status of trauma scoring systems. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1992;127:1111-7.
29. Lefering R. Development and validation of the revised injury severity classification score for severely injured patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2009;35:437-47.
30. Champion HR, Sacco WJ, Carnazzo AJ, Copes W, Fouty WJ. Trauma score. *Crit Care Med* 1981;9:672-6.
31. Rassow J. Biochemie. In: Rassow J, ed. Stuttgart: Thieme; 2006:90-2, 110-22.
32. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2011;19:74.
33. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The Lancet* 1999;354:505-8.
34. Juern J, Khatri V, Weigelt J. Base excess: a review. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012;73:27-32.
35. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW. Human PaCO<sub>2</sub> and standard base excess compensation for acid-base imbalance. *Crit Care Med* 1998;26:1173-9.
36. Odom SR, Howell MD, Silva GS, Nielsen VM, Gupta A, Shapiro NI, Talmor D. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *The journal of trauma and acute care surgery* 2013;74:999-1004.
37. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M, TraumaRegister DGU. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Critical care* 2013;17:R42.

38. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock\*. *Critical Care Medicine* 2004;32:1637-42.
39. Huppelsberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 3. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
40. Laborlexikon.de. Dr. med. Olav Hagemann, 1999. (Accessed 1. Oktober, 2017, at <http://www.laborlexikon.de/>.)
41. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983;11:449-51.
42. Greiner M, Sohr D, Gobel P. A modified ROC analysis for the selection of cut-off values and the definition of intermediate results of serodiagnostic tests. *Journal of immunological methods* 1995;185:123-32.
43. Vandromme MJ, Griffin RL, Weinberg JA, Rue LW, 3rd, Kerby JD. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? *Journal of the American College of Surgeons* 2010;210:861-7, 7-9.
44. Callaway DW, Shapiro NI, Donnino MW, Baker C, Rosen CL. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients. *The Journal of trauma* 2009;66:1040-4.
45. Sammour T, Kahokehr A, Caldwell S, Hill AG. Venous glucose and arterial lactate as biochemical predictors of mortality in clinically severely injured trauma patients--a comparison with ISS and TRISS. *Injury* 2009;40:104-8.
46. Mica L, Albrecht K. Independent Predictors of Early Death of Polytrauma Patients: An Analysis of 696 Patients. *Journal of Trauma & Treatment* 2012;01.
47. Pal JD, Victorino GP, Twomey P, Liu TH, Bullard MK, Harken AH. Admission serum lactate levels do not predict mortality in the acutely injured patient. *The Journal of trauma* 2006;60:583-7; discussion 7-9.
48. Ouellet JF, Roberts DJ, Tiruta C, Kirkpatrick AW, Mercado M, Trottier V, Dixon E, Feliciano DV, Ball CG. Admission base deficit and lactate levels in Canadian patients with blunt trauma: are they useful markers of mortality? *The journal of trauma and acute care surgery* 2012;72:1532-5.
49. Guyette F, Suffoletto B, Castillo JL, Quintero J, Callaway C, Puyana JC. Prehospital serum lactate as a predictor of outcomes in trauma patients: a retrospective observational study. *The Journal of trauma* 2011;70:782-6.
50. Parsikia A, Bones K, Kaplan M, Strain J, Leung PS, Ortiz J, Joshi AR. The predictive value of initial serum lactate in trauma patients. *Shock* 2014;42:199-204.
51. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S. Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *The Journal of trauma* 1996;41:769-74.
52. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury\*. *Critical Care Medicine* 2004;32:1120-4.
53. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent JL. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *The American journal of emergency medicine* 1995;13:619-22.
54. Davis JW, Kaups KL. Base deficit in the elderly: a marker of severe injury and death. *The Journal of trauma* 1998;45:873-7.
55. Falcone RE, Santanello SA, Schulz MA, Monk J, Satiani B, Carey LC. Correlation of metabolic acidosis with outcome following injury and its value as a scoring tool. *World journal of surgery* 1993;17:575-9.

56. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJ, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Critical care* 2008;12:R160.
57. Aslar AK, Kuzu MA, Elhan AH, Tanik A, Hengirmen S. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. *Injury* 2004;35:746-52.
58. Zehtabchi S, Sinert R, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, Kumar M, Lucchesi M. Identifying traumatic brain injury in patients with isolated head trauma: are arterial lactate and base deficit as helpful as in polytrauma? *Emergency medicine journal* : EMJ 2007;24:333-5.
59. Dunne JR, Tracy JK, Scalea TM, Napolitano LM. Lactate and base deficit in trauma: does alcohol or drug use impair their predictive accuracy? *The Journal of trauma* 2005;58:959-66.
60. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Lima AP, van der Hoven B, Rommes JH, Snellen FT, Bakker J. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *The Journal of trauma* 2009;66:377-85.
61. Kroezen F, Bijlsma TS, Liem MS, Meeuwis JD, Leenen LP. Base deficit-based predictive modeling of outcome in trauma patients admitted to intensive care units in Dutch trauma centers. *The Journal of trauma* 2007;63:908-13.
62. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, Sambol JT, Slomovitz BM, Siegel JH. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *Journal of the American College of Surgeons* 2000;190:656-64.
63. Sedgwick P. Retrospective cohort studies: advantages and disadvantages. *Bmj* 2014;348:g1072-g.
64. Sedgwick P. Prospective cohort studies: advantages and disadvantages. *Bmj* 2013;347:f6726-f.
65. Schmelzer TM, Perron AD, Thomason MH, Sing RF. A comparison of central venous and arterial base deficit as a predictor of survival in acute trauma. *The American journal of emergency medicine* 2008;26:119-23.
66. Cheddie S, Muckart DJ, Hardcastle TC. Base deficit as an early marker of coagulopathy in trauma. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 2013;51:88-90.
67. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CV, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *American journal of surgery* 2006;191:625-30.
68. Lackner CK, Burghofer K, Stolpe E, Schlechtriemen T, Mutschler WE. [Prognostic value of routine parameters and laboratory parameters after major trauma. A prospective preclinical-clinical study of air rescue patients]. *Der Unfallchirurg* 2007;110:307-19.
69. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Neugebauer E. [Base excess as prognostic indicator in patients with polytrauma]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS 2002;37:347-9.
70. Davis JW, Kaups KL, Parks SN. Base deficit is superior to pH in evaluating clearance of acidosis after traumatic shock. *The Journal of trauma* 1998;44:114-8.
71. Rutherford EJ, Morris JA, Jr., Reed GW, Hall KS. Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *The Journal of trauma* 1992;33:417-23.
72. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Lefering R, Neugebauer E. Base deficit development and its prognostic significance in posttrauma critical illness: an analysis by the trauma registry of the Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Shock* 2001;15:83-9.

73. Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Rahman N, Chang MC. Elevated arterial base deficit in trauma patients: a marker of impaired oxygen utilization. *Journal of the American College of Surgeons* 1998;187:384-92.
74. Jung J, Eo E, Ahn K, Noh H, Cheon Y. Initial base deficit as predictors for mortality and transfusion requirement in the severe pediatric trauma except brain injury. *Pediatric emergency care* 2009;25:579-81.
75. Akkose S, Ozgurer A, Bulut M, Koksall O, Ozdemir F, Ozcug H. Relationships between markers of inflammation, severity of injury, and clinical outcomes in hemorrhagic shock. *Advances in therapy* 2007;24:955-62.
76. Calvete JO, Schonhorst L, Moura DM, Friedman G. Acid-base disarrangement and gastric intramucosal acidosis predict outcome from major trauma. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)* 2008;54:116-21.
77. Robertson R, Eidt J, Bitzer L, Wallace B, Collins T, Parks-Miller C, Cone J. Severe acidosis alone does not predict mortality in the trauma patient. *American journal of surgery* 1995;170:691-4; discussion 4-5.
78. Nast-Kolb D, Waydhas C, Jochum M, Duswald KH, Machleidt W, Spannagl M, Schramm W, Fritz H, Schweiberer L. [Biochemical factors as objective parameters for assessing the prognosis in polytrauma]. *Der Unfallchirurg* 1992;95:59-66.
79. Milham FH, Malone M, Blansfield J, LaMorte WW, Hirsch EF. Predictive accuracy of the TRISS survival statistic is improved by a modification that includes admission pH. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1995;130:307-11.
80. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S. Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1990;125:498-508.
81. Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, Hoyt DB. Base deficit as a guide to volume resuscitation. *The Journal of trauma* 1988;28:1464-7.
82. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Critical care* 2005;9:441-53.
83. Morell V, Lundgren E, Gillott A. Predicting severity of trauma by admission white blood cell count, serum potassium level, and arterial pH. *Southern medical journal* 1993;86:658-9.
84. Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respiratory physiology & neurobiology* 2007;155:268-79.
85. Malatesha G, Singh NK, Bharija A, Rehani B, Goel A. Comparison of arterial and venous pH, bicarbonate, PCO<sub>2</sub> and PO<sub>2</sub> in initial emergency department assessment. *Emergency medicine journal : EMJ* 2007;24:569-71.
86. Kelly AM, McAlpine R, Kyle E. Venous pH can safely replace arterial pH in the initial evaluation of patients in the emergency department. *Emergency medicine journal : EMJ* 2001;18:340-2.
87. Younger JG, Falk JL, Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 1996;3:730-4.
88. Seoane L, Papisidero M, De Sanctis P, Posadas-Martinez LM, Soler S, Rodriguez M. Capillary lactic acid validation in an ED. *The American journal of emergency medicine* 2013;31:1365-7.
89. Arnold TD, Miller M, van Wessem KP, Evans JA, Balogh ZJ. Base deficit from the first peripheral venous sample: a surrogate for arterial base deficit in the trauma bay. *The Journal of trauma* 2011;71:793-7; discussion 7.

90. Heidari K, Hatamabadi H, Ansarian N, Alavi-Moghaddam M, Amini A, Safari S, Darbandsar Mazandarani P, Vafaei A. Correlation between capillary and arterial blood gas parameters in an ED. *The American journal of emergency medicine* 2013;31:326-9.
91. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
92. McAnena OJ, Moore FA, Moore EE, Mattox KL, Marx JA, Pepe P. Invalidation of the APACHE II scoring system for patients with acute trauma. *The Journal of trauma* 1992;33:504-6; discussion 6-7.
93. Wong DT, Barrow PM, Gomez M, McGuire GP. A comparison of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Trauma-Injury Severity Score (TRISS) for outcome assessment in intensive care unit trauma patients. *Crit Care Med* 1996;24:1642-8.
94. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian journal of internal medicine* 2013;4:627-35.
95. Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G. [The epidemiology of multiple trauma]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 1997;68:1053-8.
96. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *The Journal of clinical investigation* 1958;37:244-54.
97. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. II. Exercise and formation of O-debt. *The Journal of clinical investigation* 1958;37:255-63.
98. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases. *The Journal of clinical investigation* 1958;37:264-71.
99. Broder G, Weil MH. EXCESS LACTATE: AN INDEX OF REVERSIBILITY OF SHOCK IN HUMAN PATIENTS. *Science (New York, NY)* 1964;143:1457-9.
100. Henning RJ, Weil MH, Weiner F. Blood lactate as prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. *Circulatory shock* 1982;9:307-15.
101. Cady LD, Jr., Weil MH, Afifi AA, Michaels SF, Liu VY, Shubin H. Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med* 1973;1:75-80.
102. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Annals of surgery* 1971;173:308-13.
103. Weiskopf RB, Fairley HB. Anesthesia for major trauma. *The Surgical clinics of North America* 1982;62:31-45.
104. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *American journal of surgery* 1996;171:221-6.
105. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003;31:705-10.
106. Parker JC, Hoffman JF. The role of membrane phosphoglycerate kinase in the control of glycolytic rate by active cation transport in human red blood cells. *The Journal of general physiology* 1967;50:893-916.
107. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994;91:10625-9.

108. Paul RJ, Bauer M, Pease W. Vascular smooth muscle: aerobic glycolysis linked to sodium and potassium transport processes. *Science (New York, NY)* 1979;206:1414-6.
109. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-potassium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *The Journal of clinical investigation* 1996;98:2388-97.
110. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Annals of surgery* 1996;224:97-102.
111. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic, endotoxin-treated dogs. *The American review of respiratory disease* 1992;145:348-54.
112. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:80-93.
113. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-9.
114. de Vries HM, Dekker SE, Boer C. Lactate clearance as a predictor of mortality. *The journal of trauma and acute care surgery* 2014;77:183.
115. Bannon MP, O'Neill CM, Martin M, Ilstrup DM, Fish NM, Barrett J. Central venous oxygen saturation, arterial base deficit, and lactate concentration in trauma patients. *The American surgeon* 1995;61:738-45.
116. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *The Journal of trauma* 2003;54:898-905; discussion -7.
117. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, Suarez A, Parekh H, Jaehne A, Rivers EP. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of inflammation* 2010;7:6.
118. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *The Journal of trauma* 1996;40:218-22; discussion 22-4.
119. Kollmorgen DR, Murray KA, Sullivan JJ, Mone MC, Barton RG. Predictors of mortality in pulmonary contusion. *American journal of surgery* 1994;168:659-63; discussion 63-4.
120. Bruns B, Lindsey M, Rowe K, Brown S, Minei JP, Gentilello LM, Shafi S. Hemoglobin drops within minutes of injuries and predicts need for an intervention to stop hemorrhage. *The Journal of trauma* 2007;63:312-5.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Artjom Schott, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wertigkeit von Blutgasanalyseparametern als Prognoseindikatoren nach Polytrauma“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich zunächst meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Ertel für die Überlassung des Themas und konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Patrick Gahr für die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Promotionszeit. Seine fachliche und mentale Unterstützung waren eine große Hilfe für mich und haben mich stets ermutigt.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin, namentlich Herrn Dr. med. Dominik Laue, die mir mit Ratschlägen und Zuspruch zur Seite standen.

Besonders danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin für die intensive und geduldige Betreuung bei allen statistischen Fragen und Problemen.

Zu guter Letzt möchte ich herzlich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht und damit meinen Lebensweg geebnet haben.