

Diplomarbeit

**Inzidenz der Hyperkaliämie und Assoziation mit der Mortalität bei Patient\*innen mit traumatischer Hämorrhagie bei Ankunft ins Krankenhaus**

eingereicht von  
**Löschnig Anna**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

**Klinische Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 1**

unter der Anleitung von Betreuer

Priv.-Doz. DDr. Paul Zajic, DESA EDIC

Dr. med. univ. Michael Eichinger MSc

Graz, am 08.01.2024

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.01.2024

Anna Löschnig eh.

## Danksagung

Vorweg möchte ich mich recht herzlich bei meinen beiden Diplomarbeitbetreuern, Herrn Dr. med. univ. Michael Eichinger MSc und Herrn Priv.-Doz. DDr. Paul Zajic, DESA EDIC für deren tatkräftige und stetige Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Insbesondere Herrn Dr. Eichinger möchte ich hiermit meine ausdrückliche Dankbarkeit für seine einmalige und außergewöhnlich ambitionierte Unterstützung ausdrücken. Mit seinem immensen Wissen und Engagement hat er mir das wissenschaftliche Arbeiten und Denken sowie die Skills der Datenerhebung nähergebracht und es geschafft meine Begeisterung dafür zu wecken. Nicht nur seine unbestreitbaren, vielschichtigen fachlichen, sondern vor allem seine menschlichen Kompetenzen sind mir ein Vorbild, welche ich mir für mein zukünftiges Berufsleben zum Ziel nehmen möchte. Durch seine konstruktiven Hilfestellungen hat er mir die Möglichkeit gegeben meinen eigenen Weg zu finden, meine Stärken zu fördern und meine Schwächen zu erkennen und daran zu arbeiten. Er ist mir ein außerordentlich guter Lehrer gewesen, den ich menschlich sehr schätze.

Einen besonderen Dank möchte ich auch meiner ganzen Familie aussprechen. Ganz besonders meinem Verlobten Klaus, welcher während meines Studiums immer ein offenes Ohr für mich hatte, mich nie im Regen stehen gelassen hat und mit mir durch Dick und Dünn gegangen ist, will ich unendlich danken. Du warst und bist in diesem Studium und vielen anderen Lebenslagen meine wichtigste Konstante und Stütze.

Auch meine Mama Ulrike möchte ich mit einem besonderen Dankeschön hervorheben. Sie hat mir bei allen Höhen und Tiefen beigestanden und mich immer unterstützt. Ohne den Rückhalt von euch allen wäre ich nicht, wo und vor allem wer ich heute bin.

Auch all meinen Freund\*innen möchte ich danke sagen. Danke für alle die großartigen und einzigartigen Erinnerungen an diese schöne Zeit und auch für eure Unterstützung in unterschiedlichster Form. Ihr habt meine Studienzeit unvergesslich und zu etwas ganz Besonderem gemacht.

## Zusammenfassung

**Fragestellung:** Hyperkaliämie ist ein Marker für den Schweregrad eines akuten ischämischen Geschehens und könnte daher auch für den Herzkreislauf-Stillstand, ausgelöst durch den hämorrhagischen Schock, mitverantwortlich sein (1). Es ist unklar, ob das hämodynamische Gleichgewicht hämorrhagisch verletzter Patient\*innen die Serum-K<sup>+</sup>-Konzentration beeinflusst. Ziel der Arbeit ist es, die Inzidenz der Hyperkaliämie und deren Assoziation mit der Mortalität bei Patient\*innen mit traumatischer Hämorrhagie bei Hospitalisierung zu untersuchen.

**Methodik:** Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, welche sich mit Traumapatient\*innen auseinandersetzt, die in den Schockraum des Universitätsklinikum Graz eingeliefert wurden.

Für die Datenerhebung wurden Personen und deren Daten aus dem Zeitraum von 01.01.2016 bis 31.12.2021 retrospektiv analysiert. Die für die Studie relevanten Daten wurden aus openMEDOCS<sup>1</sup> ausgelesen und pseudonymisiert verarbeitet. Dieses Datenmaterial wurde in weiterer Folge deskriptiven und grafischen Analysen unterzogen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurde 83 Personen eingeschlossen und in die deskriptive Datenauswertung miteinbezogen. Zur Evaluierung der Inzidenz von Hyperkaliämie bei hämorrhagisch verletzten Personen mit Transfusionsbedarf konnte festgestellt werden, dass 72 dieser Personen (86,74%) normo- bzw. hypokaliäm ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$ ) und 11 Personen (13,25%) hyperkaliäm ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$ ) waren. Diese Patient\*innen wiesen auch eine nicht statistisch signifikant höhere Mortalität innerhalb von 24h – 6,9% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) vs. 9,1% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) – und 30d – 22,2% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) vs. 27,2% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) – auf. Bei den Verletzungsmustern der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte konnte signifikant festgestellt werden, dass Verletzte mit diesem Merkmal deutlich häufiger jüngere Personen ( $40 \pm 18$ ) mit penetrierenden Verletzungen (36,3%) waren. Bezogen auf die biologischen Charakteristika wurde deutlich, dass die Laktat-Konzentration signifikant mit der K<sup>+</sup>-Konzentration in Zusammenhang steht, was mittels einer Rang-Korrelationsschätzung von 0,340 ( $p < 0,001$ ) und einem linearen

---

<sup>1</sup> Steirisches medizinische Dokumentations- und Kommunikationsprogramm

Regressionsmodell dargestellt werden konnte. Auch der signifikante, indirekte Zusammenhang des pH-Werts mit der Serum-K<sup>+</sup>-Konzentration konnte mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von -0,215 ( $p < 0,026$ ) dargestellt werden.

**Interpretation:** Hyperkaliämie bei Traumpatient\*innen mit Hämorrhagie ist durchschnittlich bei jedem zehnten Verletzten, besonders im Rahmen penetrierender Verletzungsmuster, vorhanden und kann durch pH-Wert Abschätzungen nicht zuverlässig detektiert werden. Damit kombiniert war eine deutliche, prozentuelle Steigerung des Versterbens bei hyperkaliämien Patient\*innen zu verzeichnen. Weitere Studien sind notwendig um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen.

## Abstract

**Aim:** Hyperkalemia is a marker for the severity of an acute ischemic event and could therefore also be partly responsible for cardiovascular arrest triggered by hemorrhagic shock (1). It is unclear whether the hemodynamic balance of hemorrhagically injured patients influences the serum  $K^+$  concentration. The aim of this study was to investigate the incidence of hyperkalemia and its association with mortality in patients with traumatic hemorrhage upon hospitalization.

**Material and Methods:** A retrospective cohort study was conducted, which deals with trauma patients who were admitted to the trauma room at Graz University Hospital.

For the data collection, individuals and their data from the period 01.01.2016 to 31.12.2021 were retrospectively analyzed. The data relevant to the study was extracted from openMEDOCS and processed pseudonymously. This data material was subsequently subjected to descriptive and graphical analyses.

**Results:** In total, 83 individuals were included and involved in the descriptive data evaluation. To evaluate the incidence of hyperkalemia in hemorrhagically injured individuals requiring transfusion, it was found that 72 of these individuals (86,74%) were normo- or hypokalemic ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$ ) and 11 individuals (13,25%) were hyperkalemic ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$ ). These patients also showed a non-statistically significant higher mortality within 24h – 6,9% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  group) vs. 9,1% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  group) - and 30d – 22,2% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  group) vs. 27,2% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  group). Among the injury patterns of the  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  cohort, it could be significantly determined that injured patients with this characteristic were more often younger individuals ( $40 \pm 18$ ) with penetrating injuries (36,3%). Regarding biological characteristics, it became clear that the lactate concentration is significantly related to the  $K^+$  concentration, which could be demonstrated using a rank correlation estimate of 0,340 ( $p < 0,001$ ) and a linear regression model. Also, the significant indirect influence of the pH on the serum  $K^+$  concentration could be demonstrated with a rank correlation coefficient of -0,215 ( $p < 0,026$ ).

**Interpretation:** Hyperkalaemia in trauma patients is present on average in every tenth injured person suffering from significant haemorrhage, especially in the con-

text of penetrating injury patterns, and cannot be reliably detected by pH value estimation. Combined with this, there was a significant percentage increase in death in hyperkalaemic patients. Further studies are needed to investigate this connection in more detail.

# Inhaltsverzeichnis

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG.....	I
DANKSAGUNG .....	II
ZUSAMMENFASSUNG .....	III
ABSTRACT .....	V
INHALTSVERZEICHNIS .....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	XI
TABELLENVERZEICHNIS .....	XII
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 HÄMORRHAGISCHER SCHOCK .....	1
1.1.1 <i>Epidemiologie und Ätiologie</i> .....	1
1.1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.1.2 Ätiologie.....	2
1.1.2 <i>Pathophysiologie</i> .....	3
1.1.2.1 Makrozirkulation.....	3
1.1.2.2 Mikrozirkulation.....	6
1.1.2.3 Metabolische Konsequenzen .....	12
1.1.3 <i>Überblick der Therapie</i> .....	14
1.2 <b>PHYSIOLOGIE DES KALIUMS</b> .....	20
1.2.1 <i>Kaliumhaushalt</i> .....	20
1.2.1.1 Raumverteilung.....	20
1.2.1.2 Aufnahme.....	21
1.2.1.3 Ausscheidung .....	21
1.2.2 <i>Störung des Kaliumhaushalts</i> .....	22
1.2.2.1 Azidose .....	22
1.2.2.2 Alkalose .....	22
1.2.3 <i>Konsequenzen des gestörten Kaliumhaushalts</i> .....	22
1.2.3.1 Kalium und das kardiovaskuläre System .....	23
1.2.3.2 Kalium und Katecholamine .....	25
1.2.4 <i>Therapie der Kaliumstörungen</i> .....	26
1.2.4.1 Hyperkaliämie .....	26
1.2.4.2 Hypokaliämie.....	29
1.3 <b>HYPERKALIÄMIE BEI HÄMORRHAGIE – AKTUELLER WISSENSSTAND</b> .....	31
<b>2 MATERIAL UND METHODIK .....</b>	<b>33</b>

2.1	STUDIENDESIGN .....	33
2.1.1	<i>Ethik</i> .....	33
2.1.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	33
2.2	DATENERHEBUNG.....	33
2.2.1	<i>Rohdatensatz</i> .....	34
2.2.1.1	Ausschlusskriterien .....	34
2.2.1.2	Einschlusskriterien .....	34
2.2.1	<i>Hypothesen</i> .....	35
2.3	DATENAUSWERTUNG .....	36
2.3.1	<i>Statistik</i> .....	36
2.3.1.1	Nullhypothese .....	36
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>40</b>
3.1	PRIMÄRES ZIEL.....	40
3.2	SEKUNDÄRES ZIEL.....	46
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>47</b>
4.1	PRIMÄRES ZIEL.....	47
4.2	SEKUNDÄRES ZIEL.....	51
4.3	LIMITATIONEN .....	52
4.4	ZUSAMMENFASSUNG .....	53
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

O <sub>2</sub> /pO <sub>2</sub>	Sauerstoff/ Sauerstoff-Partialdruck
bzw.	beziehungsweise
v.a.	vor allem
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
HZV	Herzzeitvolumen
MAP	mittlere arterielle Druck
TPR	(totaler) peripherer Gefäßwiderstand
CO <sub>2</sub> /pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid/ Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
H <sup>+</sup>	Wasserstoff-Ion
p <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
IL-1	Interleukin-1
NO	Stickstoffmonoxid
Hb	Hämoglobin
ATP	Adenosintriphosphat
DAMPs	Damage-Associated Moleculare Patterns
HMGB-1	High-Mobility-Group Protein B-1
TNF- $\alpha$	Tumornekrose-Faktor- $\alpha$
BE	Base Excess
TIC	Trauma-induzierte Koagulopathie
ACT	akute traumatische Koagulopathie
tPA	tissue-Plasminogen Aktivator
Ca <sup>2+</sup>	Calcium-Ion
mmol/L	Millimol pro Liter
K <sup>+</sup>	Kalium-Ion
Na <sup>+</sup>	Natrium-Ionen
ADH	antidiuretischen Hormons
DCR	Damage Control Resuscitation
REBOA	Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta
DCS	Damage Control Surgery
FFP	gefrorenes Frischplasma; Fresh Frozen Plasma
TK	Thrombozyten-Konzentrat
EK	Erythrozyten-Konzentrat; Packed Red Blood Cells

g/dl	Gramm pro Deziliter
Hkt	Hämatokrit
LTOWB	Low Titer Group 0 Whole Blood
TXS	Tranexamsäure
mmol/kg	Millimol pro Kilogramm Körpergewicht
mmol/d	Millimol pro Tag
ERC	European Resuscitation Council
GLUT4	Glukosetransporter Typ 4
IE	internationale Einheiten
i.v.	intravenös
IE/kg	Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht
ROSC	Return of spontaneous Circulation
CPR	Cardio-Pulmonary Resuscitation
mmol/h	Millimol pro Stunde
24h	24 Stunden
30d	30 Tage
BGA	Blutgasanalyse
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bikarbonat
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
openMEDOCS	Steirisches medizinische Dokumentations- und Kommunikationsprogramm
ISS	Injury Severity Score
$\chi^2$	Chi-Quadrat
SI	Shock Index
GCS	Glasgow-Coma-Scale
IQA	Interquartilsabstand
RTC	Verkehrsverletzungen; Road Traffic Collisions
SD	Standardabweichung
IQA	Interquartilsabstand
CI	Konfidenzintervall
INR	International Normalized Ratio
SR	Schockraum
ICU	Intensive Care Unit; Intensivstation

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Historische Veränderung von trimodaler zu bimodaler Mortalität (7) .	2
Abbildung 2: K <sup>+</sup> -Shifts: li.: extrazellulärer Shift bei Azidose; re.: intrazellulärer Shift bei Alkalose, Insulin oder $\beta_2$ -Agonisten (31).....	13
Abbildung 3: Skalierung der K <sup>+</sup> -Werte.....	23
Abbildung 4: Therapie der akuten Hyperkaliämie (ERC (European Resuscitation Council) – Guidelines 2021) .....	27
Abbildung 5 Algorithmus zur K <sup>+</sup> -Elimination (51).....	29
Abbildung 6: Flowchart zur Zusammenfassung der Studienzahl.....	35
Abbildung 7: Raincloud-Plot SI in Bezug auf K <sup>+</sup> -Spiegel .....	42
Abbildung 8: Korrelation zwischen K <sup>+</sup> -Konzentration und Laktat-Konzentration ..	45
Abbildung 9: Korrelation zwischen K <sup>+</sup> -Konzentration und pH-Wert .....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristiken 1 .....	41
Tabelle 2: Biologische Charakteristiken .....	44
Tabelle 3: Klinische Charakteristiken 2 .....	46

# 1 Einleitung

## 1.1 Hämorrhagischer Schock

Der hämorrhagische Schock ist eine Unterform des hypovolämischen Schocks und wird durch massiven Blutverlust charakterisiert. Es kommt in erster Linie zur inadäquaten Sauerstoffversorgung (O<sub>2</sub>) des Körpers, wodurch eine Vielzahl an Prozessen aktiviert wird, welche zur Sicherstellung der Perfusion von lebenswichtigen Organen dienen. (2)

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

#### 1.1.1.1 Epidemiologie

Der hämorrhagische Schock hat im schlimmsten Fall den Tod durch Verbluten – der Exsanguination – zur Folge, welcher ein globales Problem darstellt und durch mehr als 60.000 Tode/Jahr in den Vereinigten Staaten von Amerika und durch rund 1,9 Millionen Tode/Jahr weltweit repräsentiert wird. (2)

Nach Angaben des öffentlichen Gesundheitswesens sind Verletzungen jeglicher Art nach wie vor die häufigste Todesursache von Personen unter dem 45 Lebensjahr. Sie machen in dieser Altersgruppe 59% aller Todesfälle aus und verursachen Kosten in Höhe von 406 Milliarden US-Dollar jährlich. (3)

Eine epidemiologische Studie aus dem Jahr 2005 beschreibt, dass 9% der weltweiten Todesfälle und 12% der Krankheitslast auf Verletzungen zurückfällt. International gesehen kommen mehr als 90% dieser Todesfälle in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen vor. Die höchste Trauma-assoziierte Mortalitätsrate gibt es dieser Studie zufolge in weniger wohlhabenden Ländern Osteuropas, die niedrigsten Raten in Nordamerika, Westeuropa, Japan, China und Australien. (4)

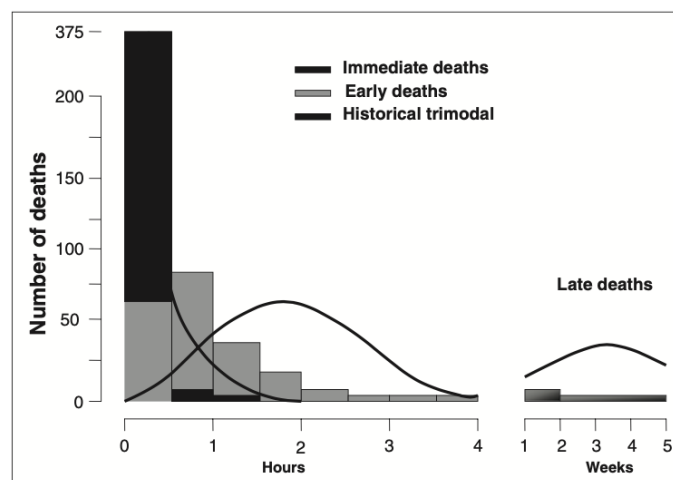
Die häufigsten Todesursachen durch Traumata sind Schädel-Hirnverletzungen (33%) und Hämorrhagien (33%), welche auch zu den Hauptursachen potenziell vermeidbarer Todesfälle zählen (5,6). Rund 91% der Todesfälle von prähospital Verunfallten mit potenziell überlebenschfähigen Verletzungen sind mit einer Hämorrhagie in Verbindung zu bringen (3). Ein Großteil dieser Personen verstirbt dennoch innerhalb der ersten posttraumatischen Stunde (6).

Eine andere Studie bestätigt, dass sich die ehemals trimodale Verteilung der Trauma-Mortalität zu einer bimodalen Sterblichkeit verändert hat (siehe Abb. 1).

Das bedeutet, dass sich die traumatisch bedingten, sofortigen Todesfälle (Versterben noch am Unfallort) im Laufe der Zeit deutlich vermehrt und der Prozentsatz der frühen Todesfälle (<4h nach der Verletzung; im Krankenhaus) sich nicht wesentlich verändert hat. Die späten Todesfälle (>4h nach der Verletzung) haben sich auf nur noch rund 4% reduziert, was auf die Verbesserungen und Fortschritte der Traumasysteme in Bezug auf die aggressive Wiederbelebung, verbesserte Intensivpflege und ein optimiertes Management des Multiorganversagens zurückzuführen ist. Die mittlere Zeit bis zum Eintreffen im Krankenhaus beträgt 42 Minuten, während die mittlere Zeit zwischen Verletzung und Tod 52 Minuten beträgt. Daher ist der Anstieg der frühen Todesfälle durch die Verbesserung der präklinischen Versorgung und der damit einhergehenden früheren Hospitalisierung dieser Personen erklärbar. (7)

Die Mortalität durch Traumata, im speziellen der Hämorrhagie, ist also ein akutes Phänomen, denn rund 40 – 64% der Verletzten versterben noch am Unfallort, 34 – 52% innerhalb der ersten 24 Stunden und der Rest erliegt den Verletzungen meist innerhalb der darauffolgenden Tage bis Wochen. (3)

Abbildung 1: Historische Veränderung von trimodaler zu bimodaler Mortalität (7)



### 1.1.1.2 Ätiologie

Die Ursachen des hämorrhagischen Schocks sind sehr divers. Dazu zählen gynäkologische (z.B.: peripartale Hämorrhagien), gastrointestinale (Ösophagusvarizen, Divertikel, gastrointestinale Ulcera), vaskuläre (z.B.: Aortenaneurysma) oder koagulopathische Ursachen (durch Medikamente, Hyperfibrinolyse). Vor allem aber die traumatischen Hämorrhagien. (2,8)

Grundsätzlich werden vom Mechanismus zwei Gruppen voneinander unterschieden: stumpfe und penetrierende Traumata. Die Inzidenzen dieser Gruppen unterscheiden sich regional oft stark, prinzipiell sind die häufigsten stumpfen Verletzungsmechanismen Verkehrsunfälle, auch wenn sich diese in den vergangenen zwei Jahrzehnten um ca. 25% reduziert haben. Die zweithäufigsten Ursachen werden durch Arbeitsunfälle und Stürze repräsentiert. Selten kommen penetrierende Traumata, also Stich – und Schussverletzungen, vor. (9)

Eine systematische Übersichtsarbeit liefert Informationen über die globalen Mortalitätsraten, -ursachen und -verteilungen von Polytraumapatient\*innen auf Intensivstationen. Die Mehrzahl der analysierten Traumata auf den 5 untersuchten Kontinenten waren stumpfer Natur. In Nordamerika sterben die meisten Verunfallten an Multiorganversagen (51%) während in Europa 40% der Todesfälle durch Hirnverletzungen verursacht werden. Blutungen sind mit 37% der traumatischen Todesfälle in Asien am häufigsten vertreten. Nordamerika weist mit 16% den höchsten Prozentsatz an penetrierenden Verletzungen auf, dicht gefolgt von Asien (15%), Südamerika (13%) und mit weiterem Abstand Europa und Australien (jeweils 4%). (9)

## 1.1.2 Pathophysiologie

### 1.1.2.1 Makrozirkulation

#### **Kompensation**

Im Falle der Hämorrhagie versucht der Körper anhand verschiedenster Mechanismen den Blutverlust zu reduzieren und die entstehenden Folgen zu kompensieren. Die sogenannte „Blutungstoleranz“ ist definiert als die Fähigkeit den systemischen Perfusionsdruck bei Hämorrhagie anfangs aufrecht zu erhalten und damit die zerebrale Hypoperfusion zu reduzieren. Dies ist ein Kompensationsmechanismus, welcher den hämorrhagischen Schock hinauszögern soll. (10)

Eingeleitet wird dieser durch einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz, ausgelöst durch die Minimierung der vagalen und Steigerung der adrenergen Stimulation des Herzens. (10)

Über die sympathisch vermittelte Freisetzung von Adrenalin aus den Nebennieren, Noradrenalin aus den peripheren Nerven, sowie der Initialisierung des Renin-Angi-

otensin-Aldosteron-System (RAAS), d.h. über die Hormone Angiotensin und Vasopressin, tritt eine kompensatorische Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands (TPR) und eine Tachykardie in Kraft. (8,10,11)

Die um den Faktor 10-40 erhöhten Adrenalin- und Noradrenalinspiegel können dadurch bei jungen Personen einen Blutverlust von bis zu 30% kaschieren und die Schocksymptomatik verzögern. (8)

Mit Hilfe des Sympathikus werden sowohl arterielle als auch venöse  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren aktiviert um Blut aus dem unbelasteten venösen Volumen zu rekrutieren. Dies ermöglicht kurzfristig die Aufrechterhaltung von venösem Rückfluss und Herzzeitvolumen (HZV). (11)

Aufgrund der Minderperfusion des Gastrointestinaltrakts wird die Barrierefunktion der Darmwand herabgesetzt und Toxine, sowie Bakterien, daraus freigesetzt. Hingegen wird in überlebenswichtigen Organen, wie dem Gehirn, der mittlere arterielle Druck (MAP) über einen Autoregulationsmechanismus mit Hilfe eines veränderten Gefäßwiderstands konstant gehalten. Des Weiteren kann zerebralen Sauerstoffengpässen mit der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren, welche die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke herabsetzen, entgegengewirkt werden. Dadurch werden jedoch die Hirnödembildung, steigender intrakranieller Druck und Bewusstlosigkeit provoziert. (8)

### **Dekompensation**

Durch die akute, hämorrhagische Anämie kommt es zu verminderter kardialer Vorlast, reduziertem Schlagvolumen und arteriellem Druck. Diese Veränderungen werden über die im Gefäßsystem vorhandenen Barorezeptoren registriert und führen zur Aktivierung der inhibitorischen Vasomotorenzentren des Hirnstamms, während vagale Aktivitäten gehemmt werden. (8,11)

Ist die kardiale Füllung erschöpft und für den Erhalt des Systemdrucks bzw. -flusses nicht mehr ausreichend, leitet eine reflexvermittelte Bradykardie den dekompensierten hämorrhagischen Schock ein. (10)

Die Trias aus reflektorischer Bradykardie, Hypotonie und peripherer Vasodilatation wird unter dem Bezold-Jarisch-Reflex – einem kardio-inhibitorischem Reflex – zusammengefasst (12). Dieser Reflex wird über die myelinisierten A-Fasern und nicht-myelinisierten C-fasern vermittelt und durch Hypoxie ausgelöst.

Bei fortschreitendem Blutverlust wird das sich reduzierende Volumen in den Ventrikeln über die in den Herzwänden und Coronarien befindlichen C-Fasern registriert und dadurch die Aktivierung des Reflexes ausgelöst. Diese Trias dient dazu das Myokard durch die Bradykardie weiterhin mit Blut zu versorgen und ist der letzte Versuch den O<sub>2</sub>-Verbrauch zu reduzieren und die Perfusion mittels Bradykardie und Vasodilatation der Coronarien wiederherzustellen. (13,14)

Zwei mechanische Phasen kennzeichnen die Senkung des systemischen Perfusionsdrucks:

In der ersten Phase kann dieses initiale Niveau des Perfusionsdrucks zentrale Organe noch adäquat perfundieren. Da bei der anfänglichen Hypotonie sympathische Nervenaktivitäten noch erhöht sind, wird die Vasodilatation laut einer Studie durch lokal wirksame Mediatoren (z.B.: CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup>) verursacht. Diese Metabolite entstehen im hypoperfundierten Gewebe durch den anaeroben Stoffwechsel, der für die Deckung des Energiebedarfs im hypoxischen Gewebe essenziell ist. (10)

Ab diesem Zeitpunkt kann die Vasodilatation nicht mehr durch Volumengabe unterbunden werden. (15)

Der MAP bleibt während der Vasodilatation anfangs adäquat und es wird angenommen, dass die initiale periphere Vasodilatation die O<sub>2</sub>-Versorgung des minderperfundierten Gewebes sicherstellt, aber nicht unmittelbar zur hämodynamischen Dekompensation durch fortschreitende Hypovolämie beiträgt. (10)

Der rasche Abfall des MAP auf 60 mmHg charakterisiert die zweite Phase der Hypotonie. Gleichzeitig ist ein Abfall der sympathischen Aktivität und eine minimale Steigerung der vagalen Innervierung zu erkennen. Zusätzlich trägt die sympathisch vermittelte Bradykardie, ausgelöst durch Sensitivitätsreduktion der kardialen Barorezeptoren, deutlich zur hämodynamischen Dekompensation bei (8,10). Dies hilft dabei, die kardiale Füllungszeit und die Herzarbeit bei reduziertem koronarem Blutfluss zu optimieren. (10)

Durch den Fokus auf die koronare Perfusion wird die zerebrale vernachlässigt, wodurch es zur Bewusstlosigkeit kommt. (8)

Auch bei kardiopulmonal gesunden Menschen beginnen die Kompensationsmechanismen ab einem Blutverlust von über 30% zu versagen. Die Dekompensation ist die klinisch sichtbare Einleitung des hämorrhagischen Schocks. (8,16)

Sowohl zentral als auch peripher ist die Hypoxie mit Freisetzung schädlicher Mediatoren die Folge. Dazu zählen unter anderem Signalstoffe des Komplement- und Gerinnungssystems. Von besonderer Bedeutung sind die erhöhten Konzentrationen von Leukotrienen, Thromboxan – Stoffwechselprodukten der Arachidonsäure – und Interleukin-1 (IL-1), -6<sup>2</sup> und -8<sup>3</sup>, da sie die Auflösung der endothelialen Glykokalyx vorantreiben. (8)

Dieser Prozess ist auch als Endotheliopathie bekannt (2). Die endotheliale Schädigung provoziert eine systemische Inflammation mit Organdysfunktion und schlussendlichem Multiorganversagen. Inflammatorische Prozesse lösen eine Vasoplegie aus, welche die irreversible Hypotonie einleitet und somit für das Versterben mitverantwortlich sind. (17)

#### 1.1.2.2 Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation hat zur Aufgabe die Blutverteilung innerhalb der Organe und Gewebe zu balancieren und somit ein Gleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und – zufuhr herzustellen. Dies geschieht an präkapillären Sphinkteren. (8,11)

Unterschiedliche Gewebe haben verschiedene Hypoxie-Schwellwerte (18). Aus diesem Grund wird die Blutzufuhr in Geweben mit geringeren O<sub>2</sub>-Bedarf herabreguliert und in Regionen mit höherem O<sub>2</sub>-Bedarf verstärkt (11). Diese Regulation wird auch mikrozirkulatorische Heterogenität genannt (8).

Allerdings kommt es durch erhöhte Flüsse bei vasokonstringierten Gefäßen und hypoxischer Gewebsschädigung zur Abschürfung von Gefäßendothel mit Freisetzung von Metaboliten aus der subendothelialen Matrix, dem sogenannten „Shedding“. (8,11)

Diese Mechanismen sind vor allem bei noch intakter Mikrozirkulation – also vor der Dekompensation – wichtig. Die Freisetzung von Botenstoffen wie Adenosin, Prostaglandinen und NO führt zu optimiertem kapillärem Recruitment in der Lunge und verbesserter Umverteilung des Blutflusses. Auch eine nach Stunden folgende erhöhte 2,3-Biphosphoglycerat-Konzentration, welche durch herabgesetzte Sauerstoffaffinität zu Hämoglobin (Hb) zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve führt, ermöglicht eine leichtere Sauerstoffabgabe an das periphere

---

<sup>2</sup> Interleukin – 6

<sup>3</sup> Interleukin – 8

Gewebe. Beide Prozesse unterstützen die Kompensation des Blutverlusts anfänglich. (8)

Im hämorrhagischen Schock bewirkt eine initial, kompensatorisch verbesserte Makrozirkulation eine folglich verbesserte Mikrozirkulation. Umso weiter der Zustand dekompenziert, umso verzögerter ist dieser Mechanismus. Auch umgekehrt kann die mikrozirkulatorische Störung nach Stabilisierung der makrozirkulatorischen Vitalparameter über 72 Stunden anhalten. Dies wird auch als okkulte Hypoperfusion bezeichnet. (8,11)

### **Erythrozyten**

Nicht nur die Gefäße und Mediatoren, sondern auch Erythrozyten und damit verbundene rheologische Faktoren sind wesentlich an der sich verändernden Mikrozirkulation beteiligt. Es wird vermutet, dass das erythrozytäre Adenosintriphosphat (ATP) den Gefäßtonus steuern kann (11,19,20). Aufgrund der mechanischen Verformung der Erythrozytenmembran, der Umwandlung des oxygenierten Hb zu desoxygeniertem oder auch durch die Aktivierung der an die Erythrozytenmembran gebundenen  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren bzw. Prostaglandin-Rezeptoren, wird aus den Erythrozyten ATP freigesetzt. (11)

Dieses bindet an den endothelialen purinergen Rezeptoren, wodurch das Freiwerden vasodilatatorischer Mediatoren bewirkt wird. Die dadurch hervorgerufene Vasodilatation sorgt für erhöhten Blutfluss bzw. verbesserte O<sub>2</sub>-Versorgung in Gebieten erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarfs. (11)

### **Systemische Inflammation**

Im Rahmen des hämorrhagischen Schocks kann die Mikrozirkulation, bezogen auf neuronale, vaskuläre und biochemische Abläufe, irreversibel gestört werden. So ist es auch nach Blutungsstillung nicht mehr möglich kohärente Prozesse zwischen Makro- und Mikrozirkulation vollständig wiederherzustellen. (11)

Maßgeblich daran beteiligt sind die so genannten „Alarmins“, auch Damage-Associated Moleculare Patterns (DAMPs) genannt. Sie sind endogene Moleküle, welche im Rahmen einer Gewebsschädigung als Signalstoff eine Entzündungsreaktion auslösen. (21,22)

Die Alarmins sind intrazelluläre Proteine, welche bei Infektionen oder Gewebeschäden passiv von nekrotischen Zellen oder aktiv von Immunzellen, beispielsweise den Leukozyten, sezerniert werden und dadurch das Immunsystem auf die Präsenz mikrobieller Moleküle aufmerksam machen. Liegt keine Inflammation vor, wirken sie vorwiegend intrazellulär an wichtigen Prozessen mit, zum Beispiel an der Regulation der DNA-Transkription und Zellproliferation oder der Calcium-Homöostase. Sind DAMPs einmal extrazellulär präsent, aktivieren sie das unspezifische Immunsystem und unterstützen die Rekrutierung und Aktivierung von Antigen-präsentierenden Zellen. (21)

Durch die Aktivierung dieser Zellen sind die DAMPs ein essenzielles Bindeglied zwischen unspezifischem und adaptivem Immunsystems (22). Der massiven Zytokinproduktion folgt die Freisetzung vieler pro- und antiinflammatorischer Signale (IL-1<sup>4</sup>, IL-6<sup>5</sup>, Tumornekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) usw.), welche für eine potenziell folgende Organdysfunktion verantwortlich gemacht werden können (21). Besonders das Alarmin High-Mobility-Group Protein B-1 (HMGB-1) übernimmt bei schweren mechanischen Traumata eine bedeutende Rolle. Es wird in die Blutbahn abgegeben, fungiert als früher Mediator des unspezifischen Immunsystems und hat die Aktivierung anderer Zytokine, insbesondere dem TNF- $\alpha$ , welches für die Stimulation der Apoptose verantwortlich ist, zur Aufgabe. (18,21)

Studien aus den frühen 2000ern, welche sich mit HMGB-1 in Bezug auf den hämorrhagischen Schock auseinandergesetzt haben, zeigen, dass die Hemmung dieses Proteins von Vorteil sein kann. (23,24)

Auch die DAMPs S100A8 und S100A9 unterstützen durch ihre Freisetzung die Produktion von TNF- $\alpha$ . Sie werden von neutrophilen Granulozyten und Monozyten als Reaktion auf die Inflammation gebildet und sind deren am häufigsten sezernierten zytoplasmatischen Proteine. (21)

### **Endotheliopathie**

Die Glykokalyx ist eine negativ geladene Schicht aus Proteoglykanen, welche sich an der luminalen Oberfläche des Endothels befindet. Sie ist unter physiologischen Umständen fest mit dem Endothel verwoben. Zusätzlich dazu stellt die Glykokalyx ein makromolekulares Sieb dar, in welchem ein Großteil des nicht-zirkulierenden

---

<sup>4</sup> Interleukin – 1

<sup>5</sup> Interleukin – 6

Plasmavolumens hängen bleibt, d.h.: ca. 1L bei einem durchschnittlichen Erwachsenen, was rund 25% des intravasalen Volumens entspricht. Durch diese verankerten Plasmaproteine ist die Glykokalyx von einer antiadhäsiven bzw. antikoagulatorischen Membran überzogen, welche die vaskuläre Barrierefunktion kontrolliert. (8)

Durch die Dekompensation im Zuge der Hämorrhagie und die dadurch zunehmende Sauerstoffschuld des Organismus, kommt es zur sogenannten Endothelopathie, beginnend mit der systematischen Abhebung der protektiven Glykokalyx-Barriere vom Endothel (2). Dieser Vorgang ist gekennzeichnet durch eine Gerinnungsstörung, die zuvor beschriebene inflammatorische Aktivität und die zunehmende Gefäßpermeabilität. (8)

Ausgelöst wird das „Shedding“ durch die fortschreitende Hypoxie und eine massive Katecholamin-Freisetzung, wodurch die Apoptose der endothelialen Zellen folgt. Das ist anhand von erhöhten Konzentrationen von Adrenalin, Syndecan-1 – als Marker für Glykokalyxschäden – und Thrombomodulin – als Marker für den Endotheldefekt – messbar. Die antikoagulatorische, Heparin-ähnliche Schicht auf der Glykokalyx verursacht eine sogenannte endogene Heparinisierung im Rahmen des traumatischen Shedding. (8)

Mit knapp 1 – 2 Stunden Zeitverzögerung zur hämorrhagischen Verletzung beginnt die endotheliale Schädigung. Durch die therapeutische Reperfusion erfolgt erneut eine Schädigung des Endothels, weil die Endothel-Reaktion auf Ischämie, Hypoxie, Schock und Reperfusion sehr ähnlich verläuft. (8)

### **Koagulopathie**

Durch die Freilegung subendothelialer Kollagene wird die Bildung von Fibrin und in direkter Folge, die eines Blutgerinnsels unterstützt. Mit Hilfe von Thromboxan A<sub>2</sub> – ein Prostaglandin entstehend aus der Arachidonsäure, welches der Erythrozytenaggregation dient – kommt es zu einer Vasokonstriktion und zur Aktivierung der Thrombozyten. Allein durch die mit dem hämorrhagischen Schock assoziierte Blutung gehen immense Mengen an Gerinnungsfaktoren verloren, wodurch die Hämorrhagie gefördert wird. (8)

Da der traumatische-hämorrhagische Schock mit einer starken Gewebsschädigung und zellulärer Minderperfusion einhergeht, kommt es zur sogenannten Trauma-induzierten Koagulopathie (TIC), welche mit einer Erhöhung der Mortalität

assoziiert ist. Diese scheint jedoch unabhängig von der jeweiligen Trauma-Genese zu sein. (8)

Die Folgen von Hypotonie und Hypovolämie sind die Freisetzung von Mediatoren, wie etwa dem aktivierten Protein C, Adrenalin und Thrombomodulin (8). Protein C wirkt physiologisch als Antikoagulans im Plasma (25). Adrenalin verstärkt die Wirkung des aktivierten Protein C, Thrombomodulin bindet und inaktiviert Thrombin und verstärkt, so wie Adrenalin, die Aktivierung von Protein C. (8,26)

Unter der TIC werden multifaktorielle, traumatisch bedingte Gerinnungsstörungen verstanden. Die Koagulopathie in der Akutphase eines Traumas besteht aus 2 wichtigen Hauptkomponenten: dem Trauma selbst bzw. der endogenen Koagulopathie durch den traumatischen Schock und der reanimationsbedingten Koagulopathie im Zusammenspiel aus metabolischer Azidose, Hypothermie und Verdünnungskoagulopathie. Schlussendlich gibt es aber keinen Konsens über eine eindeutige Definition, da es unterschiedliche Ansätze zur Klassifizierung von trauma-assoziierten Gerinnungsstörungen gibt. (27)

Die akute traumatische Koagulopathie (ACT) ist eine endogene Gerinnungsstörung, welche in einer Studie des Journal of Intensive Care definiert wird als Kombination aus: direkt Trauma-bedingter und/oder traumatisch schock-induzierter endogener ACT und TIC (27). Jedoch in einer anderen Studie von Cap und Hunt et al. wird die TIC in 3 Phasen gegliedert: In der 1. Phase wird die durch Gewebeschädigung ausgelöste Aktivierung homöostatischer Prozesse mit erhöhter Fibrinolyse beschrieben. In der 2. Phase werden die therapiebedingten Einflussfaktoren der hämodynamischen Reanimation zusammengefasst. Und die 3. Phase ist definiert durch die akute Phase post-reanimationem, die den prothrombotischen Zustand und damit die Prädisposition für venöse Thrombembolien fördert. (28) Zusammenfassend ist ableitbar, dass bei dieser Definition der TIC die 1. Phase der ACT entspricht und die klinischen Merkmale der 1.Phase gemeinsam mit den Faktoren der 2. Phase die Kennzeichen der TIC abbilden. (27)

### **Hyperfibrinolyse**

Im Laufe dieser komplexen Abläufe kommt es zu einer verstärkten proteolytischen Aktivität im Blut. Dies geschieht u.a. durch die Konzentrationssteigerung und überschießende Aktivität von Plasmin, dem dadurch ausgelösten Fibrinogen-Mangel

und dysregulierten Thrombenbildung, den freiwerdenden tissue-Plasminogen Aktivator (tPA), welcher die Hypokoagulation fördert, und gestörter Fibrinpolymerisation mit daraus resultierender Hyperfibrinolyse. Dies ist eine direkte Folge des Traumas, wobei das Ausmaß der Fibrinolyse in Korrelation mit der Schockgraduierung, Morbidität und Mortalität steht. (2,8,29)

Der angenommene Sinn der gesteigerten Fibrinolyse ist es die mikrovaskuläre Thrombenbildung zu verhindern (2). Der Übergang von der hypo- zur hyperkoagulatorischen Phase ist essenzieller Bestandteil der TIC und erfolgt innerhalb weniger Stunden bis Tage nach dem Trauma. (8)

### **Diamond of Death**

Die ehemals definiert „Lethal Triad of Death“ (Azidose, Hypothermie und Koagulopathie) wurde um einen weiteren Faktor zur „Diamond of Death“ ergänzt – Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Der Serum-Calciumspiegel hat einen bedeutenden Einfluss auf das Outcome und die Sterblichkeit blutender Traumapatient\*innen.

$\text{Ca}^{2+}$  liegt zu 45% in ionisiertem Zustand, und damit biologisch aktiv, und zu 55% an Proteine (v.a. Citrat) gebunden, und somit inaktiv, vor. Die physiologische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration liegt zwischen 1,1 und 1,3 mmol/L. (30)

$\text{Ca}^{2+}$  hat eine entscheidende Rolle bei der Gerinnung und Homöostase, da es für die Thrombozytenadhäsion, die Funktion von Gerinnungsfaktoren und Protein C mitverantwortlich ist. Es fungiert als Bindungsstelle für Gerinnungsfaktoren und ist an der Produktion von Fibrin und in direkter Folge auch an der TIC maßgeblich beteiligt. (30)

Durch Blutverluste und Verbrauch kommt es zu einer Hypocalciämie, wodurch physiologische Abläufe gestört werden. Zusätzlich steht ionisiertes  $\text{Ca}^{2+}$  in direktem Zusammenhang mit der Gerinnungsstärke. Eine Hypocalciämie mit unter 1,1 mmol/L kann bei signifikant mehr Personen mit Koagulopathie festgestellt werden. (30)

Der erniedrigte  $\text{Ca}^{2+}$ -Wert nimmt auch Einfluss auf die Entstehung der Azidose.  $\text{Ca}^{2+}$  ist an der Herzkontraktilität, Vasokonstriktion und dem physiologischen HZV beteiligt und verhindert somit eine Hypoperfusion und eine dadurch entstehende Azidose. Bei bereits bestehender Azidose konkurrieren Wasserstoff-Ionen ( $\text{H}^+$ ) und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen um Bindungsstellen an Serumproteinen, allen voran Albumin. Wenn der pH-Wert abfällt, werden die vorhandenen  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen durch  $\text{H}^+$  von den

Proteinbindungsstellen verdrängt. Aufgrund dessen kommt es kurzfristig zum Anstieg des ionisierten Serum- $\text{Ca}^{2+}$ , welches jedoch gleich wieder verbraucht wird. Durch die Gabe von Blutkonserven wird dies weiter verschlimmert, da in den Erythrozytenkonzentraten große Mengen an Citrat enthalten sind. Citrat fungiert als Antikoagulans, welche jedoch auch  $\text{Ca}^{2+}$  hochaffin bindet und damit biologisch unwirksam macht. (30)

Auch die Hypothermie bewirkt eine Veränderung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration und beeinflusst damit die sekundäre Gerinnungsstörung. Einerseits wirkt sich die Hypothermie negativ auf den hepatischen Metabolismus von Citrat aus, wodurch weniger abgebaut und damit mehr  $\text{Ca}^{2+}$  gebunden werden kann. Andererseits verringern Hypocalciämie und Hypothermie die myocardiiale Kontraktilität. Auch die  $\text{O}_2$ -Dissoziations-Kurve wird u.a. durch Hypothermie nach links verschoben, weshalb  $\text{O}_2$  von Hb in der Peripherie schlechter abgegeben werden kann. (30)

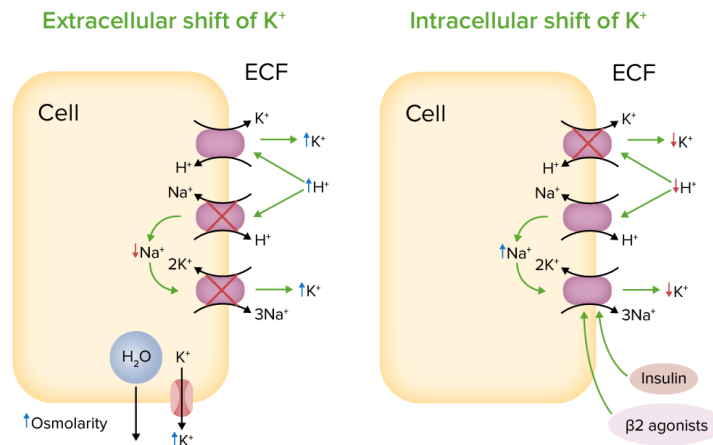
#### 1.1.2.3 Metabolische Konsequenzen

Durch den hämorrhagischen Schock werden Signalstoffe wie Laktat, Adrenalin oder DAMPs sekretiert, vermittelt durch die zelluläre Stressreaktion und hypoxischen Bedingungen (2,21). Dadurch entsteht eine metabolische Azidose und folglich steigt der extrazelluläre Kalium-Ionen ( $\text{K}^+$ ) – Spiegel an.

Dies wird hauptsächlich durch 3 intrinsische Mechanismen bedingt:

1. Der an der Zellmembran befindliche  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter (siehe Abb. 3) verlangsamt den Tauschprozess der Elektrolyte bei erhöhten extrazellulären  $\text{H}^+$ -Ionen-Konzentrationen, wodurch  $\text{K}^+$  nicht mehr in die Zellen ausweichen kann und zur Steigerung der extrazellulär messbaren Hyperkaliämie beiträgt.

Abbildung 2:  $K^+$ -Shifts: li.: extrazellulärer Shift bei Azidose; re.: intrazellulärer Shift bei Alkalose, Insulin oder  $\beta_2$ -Agonisten (31)



2. Auch die durch Zentralisierung bedingte renale Hypoperfusion und die damit einhergehende Nierenschädigung begünstigt eine reduzierte  $K^+$ -Ionen-Ausscheidung (2). Zusätzlich trägt das renal freigesetzte Renin zur Vasoconstriktion bei, da es am Entstehungsprozess von Angiotensin I und II und damit auch an diesem Circulus vitiosus beteiligt ist. (8)
3. Schlussendlich ist auch die Gewebnekrose an der Hyperkaliämie mitbeteiligt. Aufgrund der Unterversorgung peripherer Gewebe im Schock können Zellen bei Nekrose  $K^+$ -Ionen in deren Umgebung freisetzen. Dabei ist die dadurch freigesetzte  $K^+$ -Konzentration vom Gesamtblutverlust und der Zeit bis zur Reperfusion abhängig, da diese Faktoren das Ausmaß der Nekrose bestimmen. (18)

Zu den vorerst funktionierenden Kompensationsmechanismen dieser Abläufe zählt die Freisetzung von Aldosteron aus den Nebennieren. Dieses Hormon ist für die aktive Natrium-Ionen ( $Na^+$ ) - Reabsorption und Wasser-Rückresorption der Nieren zuständig. Genauso wie die Freisetzung des antidiuretischen Hormons (ADH) aus der Neurohypophyse für die vermehrte renale Reabsorption von  $NaCl$  und Wasser verantwortlich ist, bedingt durch Hypotonie und sinkende  $Na^+$  - Spiegel. (8)

Dadurch kann die Dekompensation verzögert werden.

### 1.1.3 Überblick der Therapie

Im Fokus steht die sogenannte „Damage Control Resuscitation“ (DCR), welche als operative bzw. notfallmedizinische Therapie blutender, lebensbedrohter Personen definiert ist. Darunter versteht man den Stopp einer Hämorrhagie (vorübergehend oder endgültig) mit folgender Wiederherstellung der Homöostase, bevor die Verletzungen funktionell korrigiert werden, da die Verletzten andernfalls in ihren physiologischen Reserven erschöpfen. (8,32)

Moderne Reanimationsstrategien priorisieren die Blutungskontrolle, gefolgt von der Unterstützung der Homöostase. (32–34)

#### **Vorübergehende Blutungskontrolle**

Unter vorübergehender Blutungsstillung versteht man alle Maßnahmen, die während der Hämorrhagie gesetzt werden, um diese zu unterbinden. Sie stellt einen entscheidenden Faktor für das Überleben der Hämorrhagie dar. (34)

Zu diesen überbrückenden Verfahren bei nicht komprimierbaren Hämorrhagien zählt zum einen die sogenannte „Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta“ (REBOA), welche einen Verschlussballon darstellt, der über einen femoralen Zugang in die abdominelle oder thorakale Aorta vorgeschoben wird (32,34). Dies stellt eine minimalinvasive Alternative der Thorakotomie und der Aortenabklemmung dar mit dem Ziel der Unterbrechung der Blutzufuhr zum Blutungsleck und einer optimierten zentralen Perfusion. Die eindeutigste Indikation für die REBOA in der infrarenalen Aorta stellt die schwere Hämorrhagie durch eine Beckenfraktur dar (32). In der thorakalen Aorta wird die REBOA hauptsächlich bei unkontrollierbaren intraabdominellen Blutungen und zunehmend auch bei traumatischen Herzstillständen angewandt. (34)

Bei schweren, durch Druck nicht stillbaren, Hämorrhagien an den Extremitäten kommt das Tourniquet zum Einsatz. Es ist dafür bekannt die Mortalität durch schwere Extremitätenblutungen zu minimieren ohne das Amputationsrisiko zu erhöhen. Dabei ist es von großer Bedeutung die Fixationszeit zu dokumentieren und die gesamte Anwendungszeit auf ein Minimum zu reduzieren, um ischämische Komplikationen zu minimieren. (34)

Auch der Beckengurt sorgt für eine blutungslindernde, zirkumferente Kompression des knöchernen Beckens, wodurch der pelvine Blutverlust reduziert werden kann.

Dieses Tool wird vor allem zur Notfallsstabilisierung einer Beckenfraktur angewandt. Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence aus dem Jahr 2016 empfehlen die Verwendung des Beckengurts nur bei Personen mit hämodynamischer Instabilität in Kombination mit dem Verdacht einer Beckenringfraktur. (34)

### **Endgültige Blutungskontrolle**

Unter der endgültigen Blutungsstillung werden alle Handlungen verstanden, welche nach der vorläufigen Blutungsstillung durchgeführt werden und zur Herstellung der physiologischen Verhältnisse dienen. Meistens verlangt dies chirurgische oder interventionell-radiologische Eingriffe. (34)

Die „Damage Control Surgery“ (DCS) ist ein operatives Verfahren, bei dem die Wiederherstellung der physiologischen und überlebenswichtigen Verhältnisse vor der endgültigen, anatomischen Rekonstruktion Vorrang hat (32). Diese wird meist erst in einem sekundären Folgeeingriff erlangt. Beispiele für diese Schadensbegrenzungschirurgie sind Gefäßshunts, das Packing größerer Leber- oder Beckentraumata oder Darmresektionen ohne Wiederherstellung der Darmkontinuität. (34) Bei Personen im hämorrhagischen Schock, bei welchen für gewöhnlich eine Laparotomie nötig ist, werden vorübergehend abdominelle Verschlüsse eingesetzt, damit ein abdominelles Kompartmentsyndrom abgefedert werden kann. Bei dieser Art von Operationen ist eine Reevaluierung der Situation nach 24 und 48 Stunden und mindestens ein zweiter Folgeeingriff von Nöten. (34)

Immer mehr radiologische Verfahren ergänzen bzw. ersetzen die konventionelle chirurgische Behandlung. Darunter z.B. die Angioembolisation bei Hämorrhagien im Beckenbereich, der Leber oder Milz, oder auch andere endovaskuläre Verfahren bei größeren Gefäßverletzungen (z.B. bei traumatischer Aortendissektion). Die Kombination aus beiden Verfahren der endgültigen Blutungskontrolle verbessern die Überlebenschancen von Personen mit komplexen Verletzungen. (34)

### **Homöostase**

Im Zentrum der Therapie des hämorrhagischen Schocks steht bisher hauptsächlich die Makrozirkulation. Etwas mehr als 50% der Personen im hämorrhagischen

Schock werden als „Responder“ bezeichnet, was bedeutet, dass sie auf eine Volumengabe mit erhöhtem Schlagvolumen reagieren, solange die Werte des venösen Rückstroms im aufsteigenden Schenkel der Frank-Starling-Kurve sind. (8)

Dies lässt sich mit Flüssigkeitsboli, Trendelenburg-Lagerung oder Passive-Leg Raising austesten. Dadurch kommt es bei Respondern zu einem Anstieg des HZV von über 10 – 15%, was bedeutet, dass eine positive Reaktion auf die Volumengabe vorliegt und die aktuelle zirkulierende Reserve ausreicht, um den Verletzten hämodynamisch stabil zu halten. (8,33)

Kommt es zu keiner Verbesserung des kardialen Outputs (HZV) oder einer Trendumkehr der Tachykardie, ist davon auszugehen, dass die körperlichen Reserven nicht ausreichen und weiterhin eine hämodynamische Instabilität vorliegt. Diese Personen werden auch als „Non Responder“ bezeichnet. (33)

Durch die Volumengabe verbessert sich die Makrozirkulation, was in weiterer Folge das intravasale Volumen und damit auch die periphere Gewebepfusion steigert. Jedoch optimieren sich die Anzeichen der Hypovolämie (u.a Tachykardie, hohe Laktat-Werte, BE) nur dann, wenn die Volumenzufuhr auch zur verbesserten Perfusion der Mikrozirkulation beiträgt. (8)

Unter dem Begriff der permissiven Hypotonie versteht man die Vermeidung einer rapiden Einstellung des Blutdrucks auf Normalniveau während einer aktiven Hämorrhagie. Durch die akute Normalisierung können sich Gerinnsel lösen und verstärkte Blutungen provozieren. Daher kann eine frühzeitige und aggressive Flüssigkeitsgabe im Rahmen des hämorrhagischen Schocks zu erhöhter Mortalität führen und sollte daher mit restriktiver Volumen-Ersatzstrategie therapiert werden. (34)

Ziel hierbei ist es, den systolischen Blutdruck bei ca. 85 mmHg (MAP ca. 65 mmHg) zu halten und die Toleranz der Hypotonie bis zur chirurgischen Blutungsstillung aufrechtzuerhalten. Ausnahmen stellen hier blutende Traumapatient\*innen mit zentraler Beteiligung dar, bei denen die zerebrale Blutversorgung systolisch über 85 mmHg gehalten werden sollte. (8)

### **Transfusion**

Die Transfusion von Traumapatient\*innen hat das Ziel die Wirkung von frischem Vollblut bei aktiven Hämorrhagien im Rahmen der DCR zu reproduzieren (8,34).

Wichtige Bestandteile dieser Wiederbelebensmaßnahmen sind das gefrorene Frischplasma (FFP; fresh frozen plasma), Thrombozyten-Konzentrate (TK) und Erythrozyten-Konzentrate (EK; packed red blood cells) im Verhältnis 1:1:1. (32,34) In der initialen Reanimation der Blutgerinnung der aktuellen „European Guidelines on Management of Major Bleeding and Coagulopathy following Trauma“ werden sogar FFPs und EKs im Verhältnis von mindestens 1:2 je nach Bedarf empfohlen. (32)

Dadurch kann die blutungsbedingte Mortalitätsrate innerhalb der ersten 3 Stunden reduziert werden. (8)

#### Kristalloide Flüssigkeit

Während einer aktiven Hämorrhagie verabreichte kristalloide Flüssigkeiten sollten nur in kleinen Mengen und im präklinischen Setting toleriert werden, da sie eine Verdünnungskoagulopathie herbeiführen können und damit für ein schlechteres Outcome der Verletzten sorgen (34). Ziel wäre es eine Flüssigkeit zu verabreichen, welche die Sauerstoffschuld ausgleicht, Glykokalyx- und Endothelschäden repariert und die Trauma-induzierte Koagulopathie beendet. All dies ist mit Kristalloiden jedoch nicht zu erreichen bzw. führen sie teils zur Progression dieser Prozesse. (8)

#### Erythrozyten-Konzentrate

Die Transfusion von EKs therapiert vorrangig die Sauerstoffschuld durch die Zufuhr von Erythrozyten. Zusätzlich werden die Thrombozyten zentrifugal an die Gefäßwand verdrängt. Bei nicht-aktiv blutenden Personen steigt der Hb pro EK um ca. 1 g/dl und der Hämatokrit (Hkt) um rund 3%. Die Reaktion ist bei aktiv blutenden Personen jedoch nicht abschätzbar. Bekannt ist aber, dass 500 ml EK zu einer rund 10%-igen Reduktion der Gerinnungsfaktoren beitragen. (8)

#### Gefrorenes Frischplasma

Laut einer Post-hoc-Analyse aus dem Jahr 2020, welche die Ergebnisse aus den COMBAT- und PAMPer-Studien verglich, profitieren blutende Verletzte von einer prähospital verabreichten Plasmatransfusion mit einer signifikant erniedrigten 28-Tage-Mortalität. (32,35)

Gerade bei lebensbedrohlichen Massivblutungen ist es von Vorteil FFP möglichst frühzeitig und mit hoher Durchflussrate, d.h. min 50 ml/min, zu verabreichen.

(8,36)

Idealerweise, so eine Studie aus dem Jahr 2022, soll das FFP im Verhältnis 1:1 mit Erythrozyten-Konzentraten verabreicht werden, bis die Ergebnisse der Gerinnungstests aus dem Trauma-Protokoll vorliegen (32,36). Auch ein reparativer und protektiver Effekt von Plasma auf die Glykokalyx ist bemerkbar. In Kombination mit den enthaltenen gerinnungsaktiven Substanzen und dem markanten Volumeneffekt scheint es die bessere Alternative zu kristalloiden Flüssigkeiten zu sein. (8)

### Vollblut

Auch die Verwendung von Vollblut zeigt mehrere theoretische Vorteile auf: Die hämostatischen Bestandteile werden im korrekten Verhältnis zugeführt und es können die Gefrier-Auftau-Zyklen vernachlässigt werden, durch welche hämostatisches Potential verloren geht (34). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 zeigt, dass eine deutliche hämodynamische Verbesserung und eine reduzierte Mortalität bei prähospitalen Traumapatient\*innen mit fortgeschrittenem hämorrhagischem Schock zu verzeichnen war, die Low Titer Group 0 Whole Blood (LTOWB) -Transfusionen erhalten haben. (37)

### Tranexamsäure

Bereits bei einem Verdacht auf Hyperfibrinolyse im hämorrhagischen Schock sollte das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (TXS) injiziert werden. Seine Funktion ist primär die Fibrinolyse-Hemmung, es wird aber auch vermutet, dass durch eine frühe Injektion die Protease-vermittelte Glykokalyx-Ablösung blockiert wird und dadurch die Endotheliopathie und deren Negativeffekte verhindert werden kann.

(8,35)

Die Verabreichung sollte früh, wenn möglich sogar prähospital stattfinden und bestenfalls innerhalb der ersten 3 posttraumatischen Stunden, denn der Überlebensvorteil von TXS nimmt mit jeder verstrichenen Stunde linear ab. (8,32,34)

Bei verletzten Personen können neben der Hyperfibrinolyse auch noch andere Fibrinolyse-Zustände vorherrschen, welche über das physiologische Maß hinaus-

reichen, wie beispielsweise die Fibrinolyse-Hemmung oder -Abschaltung im Rahmen der zeitlich folgenden Hypofibrinolyse. Hier wäre eine weitere Hemmung durch TXS kontraproduktiv und kann die Mortalitätsrate erhöhen. (35)

Deshalb wird aktuell die Verwendung der Tranexamsäure bei postpartalen Blutungen, chirurgischen Eingriffen und schweren Traumata befürwortet, jedoch bei gastrointestinalen Blutungen davon abgeraten. (36)

### **Fibrinogen**

Auch Fibrinogen ist ein wichtiger Bestandteil der Gerinnung und Grundlage für einen stabilen Thrombus. Ein charakteristisches Merkmal der TIC ist der Mangel an Fibrinogen, was in deutlichem Zusammenhang mit erhöhter Sterblichkeit steht. Jedoch haben Fibrinogen-Ersatzprodukte bei blutenden Verletzten nicht ausreichend Evidenz und daher weniger Bedeutung als FFP oder TK. (34)

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2022 besagt, dass der Fibrinogen-Spiegel bei postpartalen Blutungen bei  $>2$  g/L und bei anderen Hämorrhagien bei mindestens  $>1,5$  g/L gehalten werden soll. (36)

## 1.2 Physiologie des Kaliums

### 1.2.1 Kaliumhaushalt

Kalium ist ein positiv geladenes Ion und stellt das quantitativ wichtigste, osmotisch wirksame Kation unserer Zellen dar (19,20). Gerade für das Zellmembranpotential ist es von besonderer Bedeutung, da das Potential mit dem  $K^+$ -Konzentrationsgradienten steht und fällt. Besonders für die Reizung von Herzmuskel, Skelettmuskel und Neuronen ist  $K^+$  daher von immenser Wichtigkeit. Das Gehirn schützt sich mit Hilfe der Bluthirnschranke vor jeglichen Plasmakonzentrationsschwankungen des  $K^+$ -Ions, Myokardzellen und Skelettmuskelzellen sind den Schwankungen des extrazellulären  $K^+$  jedoch ausgeliefert und werden daher sowohl bei Hypokaliämie als auch Hyperkaliämie wesentlich gestört. (38)

Das meiste  $K^+$  ist intrazellulär vorhanden und ist hier um den Faktor 30 – 40 höher als in der extrazellulären Matrix, wo sich nur rund 2% des Gesamtkörper-Kaliums befinden (19). Die Gesamtkaliummenge des Körpers beträgt 40 – 50 mmol/kg Körpergewicht. Intrazellulär, wo sich ca. 98% des  $K^+$  befinden, gibt es gewebespezifische Konzentrationsunterschiede, wobei die durchschnittliche intrazelluläre  $K^+$ -Konzentration zwischen 140 und 150 mmol/L liegt. (19,20)

Die messbaren  $K^+$ -Spiegel des Blutplasmas sind mit 3,5 – 5,5 mmol/L im Normalbereich. (20)

Für die Aufrechterhaltung dieser extremen Differenzen zwischen intra- und extrazellulär sind die in allen Zellen vorkommenden  $Na^+/K^+$ -Pumpen verantwortlich (19). Diese Pumpen sind besonders wichtig, da die renale  $K^+$ -Ausscheidung nicht besonders schnell ist und daher des Öfteren eine rasche Kompensation nötig ist. (38)

#### 1.2.1.1 Raumverteilung

Die Raumverteilung des  $K^+$ -Ions erfolgt unter Energieverbrauch über die Aktivierung der  $Na^+/K^+$ -Pumpe und ist an die passive  $K^+$ -Permeabilität der Plasmamembran gebunden. Das heißt, dass aktiv unter ATP-Verbrauch  $K^+$ -Ionen in den Zellinnenraum gepumpt werden und diese die Zelle passiv über  $K^+$ -Kanäle in den Extrazellulärraum verlassen und somit zu einer Verschiebung der intra- und extrazellulären  $K^+$ -Verteilung beitragen. Für den Intrazellulärraum ist eine schnelle Verschiebung nicht so gewichtig wie für den verhältnismäßig hypokaliämischen Extrazellulärraum. Jede Adaptierung der  $K^+$ -Konzentration im Plasma über oder unter die

Norm führt zu erheblichen Funktionsstörungen der betroffenen Körperzellen, beispielsweise den Myokardzellen mit resultierender Herzrhythmusstörung. So kann man bei einer intrazellulären Konzentrationszunahme von nur 1% mit einem mehr als 50%-igen Abfall im Plasma rechnen. (19)

#### 1.2.1.2 Aufnahme

Die tägliche  $K^+$ -Zufuhr liegt beim durchschnittlichen Erwachsenen zwischen 50 und 100 mmol und erfolgt über die Nahrung. Vergleichsweise dazu liegt der tägliche obligate  $K^+$ -Verlust bei nur 25 mmol, weshalb eine zwingende Elimination erforderlich ist. Diese erfolgt zu 90% renal über das Sammelrohr und den distalen Tubulus aber auch über den Gastrointestinaltrakt und Schweiß. (19,20,38)

Auch hormonell ist der  $K^+$ -Haushalt beeinflussbar. Etwa bei systemischem Volumenverlust wird vermehrt Aldosteron freigesetzt um das extrazelluläre Volumen aufrecht zu erhalten und infolgedessen wird die  $K^+$ -Ausscheidung in den Nieren und Schweißdrüsen gefördert. (19,38)

Insulin und die  $\beta_2$ -adrenerge Stimulation fördern die  $K^+$ -Aufnahme (38). Das während der Nahrungsaufnahmen freiwerdende Insulin regt v.a. in Muskulatur und Leber die Aktivität der  $Na^+/K^+$ -ATPase an, damit diese  $K^+$ -Ionen aufnehmen, wodurch der extrazelluläre Raum nicht Gefahr läuft von  $K^+$  überflutet zu werden. (20)

#### 1.2.1.3 Ausscheidung

In den distalen Nephronabschnitten kann die  $K^+$ -Ausscheidung an die unterschiedliche, enteral aufgenommene  $K^+$ -Menge angepasst werden. Hier ist eine Steigerung der Elimination auf bis zu 500 mmol/d möglich. Dies trägt dazu bei, dass sich die Plasma- $K^+$ -Konzentration nicht in den pathologischen Bereich verschiebt. Der Hauptregulator dieses Prozesses ist das Hormon Aldosteron. Bei erhöhter  $K^+$ -Konzentration wird unter Aldosteron-Wirkung die Aktivität der  $Na^+/K^+$ -ATPase gesteigert und die Sekretion des Kations in den Sammelrohren in Gang gesetzt. (20)

Da die Aktivität dieser  $Na^+/K^+$ -ATPase in den Sammelrohren auch von der Protonen-Konzentration mitreguliert wird, kommt es bei einer Alkalose zu vermehrter  $K^+$ -Elimination und bei einer Azidose zu einer  $K^+$ -Retention. Ebenso sind die apikalen  $K^+$ -Kanäle im Sammelrohr pH-abhängig, wodurch die distale  $K^+$ -Ausscheidung bei Azidose vermindert ist. (20)

## 1.2.2 Störung des Kaliumhaushalts

### 1.2.2.1 Azidose

Durch sich häufende  $H^+$ -Ionen innerhalb der Zelle, wird der  $K^+$ -Ausstrom aus der Zelle gesteigert. In Kombination mit der gedrosselten  $Na^+/K^+$ -ATPase verbleibt so unweigerlich mehr  $K^+$  im Extrazellularraum, dadurch spricht man von der sogenannten hyperkaliämischen Azidose. (19,38)

Kompensatorisch werden im Organismus die kontinuierlich in den Zellen entstehenden  $H^+$ -Ionen über die Lunge, in Form von  $CO_2$ , und über die Nieren aus dem Organismus eliminiert. Dazu müssen sie zuerst mit Hilfe des  $Na^+/H^+$ -Antiporters die Zellmembran überwinden. (38)

### 1.2.2.2 Alkalose

Die hypokaliämische Alkalose ist das konträre Erscheinungsbild zur hyperkaliämischen Azidose. Der Ausprägungsgrad der Umverteilung des  $K^+$  zwischen beiden zellulären Räumen ist jedoch von der Art der Säure-Basen-Störung abhängig. Metabolische Störungen haben einen deutlich größeren Einfluss auf die  $K^+$ -Homöostase als respiratorische. Der v.a. klinisch sehr relevante Zusammenhang zwischen Gesamtkörperkalium- und Plasmakalium-Gehalt ist keinesfalls linear. (19) Leidet der Körper an  $K^+$ -Mangel (z.B. durch exzessive  $K^+$ -Ausscheidung im Rahmen einer gesteigerten Diurese oder reduzierte enterale  $K^+$ -Aufnahme) sinkt die extrazelluläre, plasmatische  $K^+$ -Konzentration zwar ab, jedoch wird der Einfluss des Säure-Basen-Gleichgewichts mit zunehmender Hypokaliämie geringer. Werden  $K^+$ -Ionen im Körper hingegen retiniert (z.B. durch eine  $K^+$ -Ausscheidungsstörung), tritt sehr rapide eine Hyperkaliämie ein, welche durch den Säure-Basen-Haushalt, wie zuvor geschildert, stark beeinflussbar ist. (19)

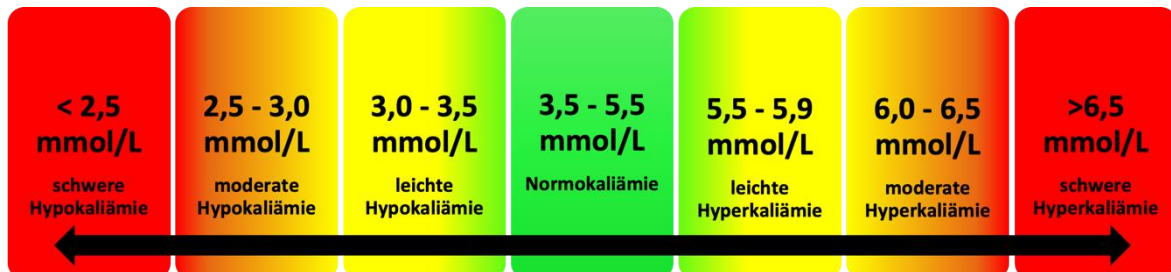
## 1.2.3 Konsequenzen des gestörten Kaliumhaushalts

Störungen der  $K^+$ -Konzentration können sich in zwei Formen ausprägen: Von einer Hyperkaliämie wird ab einem  $K^+$ -Plasmaspiegel über 5,5 mmol/L gesprochen (39). Eine Hypokaliämie ist definiert mit einem  $K^+$ -Wert unter 3,5 mmol/L Serumkonzentration. (40)

Die Schweregradeinteilung der Hypokaliämie erfolgt anhand der Serum- $K^+$ -Werte und ist in leicht, mittelschwer und schwere Hypokaliämie einzuteilen:

Eine leichte Hypokaliämie liegt bei Serum-K<sup>+</sup>-Werten zwischen 3,0 – 3,5 mmol/L vor, eine mittelgradige Hypokaliämie bei 2,5 – 3,0 mmol/L und eine schwere Hypokaliämie bei unter 2,5 mmol/L. (41)

Abbildung 3: Skalierung der K<sup>+</sup>-Werte



Für die Höhe der Hyperkaliämie liegen keine international vereinbarten Definitionen vor. Laut dem European Resuscitation Council (ERC) wird anhand des Plasmaspiegels zwischen leichter Hyperkaliämie mit 5,5 – 5,9 mmol/L, moderater Hyperkaliämie mit 6,0 – 6,4 mmol/L und schwerer Hyperkaliämie mit mehr als 6,5 mmol/L unterschieden (42). Während eine leicht Hyperkaliämie sich mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwächegefühl bemerkbar machen kann, sind die Symptome der schweren Form potenziell weitaus gravierender, unter anderem in Form von gesteigerter Erregbarkeit des Myokards und damit verbundenen bedrohlichen Reizleitungsstörungen des Herzens. (43)

#### 1.2.3.1 Kalium und das kardiovaskuläre System

Gerade Zellen des Myokards reagieren sehr sensibel auf K<sup>+</sup>-Konzentrationsänderungen im Plasma. Zusätzlich zu den Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>2+</sup>-Kanälen besitzt eine Myokardzelle mindestens weitere 5 funktionell unterschiedliche Arten von K<sup>+</sup>-Kanälen in der Plasmamembran. Durch sie ist ein reibungsloser Ablauf von rhythmischen Aktionspotenzialen und die Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials während der Diastole möglich. K<sup>+</sup>-Kanäle, welche für die Repolarisation des Aktionspotenzials verantwortlich sind, reagieren empfindlich und paradox auf veränderte extrazelluläre K<sup>+</sup>-Konzentrationen. (19)

### Hyperkaliämie

Laut der Nernst-Gleichung besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Membranpotenzial und dem Logarithmus der Ionenkonzentrationsverhältnisse zwi-

schen innerhalb und außerhalb der Zelle (19). Das bedeutet, dass im Rahmen einer Hyperkaliämie, bei erhöhtem  $K^+$ -Gehalt des Außenmediums, die Zellmembran depolarisiert. (38)

Auch die  $K^+$ -Leitfähigkeit der Membran nimmt bei Hyperkaliämien  $>6$  mmol/L zu. Wenn die Myokardzellen also erst einmal dauerhaft entladen sind, können sie nicht mehr erregt werden. Doch bevor es zur Lähmung der Myokardzellen kommt, treten Herzrhythmusstörungen auf. Dabei nähert sich die depolarisierte Myokardmembran dem Schwellenwert, bei welchem eine Überschreitung ein Aktionspotential ausgelöst, was zu tachykarden Herzrhythmusstörungen führen kann (z.B. der ventrikulären Tachykardie). (38)

Bei einer massiven Hyperkaliämie von rund 8 mmol/L folgt der zuvor gesteigerten Erregbarkeit des Myokards eine Erschlaffung. Bei gesunder Nierenfunktion können derartig hohe  $K^+$ -Werte gar nicht erreicht werden, da der  $K^+$ -Überschuss zuvor renal ausgeschieden wird. Jedoch bei eingeschränkter Nierenfunktion sind bedrohliche  $K^+$ -Akkumulationen möglich. Unter anderem sind diese auch bei Chemotherapien, Quetschungen oder Verbrennungen durch Nekroseprozesse möglich. (38)

Auch bei körperlicher Anstrengung erhöht sich der  $K^+$ -Spiegel: Einerseits kann das  $K^+$ , welches nach dem Aktionspotential austritt, nicht schnell genug über die  $Na^+/K^+$ -ATPase ins Zellinnere befördert werden. Andererseits sind auch ATP-abhängige  $K^+$ -Kanäle mitverantwortlich. Diese Kanäle verhindern den Austritt des  $K^+$  in den Extrazellulärraum. Ist der ATP-Gehalt reduziert, sind diese Kanäle weit geöffnet. Durchschnittliches Gehen kann die  $K^+$ -Konzentration im Plasma um ca. 0,3 mmol/L steigern und körperlich anstrengende Arbeit hat eine Zunahme von 2 mmol/L zur Folge. (38)

### **Hypokaliämie**

Nach Nernst sollte eine Abnahme der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration zu einer Hyperpolarisation und dadurch zu reduzierter zellulärer Erregbarkeit führen. Da aber gleichzeitig die  $K^+$ -Leitfähigkeit der Zellmembran, durch die verminderte  $K^+$ -Konzentration im Extrazellulärraum herabgesetzt wird, ist der Einfluss des  $K^+$  auf das Ruhemembranpotenzial reduziert. Deshalb kann die Zellmembran wider Erwarten depolarisiert werden und für kardiale Rhythmusstörungen sorgen. (44)

Insbesondere bei geschädigten Myokardzellen, z.B. unter O<sub>2</sub>-Mangel oder durch Insuffizienz, lösen hypokaliämische Erregbarkeitssteigerungen riskante Herzrhythmusstörungen aus (38). Diese werden durch die reduzierte Repolarisationsreserve verursacht, durch welche die Erregungsausbreitung und -rückbildung im Myokard gestört ist und zu gehäuften ventrikulären Extrasystolen führt (19). Auf glatte Muskelzellen und deren Membranleitfähigkeit zeigen K<sup>+</sup>-Ionen einen weniger deutlichen Einfluss (38).

Schwere Hypokaliämien, mit Plasmaspiegeln unter 2,5 mmol/L, sind lebensgefährlich. Die Gefahr der Arrhythmie ist immens erhöht, besonders bei einer zusätzlichen Einnahme von QT-Zeit verlängernden Medikamenten (u.a. Klasse-III-Antiarhythmika), Diuretika oder Durchfällen. (19)

#### 1.2.3.2 Kalium und Katecholamine

Katecholamine sind an der extrarenalen K<sup>+</sup>-Homöostase beteiligt (45). Adrenalin stimuliert zum Beispiel die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase und verstärkt dadurch den K<sup>+</sup>-Shift in die Zelle. Durch eine Hyperkaliämie ausgelöst kommt es zur Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark, wodurch die K<sup>+</sup>-Aufnahme in die Muskelzellen gefördert wird. (19)

Es zeigt sich eine biphasische Reaktion: Eine kurzzeitige, initiale Hyperkaliämie in den ersten Minuten gefolgt von einer andauernden Hypokaliämie. (45,46)

Die anfängliche Hyperkaliämie, hauptsächlich ausgelöst durch die Stimulierung Ca<sup>2+</sup>-abhängiger K<sup>+</sup>-Kanäle der Hepatozyten, wird über die α<sub>1</sub>- und α<sub>2</sub>-Rezeptoren vermittelt und führt so zu einer erhöhten K<sup>+</sup>-Sekretion aus der Leber. Dieser Prozess ist in der erhöhten K<sup>+</sup>-Permeabilität der parenchymalen Zellmembran begründet, welche durch den Ca<sup>2+</sup>-Anstieg im Zytosol der Zellen zustande kommt. Die α-vermittelte Hyperkaliämie ist nicht nur auf hepatische K<sup>+</sup>-Freisetzung, sondern zum Teil auch auf eine gestörte zelluläre Aufnahme der K<sup>+</sup>-Ionen zurückzuführen. α-Rezeptoren befinden sich neben der Leber auch noch in der Skelettmuskulatur, an denen Katecholamine binden und die K<sup>+</sup>-Aufnahme in die Muskelzellen reduzieren. (45)

Die darauffolgende Hypokaliämie wird durch die Aktivierung der β<sub>1</sub>- und β<sub>2</sub>-Adrenorezeptoren und der damit verbundenen Stimulation der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in der Skelettmuskulatur induziert. Die β-Rezeptoren nehmen daher eine bedeutende

Rolle zur Aufrechterhaltung der physiologischen  $K^+$ -Konzentrationen im Plasma ein. (45)

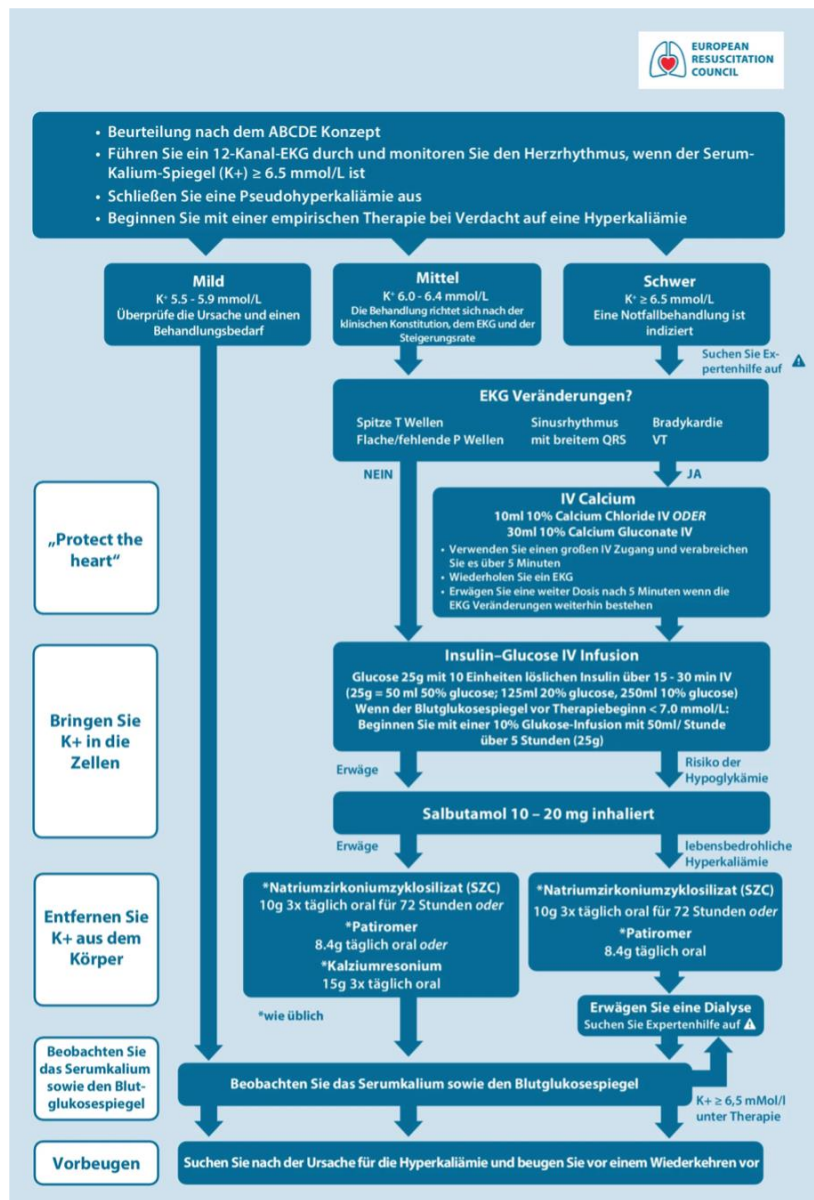
## 1.2.4 Therapie der Kaliumstörungen

### 1.2.4.1 Hyperkaliämie

Die medizinische Therapie der Hyperkaliämie fußt auf 3 Strategien: Stabilisierung des Myokards, intrazellulärer Shift des Serum- $K^+$  und Optimierung der Eliminierung des Gesamt- $K^+$  über Urin und/oder Fäzes. (43)

Je nach Einteilung der akuten Hyperkaliämie in leicht-, mittel- oder schwergradig umfasst die Behandlung ein unterschiedliches Kontinuum an Therapieoptionen. (47)

Abbildung 4: Therapie der akuten Hyperkaliämie (ERC (European Resuscitation Council) – Guidelines 2021)



### Stabilisierung des Myokards

Ca<sup>2+</sup> dient der Stabilisierung des Herzmuskels und blockiert die toxische Wirkung der hohen K<sup>+</sup>-Werte auf die Myozytenmembran. Gemäß der American Heart Association und der ERC ist Ca<sup>2+</sup> im Rahmen der Hyperkaliämie u.a. bei lebensbedrohlichen EKG-Veränderungen, spitzen T-Wellen, fehlenden P-Wellen, ventrikulären Arrhythmien sowie dem Herzstillstand einzusetzen (48). Das Ca<sup>2+</sup> nimmt keinen Einfluss auf den K<sup>+</sup>-Serumspiegel selbst und muss daher mit anderen Medikamenten zur Senkung der Serum-K<sup>+</sup>-Konzentration kombiniert werden. (43)

Idealerweise erfolgt die erste  $\text{Ca}^{2+}$ -Dosis innerhalb von 5 Minuten bei gegebener Indikation und kann alle 5 Minuten, bei fortbestehenden EKG-Veränderungen, erneut verabreicht werden. (43)

### **Intrazellulärer $\text{K}^+$ -Shift**

Für die intrazelluläre  $\text{K}^+$ -Verschiebung sind Insulin, Albuterol und Natriumbicarbonat zuständig. Das Insulin bindet in der Skelettmuskulatur an den Glukosetransporter Typ 4 (GLUT4) – Rezeptor und aktiviert so die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase zur Überführung des extrazellulären  $\text{K}^+$  in den Intrazellulärraum. Regelmäßig intravasal verabreichtes Insulin senkt den Serum- $\text{K}^+$ -Spiegel im Durchschnitt um ca. 0,8 mmol/L in 60 Minuten. (43,49)

Eine zentrale Nebenwirkung des Insulins ist die Gefahr einer Hypoglykämie, welche mit kombinierter intravenöser Glucose reduziert werden kann. (49)

Auch Albuterol, ein  $\beta_2$ -Agonist, unterstützt den  $\text{K}^+$ -Shift in das Zellinnere. Zusätzlich führt er zur Freisetzung von endogenem Insulin und zur Aktivierung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase der Hepatozyten und Muskelzellen. Mit Albuterol ist die Reduktion des Serumkaliumspiegels um ca. 1 mmol/L möglich. Es kann i.v. oder über einen Vernebler verabreicht werden und kann additiv mit Insulin zur Behandlung der Hyperkaliämie verwendet werden. (43)

Die Verwendung von Natriumbicarbonat bei Hyperkaliämie ist umstritten. Es kann die  $\text{K}^+$ -Konzentration im Serum für ca. 2 – 4 Stunden absenken, was aus der Alkalisierung oder Hypertonizität des hohen  $\text{Na}^+$ -Gehalts dieses Medikaments resultiert. Der hohe  $\text{Na}^+$ -Gehalt des Präparats kann jedoch auch zu einer Hyponatriämie oder Volumenüberlastung führen, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion. (43,50)

Auch der akute Abfall der ionisierten  $\text{K}^+$ -Konzentration kann die Kardiotoxizität der Hyperkaliämie weiter provozieren. Daher wird es bei stabilen Patient\*innen zur akuten Therapie der Hyperkaliämie routinemäßig nicht eingesetzt. (43)

### **Optimierte $\text{K}^+$ -Elimination**

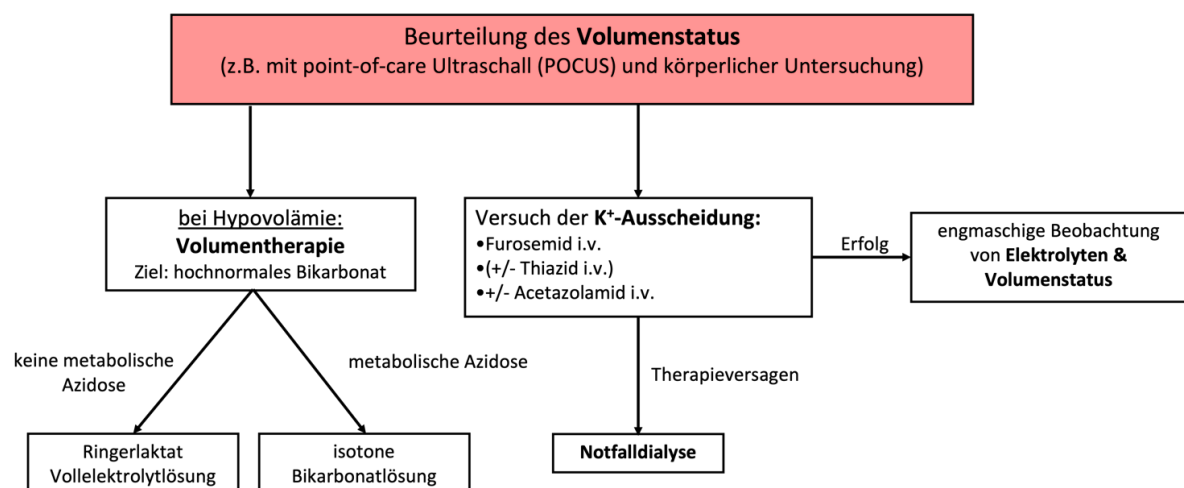
Hier wird versucht die akute Hyperkaliämie mittels intravenöser Diuretika-Gabe zu therapieren. Bevorzugt werden Schleifendiuretika (z.B.: Furosemid: 80 – 160 mg) verwendet, welche die  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -Cotransporterkanäle in der Henle'schen

Schleife blockieren. Dadurch wird die tubuläre Na<sup>+</sup>-Rückresorption gehemmt, weshalb die Na<sup>+</sup>-Konzentration im distalen Tubulus steigt und die K<sup>+</sup>-Exkretion stimuliert wird. Insgesamt ist die natriuretische und folglich kaliuretische Wirkung dieser Wirkstoffgruppe dosisabhängig und nicht vorhersehbar, was ein akutes Nierenversagen provozieren kann. Studien aus dem stationären Bereich haben nachgewiesen, dass Schleifendiuretika in Kombination mit Thiaziddiuretika synergistische Effekte in der Kaliurese erzielen können. Idealerweise werden Schleifendiuretika aber nur bei adäquater Volumenreanimation und nicht bei hypovolämen Personen eingesetzt. (43)

Alternativ können Carboanhydrasehemmer (z.B.: Acetazolamid) verwendet werden, wodurch die Bikarbonat-Zufuhr im distalen Nephron gesteigert und die K<sup>+</sup>-Ausscheidung gefördert wird. Deren Anwendung wird jedoch nur in Kombination mit anderen Präparaten empfohlen, da sie eine metabolische Azidose und dadurch einen Serum-K<sup>+</sup>-Anstieg verursachen kann. (43)

Die letzte Option stellt die Hämodialyse dar. Sie wird bei Personen mit Nierenversagen nach erfolgten Notfallmaßnahmen durchgeführt oder, wenn diese Maßnahmen einen unerwünschten Effekt zeigen. Die renale Dialyse sollte bei Hyperkaliämie mit terminaler Niereninsuffizienz frühestmöglich eingeleitet werden, da eine schwere Hyperkaliämie progredient verlaufen kann. (50)

Abbildung 5 Algorithmus zur K<sup>+</sup>-Elimination (51)



#### 1.2.4.2 Hypokaliämie

In der Therapie werden die K<sup>+</sup>-Applikation i.v. oder oral und die Ursachenfindung sowie -therapie fokussiert. (52)

Die beste Substitutionsform bei akuten K<sup>+</sup>-Verlusten ist Kaliumchlorid.

Leichte bis mittelgradige Hypokaliämien werden vorerst mit oralen Präparaten therapiert. Die intravenöse K<sup>+</sup>-Gabe kann aufgrund mehrerer Umstände nötig sein, u.a. wenn die orale Therapie nicht ausreichend ist oder kardiale Vorerkrankungen bekannt sind. (52)

Hierbei ist es sicherer die Dosierung von 20 mmol/h nicht zu überschreiten, da bei höheren Dosierungen mit einer Rebound-Hyperkaliämie zu rechnen ist (53). Die Korrektur der Hypokaliämie kann jedoch verzögert sein, da die Kaliumbewegung von extra- nach intrazellulär zeitverzögert ist. (52)

### 1.3 Hyperkaliämie bei Hämorrhagie – aktueller Wissensstand

Trotz dem Wissen, dass die Hyperkaliämie ein potenziell tödlicher Zustand ist, sind nur sehr wenige Studien vorhanden, welche sich mit der  $K^+$ -Konzentration im Blut beim hämorrhagischen Schock auseinandersetzen. Der aktuelle Wissensstand ist, dass die Hyperkaliämie ein früher Marker für den Schweregrad des akuten ischämischen Geschehens ist und auch für den Herzkreislauf-Stillstand, ausgelöst durch den hämorrhagischen Schock, verantwortlich sein kann. (1)

In einer Tierstudie mit hämorrhagischem Schock, konnte gezeigt werden, dass bereits vor der Wiederbelebungsbehandlung bei allen Tieren ein signifikanter Anstieg des Serum- $K^+$  auftritt. Dies wird als Nachweis angesehen, dass die Hyperkaliämie bei unkontrollierten Blutungen mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert ist. (1)

Dieser steht jedoch nicht in Zusammenhang mit der arteriellen Azidämie, wodurch man darauf schließen kann, dass die erhöhten  $K^+$ -Werte früh auftreten und mit dem Beginn des hämorrhagischen Schocks einhergehen. Auch kann der  $K^+$ -Spiegel, laut dieser Studie, als potenzieller Marker für das Stoffwechselfersagen und damit zur Überwachung der angewandten Behandlungsstrategie herangezogen werden. Dies ist möglich, da alle verstorbenen Tiere vor dem Herzstillstand um 24,5% höhere Serum- $K^+$ -Werte aufwiesen. Die überlebenden Tiere zeigten am Ende der Interventionsphase hingegen einen signifikanten Rückgang der  $K^+$ -Spiegels und erreichten nahezu den Ausgangswert. Bei dieser Studie lag zum Zeitpunkt des Schocks der mittlere  $K^+$ -Wert im oberen Normalbereich, der positive prädiktive Wert einer  $K^+$ -Konzentration von  $>5$  mmol/L für die Mortalität bei 85,7% und der negativ prädiktive Wert bei 70%. (1)

Eine weitere Studie von Perkins et al. konnte anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 131 Patient\*innen feststellen, dass bei Verletzten eines nicht-Klemmtraumas eine erstaunlich hohe Prävalenz von Hyperkaliämie (29%) vorhanden ist. Alle beobachteten Personen, die verstorben waren, wiesen eine Hyperkaliämie auf. (54)

Auch in der Studie von Rocha et al. wurde mittels eines Schweine-Modells festgestellt, dass die Steigerung des Serum- $K^+$  den hämorrhagischen Schock begleitet und direkt mit der hämodynamischen Verschlechterung zusammenhängt. Zusätzlich konnte eine starke Korrelation zwischen dem Anstieg des  $K^+$ -Spiegels und den

Markern der Gewebshypoxie (Laktat, pCO<sub>2</sub>, venöse O<sub>2</sub>-Sättigung (SvO<sub>2</sub>), pH-Gradient) erkannt werden. (55)

Den Schweinen wurde kontrolliert und monitorisiert innerhalb kurzer Zeit Blut abgenommen, bis sie den MAP von 60 mmHg unterschritten. Anhand dieses kontrollierten Hämorrhagie-Modells konnte gezeigt werden, dass das Serum-K<sup>+</sup> vom Anfang der Messungen bis zum Ende des Experiments signifikant anstieg. Der mittlere arterielle Serum-K<sup>+</sup>-Wert betrug am Beginn  $3,5 \pm 0,4$  mmol/L und am Ende  $7,7 \text{ mmol/L} \pm 0,5 \text{ mmol/L}$ . Hier trat die signifikante Zunahme der K<sup>+</sup>-Konzentration bei allen Tieren auf, und deren Geschwindigkeit ging mit dem hämodynamischen Verfall einher. Auch bei dieser Studie stand der steigende K<sup>+</sup>-Spiegel nicht in Zusammenhang mit der arteriellen Azidämie. Hingegen der arteriell-venöse Gradient des pH-Werts und pCO<sub>2</sub> stiegen mit dem Serum-K<sup>+</sup> und proportional mit dem Schweregrad des hämorrhagischen Schocks an. Die Hypothese, dass der Anstieg des K<sup>+</sup> als Marker eines akuten ischämischen Geschehens fungiert, wird in dieser Studie durch die gute Korrelation von K<sup>+</sup> mit den Gewebshypoxie-Markern pCO<sub>2</sub>, pH-Gradient und arteriellem Laktat unterstützt. (55)

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche sich mit der Assoziation von Mortalität und der Inzidenz der Hyperkaliämie bei blutenden Traumapatient\*innen auseinandersetzt, welche in den Schockraum des Universitätsklinikum Graz eingeliefert wurden.

#### 2.1.1 Ethik

Für die Erhebung der retrospektiven, pseudonymisierten Daten wurde ein Ethikantrag bei der Medizinischen Universität Graz eingereicht (Nr. 34-418 ex 21/22 1223-2022) und mit 08.07.2022 einwandslos freigegeben.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

##### Einschlusskriterien:

1. Blutende Traumapatient\*innen
  - a. definiert durch den Transfusionsbedarf von mindestens 5 EKs innerhalb von 24h
2. Labor- und Follow-up Dokumente vollständig vorhanden:
  - a. Blutgasanalyse (BGA): pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, BE, Bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), Laktat, Hb, Hkt
  - b. Follow-up Daten

##### Ausschlusskriterien:

1. Pädiatrische Personen (Alter <18)
2. Isoliertes Schädel-Hirn-Trauma (SHT)

### 2.2 Datenerhebung

Für die Datenerhebung wurden Personen und deren Daten aus dem Zeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2021 retrospektiv analysiert. Die für die Studie relevanten Daten wurden aus openMEDOCS<sup>6</sup> ausgelesen und pseudonymisiert verarbeitet.

---

<sup>6</sup> Steirisches medizinische Dokumentations- und Kommunikationsprogramm

## 2.2.1 Rohdatensatz

Der verwendete Rohdatensatz wurde mit Hilfe des Programms Microsoft® Excel für Mac (Version 16.72) bearbeitet und in mehreren Arbeitsschritten gereinigt. Innerhalb des gewählten Zeitraums wurden 1786 Personen gefunden.

### 2.2.1.1 Ausschlusskriterien

Entsprechend dem ersten Ausschlusskriterium dieser Studie wurden die pseudonymisierten Daten aller Personen unter dem vollendeten 18. Lebensjahr entfernt, wodurch 132 Personen ausgeschlossen und der Datensatz auf 1654 Personen geschmälert wurde.

Durch das Ausschlusskriterium isoliertes SHT konnten weitere 42 Personen, mit isolierter Subarachnoidalblutung, komplexen Gesichtsschädelfrakturen und anderen isolierten zentralen Schädigungen, aus der Studie ausgeschlossen werden. Dadurch wurde die Anzahl auf 1612 Personen verringert.

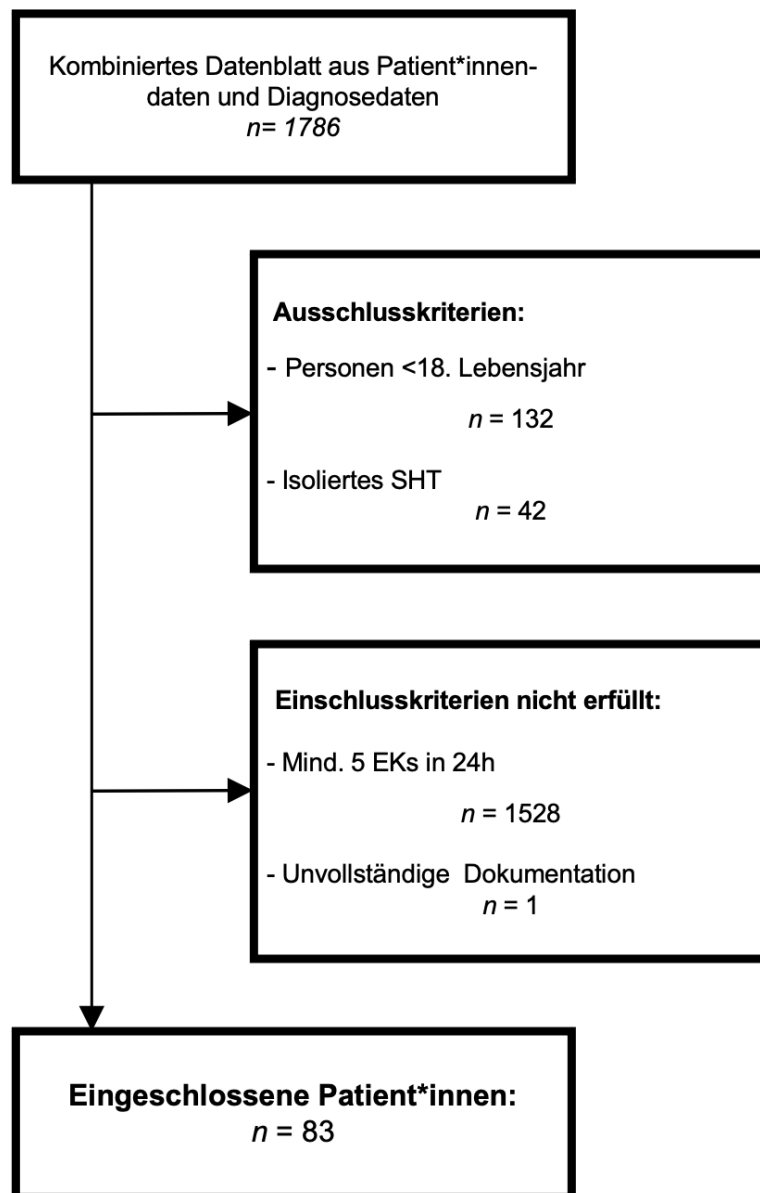
### 2.2.1.2 Einschlusskriterien

Nach der Abhandlung der Ausschlusskriterien wurden die Einschlusskriterien überprüft.

Das erste Einschlusskriterium ist definiert durch die Verabreichung von mindestens 5 EKs innerhalb der ersten 24 klinischen Stunden. Dazu wurden die einzelnen EK-Gaben aus dem Schockraum, den operativen Schockraum-Eingriffen, sowie die des Operationssaals und der Intensivstation zusammengerechnet. Anhand dieses Kriteriums konnten die verwertbaren Datensätze von 1612 auf 84 reduziert werden.

Das zweite Einschlusskriterium ist die Vollständigkeit aller erfragten Daten, darunter die der ersten beiden klinisch durchgeführten BGAs aus dem Schockraum und die Follow-up-Daten (24h- und 30d-Outcome). Daraus ergibt sich eine Summe von 83 Verletzten, welche in dieser retrospektiven Kohortenstudie eingeschlossen wurden.

Abbildung 6: Flowchart zur Zusammenfassung der Studienzahl



### 2.2.1 Hypothesen

Die Haupthypothese dieser Arbeit ist, dass hämorrhagische Traumapatient\*innen vor einer Transfusion erhöhte Serum-K<sup>+</sup>-Konzentrationen aufweisen. Diesbezüglich sollen die beiden Kohorten (K<sup>+</sup>≤5,0mmol/l vs. K<sup>+</sup>>5,0mmol/l) in ihren Charakteristiken beschrieben und unterschieden werden.

Als Nebenhypothese wird angenommen, dass diese Personen mit höheren K<sup>+</sup>-Konzentrationen eine erhöhte Kurzzeit- (24h) und Langzeitmortalität (30d) aufweisen. Auch diese Aussage soll mit Hilfe der patient\*innen-bezogenen Charakteristiken überprüft werden.

## 2.3 Datenauswertung

### 2.3.1 Statistik

#### 2.3.1.1 Nullhypothese

Um die Nullhypothese zu untersuchen, wurden vorerst deskriptive Statistiken verwendet, um die klinischen und patient\*innen-bezogenen Charakteristiken zu ordnen und zusammenzufassen.

Für eine detailliertere Differenzierung der beiden Kohorten wurden noch weitere Variablen erfragt und unter „klinische Charakteristiken“ zusammengefasst.

Zur Evaluierung der Inzidenz von Hyperkaliämie bei hämorrhagisch verletzten Personen wurden die beiden Kohorten – Personen mit Normo- und Hypokaliämie (definiert mit  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  vor Transfusion) und Personen mit Hyperkaliämie (definiert mit  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  vor Transfusion) – prozentuell verglichen. Der Grenzwert zur Hyperkaliämie ist nach Vorgaben des internen Labors somit niedriger als der des ERC.

Für die gründlichere Unterscheidung beider Gruppen wurden folgende Variablen mitevaluiert:

1. Klinische Charakteristika:
  - a. Alter
  - b. männliches Geschlecht
  - c. Injury Severity Score (ISS)
  - d. Mechanismus der Verletzung (stumpf, penetrierend)
2. Biologische Charakteristika:
  - a. Physiologie
  - b. Gerinnungsstatus
  - c. Blutprodukte bei Ankunft
  - d. Andere Fluide bei Ankunft
  - e. Invasive Prozeduren
  - f. Blutprodukte innerhalb der ersten 24h

Mittels t-Test für unabhängige Stichproben wurden die Mittelwerte der zwei unabhängigen Stichproben bezüglich der Altersverteilung verglichen und geprüft. Die untersuchte, unabhängige Variable muss hierzu metrisch skaliert und die Grundgesamtheit normalverteilt sein. (56)

Der unabhängige t-Test erfasst keine spezifische Trendrichtung, sondern will nur die Abweichung vom Normalzustand, welcher in der Nullhypothese erkennbar ist, nachweisen. (57,58)

Die signifikante Differenz der Mittelwerte wurde mit dem Standardfehler des Mittelwerts in Relation gesetzt, da dieser angibt, wie stark der Mittelwert streuen kann. Dadurch ist ableitbar, wie weit der Mittelwert der vorhandenen Stichprobe vom wahren Populationsmittelwert abweicht. Sind die Unterschiede beider Mittelwerte groß genug und somit signifikant, wird angenommen, dass sich beide Gruppen unterscheiden. (59)

Folglich wurde mit dem Exakten Test nach Fisher festgestellt, ob zwischen den Variablen männliches Geschlecht und  $K^+$ -Wert Verteilungsunterschiede in den Gruppen bestehen, um dadurch Aussagen über die stochastische Unabhängigkeit von beiden Parametern treffen zu können.

Wenn die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat Test nicht erfüllt werden können, kann alternativ der Fisher-Exakt Test angewandt werden. Dieser Fall liegt dann vor, wenn die erwarteten Häufigkeiten zu klein sind. (56)

Vorteil des Fisher Exakt Tests gegenüber dem Chi-Quadrat-Test ist, dass dieser keine Voraussetzungen an den Umfang einer Stichprobe stellt und auch bei kleiner Stichprobengröße aussagekräftig ist. (60)

Dieser Test wird als sogenannter Homogenitätstest bzw. Unabhängigkeitstest für zwei unverbundene Stichproben mit qualitativen Merkmalen eingesetzt. Er wird als exakt bezeichnet, da der p-Wert als Prüfgröße direkt berechnet werden kann. Die Nullhypothese wird zugunsten der Alternativhypothese abgelehnt, falls der p-Wert kleiner ist als  $\alpha$ .  $\alpha$  stellt das sogenannte Signifikanzniveau dar, welches die maximale Wahrscheinlichkeit beschreibt, in der die Nullhypothese fälschlicherweise abgelehnt wird. (56)

Anhand des Mann-Whitney U-Tests wurde versucht einen Unterschied zwischen der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  - und der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe anhand des ISS darzustellen, um dadurch eine Aussage über die stochastische Unabhängigkeit von  $K^+$ -Werten und ISS treffen zu können.

Bezogen auf die Studie lässt sich mit diesem Test erheben, ob eine gleiche grafische Verteilungsform in anderer Lageposition bezüglich der ISS in beiden Kohorten ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe vs.  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) vorliegt (61). Dabei werden die Mediane beider Gruppen – bezogen auf den Median des ISS – miteinander verglichen. Er ist eine nicht-parametrische Alternative zum t-Test für zwei unverbundene Stichproben, besitzt jedoch eine schwächere Aussagekraft, da hier Normalverteilung und Symmetrie keine Voraussetzungen sind. Nach der aufsteigenden Reihung aller Werte aus beiden Stichproben werden diese mit Rangzahlen versehen. Sie werden folglich in den jeweiligen Stichproben separat addiert und ergeben nach weiterer Berechnung den U-Wert. Die Nullhypothese wird abgelehnt, wenn der entstehende U-Wert kleiner oder gleich dem kritischen Wert/signifikanten p-Wert ist. (56)

In einem weiteren Schritt wurde der Chi Quadrat Test angewandt um Aussagen über die stochastische Unabhängigkeit von Verletzungsmechanismus und  $K^+$ -Werten treffen zu können.

Hierbei werden Häufigkeiten statistisch verglichen und die Verteilung des Quadrats von einer normalverteilten Zufallsvariable in ihrer einfachsten Form beschrieben. Hier versteht man unter der Nullhypothese, dass die Merkmale unabhängig voneinander sind und somit kein Zusammenhang zwischen diesen besteht. Die Idee des Chi-Quadrat Test ist es, die erwarteten Häufigkeiten unter der Nullhypothese mit den beobachteten Häufigkeiten zu vergleichen. Die Nullhypothese wird dann bestätigt, wenn die Prüfgröße Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ) gleich 0 ist. Kleine Abweichungen von 0 sind in der Realität mit der Nullhypothese noch vereinbar, höhere Werte von  $\chi^2$  widerlegen diese Hypothese. Eine mögliche Interpretationsform ist, dass der Chi-Quadrat Test bei zwei unabhängigen Stichproben die relativen Häufigkeiten eines Merkmals vergleicht. Das bedeutet, dass überprüft wird, ob ein bestimmtes Merkmal, in diesem Fall der Verletzungsmechanismus, in beiden Kohorten gleich verteilt ist. Diese Interpretationsform wird als Chi-Quadrat-Homogenitätstest beschrieben. (56)

Um den Zusammenhang des  $K^+$ -Spiegels mit den Parametern, die unter „biologische Charakteristika“ zusammengefasst sind, genauer zu untersuchen, wurde der

Mann-Whitney-U Test herangezogen. Hierzu wurden all jene Parameter, mit Ausnahme der invasiven Eingriffe, bezüglich ihrer Mediane in beiden Kohorten verglichen.

Die Nullhypothese dieses Tests besagt, dass keine gleiche Verteilungsform in anderer Lageposition zwischen den beobachteten Parametern beider Gruppen erkennbar ist. (61)

Die einzige Ausnahme aller erwähnten Parameter stellen die invasiven Eingriffe in Bezug auf die Hypo-/Normo- bzw. Hyperkaliämie dar. Sie wurden mittels Fisher's Exakt Test deskriptiv erhoben. Dieser Test wurde eingesetzt um den Zusammenhang dieser beiden qualitativen Merkmale, unter Herausarbeitung von Untergruppen (REBOA und Clamshell), zweckoptimiert beschreiben zu können.

Die Rangkorrelation nach Spearman wurde verwendet, um die Korrelation von  $K^+$ -Werten und SI erkennbar zu machen. Ebenso wurde die Rangkorrelation nach Spearman für den Zusammenhang zwischen Laktat und  $K^+$  sowie für pH-Wert und  $K^+$  errechnet.

Der Korrelationskoeffizient nach Spearman dient als Maß der Stärke eines monotonen Zusammenhangs, welcher auf Rangzahlen der Beobachtungswerte ( $x, y$ ) basiert und daher auch als Rangkorrelation bezeichnet wird. Zur Berechnung der Korrelation werden alle  $x$ - und  $y$ -Werte der zu untersuchenden Variable der Größe nach geordnet und mit ganzen Zahlen von 1 aufwärts gereiht. (56)

Aus der Differenz der beiden Rangzahlen jeder Beobachtungseinheit wird der Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet, welcher zwischen -1 und +1 liegt. Das positive Vorzeichen kennzeichnet einen gleichsinnigen Zusammenhang, ein negatives einen gegensinnigen Zusammenhang. Je näher der Koeffizient der Zahl 1 ist, umso stärker ist der monotone Zusammenhang. (56)

### Sekundäres Ziel

Das sekundäre Ziel dieser Arbeit war es, die 24h- und 30d-Mortalität bezogen auf die Hyperkaliämie bei blutenden Traumatpatient\*innen zu erheben. Dazu wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Dadurch konnten die relativen Häufigkeiten der 24h- bzw. der 30d-Mortalität in beiden Kohorten mittels der Homogenitätsinterpretation dieses Verfahrens prozentuell verglichen werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Primäres Ziel

In die deskriptive Datenauswertung wurden insgesamt 83 Personen miteinbezogen. Zur Evaluierung der Inzidenz von Hyperkaliämie bei hämorrhagisch verletzten Personen konnte festgestellt werden, dass 72 dieser Personen (86,74%) normo- bzw. hypokaliäm und 11 Personen (13,25%) hyperkaliäm waren.

In der Tabelle 1 werden beide Kohorten in Bezug auf klinische Charakteristiken miteinander vergleichbar gemacht:

Der t-Test unabhängiger Stichproben ergab, dass sich die auf den Mittelwert bezogene Altersverteilung in beiden Gruppen signifikant unterscheidet. Auffällig war, dass die Personen mit Hyperkaliämie um etwas mehr als 10 Jahre jünger waren. Das mittlere Alter betrug in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte 51 Jahre  $\pm$  19 bzw. in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte 40  $\pm$  18 Jahre.

Auch die Geschlechterverteilung innerhalb beider Kohorten wurde eruiert. Hierbei konnte festgestellt werden, dass 51 von 72 Personen (70,8%) der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte und 7 von 11 Personen (63,6%) der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte männlichen Geschlechts waren. Dadurch wurde verdeutlicht, dass beide Kohorten in Bezug auf die Geschlechterverteilung vergleichbar waren, und Männer häufiger verunfallten als Frauen, auch wenn dies statistisch kein Signifikanzniveau erreicht hat.

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen ISS und der Serum- $K^+$ -Konzentration der Personen hergestellt werden. In der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe wurde ein medianer ISS von 43 bei einem Interquartilsabstand (IQA) von 29; 50 berechnet. In der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe betrug dieser 48 (IQA von 27; 59).

Bei der Untersuchung der Verletzungsmechanismen konnte statistisch signifikant festgestellt werden, dass das stumpfe Trauma unabhängig von der Kohorte die häufigere Verletzungsform darstellte und in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte prozentuell deutlich häufiger vorkam (97,2%). Den häufigsten Verletzungsmechanismus stellte der Verkehrsunfall dar, welcher in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe durch 42 Personen (58,3%) und in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe durch 6 Personen (54,5%) vertreten war.

Penetrierende Traumata waren in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte häufiger aufzufinden als in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe und machten dort 36,3% aller Verletzungen aus. Prinzipiell wurden unter stumpfen Traumata folgende Verletzungsmuster unterschieden: Verkehrsverletzungen (RTC; road traffic collisions), Fall aus großer Höhe, stumpfe Gewalteinwirkung und andere. Unter penetrierenden Traumata wurden Stich- und Schussverletzungen analysiert.

Tabelle 1: Klinische Charakteristiken 1

	<b><math>K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/L}</math> vor Transfusion</b>	<b><math>K^+ &gt; 5,0 \text{ mmol/L}</math> vor Transfusion</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Personen, N (%)</b>	72 (86,74)	11 (13,25)	
<b><math>K^+</math> (mmol/L), Mittelwert (SD)</b>	3,91 ± 0,58	5,79 ± 0,88	
<b>Alter, Jahre (SD)</b>	51 ± 19	40 ± 18	0,05
<b>männliches Geschlecht, N (%)</b>	51 (70,8)	7 (63,6)	0,72
<b>ISS, Median (IQA)</b>	43 (29 – 50)	48 (27 – 59)	0,45
<b>Mechanismus</b>			<0,01
<b><u>stumpf, N (%)</u>:</b>	70 (97,2)	7 (63,6)	
<i>RTC</i>	42	6	
<i>Fall aus großer Höhe</i>	20	1	
<i>stumpfe Gewalteinwirkung</i>	4	0	
<i>andere</i>	4	0	
<b><u>penetrierend, N (%)</u></b>	2 (2,7)	4 (36,3)	
<i>Stichverletzung</i>	2	3	
<i>Schussverletzung</i>	0	1	

SD: Standardabweichung; IQA: Interquartilsabstand

Zur Analyse des Zusammenhangs der „biologischen Charakteristika“ und der  $K^+$ -Konzentration wurde die Tabelle 2 erstellt:

1. Physiologie:

Hierunter wurden SI, pH-Wert, Laktat, GCS und Temperatur analysiert und deskriptiv dargestellt. Bis auf die Parameter pH-Wert und Laktat-Konzentration konnte kein signifikanter Zusammenhang zur Serum- $K^+$ -Konzentration der verunfallten Personen hergestellt werden.

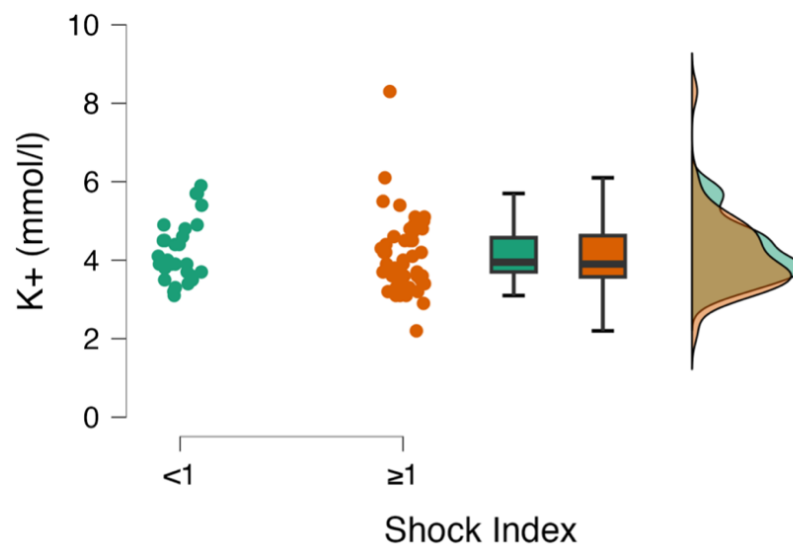
Auffällig war, dass die  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte deutlich azidotischer war und mehr als die dreifache Serum-Laktat-Konzentration aufwies. Der Median

des pH-Werts in dieser Gruppe lag bei 7,03 [6,88; 7,14] und der Median der Laktat-Konzentration bei 11,70 [6,99; 14,31].

In Anbetracht des SI konnte zwar keine Signifikanz nachgewiesen werden, aber es konnte grafisch dargestellt werden, dass Personen mit einem SI <1 eine geringere Streubreite der K<sup>+</sup>-Werte aufwiesen als Personen mit einem manifesten Schock von SI ≥1. Dies ist an dem Raincloud-Plot und den angefügten Box-Plots deutlich erkennbar (siehe Abb.7).

Die Häufung der Verletzten mit SI ≥1 war, ähnlich derer mit SI <1, um eine K<sup>+</sup>-Konzentration von ca. 4 mmol/L erkennbar, was durch die fast deckungsgleichen Korrelationskurven verdeutlicht wird. Ein Unterschied war jedoch bemerkbar, dass Personen mit SI <1 einen zweiten Peak im K<sup>+</sup>-Konzentrationsbereich von ca. 6 mmol/L aufwiesen.

Abbildung 7: Raincloud-Plot SI in Bezug auf K<sup>+</sup>-Spiegel



## 2. Gerinnungsstatus:

Im gesamten Gerinnungsstatus bei Hospitalisierung konnte kein signifikanter Wert erhoben werden. Eindrücklich war aber, dass der Hb in der K<sup>+</sup>> 5,0mmol/l -Gruppe mit 9,10 mg/dl [8,25; 11,43] um 1,1 Einheiten niedriger war als in der K<sup>+</sup>≤5,0mmol/l -Gruppe und beide Gruppen unter 10,5 mg/d lagen.

## 3. Blutprodukte bei Ankunft:

Auch hier waren keine signifikanten Abweichungen erkennbar. Dennoch war beachtlich, dass die K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Kohorte fast doppelt so viele EKs

erhielt wie die  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte. TXA wurde in beiden Kohorten nahezu gleich häufig verabreicht.

4. Andere Fluide bei Ankunft:

Unter diesen Parametern wurden kristalloide und kolloide Flüssigkeiten genauer untersucht, und es konnte festgestellt werden, dass bei kristalloiden Flüssigkeiten ein signifikanter Zusammenhang zur Serum- $K^+$ -Konzentration besteht. Die Personen der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte erhielten im Schnitt rund 2,8-mal mehr kristalloide Flüssigkeit als die der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe.

5. Invasive Prozeduren:

Im Rahmen der invasiven Prozeduren wurden REBOA und die Clamshell-Thorakotomie miteinander verglichen. Prozentuell kamen beide Verfahren bei der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte deutlich häufiger vor. Diese Ergebnisse waren jedoch aufgrund der geringen Anwendungen in den Stichproben nicht signifikant, wodurch hier keine Abhängigkeit der  $K^+$ -Konzentration erkennbar war.

6. Blutprodukte innerhalb der ersten 24h:

Auch in dieser Kategorie konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse erhoben werden. Dennoch ist erkennbar, dass im Mittel rund doppelt so viele EKs innerhalb der ersten 24h an die Gruppe der initial hyperkaliämischen Personen verabreicht wurden.

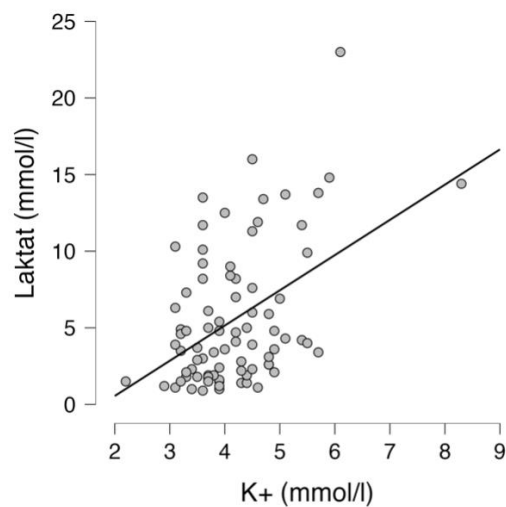
Tabella 2: Biologische Charakteristiken

	<b>K<sup>+</sup>≤5,0mmol/L vor Transfusion</b>	<b>K<sup>+</sup>&gt;5,0mmol/L vor Transfusion</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Personen, N (%)</b>	72 (86,74)	11 (13,25)	
<b>Physiologie, Median [CI 95%]</b>			
<i>SI</i>	1,16 [1,13;1,49]	1,10 [0,68;2,14]	0,98
<i>pH</i>	7,25 [7,18;7,25]	7,03 [6,88;7,14]	<0,01
<i>Laktat (mmol/L)</i>	3,60 [3,90;5,59]	11,70 [6,99;14,31]	<0,01
<i>GCS</i>	3,00 [4,98;7,31]	3,00 [2,31;8,05]	0,49
<i>Temperatur, °C</i>	35,20 [34,97;35,42]	35,40 [35,00;35,97]	0,33
<b>Gerinnungsstatus, Median [CI 95%]</b>			
<i>Hb (mg/dl)</i>	10,20 [9,62;10,67]	9,10 [8,25;11,43]	0,87
<i>Hkt</i>	30,90 [29,64;32,92]	33,60 [26,18;36,48]	0,84
<i>Thrombozyten, x10<sup>3</sup></i>	180,00 [173,30;202,78]	171,00 [102,67;236,24]	0,57
<i>Fibrinogen (mg/dl)</i>	126,50 [88,80;131,24]	0,50 [5,94;139,21]	0,20
<i>INR</i>	1,35 [1,38;1,59]	1,69 [1,36;2,29]	0,13
<i>Ca<sup>2+</sup>(mmol/L)</i>	1,20 [1,18;1,22]	1,17 [0,92;1,29]	0,39
<b>Blutprodukte bei Ankunft, Mittelwert (SD)</b>			
<i>EK (Einheiten)</i>	6,50 ± 4,77	11,09 ± 14,46	0,98
<i>FFP (Einheiten)</i>	2,02 ± 3,30	2,00 ± 4,00	0,69
<i>TK (Einheiten)</i>	0,21 ± 0,69	0,18 ± 0,53	0,92
<i>TXA, N (%)</i>	53 (73,6)	8 (72,7)	0,95
<i>Ca<sup>2+</sup>, N (%)</i>	23 (31,9)	5 (45,5)	0,40
<b>Andere Fluide bei Ankunft, Mittelwert (SD)</b>			
<i>Kristalloide (ml)</i>	4211,62 ± 3902,97	1500,00 ± 1041,15	0,02
<i>Kolloide (ml)</i>	330,99 ± 444,76	409,09 ± 800,56	0,66
<b>Invasive Prozeduren</b>			
<i>REBOA, N (%)</i>	4 (5,6)	2 (18,2)	0,59
<i>Clamshell, N (%)</i>	6 (8,3)	3 (27,3)	0,09
<b>Blutprodukte innerhalb der ersten 24h, Mittelwert (SD)</b>			
<i>SR: EK (Einheiten)</i>	4,64 ± 3,34	10,55 ± 10,80	0,07
<i>ICU: EK (Einheiten)</i>	2,63 ± 6,10	5,45 ± 10,78	0,45
<i>Σ EKs in 24h (Einheiten)</i>	11,01 ± 6,30	14,81 ± 9,53	0,27

CI: Konfidenzintervall; INR: International Normalised Ratio; SR: Schockraum; ICU: Intensive Care Unit/Intensivstation

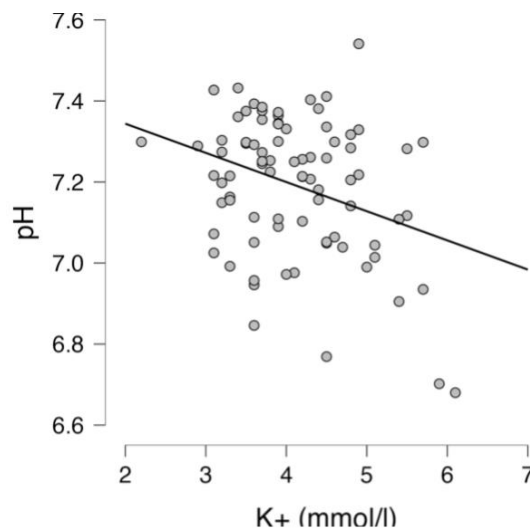
Durch die Erstellung eines linearen Regressionsmodells konnte der physiologisch-erwartbare Zusammenhang zwischen der  $K^+$ -Konzentration und Serum-Laktat-Konzentration dargestellt werden (siehe Abb.8). Weiters betrug das Spearman's Rho 0,340 ( $p < 0,001$ ), damit konnte eine moderate positive Korrelation beider Parameter gezeigt werden. Physiologisch wäre ein stärkerer Zusammenhang zu erwarten gewesen, besonders zwei Outlier indizieren, dass diese Assoziation durch weitere Prozesse beeinflusst wird.

Abbildung 8: Korrelation zwischen  $K^+$ -Konzentration und Laktat-Konzentration



Auch für den Zusammenhang von  $K^+$ -Konzentration und pH-Wert wurde ein lineares Regressionsmodell erstellt, für welches ein schwacher negativer Zusammenhang, geschätzt mit einem Rangkorrelationskoeffizienten von -0,215 ( $p < 0,026$ ), errechnet wurde (siehe Abb. 9). Wie bereits physiologisch beschrieben und erwartet bedeutet das wiederum, dass ein abfallender pH-Wert mit höheren  $K^+$ -Konzentrationen zusammenhängt.

Abbildung 9: Korrelation zwischen  $K^+$ -Konzentration und pH-Wert



### 3.2 Sekundäres Ziel

Zur Erhebung des Sekundärziels wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik die relativen Häufigkeiten der 24h- und 30d-Mortalität, bezogen auf die Gruppen, dargestellt und folglich analysiert.

Wie in Tabelle 3 erkennbar, sind prozentuell mehr Personen in der Gruppe der Hyperkaliämie verstorben, sowohl innerhalb der ersten 24h (9,1%) als auch während der ersten 30d (27,2%). Differenziert zwischen der 24h- und 30d-Mortalität sind in Summe mehr Personen im ersten posttraumatischen Monat verstorben, nämlich 27,2% der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte, wohingegen in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte diese Zahl bei 22,2% lag.

In Summe sind über den gesamten Zeitraum gesehen in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte 21 Personen (29,1%) und in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte 4 Personen (36,3%) verstorben, was bedeutet, dass die zeitunabhängige Mortalitätsrate in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe höher ist. Dies konnte aber nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Klinische Charakteristiken 2

	$K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/L}$ vor Transfusion	$K^+ > 5,0 \text{ mmol/L}$ vor Transfusion	p- Wert
<b>Outcome</b>			
Beobachteter Tod in 24h, N (%)	5 (6,9)	1 (9,1)	0,80
Beobachteter Tod in 30d, N (%)	16 (22,2)	3 (27,2)	0,73

## 4 Diskussion

### 4.1 Primäres Ziel

Zur Erhebung der Inzidenz von Hyperkaliämie bei verletzten Personen mit Hämorrhagie wurden die beiden Kohorten prozentuell gemessen, um deren Größe innerhalb des beobachteten Zeitraums (2016 – 2021) vergleichbar zu machen.

Dabei war auffällig, dass nur 13,25% (11 Personen) der Schockraumpatient\*innen an einer Hyperkaliämie litten und 86,74% (72 Personen) hypo- oder normokaliäm waren. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass es sich nicht um die Mehrheit hämorrhagisch verletzter Personen handelt, aber dennoch um einen nicht zu ignorierenden Anteil der Verletzten.

Auch ist das mit der Tierstudie von Rocha Filho et al. vergleichbar, in der die Inzidenz der Hyperkaliämie bei einem MAP von 60 und 50 mmHg bei 12,5% lag. In dieser Studie stieg der Hyperkaliämie-Prozentsatz mit dem fallenden MAP drastisch an und lag bei einem MAP von 40 mmHg bereits bei 87,5%. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit des  $K^+$ -Anstiegs in direktem Zusammenhang mit der hämodynamischen Instabilität steht. Es wird davon ausgegangen, dass der größte  $K^+$ -Peak dann stattfindet, wenn die Mechanismen der  $K^+$ -Homöostase dem aggressiven Anstieg des Serum- $K^+$  nicht mehr entgegenwirken können. (55)

Der MAP stellt speziell bei kritischen Verletzten, welche das Datenpool dieser Studie bildeten, einen der wichtigsten früh erhebbaren, diagnostischen Marker für die Einschätzung des hämodynamischen Zustands dar.

Im Rahmen dieser Studie konnte jedoch keine eindeutige Häufung der  $K^+$ -Konzentrationen  $>5,0\text{mmol/l}$  bei hämorrhagisch verletzten Personen festgestellt werden, was eventuell auf die geringe Studienteilnehmer\*innenzahl zurückgeführt werden kann. Jedoch ist die prozentuell darstellbare Hyperkaliämie mit den Prozentsätzen der Tierstudie im MAP-Bereich von 50 – 60 mmHg vergleichbar. Daraus lässt sich ableiten, dass die in der Studie eingeschlossenen Personen eher der hämodynamisch vergleichbaren Gruppe, wie der Tierkohorte entsprechen, was durch die geringe 24h- und 30d-Mortalität dieser Studie unterstützt wird. Hingegen kann angenommen werden, dass bei hämodynamisch instabileren Patient\*innen die Dekompensation weiter voranschreitet und dadurch die Hyperkaliämie prävalenter wird.

In Bezug auf die klinischen Charakteristika lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Das in beiden Kohorten signifikant häufigere Verletzungsmuster war die stumpfe Verletzung – in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe mit 97,2% und in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte mit 63,6% vertreten. Den häufigsten Verletzungsmechanismus stellte der Verkehrsunfall dar, welcher in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe durch 42 Personen und in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppedurch 6 Personen vertreten war.

Dieser Fakt wird durch die aktuelle Studie von Van Breugel et al., welche sich mit der globalen Mortalität von Polytraumapatient\*innen befasst, gestützt. Diese Studie besagt, dass die häufigste Trauma-Ursache Verkehrsunfälle sind, auch wenn diese sich in den letzten 25 Jahren deutlich reduziert haben. (9)

Durch die Bestätigung der Polytrauma-Studie kann man meinen, dass das mitteleuropäisch repräsentative Personengut unserer Studie global gut vergleichbar und daher aussagekräftig ist.

Bei der isolierten Darstellung des penetrierenden Verletzungsmusters ist jedoch erkennbar, dass es zwischen beiden Kohorten Unterschiede in Bezug auf die damit zusammenhängende  $K^+$ -Konzentration gab. In der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe wurden nur 2,7% durch Schuss- oder Stichverletzungen verletzt, in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe 36,3%.

Ein Unterschied in den Pathophysiologien dieser beiden Unterarten von Traumamechanismen wird hierdurch verdeutlicht. Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei penetrierenden Traumata ein schnellerer Blutverlust eintritt, wodurch eine raschere Dekompensation mit metabolischem Derangement passiert, was unter anderem auch mit höheren  $K^+$ -Werten einhergehen kann - wie auch in der Studie von Rocha Filho et al. gezeigt. (55)

Der schnellere Blutverlust ist durch den Verletzungsmechanismus an sich erklärbar, durch den Gefäße oder stark vaskularisierte Organe scharf durchtrennt werden und nicht wie bei stumpfen, hämatomatösen Verletzungen in das umliegende, tamponierende Gewebe einbluten.

Ein diesbezüglich zu beachtendes Bias ist, dass diese Studie den mitteleuropäischen Raum und dessen Häufigkeiten der einzelnen Verletzungsmechanismen widerspiegelt und daher nicht international vergleichbar ist. V.a. in Nordamerika, würde die Häufigkeit der penetrierenden Verletzungen und deren Zusammenhang

mit der Serum-K<sup>+</sup>-Konzentration deutlich mehr bzw. häufiger diagnostischen Einfluss haben als in Mitteleuropa. Da Nordamerika mit 16%, im Vergleich zu Europa mit 4%, die höchste Rate an penetrierenden Verletzungen aufweist, könnte man davon ausgehen, dass die Bedeutung der diagnostischen Erhebung der K<sup>+</sup>-Konzentration 4-mal bedeutender wäre und die Inzidenz vor Ort daher wesentlich höher sein würde. (9)

Bei der Betrachtung der Altersverteilung wurde deutlich, dass die K<sup>+</sup>≤5,0mmol/l - Kohorte (51 Jahre) statistisch signifikant älter war als die K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Kohorte (40 Jahre).

Bei dem erkennbaren Altersunterschied von knapp 11 Jahren ergibt sich die Annahme, dass die Hyperkaliämie häufiger bei jungen Personen auftritt – eine Altersklasse, in der auch vermehrt penetrierende Verletzungsmuster aufzufinden sind. Sowohl durch diese Arbeit, als auch durch eine Studie aus dem Hong Kong Journal of Emergency Medicine kann diese These gefestigt werden.

Diese niederländische Studie belegte im Jahr 2022, dass das Durchschnittsalter bei penetrierenden Verletzungsmechanismen bei 36 Jahren liegt. (62)

In Anbetracht beider Arbeiten ist ein Zusammenhang dieser Parameter nicht auszuschließen.

Auch aus den biologischen Charakteristika lassen sich einige potenzielle Zusammenhänge erkennen und interpretieren:

Aus den Messwerten des pH-Werts der hämorrhagisch Verletzten ließ sich erheben, dass zwar sowohl die Personen der K<sup>+</sup>>5,0mmol/l- als auch die der K<sup>+</sup>≤5,0mmol/l -Kohorte azidotisch waren, jedoch die Gruppe mit K<sup>+</sup>-Werten >5,0mmol/l signifikant azidämischer war. Dies ist kaum überraschend aufgrund des beschriebenen Zusammenhangs von Azidose und Hyperkaliämie.

In einer Tiermodellstudie von Rocha Filho et al. wird postuliert, dass der K<sup>+</sup>-Anstieg jedoch unverhältnismäßig höher ist als nur durch die pH-Wert Verschiebung erklärbar wäre. (55)

Eine weitere Studie konnte unsere Arbeit stützen, indem sie belegte, dass der pH-Abfall bei akutem Kreislaufversagen mit einem reduzierten Blutfluss in Zusammenhang steht. (55,63)

Mit Hilfe der grafischen Darstellung der negativen Rangkorrelation von  $K^+$ -Konzentration und pH-Wert konnte der indirekte Zusammenhang der beiden Parameter auch grafisch dargestellt werden. Die große Streubreite und schlechte Korrelation beider Werte zeigt jedoch auch, dass man aufgrund des pH-Werts nicht auf die  $K^+$ -Konzentration schließen kann – man muss diese tatsächlich messen.

Auch die Laktat-Konzentration konnte signifikant mit dem  $K^+$ -Spiegel in Zusammenhang gebracht werden – ein weiterer physiologischer Zusammenhang, der vermutlich durch die Laktatazidose erklärbar wäre. Die  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte wies im Median eine 3,25-mal höhere Laktat-Konzentration auf. Mittels Rangkorrelation konnte auch hier ein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden.

Dies könnte durch den Zelluntergang erklärbar sein. Im Rahmen der Hämorrhagie werden Areale hypoperfundiert und hypoxisch. Infolgedessen wird die anaerobe Glykolyse aktiviert und Laktat produziert, bis dessen Ineffizienz den Zelluntergang provoziert und die extrazelluläre  $K^+$ -Konzentration dadurch ansteigt. Daher besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem detektierbaren Laktat-Anstieg und dem resultierenden  $K^+$ -Anstieg.

Dies wird durch eine Studie bestätigt, welche die Serum- $K^+$ -Konzentration als frühen Marker für eine akute ischämische Situation beim hämorrhagischen Schock beschreibt und dadurch die Hypothese dieser Arbeit stützt. (55)

Diese müsste jedoch noch durch weitere Studien gefestigt werden.

Weiters war auffällig, dass die Therapieverfahren REBOA – 5,6% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) vs. 18,2% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) – und Clamshell-Thorakotomie – 8,3% ( $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) vs. 27,3% ( $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe) – rund 3,25-mal häufiger in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte angewandt wurden.

Da diese Verfahren aber erst nach Beginn des Beobachtungszeitraums in das Interventionsschema der vorübergehenden Blutungskontrolle integriert wurden, ist davon auszugehen, dass dieser Faktor die statistische Signifikanz stark eingeschränkt hat. Um hier eine deutliche Aussage über deren Zusammenhang mit der Hyperkaliämie treffen zu können, müsste eine größere Fallzahl und ein Zeitraum mit durchgehender Anwendbarkeit dieser Verfahren beobachtet werden. Hierzu werden weitere Nachforschungen benötigt.

Bezogen auf die in den ersten 24h verabreichten EKs konnte nahezu signifikant (p-Wert von 0,07) nachgewiesen werden, dass v.a. im Schockraum, im Rahmen der klinischen Erstbehandlung, EKs deutlich häufiger hyperkaliäm-blutenden Personen verabreicht wurden. In Anbetracht der gesamten ersten, innerklinischen 24h konnte dieser Trend aber nicht bestätigt werden, da die Signifikanz hier, mit p von 0,27%, deutlich abfallend war.

Hier stellt die geringe Zahl der beobachteten Personen den für die Aussagekraft limitierenden Faktor dar.

## 4.2 Sekundäres Ziel

Zur Eruiierung der Mitbeeinflussung der Hyperkaliämie auf die 24h- bzw. 30d-Mortalität wurden die Mortalitäten der beiden Kohorten prozentuell verglichen. Dabei kam heraus, dass in der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe nur 2,2% mehr Personen innerhalb von 24h aber 5% mehr Personen innerhalb der beobachteten 30d verstarben. Somit konnte hier keine eindeutige Beeinflussung der Hyperkaliämie auf die Mortalität nachgewiesen werden. Die Aussagekraft dieser Studie ist hauptsächlich durch die Anzahl der beobachteten Personen stark eingeschränkt.

Jedoch ist zu sagen, dass eine 5%-ige Mortalitätssteigerung, bedingt durch Hyperkaliämie, nicht unerwähnt bleiben und daher mittels zukünftiger Studien weiter erforscht werden sollte.

Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass die Mortalität mit  $K^+$ -Konzentrationen  $\geq 5,1 \text{ mmol/L}$  ein erhöhtes Sterberisiko und  $K^+$ -Spiegel  $> 5,5 \text{ mmol/L}$  eine erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität nach sich ziehen. Sie stützt die Theorie, dass  $K^+$  die Mortalität beeinflusst, auch wenn es in unserer Studie nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. (64)

Der Vergleich zur Mortalitätsstudie ist jedoch durch folgende Faktoren eingeschränkt: Es wurden in der Vergleichsstudie hypertensive Herzpatient\*innen beobachtet und keine hämorrhagisch Verletzten. Des Weiteren wurde die 90-Tage-Mortalität bezogen auf die Hyperkaliämie in Abhängigkeit vom Beginn der antihypertensiven Therapie untersucht. Somit handelt es sich bei dieser Vergleichsstudie nicht um idente Grundvoraussetzungen. Jedoch kann sie wie auch unsere Arbeit zeigen, dass das Langzeitmortalitätsrisiko mit Hyperkaliämie erhöht ist. Für detaillierte Aussagen bezüglich der Mortalität bei blutenden Traumapatient\*innen sind künftig weitere Forschungen nötig.

### 4.3 Limitationen

Da es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelt, gelten alle etwaigen Limitationen dieses Studienformats auch für diese Arbeit.

Die erste Limitation dieser Studie ist, dass die ersten beiden innerklinisch durchgeführten BGAs nicht bei allen teilnehmenden Personen mit der exakt gleichen Zeitdifferenz zum Unfallgeschehen erhoben wurden. Die unterschiedlichen Messzeitpunkte könnten die gemessenen  $K^+$ -Werte verfälscht haben. Diese Art der Verfälschung wird auch als „Detection Bias“ beschrieben. Hier könnten Personen mit vorheriger Hyperkaliämie übersehen worden oder auch dazugewonnen worden sein. Auch präklinisch durchgeführte Therapien können auf die innerklinisch detektierten  $K^+$ -Konzentrationen Einfluss genommen haben.

Eine weitere große Einschränkung der Aussagekraft stellt die Studiengröße dar. Eine Fallzahlplanung wurde bei dieser retrospektiven Analyse nicht durchgeführt, sodass die Hauptzielgröße nicht ausreichend gepowert sein könnte. Dennoch liefert diese Übersicht Tendenzen mit teilweise statistischer und auch klinischer Relevanz, die weitere Studien rechtfertigt.

Eine weitere Verzerrung, bezogen auf die durchgeführten Interventionen, stellt der gewählte Zeitraum dieser Studie dar. Die Verfahren Clamshell-Thorakotomie und REBOA wurden erst inmitten des Beobachtungszeitraums eingeführt und konnten daher nicht realitätsgetreu dargestellt und ausgewertet werden.

Auch anzuführen ist, dass hier nur Patient\*innen des Universitätsklinikum Graz miteinbezogen wurden. Daher kann zwar auf eine hohe Fallzahl zurückgegriffen werden, jedoch ist anzumerken, dass es regionale Unterschiede geben kann.

Diese Arbeit spiegelt die mitteleuropäischen Standards wider. Dies ist besonders bei der internationalen Vergleichbarkeit dieser Daten zu beachten (v.a. bzgl. Verletzungsmechanismus, häufigste Verletzungsmuster).

Personen, die am Unfallort an Hämorrhagien verstorben sind, konnten auch nicht in diese Studie miteinbezogen werden, weshalb keine Aussagen über die präklinische Mortalität, mitbeeinflusst von der Hyperkaliämie, getroffen werden können.

Auch Personen unter dem vollendeten 18. Lebensjahr wurden vorweg vom Datenpool ausgeschlossen. Diese Ausschlusskriterien stellen eine Selektionsbias dar.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Studie waren zusammenfassend:

1. Ein recht kleiner, aber dennoch nicht zu verachtender Prozentsatz (13,25%) wies bei Verletzungen mit Transfusionsbedarf eine Hyperkaliämie auf.
2. Diese Patient\*innen haben eine erkennbare aber nicht statistisch signifikant höhere Mortalität, sowohl innerhalb von 24h als auch von 30d.
3. Verletzte mit Hyperkaliämie waren deutlich jüngere Patient\*innen und zeigten signifikant häufiger penetrierende Verletzungsmuster.
4. Bezogen auf die biologischen Charakteristika konnte sowohl zwischen den pH-Werten und den Laktat-Konzentrationen sowie auch der Serum-K<sup>+</sup>-Konzentrationen ein signifikanter Zusammenhang erkannt werden.

#### 4.4 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 83 Personen mit traumatischer Hämorrhagie und Transfusionsbedarf sowie primär deren Inzidenz zur Hyperkaliämie untersucht. Insgesamt 13,25% dieser Personen konnten der K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Kohorte zugeteilt werden, bei der die mittlere Serum-K<sup>+</sup>-Konzentration  $5,79 \pm 0,88$  mmol/l betrug.

Die wichtigsten klinischen Charakteristiken (siehe Tabelle 1) beider Kohorten wurden miteinander verglichen, wobei sich herausstellte, dass in beiden Kohorten deutlich häufiger stumpfe als penetrierende Verletzungsmechanismen vorkamen. Auch war zu erkennen, dass die penetrierenden Verletzungsmuster in der K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Kohorte 13-mal häufiger auftraten.

Beim Vergleich der biologischen Charakteristiken (siehe Tabelle 2) lag der mediane pH-Wert der K<sup>+</sup>≤5,0mmol/l -Gruppe bei 7,25 [7,18;7,25] und der der K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Gruppe bei 7,03 [6,88;7,14]. Diese Korrelation konnte auch mit einer Spearman Rangkorrelationsschätzung von -0,215 (p<0,026) als negativ errechnet werden.

Auch der bereits in Tierstudien analysierte Anstieg der Serum-Laktat-Konzentration bei Hämorrhagie konnte in dieser Studie am Menschen bestätigt werden. In der K<sup>+</sup>>5,0mmol/l -Kohorte wurde ein um den Faktor 3,25 höherer Laktat-Spiegel nachgewiesen. Auch hier konnte der Zusammenhang mithilfe der Spearman Korrelationsschätzung von 0,340 (p<0,001) als positive Korrelation analysiert werden. Daraus ergibt sich, dass bei steigenden Laktat-Konzentrationen, durch die Laktatazidose, auch mit ansteigenden K<sup>+</sup>-Konzentrationen zu rechnen ist.

Sekundär wurde untersucht, ob die Hyperkaliämie Einfluss auf die 24h- und 30d-Mortalität nimmt. Dies konnte statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden, was höchst wahrscheinlich auf die geringe Anzahl an Studienteilnehmer\*innen zurückzuführen ist. In der  $K^+ > 5,0 \text{ mmol/l}$  -Kohorte lag die 24h-Mortalität um 2,2% höher und die 30d-Mortalität um 5% höher als in der  $K^+ \leq 5,0 \text{ mmol/l}$  -Gruppe.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit erscheint es also sinnvoll die Serum- $K^+$ -Konzentration bei traumatischer Hämorrhagie zu bedenken und darauf einzugehen, besonders bei penetrierenden Verletzungen. Jede\*r Patient\*in mit Hämorrhagie nach Trauma zeigt diese Auslenkung.

Jedoch bleibt zu erwähnen, dass im Rahmen dieser Studie gewissen Unklarheiten (z.B.: invasive Eingriffe, Outcome) nicht beseitigt werden konnten, und es bedarf weiterer Untersuchungen um diese Ergebnisse und ihre genauen Auswirkungen zu evaluieren.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Rocha Filho JA, Nani RS, D'Albuquerque LAC, Holms CA, Rocha JPS, Malbouisson LMS, et al. Hyperkalemia accompanies hemorrhagic shock and correlates with mortality. *Clinics*. 2009;64(6).
2. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 25;378(4):370–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1705649>
3. Spinella PC, editor. *Damage Control Resuscitation*. Cham: Springer International Publishing; 2020.
4. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 Jan 22];9 Suppl 5(Suppl 5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16221313/>
5. Evans JA, van Wessem KJP, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: Comprehensive population-based assessment. *World J Surg*. 2010;34(1).
6. White NJ, Ward KR, Pati S, Stranden G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: Oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. Vol. 82, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. S41–9.
7. Gunst M, Ghaemmaghami V, Gruszecki A, Urban J, Frankel H, Shafi S. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution.
8. Lier H, Bernhard M, Hossfeld B. [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Anaesthesist* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Dec 20];67(3):225–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29404656/>
9. Van Breugel JMM, Niemeyer MJS, Houwert RM, Groenwold RHH, Leenen LPH, Van Wessem KJP. Global changes in mortality rates in polytrauma patients admitted to the ICU - A systematic review. *World Journal of Emergency Surgery* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2023 Jan 22];15(1):1–13. Available from: <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-020-00330-3>
10. Schiller AM, Howard JT, Convertino VA. The physiology of blood loss and shock: New insights from a human laboratory model of hemorrhage. *Exp*

- Biol Med (Maywood) [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jan 8];242(8):874–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346013/>
11. Libert N, Harrois A, Duranteau J. Haemodynamic coherence in haemorrhagic shock. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Jan 17];30(4):429–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931646/>
  12. Campagna JA, Carter C. Clinical Relevance of the Bezold–Jarisch Reflex. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Feb 9];98(5):1250–60. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/98/5/1250/40367/Clinical-Relevance-of-the-Bezold-Jarisch-Reflex>
  13. What is the Bezold-Jarisch Reflex and why do I care?! St Emlyn's • St Emlyn's [Internet]. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://www.stemlynblog.org/what-is-the-bezold-jarisch-reflex-and-why-do-i-care-st-emlyn/>
  14. Campagna JA, Carter C. Clinical relevance of the Bezold-Jarisch reflex. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2023 Feb 20];98(5):1250–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717149/>
  15. Gupta B, Garg N, Ramachandran R. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Jan 13];33(1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413267/>
  16. Rickards CA. Cerebral Blood-Flow Regulation During Hemorrhage. *Compr Physiol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Jan 13];5(4):1585–621. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cphy.c140058>
  17. Gulati A. Vascular Endothelium and Hypovolemic Shock. *Curr Vasc Pharmacol* [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2023 Jan 22];14(2):187–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638794/>
  18. Lenihan CR, Taylor CT. The impact of hypoxia on cell death pathways. In: *Biochemical Society Transactions*. 2013.
  19. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
  20. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.

21. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: Awaiting a clinical response. *Journal of Clinical Investigation*. 2012 Aug 1;122(8):2711–9.
22. Parnham MJ, editor. *Compendium of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer Basel; 2016.
23. Yang R, Harada T, Mollen KP, Prince JM, Levy RM, Englert JA, et al. Anti-HMGB1 neutralizing antibody ameliorates gut barrier dysfunction and improves survival after hemorrhagic shock. *Mol Med [Internet]*. 2006 Apr [cited 2023 Jan 20];12(4–6):105–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953558/>
24. Kim JY, Park JS, Strassheim D, Douglas I, Valle FDD, Asehnoune K, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]*. 2005 May [cited 2023 Jan 20];288(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15640285/>
25. Protein-C-Mangel - Hämatologie und Onkologie - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Jan 21]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/thrombotische-krankheiten/protein-c-mangel>
26. Hämostase im Überblick - Hämatologie und Onkologie - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Jan 21]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/h%C3%A4mostase/h%C3%A4mostase-im-%C3%BCberblick?query=thrombomodulin>
27. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: An overview. *J Intensive Care [Internet]*. 2017 Jan 20 [cited 2023 Mar 19];5(1):1–7. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0196-6>
28. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care [Internet]*. 2014 [cited 2023 Mar 19];20(6):638–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25340382/>
29. Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and Treatment of Hyperfibrinolysis in Trauma (A European Perspective). *Semin Thromb Hemost [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jan 21];43(2):224–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219084/>

30. Wray JP, Bridwell RE, Schauer SG, Shackelford SA, Bebarta VS, Wright FL, et al. The diamond of death: Hypocalcemia in trauma and resuscitation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jan 26];41:104–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421674/>
31. Hypokaliämie - E-Learning mit Lecturio [Internet]. [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.lecturio.de/artikel/medizin/hypokaliämie/>
32. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 2023 27:1 [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Mar 19];27(1):1–45. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-023-04327-7>
33. Zhang M, Costantino G, Bonanno FG. Management of Hemorrhagic Shock: Physiology Approach, Timing and Strategies. *J Clin Med* 2023. 2022;12:260.
34. Vulliamy P, Thaventhiran AJ, Davenport RA. What's new for trauma haemorrhage management? *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2019 May 2 [cited 2023 Jan 26];80(5):268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059346/>
35. Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L, Pohlman TH. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 4793 [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2023 Jan 26];10(20):4793. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/20/4793/htm>
36. Shah A, Kerner V, Stanworth SJ, Agarwal S. Major haemorrhage: past, present and future. *Anaesthesia* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Jan 28];78(1):93–104. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15866>
37. Braverman MA, Smith A, Pokorny D, Axtman B, Shahan CP, Barry L, et al. Prehospital whole blood reduces early mortality in patients with hemorrhagic shock. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 26];61 Suppl 1(S1):S15–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34269467/>
38. Schmidt RF, Lang F, editors. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.

39. Hyperkaliämie - Endokrine und metabolische Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/elektrolytst%C3%B6rungen/hyperkali%C3%A4mie?query=kalium>
40. Hypokaliämie - Endokrine und metabolische Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/elektrolytst%C3%B6rungen/hypokali%C3%A4mie>
41. Hyper- und Hypokaliämie – SOP [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://sop.klifairs.ch/sop/notfallsituationen/hyper-und-hypokaliaemie/>
42. Lott C, Truhlá A, Alfonzo A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 18];161:152–219. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>
43. Liu M, Rafique Z. Acute Management of Hyperkalemia. Curr Heart Fail Rep [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2023 Feb 1];16(3):67–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972536/>
44. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 2010.
45. Moratinos J, Reverte M. Effects of catecholamines on plasma potassium: the role of alpha- and beta-adrenoceptors. Fundam Clin Pharmacol [Internet]. 1993 [cited 2023 Jan 31];7(3–4):143–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8388847/>
46. Kaltofen A, Lindner KH, Ensinger H, Ahnefeld FW. Die Beeinflussung der Kaliumkonzentration im Blut durch Katecholamine: Eine Literaturübersicht. Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie [Internet]. 1990 [cited 2023 Jan 31];25(6):405–10. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1001089>
47. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Feb 1];96(3):744–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160639/>

48. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2010 [cited 2023 Mar 19]; Available from: <http://www.ginasthma.com>
49. Harel Z, Kamel KS. Optimal Dose and Method of Administration of Intravenous Insulin in the Management of Emergency Hyperkalemia: A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Feb 1];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148740/>
50. Hyperkaliämie - Endokrine und metabolische Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/elektrolytst%C3%B6rungen/hyperkali%C3%A4mie?query=kalium>
51. Therapie der schweren Hyperkaliämie in der post-Polystyrolsulfonat Ära - dasFOAM Think Tank [Internet]. [cited 2023 Mar 22]. Available from: <https://dasfoam.org/2018/01/05/therapie-der-schweren-hyperkaliaemie-in-der-post-polystyrolsulfonat-aera/>
52. Hypokaliämie - Endokrine und metabolische Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/elektrolytst%C3%B6rungen/hypokali%C3%A4mie>
53. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2011 Feb [cited 2023 Feb 2];7(2):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278718/>
54. Perkins RM, Aboudara MC, Abbott KC, Holcomb JB. Resuscitative hyperkalemia in noncrush trauma: a prospective, observational study. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2007 Mar [cited 2023 Feb 4];2(2):313–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699430/>
55. Rocha Filho JA, Nani RS, D’Albuquerque LAC, Malbouisson LMS, Carmona MJC, Rocha-E-Silva M, et al. Potassium in hemorrhagic shock: A potential marker of tissue hypoxia. Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care. 2010;68(6).

56. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
57. t Test: einfache Erklärung & Durchführung · [mit Video] [Internet]. [cited 2023 Mar 6]. Available from: <https://studyflix.de/statistik/t-test-1584>
58. T-Tests – Statistik Grundlagen [Internet]. [cited 2023 Mar 6]. Available from: [https://statistikgrundlagen.de/ebook/chapter/t-test\\_t-tests/](https://statistikgrundlagen.de/ebook/chapter/t-test_t-tests/)
59. t-Test für unabhängige Stichproben • Einfach erklärt - DATAtab [Internet]. [cited 2023 Mar 6]. Available from: <https://datatab.de/tutorial/unabh%C3%A4ngiger-t-test>
60. Mehta CR, Patel NR. ALGORITHM 643 FEXACT: A FORTRAN Subroutine for Fisher's Exact Test on Unordered rxc Contingency Tables.
61. Hart A. Mann-Whitney test is not just a test of medians: Differences in spread can be important. *Br Med J*. 2001 Aug 18;323(7309):391–3.
62. Rikken QGH, Chadid A, Peters J, Geeraedts LMG, Giannakopoulos GF, Tan ECTH. Epidemiology of penetrating injury in an urban versus rural level 1 trauma center in the Netherlands. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 10];29(1):38–45. Available from: <https://doi.org/10.1177/1024907920904190>
63. Van der Linden P, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbert E, Bakker J, et al. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO<sub>2</sub> and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. *Anesth Analg* [Internet]. 1995 [cited 2023 Apr 5];80(2):269–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7818112/>
64. Krogager ML, Søgaard P, Torp-Pedersen C, Bøggild H, Gislason G, Kragholm K. Impact of Plasma Potassium Normalization on Short-Term Mortality in Patients With Hypertension and Hyperkalemia. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2023 Apr 8];9(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317370/>