

## Gerinnungsstörungen bei Schädel-Hirn-Trauma (CME 6/03)

*Head trauma and blood coagulation disorders*

St. Wirz<sup>1</sup>, P. Knuefermann<sup>1</sup>, G. Baumgarten<sup>1</sup>, B. Pötzsch<sup>3</sup>, C. Schaller<sup>2</sup> und J. Nadstawek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Spezielle Intensivmedizin (Direktor: Prof. Dr. A. Hoeff) )

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Schramm)

<sup>3</sup> Institut für Hämatologie und Transfusionsmedizin (Direktor: Prof. Dr. P. Hanfland)

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

**Zusammenfassung:** Eine Gerinnungsstörung bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIG) mit konsekutivem Multiorganversagen kann als schwere Komplikation in Folge eines Schädel-Hirn-Traumas auftreten. Pathophysiologischer Hintergrund ist die posttraumatische Freisetzung von Gewebefaktor aus dem Hirngewebe, die zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems führt. Die daraus resultierende Verbrauchskoagulopathie stellt eine ernst zu nehmende Sekundärkomplikation beim Schädel-Hirn-Trauma dar, da diese zu einem vermehrten Blutverlust und einem verzögerten Beginn der operativen Therapie führen kann. Neben der Primärverletzung ist sie ein wichtiger Einflussfaktor hinsichtlich der Mortalität beim Schädel-Hirn-Trauma. Somit hat das Ausmaß der Gerinnungsstörungen einen prädiktiven Charakter für den Verlauf der Erkrankung. Das Therapieziel bei der zeitnahen Behandlung nach der Diagnosestellung einer Gerinnungsstörung ist die Vermeidung sekundärer Hirnläsionen durch das Fortschreiten der Erkrankung, z.B. durch Größenzunahme intrakranieller Blutungen. Gemäß der Stadieneinteilung einer Gerinnungsstörung sollte umgehend die Therapie mit Inhibitorenkonzentraten, Gerinnungsfaktoren, Blutkomponenten und Antikoagulanzen vom Heparintyp erfolgen. Alternative Therapieansätze befinden sich derzeit im experimentellen Stadium und bedürfen erst der eingehenden klinischen Prüfung.

**Summary:** As a consequence of severe head trauma, blood coagulation disorders and disseminated intravascular coagulation (DIC) with or without subsequent multiple organ failure may occur. The posttraumatic secretion of brain tissue thromboplastin is held responsible for the activation of the coagulation system. A dysbalance of this system represents a serious complication in severe head injury as bleeding complications can delay surgical interventions and therefore prevent timely curative treatment. The severity of the head injury itself is the most predictive factor regarding outcome and mortality. Almost equally important, however, is the severity of consecutive disseminated intravascular coagulation. Accordingly, the therapeutic goal is to minimize secondary brain injury by reducing further bleeding complications. Administration of inhibitor concentrates, coagulation factors, blood components and drugs of the Liquemin family should be considered immediately after establishment of the diagnosis. Alternative treatment strategies are currently under investigation and need further clinical and experimental validation.

**Schlüsselwörter:** Schädel-Hirn-Trauma – Gerinnungsstörung – Disseminierte Intravasale Gerinnung (DIG) – Antithrombin III – Gewebethromboplastin

**Key words:** Head Trauma – Blood Coagulation Disorders – Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) – Antithrombin III – Tissue Factor.

## Einleitung

Im Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) kann eine Blutgerinnungsstörung auftreten, die sich bis zum manifesten Bild einer Verbrauchskoagulopathie entwickelt. Die Verbrauchskoagulopathie (Synonym: generalisierte oder disseminierte intravasale Gerinnung - DIG) ist eine erworbene Blutgerinnungsstörung, die durch eine systemische Gerinnungsaktivierung mit nachfolgendem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren charakterisiert ist.

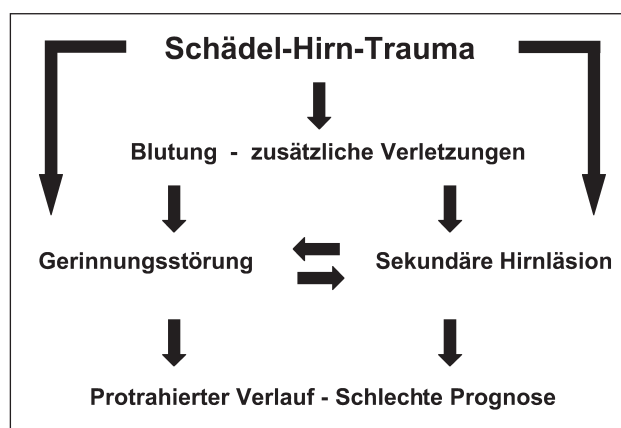
In Deutschland erleiden ca. 800 Personen pro 100.000 Einwohner und Jahr ein Schädel-Hirn-Trauma, von denen ein Drittel intensivmedizinische Versorgung benötigt. Das SHT ist die häufigste Todesursache junger Erwachsener (1). Jährlich versterben ca. 10.000 Patienten an den Folgen eines schweren SHT. Trotz der modernen Intensivtherapie hat sich in den letzten Jahren die Prognose nicht verbessert. Die gesellschaftlichen Gesamtkosten liegen höher als die Ausgaben für Patienten mit einem apoplektischen Insult (2).

Bereits vor 40 Jahren wurde auf akut auftretende Gerinnungsstörungen mit vermehrter Blutungsneigung bei operativen Eingriffen am Gehirn hingewiesen (3). In der Literatur wird die Häufigkeit einer Gerinnungsstörung beim Schädel-Hirn-Trauma mit bis zu 24%, bei einem SHT mit letalem Ausgang mit bis zu 73% und in bestimmten Patientengruppen (GCS 3 - 4) sogar mit 100% angegeben (4 - 10). Die Bedeutung einer Gerinnungsstörung als Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas wird dadurch deutlich, dass eine schwer wiegende Beeinträchtigung der Blutgerinnung zu einem vermehrten Blutverlust führen und infolge der Ungerinnbarkeit den Beginn der operativen Therapie verzögern kann (10). Die mit dem zusätzlichen Blutverlust einhergehende systemische Hypotension und Kreislaufinstabilität kann die ohnehin kritische zerebrale Perfusion noch weiter verschlechtern (11). Insgesamt ist auch die Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Patienten ohne Koagulopathie verlängert (10). Weiterhin kann eine Gerinnungsstörung sekundäre intrakranielle Einblutungen bedingen und stellt somit neben Lokalisation und Ausdehnung der primären Gehirnläsion einen wichtigen Einflussfaktor hinsichtlich der Mortalität beim Schädel-Hirn-Trauma dar (Abb. 1) (12).

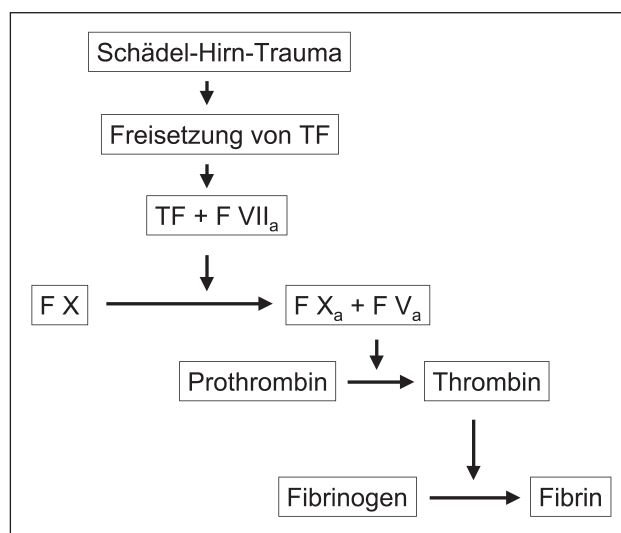
## Allgemeine Gerinnungsphysiologie

Das Hämostasesystem setzt sich aus dem Gefäßendothel, Thrombozyten und den plasmatischen Gerinnungsfaktoren zusammen. An seiner Regulation sind humorale und zelluläre Systeme, Aktivatoren und Inhibitoren sowie positive und negative Rückkopplungsmechanismen beteiligt. Eine Dysbalance im Hämostasesystem kann entweder eine Hämorrhagie (Blutung) oder eine Thrombose (Blutgerinnungsbildung) zur Folge haben.

Bei der Zerstörung von Gewebe wird das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert, indem Gewebefaktor (Tissue factor, TF) aus Gewebezellen und Leukozyten



**Abbildung 1:** Zentraler Stellenwert von Gerinnungsstörungen nach Schädel-Hirn-Trauma. Eine DIG kann zu sekundären Hirnläsionen führen und die Prognose des SHT verschlechtern.



**Abbildung 2:** Bei einem SHT führt die Freisetzung von Gewebethromboplastin (Tissue factor, TF) zu einer Aktivierung des Faktors X. Aktivierter Faktor X katalysiert die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (F II<sub>a</sub>), welches die Fibrinbildung induziert.

freigesetzt wird und mit aktiviertem FVII (FVII<sub>a</sub>) den extrinsischen Aktivierungskomplex bildet (Abb. 2). Nachfolgend wird in hintereinander geschalteten Multienzymkomplexen zunächst der Faktor X zu Faktor X<sub>a</sub> und anschließend Prothrombin (FII) zu Thrombin (FII<sub>a</sub>) aktiviert. Das aktive Enzym Thrombin induziert die Fibrinbildung, indem es durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B eine Konformationsänderung des Fibrinogenmoleküls induziert, welche die zur Fibrinmonomerbildung notwendige Anlagerung der Fibrinogenmoleküle ermöglicht. Aus den zunächst löslichen Fibrinmolekülen (Fibrinmonomere) wird über kovalente Quervernetzungen ein festes Fasernetz aus Fibrin gebildet.

Besonders bedeutsam für die Gerinnungshemmung ist das Antithrombin III (AT III), das die Wirkung der Faktoren II<sub>a</sub> und X<sub>a</sub> neutralisiert. Es hemmt die Wirkung von Thrombin und ist für die Regulation des

Gerinnungsvorgangs von zentraler Bedeutung. Heparin verstärkt die antikoagulatorische Wirkung von Antithrombin III. Ein weiterer natürlicher Inhibitor ist der von Endothelzellen gebildete Tissue-factor-pathway-inhibitor (TFPI), dessen Zielenzyme die Faktoren VII und X sind (13, 14). Aktiviertes Protein C (APC) hemmt zusammen mit seinem Kofaktor Protein S die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren V<sub>a</sub> und VIII<sub>a</sub> und wirkt daher antikoagulatorisch (50).

Dem Prozess der Blutgerinnung steht ein ähnlich komplexer Vorgang gegenüber, der zur Fibrinolyse, zur Auflösung von Fibringerinnseln, führt. Auch im intakten Organismus wird ständig eine gewisse Menge von Fibrinogen in Fibrin umgewandelt. Im funktionellen Gleichgewicht hält jedoch der ebenfalls ständig ablaufende fibrinolytische Prozess dieser Fibrinbildung die Waage. Das fibrinolytisch wirkende Enzym ist Plasmin.

### Pathophysiologie der Gerinnungsstörungen beim Schädel-Hirn-Trauma

Das menschliche Gehirn zeichnet sich durch einen besonders hohen Gehalt an Gewebefaktor aus (15, 16). In bestimmten zerebralen Strukturen (Bulbus und Tractus olfactorius, Medulla oblongata, Hippocampus, Hypothalamus) liegen besonders hohe Konzentrationen vor, andere Areale wie Kleinhirn, Pallidum, Nucleus ruber und Substantia nigra enthalten dagegen nur eine geringe Menge Thromboplastin (16).

Mittels Immunhistochemie wurde tierexperimentell die Bildung von intravasalen Fibrinthromben als Ausdruck der Aktivierung der intravasalen Gerinnung untersucht. Nach einer Traumatisierung am Rattengehirn konnten bei 17 von 19 Tieren pulmonale Thromben und bei wiederum 6 dieser 17 Tiere zerebrale Thromben nachgewiesen werden. Ein Nachweis von Fibrinthromben in Leber oder Nieren war nicht möglich (17). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Applikation von zerebralem Thromboplastin eine akute Verbrauchskoagulopathie erzeugen kann (18).

Diese und nachfolgende Untersuchungen führten zu der Hypothese, dass eine Schädigung des Hirngewebes mit Freisetzung und Einschwemmung von zerebralem Gewebethromboplastin bei gestörter Blut-Hirn-Schranke das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert und die Ausbildung von Fibrinthromben fördert. Folglich wird der Untergang von Hirngewebe als der pathophysiologische Auslöser für die Blutgerinnungsstörung angesehen (4, 8, 19 - 22). Neuere Untersuchungen weisen auf die Bedeutung von Zytokinen als wichtige Mediatoren für die Pathogenese der Koagulopathie hin. Es konnte gezeigt werden, dass der Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) durch ein Trauma oder im Rahmen einer generalisierten Entzündungsreaktion aktiviert werden und dass diese Zytokine die vermehrte Expression von Gewebefaktor und plättchen-aktivierendem Faktor

(PAF) auf Monozyten und Endothelzellen induzieren (23, 24). Weiterhin können eine Stagnation des zerebralen Blutflusses sowie eine zerebrale Hypoxie die Gerinnungskaskade initiieren (25).

### Klinische Aspekte

Während anfangs fast ausschließlich über Blutgerinnungsstörungen beim Schädel-Hirn-Trauma (26 - 30) oder bei neurochirurgischen Eingriffen in Form von Fallberichten oder retrospektiven Erhebungen (31) berichtet wurde, liegt inzwischen eine Vielzahl an klinischen Studien zu diesem Themenkomplex vor. Ein Vergleich dieser Studien gestaltet sich schwierig, da Unterschiede hinsichtlich der Patientenpopulationen, des Schweregrads und Lokalisation der Hirnläsion, des Verletzungsmechanismus, der gemessenen Gerinnungsparameter, des Vorhandenseins extrakranieller Verletzungen und der verwendeten Definitionen für eine DIG vorliegen. Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse dieser Studien zusammengefasst.

Allgemein akzeptiert ist die Vorstellung, dass eine Korrelation zwischen der Größe der Hirnläsion und dem Ausmaß der Gerinnungsstörung besteht. Bei positiven CT-Befunden (Kontusionsherden oder Massenschiebung) ist ein gehäuftes Auftreten von Gerinnungsstörungen zu finden (21). Ebenso beobachtet man eine DIG häufiger bei Patienten mit intrazerebralen als mit extrazerebralen Verletzungen. Bei einem offenen Schädel-Hirn-Trauma ist eine Koagulopathie häufiger als bei einem geschlossenen SHT. Dennoch wird eine Gerinnungsstörung auch bei geschlossenem SHT beschrieben (32).

Auch der Verletzungsmechanismus kann Einfluss auf die Ausprägung und Schwere einer resultierenden Koagulationsstörung nehmen. Bei Schussverletzungen kommt es entlang des Schusskanals durch Eröffnung multipler Gefäße zur Störung der Blut-Hirn-Schranke, zur Einschwemmung thromboplastischen Materials und dadurch besonders häufig zu Gerinnungsstörungen (20, 29). Bei Verletzung großer zerebraler Gefäße kann ein starker Blutverlust und der damit verbundene Verlust von Gerinnungsfaktoren eine Koagulopathie zusätzlich komplizieren.

Weiterhin muss das Ausmaß zusätzlicher extrakranieller Verletzungen beachtet werden. So konnten *Schulte am Esch und Mitarbeiter* zeigen, dass Patienten mit isolierten SHT bzw. mit leichten Begleitverletzungen im Vergleich zu Patienten mit SHT und schweren Begleitverletzungen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gerinnungsparameter aufwiesen. Beim isolierten SHT zeigte sich lediglich eine leichte Thrombozytopenie und ein erhöhter Umsatz an plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Im Gegensatz dazu waren in der Gruppe mit schweren Begleitverletzungen die Thrombozytenzahl sowie die Aktivität der Faktoren II, V, VIII und X signifikant vermindert (33). Bei polytraumatisierten Patienten können großflächige Wunden, Gefäßverletzungen mit zusätzlichem Blutverlust, abdominelle oder thorakale Verletzungsmuster und Störungen der Vitalfunktion

mit azidotischer Stoffwechsellage für eine weitere Aktivierung des Gerinnungssystems bedeutsam sein (9, 32, 34, 35).

### Klinik des Schädel-Hirn-Traumas

Zur Erst- und Verlaufsdokumentation eines SHT dient die prognostisch wichtige Glasgow-Coma-Scale (GCS) (Tab. 1). Mit Hilfe dieser Einteilung kann eine grobe Einschätzung des Schädel-Hirn-Traumas in drei Schweregrade erfolgen:

schweres SHT (GCS 3 - 8 Punkte)  
mittelschweres SHT (GCS 9 - 12 Punkte)  
leichtes SHT (GCS 13 - 15 Punkte).

Bei einem Erstbefund mit einem niedrigen Wert auf der Glasgow-Coma-Scale besteht eine erhöhte Inzidenz von pathologischen Gerinnungsparametern. Dieser Zusammenhang ist in Tabelle 2 dargestellt (10).

### Pathophysiologie der disseminierten intravasalen Koagulopathie

Eine Verbrauchskoagulopathie ist ein mit hoher Letalität belastetes Krankheitsbild unterschiedlichster Ursache. Initial kommt es zu einer systemischen Gerinnungsaktivierung mit einer Umsatzsteigerung von Gerinnungsfaktoren und ausgeprägter Thrombinämie. Thrombin induziert eine Fibrinbildung und aktiviert Thrombozyten. Gleichzeitig kommt es im Sinne einer positiven Rückkopplung zur Aktivierung

von weiteren Gerinnungsfaktoren. Die Folge ist eine Fibrinämie, eine Thrombozytopenie und ein Faktorenverbrauch. In kurzer Zeit wird dabei soviel Fibrinogen aktiviert, dass die entstehenden Fibrinmonomere nicht "regulär" durch Faktor XIII quervernetzt werden, sondern als so genanntes lösliches Fibrin im Blut zirkulieren. Durch den Überschuss an löslichem Fibrin kommt es zu einer disseminierten Mikrothrombosierung in der peripheren Endstrombahn und konsekutiv zu einer Störung der Mikrozirkulation mit Gewebischämie. Diese kann ein Multiorganversagen mit dem Funktionsverlust lebenswichtiger Organe hervorrufen. Durch die intravasale Gerinnungsaktivierung werden neben Thrombozyten und Gerinnungsproteinen auch Gerinnungsinhibitoren in überschießendem Maße verbraucht. Der Mangel an Inhibitoren kann den Umsatz von Gerinnungsfaktoren weiter steigern, so dass das Gerinnungspotenzial vollständig aufgebraucht wird und eine irreversible Hypokoagulabilität entsteht. Durch den Mangel der Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Thrombozyten entstehen diffuse Blutungen. Beim Vollbild einer DIG besteht gleichzeitig eine deutliche Blutungsneigung und eine disseminierte intravasale Mikrothrombosierung (17, 36).

Spontan auftretende Blutungen und eine progrediente Verschlechterung einzelner Organfunktionen, die bis zum Multiorganversagen führen können, sind Leitsymptome der DIG. Die Blutungsneigung manifestiert sich in Form von petechialen Blutungen, Sugillationen an Druckstellen, Schleimhautblutungen und Blutungen aus Punktionsstellen. Bei traumatisierten Patienten können chirurgisch nicht beherrschbare, diffuse Blutungen auftreten. Die parallel zur Blutungsneigung auftretende Organschädigung manifestiert sich bei der Mehrzahl der Patienten in Form einer

Tabelle 1: Glasgow-Coma-Scale (GCS).

zu bewertende Reaktion	beobachtete Reaktion	Punktzahl
<b>Augenöffnen</b>	spontan	4
	auf Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	kein Augenöffnen	1
<b>verbale Reaktion</b>	voll orientiert, prompt	5
	unvollständig orientiert	4
	verwirrt, unangemessen	3
	unverständlich	2
	keine Äußerung	1
<b>motorische Reaktion</b>	adäquat auf Aufforderung	6
	gezielte Abwehr auf Schmerzreiz	5
	ungezielte Abwehr	4
	Beugesynergismen	3
	Strecksynergismen	2
	keine Bewegung	1
<b>Summe</b>		_____

## Fort- und Weiterbildung

**Tabelle 2:** GCS und Koagulopathie (modifiziert nach *May et al*, 1997):

Bei einem niedrigen GCS bei Aufnahme besteht eine erhöhte Inzidenz von pathologischen Gerinnungsparametern. Alle Patienten mit einem SHT und GCS von 3 - 4 zeigten Zeichen einer Koagulopathie, wohingegen nur 60% der Patienten mit einer GCS von 5 - 6 pathologische Gerinnungsparameter aufwiesen (10).

GCS bei Aufnahme	Patienten	Koagulopathie	Prozent
3 und 4	11	11	100
5 und 6	10	6	60
7 und 8	5	0	0

rasch progredienten Nieren- und Lungeninsuffizienz. Zusätzlich kann es zu protrahiert ablaufenden intrakraniellen Blutungen kommen.

### Labordiagnostik der Verbrauchs-koagulopathie

Die Methode der Wahl zur Erfassung einer Gerinnungsstörung ist die Laboruntersuchung. Wegen der komplexen Ätiologie und des wechselhaften Verlaufes einer Koagulationsstörung ist das hämostatische Monitoring in angemessenen Zeitabständen (alle 2 - 6 Stunden) notwendig. Dabei werden obligatorische und ergänzende Parameter unterschieden. Zu den obligatorischen Kontrollgrößen gehören die Parameter Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Fibrinogen und Thrombozytenzahl. Ergänzend können Thrombinzeit (TZ), Reptilasezeit (REZ), Faktor V und Anti-thrombin III (AT III) bestimmt werden (Tab. 3). Insbesondere die Bestimmung des Faktor V ist einfach durchzuführen und stellt einen sehr empfindlichen DIG-Parameter dar. Im Gegensatz zu den anderen aufgeführten Parametern ist dieser Wert sehr rasch verfügbar.

Im Thrombelastogramm können neben der Beurteilung der Thrombozytenfunktion Hinweise auf das Vorliegen einer veränderten Koagulabilität oder Fibrinolyse gewonnen werden. Modernere Testsysteme erlauben die Bestimmung von Fibrinmonomeren (lösliches Fibrin, soluble fibrin), von Thrombin-Antithrombin-III-Komplexen (TAT), der Prothrombinfragmente 1 und 2 (F1+2) sowie der Fibrinolyseprodukte (Fibrin degradation products - FDPs). Diese Parameter ermöglichen eine genauere Differenzierung von Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse. Bei der Interpretation dieser Gerinnungsparameter sollte berücksichtigt werden, dass eine chirurgische Intervention diese Parameter ebenfalls beeinflussen kann. Insbesondere lösliches Fibrin eignet sich zur Frühdiagnose einer DIG, da die Parameter TAT, F1+2 und FDPs mittels ELISA-Verfahren bestimmt werden und frühestens nach 6 bis 8 Stunden zur Verfügung stehen. Fibrinmonomer entsteht durch Abspaltung der Fibrinopeptide A vom Fibrinogen. Eine erhöhte

**Tabelle 3:** Normwerte von Gerinnungsparametern.

Parameter	Wert	Einheit
<b>Zelluläre Bestandteile</b>		
Thrombozytenzahl	150 - 350	G/l
<b>Gruppentests</b>		
Quick	70 - 100	%
aPTT	26,0 - 34,0	Sekunden*
INR	1,0	
Reptilasezeit	20,3 - 24,5	Sekunden*
<b>Faktoren</b>		
Fibrinogen	160 - 400	mg/dl
Faktor II	70 - 120	%
Faktor V	70 - 120	%
Faktor VII	50 - 130	%
Faktor VIII	60 - 150	%
Faktor X	85 - 160	%
Antithrombin III	80 - 116	%
D-Dimere (Fibrinolyseprodukte)	0 - 0,49	µg/ml
<b>Thrombelastogramm:</b>		
r-Zeit (Reaktionszeit)	9 - 13	Min.
k-Zeit (Gerinnungsbildungszeit)	5 - 7	Min.
me (max. Elastizität)	80 - 140	

\* Gerinnungsparameter, die laborspezifische Referenzwerte haben.

Konzentration von Fibrinmonomeren ist das Zeichen einer vermehrten Thrombinaktivität (Hyperkoagulabilität). TAT-Komplexe entstehen bei der Inaktivierung von Thrombin durch Komplexbildung mit Antithrombin III. Demgegenüber werden F1+2 bei der Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin abgespalten. Beide Parameter sind ein indirektes Maß der Thrombinbildung.

FDPs entstehen durch proteolytischen Abbau von nicht quervernetztem löslichem Fibrin durch Plasmin

und zeigen eine primäre Hyperfibrinolyse ohne Gerinnungsaktivierung an. D-Dimere entstehen durch den Abbau von bereits quervernetztem Fibrin und weisen im Gegensatz zu FDPs auf eine Gerinnselbildung hin. Sie sind also charakteristische Fibrinsspaltprodukte bei sekundärer Hyperfibrinolyse.

Für den Fall, dass diese Laborparameter nicht verfügbar sind, wird die Diagnose einer DIG im klinischen Alltag aufgrund mehrerer klinischer und laboranalytischer Parameter sowie derer Veränderungen im weiteren Krankheitsverlauf gestellt. Ein entsprechender Algorithmus ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

Unabhängig von ihrer primären Ursache unterliegt eine Gerinnungsstörung (DIG) einem dynamischen Geschehen. Ausgehend von einer systemischen Gerinnungsaktivierung steigen im Primärstadium im Sinne einer Akut-Phase-Reaktion die Faktoren I, V, VIII an und es kommt zu einer kurzen Phase der Hyperkoagulabilität, die u. a. durch eine verkürzte aPTT charakterisiert ist. Nachfolgend kommt es zu einem Abfall von Thrombozyten, Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII und Faktor XIII, so dass ein generalisierter Verbrauch von Gerinnungsfaktoren die Bezeichnung dieses Krankheitsbildes als Verbrauchskoagulopathie verständlich macht. Parallel zum Abfall der Gerinnungsfaktoren steigen die Thrombinmarker TAT und F1+2 an. Nachweisbar werden gleichzeitig Abbau- und Umwandlungsprodukte des Fibrinogens wie Fibrinopeptid A, Fibrin-Monomere und D-Dimere. Eine gesteigerte reaktive Fibrinolyse (Stadium 3) wird auch durch das Auftreten von Plasmin-Antiplasmin-Komplexen dokumentiert. Im Thrombelastogramm spiegelt eine Verlängerung der r-Zeit eine pathologische Veränderung der Thrombokinasen- und Thrombinbildung wider. Der Verlust des Inhibitorpotenzials äußert sich durch die Aktivitätsverminderung des AT III (38) (Tab. 4).

Verschiedene klinische Studien haben den prädiktiven Charakter von einzelnen Laborparametern bei einer Gerinnungsstörung im Gefolge von einem SHT untersucht. Bei Patienten, die ein SHT nicht überlebten, wurden pathologische Werte für die Gerinnungsparameter Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, aPTT, Fibrinogen und FDP nachgewiesen, wobei Prothrombinzeit und aPTT verlängert sind und der Fibrinogenspiegel signifikant absinkt (5, 39). Patienten mit einer Thrombozytopenie unterhalb 80 G/l Thrombozyten weisen eine besonders hohe Mortalität auf (40). Niedrige Blut-pH-Werte unter 7,30 als Ausdruck einer Azidose unmittelbar nach dem Unfallereignis und das gleichzeitige Auftreten einer DIG sind oftmals mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (7). Fibrinsspaltprodukte (FDPs) steigen als Ausdruck einer verstärkten fibrinolytischen Aktivität an und sind sensitive Parameter einer Koagulopathie nach SHT (5). Beim Vergleich von Patienten mit und ohne intrazerebrale Verletzungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der FDPs (41 - 43).

Außerdem sind die Parameter Fibrinogen, AT III, Protein C, Gewebe-Plasminogen-Aktivator und Plas-

minogen-Aktivator-Inhibitor nach SHT oftmals pathologisch verändert (19). Um die Aussagekraft der veränderten Laborparameter zu erhöhen, wurden ausgewählte Parameter in einem einzigen Bewertungssystem zusammengefasst. Erprobt ist der modifizierte DIG-Score nach *Kearney* (Tab. 5), der sich aus Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, aPTT, Fibrinogen und D-Dimer-Spiegel zusammensetzt und Werte zwischen 0 (keine Koagulopathie) und 15 Punkten (schwere Koagulopathie) annehmen kann (4, 22, 38). Da dieser Wert Auskunft über das Ausmaß der vorliegenden Gerinnungsstörung gibt, sollte zur Verlaufskontrolle der Gerinnungsstörung dieser Punktwert bei einem Patienten mit einem SHT möglichst innerhalb der ersten 24 Stunden erhoben werden.

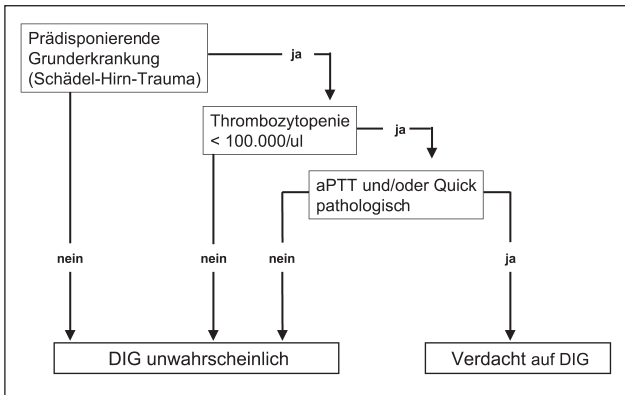
*Hulka und Mitarbeiter* konnten zeigen, dass 41% der Patienten mit geschlossenem SHT eine Koagulopathie mit einem DIG-Score  $\geq 5$  aufwiesen. Ein rapider Abfall des Fibrinogens ist Ausdruck einer raschen klinischen Verschlechterung und endet oft letal. Patienten mit einem hohen DIG-Score hatten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eine sekundäre Hirnläsion zu erleiden und wiesen eine erhöhte Mortalität auf (32).

Bemerkenswert ist die signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gerinnungsstörung, erhoben mit Hilfe des DIG-Scores, und dem initialen Wert der Glasgow-Coma-Scale (GCS) (10, 44).

## Allgemeine Therapie des Schädel-Hirn-Traumas

Erstes Therapieziel bei einem SHT ist neben der Behandlung der Grunderkrankung die konsequente Stabilisierung der Vitalfunktionen. Diese besteht in der Behandlung einer Hypoxämie, Anämie, Hypotension oder metabolischen Entgleisung. Raumfordernde intrakranielle Blutungen müssen in der Regel nach Normalisierung der Gerinnungssituation neurochirurgisch versorgt werden. Bei Vorliegen einer Liquorabflussstörung und bei bewusstlosen Patienten wird eine externe Ventrikeldrainage und/oder eine andere Hirndrucksonde angelegt, über die auch der intrakranielle Druck (ICP) gemessen werden kann. Erhöhte intrakranielle Drücke oberhalb 20 - 25 mmHg müssen unmittelbar therapiert werden, um die Sicherung der zerebralen Perfusion über die Aufrechterhaltung des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP) von  $\geq 70$  mmHg zu gewährleisten. Der zerebrale Perfusionsdruck lässt sich nach der Formel  $CPP = MAP - ICP$  (MAP = mittlerer arterieller Blutdruck) berechnen. Neben der chirurgischen Entlastung intrakranieller Blutungen gehört zum Management eines SHT die Oberkörperhochlagerung, die Gabe von Mannitol (1 g/kg KG), die milde Hyperventilation ( $paCO_2$  ca 35 mmHg) sowie ggfs. ein Barbituratcoma.

Fort- und Weiterbildung



**Abbildung 3:** Bewertung der initialen Labordiagnostik bei Verdacht auf DIG bei einem Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.

**Tabelle 4:** DIG-typischer zeitlicher Verlauf von Laborparametern.

Test	Wert	Tendenz
Thrombozyten	< 100.000 µl	↓
APTT	verlängert (> 1,5 fach)	↑
Quick-Wert	erniedrigt (< 40%)	↓
Fibrinogen	absolut (< 150 mg/dl) oder relativ fallend)	↓
Antithrombin	< 50%	↓
F-V-Aktivität	< 50%	↓
D-Dimer	normal bis pathologisch	↑
Lösliches FM	Pathologisch	↑

**Therapie einer Gerinnungsstörung nach Schädel-Hirn-Trauma**

Diagnostik und Therapie einer Gerinnungsstörung nach SHT sollten grundsätzlich frühzeitig erfolgen, um sekundäre zerebrale Läsionen zu vermeiden. Dies setzt logistische Vorbedingungen voraus, unter denen eine reibungslose interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gerinnungsphysiologie und den behandelnden Neurochirurgen, Anästhesisten und Intensivmedizinern gewährleistet ist.

Eine Kausaltherapie der pathologisch veränderten Gerinnung nach SHT ist zumeist nicht möglich. Dennoch ist das Ziel der Therapie die Unterbrechung des Circulus vitiosus aus aktivierter Gerinnung und sekundärer Hirnläsion. Dazu stehen die Gabe von Gerinnungsinhibitoren bzw. Antifibrinolytika, die Applikation von Heparin und die Substitution von Faktorenkonzentraten zur Verfügung.

**Inhibitorenapplikation**

Zur Unterbrechung einer aktivierten Gerinnung können Inhibitorenkonzentrate, wie z. B. Antithrombin III, verabreicht werden (38). Sinnvoll ist eine Substitution ab einer Aktivität von 60%. Als therapeutischer Zielwert wird eine Plasmaaktivität zwischen 80

und 100% angestrebt. Generell gilt, dass die Gabe einer Einheit AT III/kg Körpergewicht die plasmatische Aktivität um ca. 1 bis 1,5% erhöht. Bei Kindern werden 40 - 60 IE AT III pro kg Körpergewicht und Tag appliziert.

Zur Therapie einer Hyperfibrinolyse werden die Antifibrinolytika Aprotinin oder Tranexamsäure eingesetzt. Aprotinin besitzt eine direkte hemmende Wirkung am Plasmin. Die intravenöse Therapie beginnt bei Erwachsenen mit einer Erstdosis von 10.000 IE/kg Körpergewicht. Initial werden 1.000.000 Kallikrein inhibierende Einheiten (KIE) infundiert, dann 100.000 bis 200.000 KIE/h unter 2- bis 6stündlicher Kontrolle von Fibrinogen. Kinder erhalten Dosierungen von 20.000 IE/kg KG innerhalb von 24 Stunden. Tranexamsäure wirkt hemmend auf die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Verteilt auf drei bis vier Einzeldosen werden langsam intravenös 10 mg/kg Körpergewicht und Tag appliziert. Gerinnungsphysiologisch sind Tranexamsäure und Aprotinin als gleichwertige Substanzen anzusehen.

Tierexperimentelle Untersuchungen und Fallberichte existieren zu Therapieversuchen mit Protein C. Hierbei kann die Applikation von Protein C selbst zu

**Tabelle 5:** Modifizierter DIG-Score nach *Kearney*.

Score	PT (Sek.)	Quick (%)	PTT (Sek.)	Thrombozytenzahl (x 10 <sup>9</sup> /l)	Fibrinogen (g/l)	D-Dimere (ng/ml)
0	< 13,5	> 85	28 - 41	> 150	> 1,8	< 1000
1	≥ 13,5	< 85	< 28 - > 41	≤ 150	≤ 1,8	< 2000
2	≥ 15	< 70	≤ 42 - ≥ 46	≤ 100	≤ 1,5	< 4000
3	≥ 18	< 50	≥ 61	≤ 60	≤ 1,0	> 4000

**Legende:** Die Prothrombinzeit (PT) des DIG-Scores nach *Kearney* wird im anglo-amerikanischen Raum in Sekunden angegeben und entspricht im deutschsprachigen Raum dem in Prozent angegebenen Quick-Wert.

Blutungskomplikationen führen. Ergebnisse derzeit durchgeführter klinischer Studien zu diesem Thema stehen bislang aus (45).

### Niedrig dosierte Heparin-gabe

Die Wirkung des AT III kann durch niedrig dosiertes Heparin ("low-dose-heparin") verstärkt werden. Wegen einer potenziellen Verstärkung der Blutungsneigung sollte bei beginnender DIG und gleichzeitig bestehenden Traumen oder anderen potenziellen Blutungsquellen Heparin nur in niedrigen Dosierungen appliziert werden, z.B. mit 50 - 100 IE/kg Körpergewicht in 24 Stunden. Eine Verlängerung der aPTT als Ausdruck der Heparinwirkung ist zu vermeiden. Bei Fehlen von spezifischen Kontraindikationen kann eine Low-dose-Heparin-Applikation ab dem 3. Tag nach Schädel-Hirn-Trauma verabreicht werden. Kürzlich konnte weiterhin gezeigt werden, dass eine Low-dose-Heparin-Gabe bei einem induzierten SHT im Tiermodell die Ausbildung von einem Hirnödem und sekundären Hirnverletzungen vermindert (51). Sowohl die intravenöse als auch die subkutane Applikationsform wird angewendet. Die intravenöse Heparin-gabe ist besser steuerbar und sollte deshalb Vorrang haben. Bei der subkutanen Gabe wird oft ein niedermolekulares Heparinpräparat appliziert. Bei einer Low-dose-Heparinisierung zur Prophylaxe einer Verbrauchskoagulopathie muss das Risiko einer zusätzlichen Einblutung dem Nutzen, insbesondere bei Patienten mit einer Disposition zu thromboembolischen Komplikationen, gegenübergestellt werden. Eine aPTT-wirksame Heparinisierung nach Schädel-Hirn-Trauma kann zu intrakraniellen Blutungen führen und damit zu sekundären Hirnläsionen. Deswegen ist die "Vollheparinisierung" bei einem Schädel-Hirn-Traumatisierten als eine absolute Kontraindikation anzusehen.

### Substitutionstherapie

Nach Einleitung der Gerinnungshemmung werden die fehlenden Gerinnungsbestandteile durch eine Substitutionstherapie ausgeglichen. In Frage kommen die im PPSB (Prothrombin-Prokonvertin-Stuart-Prower-Faktor-Antihämophiler Faktor B)-Komplex konzentrierten Faktoren II, VII, IX und X, Thrombozytenkonzentrate, Fibrinogen und Fresh-frozen-plasma (FFP). Die Gabe von PPSB-Konzentrat stellt eine schnelle und effektive Substitutionsmöglichkeit dar. Die Errechnung der Dosis zur Anhebung des Quick nach dem erforderlichen Zielwert ist einfach durchführbar. Eine IE/kg Körpergewicht erhöht den Quickwert um 0,5 bis 1%. Thrombozytenkonzentrate werden entsprechend dem Verlust ersetzt. Die Gabe von humanem Fibrinogen orientiert sich an dem gemessenen Fibrinogenspiegel im Plasma. Als Erstdosis können 1 - 2 g verabreicht werden. Nach erneuter Fibrinogenbestimmung kann bei Bedarf die Gabe wiederholt werden.

Ebenso dient Fresh-frozen-plasma zur Substitutionstherapie. Im FFP sind die Faktoren II, V, VII, IX, X und XI enthalten. Insbesondere bei ausgedehnten Blutungen werden FFPs im Verhältnis 1 : 1 oder 1 : 2 zu Erythrozytenkonzentraten transfundiert. Einer Dilution der plasmatischen Bestandteile des Gerinnungssystems wird dadurch entgegen gewirkt. Als Faustregel zur Dosierung gilt, dass die Gabe von einem ml FFP/kg Körpergewicht die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren um ca. 1% anhebt. Der Applikationszeitpunkt von FFP wird kontrovers diskutiert. Einige Veröffentlichungen favorisieren eine möglichst frühzeitige FFP-Gabe, ggf. bereits vor dem Bekanntsein der aktuellen Gerinnungswerte (10). Mit der frühzeitigen Applikation soll der Gerinnungsstörung entgegen gewirkt werden und eine Verzögerung der neurologisch-neurochirurgischen Diagnostik und der Therapie vermieden werden. Die Zeitspanne nach Aufnahme eines Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma bis zum Vorliegen der gerinnungsdiagnostischen Befunde unter Einbeziehung von DIG-Scores sollte möglichst kurz gehalten werden, um frühzeitig mit einer FFP-Gabe beginnen zu können (10). Ebenfalls gibt es Untersuchungen, die keinen positiven Effekt einer FFP-Gabe zeigen konnten (46). Eine abschließende Therapieempfehlung sowie kontrollierte klinische Untersuchungen liegen zur Zeit nicht vor (45).

### Stadienadaptiertes Vorgehen

Therapieart und Applikationszeitpunkt der gerinnungswirksamen Präparate orientieren sich am aktuellen Krankheitsstadium, d.h., dass eine stadienabhängige Therapie stattfinden soll (Tab. 6) (37). Im Anfangsstadium, d.h. solange sich das Geschehen auf die Aktivierung der intravasalen Gerinnung beschränkt, erfolgt die Therapie mit Heparin (low-dose). Bei Patienten mit einem SHT führt die massive Freisetzung von TF mit unmittelbarem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren dazu, dass das Stadium 1 klinisch nicht erfasst wird. Im Stadium 2 wird AT-III in einer Dosierung appliziert, die Aktivitäten von 80 - 100% gewährleistet, ggf. wird zusätzlich Fresh-frozen-plasma verabreicht. Im Stadium 3 mit einer Hyperfibrinolyse wird zusätzlich Aprotinin, alternativ Tranexamsäure gegeben. Bei Bedarf wird Fibrinogen bis auf 1,5 - 2,0g/l substituiert. Im Stadium 4 der klinisch manifesten Verbrauchskoagulopathie sind grundsätzlich Antithrombin III, prokoagulatorische Faktoren und Thrombozyten indiziert.

### Orale Antikoagulationstherapie bei Schädel-Hirn-Trauma

Ein Sonderfall liegt bei Patienten vor, die bereits eine orale Therapie mit Antikoagulanzen vom Kumarintyp erhalten und nachfolgend ein Schädel-Hirn-Trauma erleiden. Insbesondere bei einem erniedrigten Quickwert kann es bereits durch ein Bagatelltrauma zu



## Fort- und Weiterbildung

**Tabelle 6:** Therapie einer Gerinnungsstörung entsprechend der Stadieneinteilung nach *Popow-Cenic* (modifiziert nach *Popow-Cenic et al*, 1980).

Stadium	Heparin	AT III	Gerinnungsfaktoren	Aprotinin	Thrombozyten
1 Gerinnung ↑	++	-	-	-	-
2 Gerinnung ↑ Verbrauch ↑	(+)	+	(+)	-	-
3 Gerinnung ↓ Verbrauch ↑ Fibrinolyse	-	+	(+)	++	(+)
4 Verbrauchs- koagulopathie	-	++	+	(+)	+

**Legende:** Bei Patienten mit einem SHT führt die massive Freisetzung des TF zu einem unmittelbaren Verbrauch der Gerinnungsfaktoren, sodass das Stadium 1 der Gerinnungsstörung klinisch nicht erfasst wird.

intrakraniellen Blutungen kommen. Der Einsatz von PPSB, kombiniert mit der Gabe von Vitamin K (10 mg i.v.), ist Therapie der Wahl einer intrakraniellen Blutung bei bestehender Kuumarinterapie. Die Gabe von PPSB normalisiert die Plasmaspiegel der Vitamin-K-abhängig synthetisierten Gerinnungsfaktoren, während die Vitamin-K-Gabe die noch bestehende Wirkung der oralen Antikoagulanzen kompensiert (47). Eine zusätzliche AT-III-Gabe ist bei normalem AT-III-Plasmaspiegel nicht notwendig.

### Zukünftige Therapieansätze

Neuere Therapieansätze wie die Applikation von spezifischen Inhibitoren der Gerinnungskaskade, z.B. des Tissue-Factor-Pathway-Inhibitors (TFPI) oder des Einsatzes von antikoagulatorisch wirksamen Nematodenprotein (NAPc2), befinden sich zurzeit im experimentellen Stadium, dessen Ergebnisse abzuwarten sind und daher aktuell nicht beurteilt werden können. Auch die therapeutische Wertigkeit der frühzeitigen Gabe von Protein C bei Gerinnungsstörungen im Stadium 1 nach einem SHT ist nicht abschließend geklärt (45, 48, 49).

### Diskussion

Eine Verletzung des Hirngewebes im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumes setzt Gewebethromboplastin frei und führt zu einer Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade. Die überschießende Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin führt zur Ausbildung von Fibrinthromben in der Mikrozirkulation mit konsekutivem Multiorganversagen. Generell gilt, dass eine Korrelation zwischen der Schwere des SHT und dem Ausmaß der Gerinnungsstörung existiert. Patienten mit SHT und niedriger GCS entwickeln mit bis zu 100% eine DIG. Das Auftreten einer DIG bedingt wie-

derum sekundäre Hirnläsionen mit einer nachfolgenden Prognoseverschlechterung. Die Vergleichbarkeit der vorliegenden klinischen Studien gestaltet sich aus mehreren Gründen schwierig. Zum einen existiert keine einheitliche Definition für eine DIG, zum anderen spielen extrazerebrale Begleitverletzungen beim Zustandekommen einer DIG eine entscheidende Rolle.

In der Therapie einer DIG beim Patienten mit SHT gibt es einen kausalen und einen supportiven Ansatz. Ziel der kausalen Therapie ist es, durch eine Versorgung des SHT die Ursache der systemischen Gerinnungsaktivierung zu beseitigen. Im Idealfall wird mit der supportiven Therapie eine Unterbrechung der Gerinnungsaktivierung, eine Unterbrechung der Mikrothrombenbildung und eine Korrektur der aufgetretenen Verbrauchsreaktion erreicht. In diesen zum Teil gegenläufigen Therapiezielen spiegelt sich die Grundproblematik der supportiven DIG-Therapie wider. So kann einerseits die Gabe eines Antikoagulans zur Unterbrechung der Gerinnungsaktivierung und zur Unterbrechung von thrombotischen Prozessen sinnvoll sein, während andererseits die Gabe eines Antikoagulans eine bestehende Blutung weiter verstärken kann und daher nicht sinnvoll wäre.

Eine weitere Problematik in der Therapie der DIG besteht darin, dass es nur wenige kontrollierte Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit eines bestimmten therapeutischen Vorgehens gibt. Die Seltenheit der Erkrankung macht in der Regel ein multizentrisches Studiendesign erforderlich. Kontrollierte Studien zur Therapie einer DIG bei SHT liegen nicht vor. In den 80er Jahren gab es an der University of Texas, Houston, Pläne für eine große Studie zur AT-III-Therapie bei Patienten mit SHT (38). Wegen Bedenken gegen den Einsatz von humanen Faktorenkonzentraten auf Grund der aufkommenden HIV-Problematik wurde diese Studie niemals durchgeführt, obwohl eine ausreichende Anzahl an Patienten in diesem Traumacenter generell zur Verfügung steht. Auch

hinsichtlich des Einsatzes von FFPs existieren keine randomisierten Studien, die den Einsatz von FFPs kontrolliert in diesem Zusammenhang untersucht haben. Es ist jedoch anzunehmen, dass durch den ausgewogenen Anteil an Inhibitoren und prokoagulatorisch wirkenden Gerinnungsfaktoren FFP ein Therapeutikum darstellt, das aktivierte Gerinnungsfaktoren neutralisieren und gleichzeitig einen eventuell vorhandenen Mangel an Gerinnungsfaktoren ausgleichen kann. Aufgrund der nicht ausreichenden objektivierbaren Datenlage beruht die Empfehlung zur FFP-Substitution zurzeit alleine auf klinischen Erfahrungen.

Aufgabe weiterführender Forschungsvorhaben sollte sein, diejenigen Patientengruppen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risikoprofil für eine Gerinnungsstörung nach einem Schädel-Hirn-Trauma aufweisen, um diese frühzeitig einer Therapie zuführen zu können. Multizentrische Untersuchungen zu diesem Thema sind daher dringend erforderlich.

## Schlussfolgerung

Für die Behandlung des SHT gelten die genannten Empfehlungen. Trotz einer Vielzahl von Studienergebnissen existieren derzeit keine Empfehlungen im Sinne einer "Level-1-Evidence-based-Medicine" zur Therapie der Gerinnungsstörungen beim SHT.

## Literatur

1. *Sollmann WP*. Craniocerebral trauma. Diagnosis, surgical and conservative therapy. *Unfallchirurg* 1997; 100(11):895-907
2. *McKeating EG, Andrews PJ, Tocher JJ, Menon DK*. The intensive care of severe head injury: a survey of non-neurosurgical centres in the United Kingdom. *Br J Neurosurg* 1998; 12(1):7-14
3. *Benzer HG, Blümel G, Brenner H, Piza F*. Über Blutgerinnungsstörungen nach Hirnverletzungen und Hirnoperationen. *Wien Klin Wschr* 1963; 75:725-728
4. *Olson JD, Kaufman HH, Moake J, O'Gorman TW, Hoots K, Wagner K, Brown CK, Gildenberg PL*. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries. *Neurosurgery* 1989; 24(6):825-832
5. *Kumura E, Sato M, Fukuda A, Takemoto Y, Tanaka S, Kohama A*. Coagulation disorders following acute head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 85(1-2):23-28
6. *Crone KR, Lee KS, Kelly DL, Jr*. Correlation of admission fibrin degradation products with outcome and respiratory failure in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1987; 21(4):532-536
7. *Pondaag W*. Disseminated intravascular coagulation related to outcome in head injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979; 28(1):98-102
8. *Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, Haar FH, Gildenberg PL*. Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: frequency and prognostic implications. *J Pediatr* 1982; 100(5):687-691
9. *van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML*. Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 1978; 49(3):357-365
10. *May AK, Young JS, Butler K, Bassam D, Brady W*. Coagulopathy in severe closed head injury: is empiric therapy warranted? *Am Surg* 1997; 63(3):233-236
11. *Thees C, Scholz M, Schaller MDC, Gass A, Pavlidis C, Weyland A, Hoefl A*. Relationship between intracranial pressure and critical closing pressure in patients with neurotrauma. *Anesthesiology* 2002; 96(3):595-599
12. *Stein SC, Young GS, Talucci RC, Greenbaum BH, Ross SE*. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy. *Neurosurgery* 1992; 30(2):160-165
13. *Rapaport SI*. The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost* 1991; 66(1):6-15
14. *Bajaj MS, Bajaj SP*. Tissue factor pathway inhibitor: potential therapeutic applications. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):471-477
15. *Astrup T*. Assay and content of tissue thromboplastin in different organs. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 14(3-4):401-416
16. *Bjorklid E, Storm-Mathisen J, Storm E, Prydz H*. Localization of tissue thromboplastin in the human brain. *Thromb Haemost* 1977; 37(1):91-97
17. *van der Sande JJ, Emeis JJ, Lindeman J*. Intravascular coagulation: a common phenomenon in minor experimental head injury. *J Neurosurg* 1981; 54(1):21-25
18. *Cooper HA, Bowie EJ, Owen CA, Jr*. Chronic induced intravascular coagulation in dogs. *Am J Physiol* 1973; 225(6):1355-1358
19. *Becker S, Schneider W, Kreuz W, Jacobi G, Scharer I, Nowak-Gottl U*. Post-trauma coagulation and fibrinolysis in children suffering from severe cerebro-cranial trauma. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 3:S197-S202
20. *Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T*. Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 1974; 290(19):1043-1047
21. *Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, Sekino T, Kuwabara T*. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(1):58-60
22. *Kearney TJ, Benitt L, Grode M, Lee S, Hiatt JR, Shabot MM*. Coagulopathy and catecholamines in severe head injury. *J Trauma* 1992; 32(5):608-611
23. *Levi M, ten Cate H, Bauer KA, van der PT, Edgington TS, Buller HR, van Deventer SJ, Hack CE, ten Cate JW, Rosenberg RD*. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest* 1994; 93(1):114-120
24. *van der Poll PT, Buller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJ, Hack CE, Sauerwein HP, Rosenberg RD, ten Cate JW*. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* 1990; 322(23):1622-1627
25. *Ong L, Selladurai BM, Dhillon MK, Atan M, Lye MS*. The prognostic value of the Glasgow Coma Scale, hypoxia and computerised tomography in outcome prediction of pediatric head injury. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24(6):285-291
26. *Clark JA, Finelli RE, Netsky MG*. Disseminated intravascular coagulation following cranial trauma. Case report. *J Neurosurg* 1980; 52(2):266-269
27. *Drayer BP, Poser CM*. Disseminated intravascular coagulation and head trauma. Two case studies. *JAMA* 1975; 231(2):174-175
28. *Druskin MS, Drijansky R*. Afibrinogenemia with severe head trauma. *JAMA* 1972; 219(6):755-756
29. *Keimowitz RM, Annis BL*. Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg* 1973; 39(2):178-180

## Fort- und Weiterbildung

30. *Tinnemans JG, Gerritsen SM.* Afibrinogenemia and blunt head injury. *Intensive Care Med* 1980; 6(4):211-213
31. *Matjasko MJ, Ducker TB.* Disseminated intravascular coagulation associated with removal of a primary brain tumor. Case report. *J Neurosurg* 1977; 47(3):476-480
32. *Hulka F, Mullins RJ, Frank EH.* Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg* 1996; 131(9):923-927
33. *Schulte am Esch J, Pfeifer G, Etzel F.* Gerinnungsstörungen nach schweren Schädel-Hirn-Verletzungen. *Prakt Anaesth* 1977; 12:471-477
34. *Lampl L, Helm M, Specht A, Bock KH, Hartel W, Seifried E.* Blood coagulation parameters as prognostic factors in multiple trauma: can clinical values be an early diagnostic aid? *Zentralbl Chir* 1994; 119(10):683-689
35. *van der Sande JJ, Veltkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Vielvoye GJ.* Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 1981; 55(5):718-724
36. *Vallet B.* Microthrombosis in sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67(4):298-301
37. *Popow-Cenic S, Etzel F, Egli H.* Die Behandlung der thrombo-hämorrhagischen Diathesen aus der Sicht der Gerinnungsphysiologie und der Intensivmedizin. In: *Vinazzar H.* (Ed.): *Transcation of the first Danube Symposium on Thrombosis and Haemostasis.* S. 272-287, Medicus Verlag, Berlin 1980
38. *Hoots WK.* Experience with antithrombin concentrates in neurotrauma patients. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23 Suppl 1:3-16
39. *Takahashi H, Urano T, Takada Y, Nagai N, Takada A.* Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J Neurosurg* 1997; 86(5):768-772
40. *Auer LM, Ott E.* Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma II. Platelet function. *Acta Neurochir (Wien)* 1979; 49(3-4):219-226
41. *Kaufman HH, Hui KS, Mattson JC, Borit A, Childs TL, Hoots WK, Bernstein DP, Makela ME, Wagner KA, Kahan BD.* Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurgery* 1984; 15(1):34-42
42. *Bredbacka S, Edner G.* Soluble fibrin and D-dimer as detectors of hypercoagulability in patients with isolated brain trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1994; 6(2):75-82
43. *Scherer RU, Spangenberg P.* Procoagulant activity in patients with isolated severe head trauma. *Crit Care Med* 1998; 26(1):149-156
44. *Selladurai BM, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M.* Coagulopathy in acute head injury--a study of its role as a prognostic indicator. *Br J Neurosurg* 1997; 11(5):398-404
45. *Levi M, de Jonge E, van der PT, ten Cate H.* Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000; 28(9 Suppl):S20-S24
46. *Winter JP, Plummer D, Bottini A, Rockswold GR, Ray D.* Early fresh frozen plasma prophylaxis of abnormal coagulation parameters in the severely head-injured patient is not effective. *Ann Emerg Med* 1989; 18(5):553-555
47. *Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO.* Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000; 14(5):458-461
48. *Yamamuro M, Wada H, Kumeda K, Inoue A, Tsuji I, Nakasaki T, Shimura M, Hiyoyama K, Gabazza EC, Nishikawa M, Deguchi K, Shiku H, Kato H.* Changes in plasma tissue factor pathway inhibitor levels during the clinical course of disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(6):491-497
49. *Grenander A, Bredbacka S, Rydvall A, Aroch R, Edner G, Koskinen LO, Olivecrona M.* Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13(1):49-56
50. *Esmon CT.* Inflammation and thrombosis. Mutual regulation by protein C. *Immunologist* 1998; 6:84-89
51. *Wahl F, Grosjean-Piot O, Bareyre F, Uzan A, Stutzmann JM.* Enoxaparin reduces brain edema, cerebral lesions, and improves motor and cognitive impairments induced by a traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2000; 17:1055-1065.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. *Joachim Nadstawek*  
 Klinik für Anästhesiologie und Spezielle  
 Intensivmedizin  
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
 Sigmund-Freud-Straße 25  
 D-53105 Bonn.

**Antworten CME 2/03** (Heft 2/2003)

Frage 1 : e	Frage 3 : e	Frage 5 : a	Frage 7 : e
Frage 2 : d	Frage 4 : e	Frage 6 : e	Frage 8 : b

## Multiple-Choice-Fragen (CME 6/03)

1. **Die häufigste Todesursache junger Erwachsener ist/sind**
  - a) das Schädel-Hirn-Trauma
  - b) Infektionserkrankungen
  - c) Suizide
  - d) kardiovaskuläre Erkrankungen
  - e) Drogen- und Alkoholabusus
2. **Welche Aussagen zur Gerinnungsaktivierung im Rahmen eines Schädel-Hirn-Traumas treffen zu?**
  1. Eine Schädigung des Hirngewebes mit Freisetzung und Einschwemmung von zerebralem Gewebethromboplastin (tissue factor) aktiviert das extrinsische Gerinnungssystem
  2. Bei einem erniedrigten Wert auf der Glasgow-Coma-Scale findet sich keine erhöhte Inzidenz von pathologisch veränderten Gerinnungsparametern
  3. Ein Überschuss an löslichen Fibrinmonomeren ist für die Ausbildung einer disseminierten Mikrothrombosierung in der peripheren Endstrombahn verantwortlich
  4. Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-1 beta werden durch ein Trauma aktiviert und führen zu einer vermehrten Expression von Thromboplastin
  5. Die Stagnation des zerebralen Blutflusses und eine zerebrale Hypoxie wirken der Gerinnungsaktivierung entgegen
  - a) 1, 2, 3, und 5 treffen zu
  - b) 1, 3 und 4 treffen zu
  - c) 3 und 4 treffen nicht zu
  - d) Alle Antworten treffen zu
  - e) Alle Antworten treffen nicht zu
3. **In der Phase der Hyperkoagulabilität führt eine disseminierte Mikrothrombosierung der peripheren Strombahn zu einer Störung der Mikrozirkulation mit Geweischämie (Aussage 1). Dies führt zu einem Überschuss an Inhibitoren, so dass das Gerinnungspotential fast vollständig aufgebraucht wird und bereits initial eine irreversible Hypokoagulation entsteht (Aussage 2).**
  - a) Aussage 1 und 2 sind richtig, die Verknüpfung ist richtig
  - b) Aussage 1 und 2 sind richtig, die Verknüpfung ist falsch
  - c) Aussage 1 und 2 sind falsch
  - d) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
  - e) Aussage 2 ist richtig, Aussage 1 ist falsch
4. **Welche Aussage ist falsch?**
  - a) Eine DIG beobachtet man häufiger bei Patienten mit intrazerebralen als mit extrazerebralen Verletzungen
  - b) Bei einem offenen Schädel-Hirn-Trauma ist eine Koagulopathie häufiger als bei einem geschlossenen SHT
  - c) Bei geschlossenem SHT tritt keine Gerinnungsstörung auf
  - d) Bei Schussverletzungen kommt es entlang des Schusskanals durch Eröffnung multipler Gefäße zur Störung der Blut-Hirn-Schranke, zur Einschwemmung thromboplastischen Materials und dadurch besonders häufig zu Gerinnungsstörungen
5. **Therapeutische Grundprinzipien bei der Behandlung von Gerinnungsstörungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma umfassen**
  - a) die Gabe von Gerinnungsinhibitoren bzw. Antifibrinolytika, die Applikation von niedrig dosiertem Heparin und die Substitution von Faktorenkonzentraten und Thrombozyten
  - b) die Gabe von Gerinnungsinhibitoren bzw. Antifibrinolytika, die Applikation von hoch dosiertem Heparin und die Substitution von Faktorenkonzentraten
  - c) ausschließlich die Gabe von Gerinnungsinhibitoren bzw. Antifibrinolytika und die Substitution von Faktorenkonzentraten
  - d) ausschließlich die Applikation von Heparin und die Substitution von Faktorenkonzentraten
6. **Bei einem Schädel-Hirn-Trauma erfolgt die intravenöse Low-Dose-Heparinisierung üblicherweise mit einer Dosierungen von**
  - a) 10 – 25 I.E./kg Körpergewicht/24 Stunden
  - b) 25 – 50 I.E./kg Körpergewicht/24 Stunden
  - c) 50 – 100 I.E./kg Körpergewicht/24 Stunden
  - d) 100 – 200 I.E./kg Körpergewicht/24 Stunden
  - e) 200 – 400 I.E./kg Körpergewicht/24 Stunden
7. **Welche Aussagen zum Antithrombin III (AT III) treffen zu?**
  1. Antithrombin III hemmt neben anderen Gerinnungsfaktoren vor allem Thrombin und Faktor X<sub>a</sub>
  2. Zur Unterbrechung einer aktivierten Gerinnung ist AT III kontraindiziert
  3. Zielwert ist eine Aktivität des Antithrombins von mindestens 80%
  4. Zielwert ist eine Aktivität des Antithrombins von mindestens 40%
  5. Eine IE AT III/kg Körpergewicht erhöht die plasmatische Aktivität um ca. 3,0%
  6. Eine IE AT III/kg Körpergewicht erhöht die plasmatische Aktivität um ca. 1 - 1,5%
  - a) Aussage 1, 4 und 6 trifft zu
  - b) Aussage 1, 3 und 5 trifft zu
  - c) Aussage 2, 4 und 6 trifft zu
  - d) Aussage 2 und 6 trifft zu
  - e) Aussage 1, 3 und 6 trifft zu
8. **Welche Aussage(n) ist/sind falsch?**
  1. Die Gabe von PPSB-Konzentrat stellt eine schnelle und effektive Substitutionsmöglichkeit dar
  2. Eine IE PPSB-Konzentrat/kg Körpergewicht erhöht die aPTT um 0,5 bis 1%
  3. Bei ausgedehnten Blutungen werden Erythrozytenkonzentrate und FFP im Verhältnis 1 : 1 transfundiert
  4. Die Gabe von einem ml FFP pro kg Körpergewicht hebt die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren um ca. 1% an
  5. Die Gabe von einem ml FFP pro kg Körpergewicht hebt die Aktivität der einzelnen Gerinnungsfaktoren um ca. 10% an
  - a) Aussagen 1, 2 und 4 sind falsch
  - b) Aussagen 2 und 4 sind falsch
  - c) Aussagen 2 und 5 sind falsch
  - d) Aussagen 1, 2, 3 und 4 sind falsch
  - e) Nur Aussage 5 ist falsch
9. **Welche Aussagen zu Patienten mit oraler Antikoagulantentherapie und SHT sind richtig?**
  1. Bei einem akzidentiell erniedrigten Quick-Wert unter einer Therapie mit Antikoagulanzen vom Kumarintyp kann es bereits durch ein Bagateltrauma zu intrakraniellen Blutungen kommen
  2. Der Einsatz von PPSB und Vitamin K sind therapeutische Optionen bei der gestörten Gerinnungsfunktion unter Kumarin
  3. Die Gabe von PPSB ist der von Vitamin K in Bezug auf Schnelligkeit und Effektivität überlegen
  4. Die Vitamin-K-Gabe soll die noch bestehende Wirkung der oralen Antikoagulanzen kompensieren
  5. Die Gabe von FFP ist bei Patienten mit einer eingeschränkten kardiovaskulären Leistungsfähigkeit eine Alternative zu PPSB und Vitamin K
  - a) Aussage 1, 2 und 3 trifft zu
  - b) Aussage 1, 2, 3 und 4 trifft zu
  - c) Aussage 1, 2 und 4 trifft zu
  - d) Aussage 2, 3 und 5 trifft zu
  - e) Aussage 2 und 3 trifft zu
10. **Welche Aussage ist falsch?**
  - a) Eine Gerinnungsstörung als Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas kann unbehandelt zu einem vermehrten Blutverlust führen
  - b) Eine Gerinnungsstörung als Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas kann den Beginn der operativen Therapie verzögern
  - c) Eine Gerinnungsstörung als Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas kann sekundäre Hirnläsionen und damit eine erhöhte Mortalität bedingen
  - d) Eine Gerinnungsstörung als Komplikation eines Schädel-Hirn-Traumas trifft häufig bei einem initial hohen Wert der Glasgow-Coma-Scale (GCS 12 - 15) auf
  - e) Zur labordiagnostischen Erfassung einer Gerinnungsstörung beim Schädel-Hirn-Trauma eignet sich der DIG-Score nach Kearney.

**Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 06/03)**  
(aus Heft 06/2003)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

PLZ, Ort

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

**Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:**

**<http://cme.anaesthesisten.de>**

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **31.08.2003**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 3 93 81 95)** zurück.

**Antwortfeld**

**Fragen**

	a	b	c	d	e
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

**MUSTER**

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	<b>012345</b>	000

**Mitgliedsnummer**

