

Diplomarbeit

**IATROGENER BLUTVERLUST NACH SCHWEREM SHT  
AN DER NEUROCHIRURGISCHEN INTENSIVSTATION**

Retrospektive Beobachtungsstudie.

eingereicht von

**Christian Kern**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Neurochirurgie am LKH Graz**

unter der Anleitung von Betreuer

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger

und Ko-Betreuer

Dr. med. univ. Etienne Holl

Graz, 21. Juni 2021

*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 21. Juni 2021*

*Christian Kern eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Dr. med. univ. Etienne Holl für seine fachkompetente Betreuung und außerordentliche Geduld bedanken. Ich hatte das Gefühl, mit Menschlichkeit und einem jederzeit offenen Ohr unterstützt zu werden. Es wurde mir aber auch der nötige Freiraum gelassen, um eigenständig zu arbeiten.

Auch bei ao. Univ.-Prof. Dr. med. Frank Unger möchte ich mich für die Ermöglichung einer Arbeit unter seiner stetigen Leitung bedanken.

Ein großer Dank gilt Sen. Scientist Dipl.-Ing. Dr. Regina Riedl für ihre tatkräftige Unterstützung in statistischen Belangen. Nur durch ihre Hilfestellungen waren die zahlreichen Auswertungen der Daten erst möglich.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
Abkürzungen und deren Erklärung .....	7
Abbildungsverzeichnis .....	9
Tabellenverzeichnis .....	11
Zusammenfassung .....	13
Abstract .....	14
1 Einleitung .....	16
1.1 Zielsetzung .....	17
1.2 Definition eines schweren SHTs .....	17
1.3 Grundlagen des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels .....	19
1.4 Definition der Anämie .....	20
1.5 Einteilung der Anämie .....	22
1.6 Symptome einer Anämie .....	23
1.7 Erythropoese und EPO .....	24
1.8 Hämoglobin-Aufbau und Funktionsweise .....	27
1.9 Definition der Anämie bei intensivpflichtigen SHT-Patient*innen .....	29
1.10 Therapie der Anämie bei intensivpflichtigen SHT-Patient*innen .....	30
1.10.1 Therapieoptionen .....	30
1.10.2 Wahl der richtigen Therapie .....	31
1.10.3 Patient-Blood-Management .....	32
1.10.4 Empfehlungen .....	33
2 Material und Methoden .....	35
2.1 Beobachtungszeitraum und Kriterien für das Kollektiv .....	35

2.2	Fallzahlplanung .....	35
2.3	Endpunkte der Datenerhebung .....	36
2.3.1	Hauptzielgrößen .....	36
2.3.2	Nebenzielgrößen .....	36
2.4	Ablauf der Datenerhebung .....	36
2.5	Geplante statistische Auswertung der Daten .....	39
2.6	Datenschutz .....	41
2.7	Nutzen-Risiko Evaluierung .....	42
3	Ergebnisse .....	43
3.1	Grunddaten .....	43
3.2	Hauptzielgröße: Iatrogenen Blutverlust .....	44
3.3	Grafiken zur Hauptzielgröße: Iatrogenen Blutverlust .....	47
3.4	Nebenzielgrößen: Hb und Hkt .....	50
3.5	Grafiken zu Nebenzielgrößen: Hb und Hkt .....	51
3.6	Anämie mittels Nebenzielgrößen: Hb und Hkt .....	55
3.7	Dauer einer Anämie mittels Nebenzielgrößen: Hb und Hkt .....	56
4	Diskussion .....	58
4.1	Interpretation der Ergebnisse .....	58
4.1.1	Einfluss des Geschlechts .....	58
4.1.2	Alter .....	58
4.1.3	Anämie am 1. Tag .....	58
4.1.4	Dauer des stationären Aufenthalts .....	59
4.1.5	Tatsächlicher iatrogenen Blutverlust .....	59
4.1.6	Iatrogenen Blutverlust im Verlauf des stationären Aufenthalts .....	59
4.1.7	Iatrogenen Blutverlust im Verlauf der Jahre (2011-2019) .....	60

4.1.8	Abnahme von Hb und Hkt.....	61
4.1.9	Auftreten einer behandlungspflichtigen Anämie .....	62
4.1.10	Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie .....	63
4.2	Limitationen .....	64
4.2.1	Größe des Kollektivs.....	64
4.2.2	Geschlecht.....	64
4.2.3	Dauer des Aufenthalts .....	64
4.2.4	Beginn der Datenerhebung.....	65
4.2.5	Komorbiditäten.....	65
4.2.6	Störfaktoren einer Anämie .....	65
4.3	Ausblick.....	67
	Literaturverzeichnis .....	69

## Abkürzungen und deren Erklärung

BG .....	Blutgase
BZ.....	Blutzucker
EDTA.....	Ethylendiamintetraazetat
EK .....	Erythrozyten-Konzentrat, Bluttransfusion
Endolab .....	Endokrinologie-Labor
ESA .....	Erythropoese-stimulierende-Substanzen („erythropoiesis-stimulating-agents“)
g/dl .....	Gramm/Deziliter
GCS .....	Glasgow Coma Scale
Ge .....	Gerinnung
Ha.....	Harn
Hä.....	Kleines Blutbild
Hb.....	Hämoglobin [in g/dl]
Hkt.....	Hämatokrit [in %]
ICU.....	Intensive Care Unit
i.v.....	intravenös, parenteral
KAGes.....	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m. b. H.
KC .....	Klinische Chemie
KC, BZ, BG.....	Point of Care-Test
Li .....	Lipide
LKH .....	Landeskrankenhaus
m .....	männlich
MCH .....	mittlerer korpuskulärer Hb-Gehalt
MCV .....	mittleres korpuskuläres Volumen
Me .....	Medikamenten-Spiegel

ml ..... Milliliter  
OP ..... Operation  
PBM ..... Patient-Blood-Management  
POC ..... Point-of-Care-Test  
Pr..... Proteine  
RET-He ..... Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent  
RHS..... Retikulohistiozytäres System  
SHT ..... Schädel-Hirn-Trauma  
To..... Toxikologie-Labor  
Vi..... Virologisch-serologische Diagnostik  
w..... weiblich

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Glasgow Coma Scale (GCS)</i> .....	18
<i>Abbildung 2: Mittlerer täglicher Blutverlust im Verlauf</i> .....	47
<i>Abbildung 3: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt</i> .....	48
<i>Abbildung 4: Mittlerer täglicher iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt</i> .....	49
<i>Abbildung 5: Tageweiser Verlauf des mittleren Hb-Werts aller Patient*innen</i> .....	51
<i>Abbildung 6: Tageweiser Verlauf des mittleren Hkt-Werts aller Patient*innen</i> .....	52
<i>Abbildung 7: Mittlere tageweise absolute Hb-Änderung [<math>\Delta Hb</math>]</i> .....	53
<i>Abbildung 8: Mittlere tageweise absolute Hkt-Änderung [<math>\Delta Hkt</math>]</i> .....	54

Abbildung 1: Glasgow Coma Scale

- Piek, J. (2004) 'Schädel-Hirn-Trauma (SHT)', *Die Intensivmedizin*, (August), pp. 981–997. doi: 10.1007/978-3-662-06654-6\_64.

Abbildung 2: Mittlerer täglicher Blutverlust im Verlauf

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Abbildung 3: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Abbildung 4: Mittlerer täglicher iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Abbildung 5: Tageweiser Verlauf des mittleren Hb-Werts aller Patient\*innen

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Abbildung 6: Tageweiser Verlauf des mittleren Hkt-Werts aller Patient\*innen

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Abbildung 7: Mittlere tageweise absolute Hb-Änderung [ $\Delta$ Hb]

- erstellt in Microsoft Excel 2010 ®

Abbildung 8: Mittlere tageweise absolute Hkt-Änderung [ $\Delta$ Hkt]

- erstellt in Microsoft Excel 2010 ®

Abbildungen ohne nähere Quellenangabe wurden vom Autor selbst erstellt.

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Verteilung des Geschlechts .....</i>	43
<i>Tabelle 2: Grunddaten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme .....</i>	43
<i>Tabelle 3: Akkumulierter und täglicher iatrogener Blutverlust.....</i>	44
<i>Tabelle 4: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt .....</i>	45
<i>Tabelle 5: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt .....</i>	46
<i>Tabelle 6: Anzahl der Patient*innen, nach Jahresabschnitt .....</i>	46
<i>Tabelle 7: Grunddaten des Kollektivs, am Tag 21 .....</i>	50
<i>Tabelle 8: Absolute und relative Änderung von Hb und Hkt, nach 21 Tagen .....</i>	50
<i>Tabelle 9: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb &lt; 7 g/dl) .....</i>	55
<i>Tabelle 10: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb &lt; 8 g/dl) .....</i>	55
<i>Tabelle 11: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb &lt; 7 g/dl) .....</i>	56
<i>Tabelle 12: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb &lt; 8 g/dl) .....</i>	56

Tabelle 1: Verteilung des Geschlechts

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 2: Grunddaten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 3: Akkumulierter und täglicher iatrogener Blutverlust

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 4: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 5: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 6: Anzahl der Patient\*innen, nach Jahresabschnitt

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 7: Grunddaten des Kollektivs, am Tag 21

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 8: Absolute und relative Änderung von Hb und Hkt, nach 21 Tagen

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 9: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 10: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 11: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabelle 12: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)

- erstellt in IBM SPSS Statistics 26 ®

Tabellen ohne nähere Quellenangabe wurden vom Autor selbst erstellt.

## Zusammenfassung

Anämie ist ein häufiges Problem an Intensivstationen, das Ergebnis vieler verschiedener Faktoren und mit einem schlechten Outcome assoziiert. Eine häufig auftretende Form ist bedingt durch übermäßigen Blutverlust.

Aufgrund diagnostischer Notwendigkeit wird bei SHT-Patient\*innen an der neurochirurgischen ICU täglich mehrmals Blut entnommen.

In dieser Arbeit ist die Menge des iatrogenen Blutverlustes anhand von Daten der letzten zehn Jahre ausgewertet worden. Es wurde bei allen Patient\*innen, die ein schweres SHT erlitten haben und an der neurochirurgischen ICU am LKH Graz mindestens 21 Tage stationär waren, der tatsächliche Blutverlust durch Blutabnahmen, sowie relevante Größen zur Beschreibung eines anämischen Zustandsbildes erhoben. Bei den insgesamt 80 SHT-Patient\*innen beträgt der mittlere tägliche Blutverlust durch Blutabnahmen ca. 25 ml. Bei Aufnahme beträgt der durchschnittliche Hb-Wert 10,8 g/dl, was laut Definition der WHO einer mittelschweren Anämie entspricht. Am Ende der 21 Tage nimmt der Hb-Wert im Mittel um ca. 1 g/dl (9,3%) ab. 28 Patient\*innen (35% des Kollektivs) entwickeln während der 21 Tage mindestens an einem Tag den Zustand einer schweren Anämie, sprich einen Hb-Wert kleiner als 8 g/dl.

Es lässt sich keine Kausalität zwischen Blutabnahmen und dem Zustandsbild einer schweren Anämie nachweisen.

Blutabnahmen sind diagnostisch unersetzlich. Es sollte jedoch im Interesse einer jeden klinischen Abteilung liegen, das Management der Blutabnahmen kontrollieren zu wollen und diese nicht nur rein aus Gründen der Routine durchzuführen. Unnotwendige Blutabnahmen tragen nicht nur zu einer Anämie bei, sondern auch zu einem finanziellen Mehraufwand. Im Rahmen weiterer Arbeiten ist die Überlegung blutsparender Strategien möglich und sinnvoll.

## **Abstract**

Anemia is a common problem at intensive-care units. It is caused by several factors, and is associated with poor outcome for critically ill patients. Excessive blood loss can cause one major form of anemia, which is known as iron deficiency anemia.

Due to an indispensable diagnostic approach, patients suffering from severe traumatic brain injury need to be closely monitored during their stay at the intensive-care units. One important measure of monitoring the patient's condition is the drawing of blood in order to obtain laboratory values. An obvious question is how the blood sampling can influence the state of anemia. However, it will not be possible to act on the causality between blood loss and anemia within the scope of this study

Accordingly, this study is intended to measure the total blood loss and analysing the various different results. Patients suffering from severe traumatic brain injury with a total stay at the neurosurgical ICU of minimum 21 days were observed over the past ten years. Furthermore, various other values helping to describe the state of anemia are being evaluated, for example, hemoglobin and hematocrit.

The average daily iatrogenic blood loss of the 80 patients included in this study was approximately 25 ml. On ICU-admission, the mean hemoglobin values was measured at 10.8 g/dl. This is, by WHO-definition, classified as moderate anemia but can cause several symptoms and poor clinical outcomes. Finally, after 21 days of ICU stay, the mean hemoglobin fell to 9.8 g/dl, which speaks for an average hemoglobin decrease of approximately 1 g/dl. A total of 28 patients (35% of all patients included) developed severe anemia during at least one day of their first 21 days after ICU-admission (Hb < 8 g/dl).

Due to several confounders in the elicitation of data, and to the absence of actual circumstances in developing anemia, causality between blood loss and anemia cannot be assumed.

The acceptance of a certain amount of blood loss is essential in order to monitor an ICU patient. The management of a patient's blood is always required to be constantly monitored in the best interests of the procedure. Each time a patient's

blood is drawn, it should be made with caution. Excessive blood loss can not only cause anemia, but can also prejudice the successful outcome of the entire medical procedure.

# 1 Einleitung

An intensivmedizinischen Bettenstationen wird aufgrund diagnostischer Notwendigkeit täglich mehrmals Blut entnommen - so auch an der neurochirurgischen Intensivstation am LKH Graz. Bei intensivpflichtigen Patient\*innen nach einem schweren SHT wird oft eine Anämie beobachtet (East, Viau-Lapointe and McCredie, 2018). Diese Blutarmut entsteht bei den meisten Patient\*innen erst im Laufe des Aufenthalts und kann schwerer sein, je länger sich der\*die Patient\*in stationär befindet (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

Diese Studie sollte die Menge an Blutverlusten, welche iatrogen durch Blutabnahmen entstehen, analysieren. Es soll anhand von Daten der letzten 10 Jahre analysiert werden, wieviel Blut tatsächlich während eines Aufenthalts abgenommen wird und zusätzlich, wie sich wichtige Parameter einer möglichen Anämie verändern: Hämoglobin und Hämatokrit.

Es liegt im Interesse des Klinikums, speziell der neurochirurgischen Intensivstation, sich mit den iatrogenen Blutverlusten der Patient\*innen auseinanderzusetzen und mit Hilfe dieser Arbeit eine genaue Darstellung des Regimes der täglichen Laborkontrollen veranschaulicht zu bekommen. Somit kann diese Arbeit einen Beitrag zu einer Diskussion über die Sinnhaftigkeit der Laborkontrollen leisten. Zusätzlich werden Hämoglobin und Hämatokrit im Verlauf des Aufenthalts beobachtet, um die Entwicklung einer Anämie beschreiben zu können. Dafür wird zuerst definiert, was eine Anämie ist und wodurch sie bei intensivpflichtigen SHT-Patient\*innen ausgelöst werden kann.

Es ist unwahrscheinlich, dass die gemessene Menge an iatrogenem Blutverlust als wesentlicher Auslöser eines anämischen Zustandsbildes angesehen werden kann. Es gibt jedoch für beinahe jeden Tag einen Hämoglobin- und Hämatokrit-Wert. So lässt sich analysieren, wann und an welchem Tag nach Aufnahme auf die ICU der Zustand einer Anämie eintrat.

## 1.1 Zielsetzung

Es wird in dieser retrospektiven Studie analysiert, wie groß der tatsächliche iatrogene Blutverlust durch Venenpunktionen im Rahmen des stationären Aufenthalts ist. Dies wird kumulativ nach 21 Tagen, aber auch im Verlauf, also Tag für Tag, beobachtet.

Ein weiterer Blick auf die Hb- und Hkt-Werte, die ebenfalls im Tagesverlauf vorliegen, lässt im Kontext einer möglichen behandlungspflichtigen Anämie auf die Daten blicken.

Ziel der Arbeit ist es, weder eine Korrelation zwischen den iatrogenen Blutverlusten und der Entwicklung einer behandlungspflichtigen Anämie sehen zu wollen, noch die täglich notwendigen Laborkontrollen einer Intensivstation in Frage zu stellen. Folgende Arbeit ist eine retrospektive Studie, die sich mit den Blutabnahmen und wichtigen Anämie-Parametern von Langzeitaufenthalten über 21 Tage beschäftigt. Es bietet sich somit eine Grundlage, um im Anschluss über die Notwendigkeit von Laborkontrollen zu diskutieren.

Eine schwere und symptomatische Anämie wird an einer Intensivstation häufig mit der Gabe von EKs therapiert. Dieser Eingriff ist oft mit zahlreichen Risiken für die Patient\*innen und Mehrkosten für das Krankenhaus verbunden (Meybohm *et al.*, 2019). Hinsichtlich dieser Gegebenheiten ist ein Blick auf die vorhandenen Daten und gegebenenfalls eine Optimierung der letztjährigen Abläufe sinnvoll.

## 1.2 Definition eines schweren SHTs

Nach aktuellen AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) ist ein SHT eine durch Gewalteinwirkung von außen erzeugte Verletzung des Gehirns, welche mit einer Funktionsstörung einhergehen kann. Das SHT ist mit einer Schädigung der Kopfschwarte, dem knöchernen Schädel, der Gefäße und/oder der Dura mater assoziiert. Falls die Dura mater zerrissen ist und somit eine Verbindung zur Außenwelt besteht, spricht man von einem offenen SHT (Firsching *et al.*, 2015).

Die Primärfolgen, also die unmittelbaren Schädigungen des Hirngewebes sind irreversibel. Sekundäre Läsionen, die in Folge des Primärschadens entstehen, gilt es, mit adäquater und schnell wirksamer Therapie zu minimieren (Carney *et al.*, 2017).

Eine Klassifikation der Schwere eines SHT ist besonders in der Akutphase schwierig, da es eine dynamische Störung ist. Eine Einteilung in drei Schweregrade scheint international am häufigsten verwendet und am sinnvollsten (Firsching *et al.*, 2015).

Je nach initialem Bewusstseinszustand wird das SHT in 3 Schweregrade eingeteilt (Piek, 2004):

- Leichtes SHT: GCS 13-15 Punkte
- Mittelschweres SHT: GCS 9-12 Punkte
- Schweres SHT: GCS 3-8 Punkte

**Abbildung 1: Glasgow Coma Scale (GCS)**

<b>Prüfung</b>	<b>Reaktion</b>	<b>Punkte</b>
Augenöffnen	Spontan	4
	nach Aufforderung	3
	auf Schmerzreiz	2
	Nicht	1
Bewegung	nach Aufforderung	6
	gezielte Abwehrbewegung	5
	ungezielte Abwehrbewegung	4
	Beugebewegungen	3
	Streckbewegungen	2
	Keine	1
Sprache	orientiert, klar	5
	Verwirrt	4
	einzelne Wörter	3
	einzelne Laute	2
	Keine	1

Zur Erfassung des Schweregrades werden bei einem\*einer SHT-Patient\*in Augenöffnen, Bewegungen der Muskulatur und die verbale Kommunikation geprüft. Es werden je nach Fähigkeit des\*der Patient\*in Punkte für die 3 Kategorien vergeben und anschließend zusammengezählt (siehe *Abbildung 1*).

Die GCS sollte in der Akutsituation des SHT in kurzen Abständen reevaluiert werden, da es bei einem akuten SHT rasch zu Veränderungen des Bewusstseinszustands kommen kann. Richtig eingesetzt, neben der zu erhebenden Anamnese mit dem\*der Patient\*in und/oder Zeug\*innen und der körperlichen Untersuchung, bietet die GCS eine wichtige Grundlage in der Akutdiagnostik. Sie dient auch in der Prognose des Outcomes eines SHT als erster Anhaltspunkt.

### **1.3 Grundlagen des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels**

Die Erythrozyten sind Teil des zellulären Blutbestandes. Sie beinhalten Hämoglobin in hoher Konzentration. Das Hämoglobin erlaubt es dem Blut, Sauerstoff von der Lunge an das periphere Gewebe und Kohlenstoffdioxid vom peripheren Gewebe wieder an die Lunge zurück zu transportieren. Der Hämatokrit bezeichnet den Volumenanteil der Erythrozyten am gesamten Blutvolumen (Walzog B and Fandrey J, 2019).

Das Hämoglobin im Blut bindet den größten Teil des im Körper vorhandenen Eisens (ca 70%), welches als Hämeisen bezeichnet wird. Es erhält erst durch die Bindung des Eisens seine Funktion. 1 g Hämoglobin enthält 3,4 mg Eisen, 1 ml Blut 0,5 mg Eisen. 18% des Körpereisens fallen auf Depoteisen, welches die intrazelluläre Speicherung in Form von Ferritin und Hämosiderin darstellt, weitere 12% des Körpereisens sind an Myoglobin und eisenhaltige Enzyme gebunden und werden als Funktionseisen bezeichnet. Ein sehr kleiner Anteil von etwa 0,1% ist an Transferrin gebundenes Eisen und somit Transporteisen. Transferrin ist ein Transportprotein, das für den Eisenaustausch zwischen den Erythroblasten, den Vorstufen der Erythrozyten, den Enterozyten im Darm, die Eisen über den Gastrointestinaltrakt aufnehmen, und den Speicherkompartimenten zuständig ist (Herold, 2020).

Die Aufrechterhaltung des körpereigenen Eisens wird durch zwei wesentliche Mechanismen gewährleistet. Einerseits durch die Rückgewinnung des freigesetzten Hämeisens und Funktionseisens durch das retikuloendotheliale System (RES) und andererseits durch die intestinale Resorption, also die Aufnahme von Eisen über Enterozyten im Gastrointestinaltrakt. Diese Eisenaufnahme im Darm wird durch Hepcidin reguliert. Hepcidin ist ein Leberhormon, welches ebendiese Eisenresorption und auch die Abgabe von Eisen aus dem RES hemmen kann. Die Leber ist somit wesentlich am Eisenstoffwechsel beteiligt (Herold, 2020).

#### **1.4 Definition der Anämie**

Eine Anämie wird als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration, oft auch des Hämatokrits und der Erythrozytenzahl, unter die Norm definiert (Herold, 2020), (Who and Chan, 2011).

Im Allgemeinen wird eine Anämie auf einer Intensivstation selten in Schweregrade eingeteilt, da dies stark von der klinischen Symptomatik des\*der Patient\*in abhängt und für jede\*n unterschiedlich sein kann. Aus Anlass dieser Arbeit wird es Bemühungen geben, Richtwerte zu finden, mit denen sich die Patient\*innen miteinander vergleichen lassen.

Kinder und schwangere Frauen haben andere Hb- und Hkt-Richtwerte als Männer und nicht-schwangere Frauen über 15 Jahren. Das Kollektiv besteht aus Patient\*innen, die allesamt älter als 18 Jahre und nicht-schwangere Frauen sind. Daher sind an dieser Stelle lediglich die Richtwerte für erwachsene Männer und Frauen angeführt (Who and Chan, 2011).

- Frauen (nicht schwanger und älter als 15 Jahre) [Hb in g/dl]:
  - Keine Anämie: > 12
  - Leichte Anämie: 11 – 11.9
  - Mittelschwere Anämie: 8 – 10.9
  - Schwere Anämie: < 8

- Männer (älter als 15 Jahre) [Hb in g/dl]:
  - Keine Anämie: > 13
  - Leichte Anämie: 11 – 12.9
  - Mittelschwere Anämie: 8 – 10.9
  - Schwere Anämie: < 8

Hämoglobin und Hämatokrit korrelieren miteinander. Sie sind die entscheidenden Parameter zur Diagnose einer Anämie. Im Folgenden sind die Grenzwerte einer Anämie anhand des Hkt angeführt (Herold, 2020).

- Hämatokrit (Hkt): < 38 % [w]  
< 42 % [m]

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Schweregrade einer Anämie dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird hierfür lediglich der Hb-Wert verwendet.

Die Erythrozytenzahl ist kein empfindlicher Parameter zur Erfassung einer Anämie und wird daher in der klinischen Praxis nicht immer verwendet (Herold, 2020).

Es ist bekannt, dass Aufenthalt in größerer Höhe und Rauchen den Hb-Wert erhöhen können. Verwendete man bei solchen Patient\*innen die Standard-Referenzwerte zur Beschreibung einer Anämie, so würde man die Prävalenz der Anämie bei Einwohner\*innen von Gebieten in höheren Lagen und Rauchern unterschätzen (Sullivan *et al.*, 2008)

Zusammenfassend ist lediglich der Unterschied zwischen der Definition des Eintritts einer leichten Anämie bei Männern und Frauen zu erkennen. Bei Frauen sprechen wir bei einer Hb-Konzentration von unter 12 g/dl von einer Anämie, bei Männern bereits bei unter 13 g/dl.

Im Rahmen dieser Arbeit ist der Eintritt einer leichten Anämie nicht interessant, da es sich um intensivpflichtige Patient\*innen mit schweren Krankheitsverläufen handelt. In den Ergebnissen (Punkt 3) wird daher auch keine unterschiedliche Auswertung zwischen den weiblichen und männlichen Patient\*innen erfolgen.

## 1.5 Einteilung der Anämie

Um die Entstehung einer Anämie und sie im Kontext mit einem Aufenthalt auf einer ICU besser verstehen zu können, sei nun erwähnt, wie eine Anämie eingeteilt wird und wie sie zustande kommen kann.

1. Anämie durch Bildungsstörung:
  - a. Hämoglobin-Bildungsstörung
  - b. Störungen der erythropoetischen Stammzelle
  - c. DNS-Bildungsstörung
  - d. Erythropoetinmangel
  - e. Multifaktoriell

Darunter fallen eine Eisenmangelanämie, myelodysplastische Syndrome, renale Anämien, Vitamin B12- oder Folsäuremangel und andere chronische Krankheiten (Tumore, Infekte, rheumatische Krankheiten).

2. Anämie durch gesteigerten Erythrozytenabbau
  - a. Defekte der Erythrozyten
  - b. Extraerythrozytäre Faktoren

Darunter fallen Korpuskuläre hämolytische Anämien (Membran-, Enzym- und Hämoglobinefekte) und Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien (Allo-/Autoantikörper, Arzneimittel, Infektionskrankheiten und physikalische und chemische Schäden) (Herold, 2020).

3. Anämien durch Verteilungsstörungen
  - a. „Pooling“ der Erythrozyten in der Milz (Hyperspleniesyndrom)
4. Anämien durch Erythrozytenverlust
  - a. Blutverluste und Blutungen

In weiterer Folge kann eine Anämie auch anhand des MCV (mittleres korpuskuläres Volumen eines Erythrozyten) und des MCH (mittlerer korpuskulärer Hb-Gehalt eines Erythrozyten) eingeteilt werden. MCV und MCH korrelieren in diesem Fall miteinander.

- I. Hypochrome mikrozytäre Anämie
  - MCH und MCV erniedrigt
- II. Normochrome normozytäre Anämie
  - MCH und MCV normal
- III. Hyperchrome makrozytäre Anämie
  - MCH und MCV erhöht

Weitere Werte wie das Ferritin und die Transferrinsättigung sind diagnostisch wichtig, werden aber an dieser Stelle nicht mehr erklärt (Herold, 2020).

## **1.6 Symptome einer Anämie**

Grundsätzlich hängt die klinische Symptomatik einer Anämie von vielen Faktoren ab. Der Allgemeinzustand und der Beginn des anämischen Zustandsbildes sind die zwei wichtigsten Einflussgrößen (Cascio and DeLoughery, 2017).

Der menschliche Körper verfügt über Kompensationsmechanismen die dazu beitragen, dass der Zustand einer Anämie für längere Zeit klinisch asymptomatisch bleiben kann. Solche Mechanismen sind die Erhöhung des Herzzeitvolumens, um mehr Blut und in Folge mehr an Hämoglobin gebundenem Sauerstoff in die Peripherie zu transportieren, die Erhöhung des Blutplasmavolumens, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten und die roten Blutkörperchen besser transportieren zu können, und die Änderung der Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff, um im peripheren Gewebe mehr Sauerstoff abgeben zu können.

Jegliche Formen der Anämie eint die Beeinträchtigung der Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes. Daher treten in erster Linie allgemeine Anämiesymptome auf.

Zu diesen gehören:

- Schwäche, Belastungsdyspnoe, Konzentrationsschwäche, Kopfschmerzen
- Tachykardie, evtl. ein systolisches Herzgeräusch durch Turbulenzen in der Strömung des Blutflusses
- Blässe der Haut und Schleimhäute durch Vasokonstriktion in peripheren Gefäßen und Kapillaren (Herold, 2020).

## 1.7 Erythropoese und EPO

Im folgenden Abschnitt wird auf die Erythropoese, also die Bildung und Entwicklung der roten Blutkörperchen, sowie auf das Erythropoetin (EPO) als wichtigsten Wachstumsfaktor der Erythropoese eingegangen, um die physiologischen Mechanismen im Blut besser verstehen zu können.

Aus der pluripotenten Stammzelle wird die CFU-GEMM Vorläuferzelle hervorgebracht. Diese ist fähig in eine BFU-E ("burst forming unit erythroid") überzugehen. In dieser Form ist sie endgültig zur Entwicklung von ausschließlich Erythrozyten determiniert. In weiterer Folge entsteht die CFU-E ("colony forming unit erythroid"), welche bereits die letzte Zelle ist bevor die Erythropoese eingeleitet wird (Berghold S, Horn F, 2020).

CSF ("colony stimulating factors") sind hämatopoetische Wachstumsfaktoren. Zusammen mit Interleukinen (hauptsächlich Interleukin - 3) sind sie im Stande, die Proliferation und Reifung der BFU-E und CFU-E zu kontrollieren (Walzog B and Fandrey J, 2019).

Die Erythropoese kann man ontogenetisch in drei Phasen gliedern, da diese Phasen zeitlich und örtlich getrennt stattfinden. Zu Beginn findet die Blutbildung bereits im Dottersack in Blutinseln statt (embryonale Phase). Sie beinhalten embryonales Hämoglobin. Nach wenigen Wochen wandern die erythropoetischen Stammzellen in die Leber, wo die Stammzellen nun fetales Hämoglobin produzieren. In weiterer Folge wird die Blutbildung in der Leber durch die Milz unterstützt (hepatolienale Phase). Nach den ersten acht Wochen bildet sich zunehmend Knochenmark im Fetus, wodurch der endgültige Ort der

hämatopoetischen Stammzellen festgelegt wird. Im Knochenmark wird nun zuletzt adultes Hämoglobin gebildet (medulläre Phase). Die Tatsache, dass die Stammzellen zu unterschiedlichen Zeiten von einem Organ in das andere wandern und somit die gesamte Blutbildung nicht zur gleichen Zeit an einem Ort stattfinden kann, führt zu einem fließenden Übergang zwischen den drei einzelnen Phasen der Blutbildung während der Ontogenese (Berghold S, Horn F, 2020).

Die zuvor genannten Vorstufen CFU-E entwickeln sich in Proerythroblasten, welche sich wiederum in basophile Erythroblasten teilen. Basophile Erythroblasten erhalten ihre blaue Farbe durch den hohen RNA-Gehalt. Sie produzieren immer mehr Hämoglobin, was die Zellen zunehmend rötlicher erscheinen lässt. In weiterer Folge erscheinen sie polychromatisch, blaurot, und zuletzt orthochromatisch, rötlich. Wenn ein polychromatischer Erythroblast zum letzten Mal den Zellzyklus durchlaufen hat, wird er zum orthochromatischen Erythroblasten und ist nicht mehr teilungsfähig. Nun kondensiert der Zellkern und wird von Makrophagen des Knochenmarks aufgenommen. Ab diesem Zeitpunkt werden die Zellen als Retikulozyten bezeichnet. Auch andere Zellorganellen wie die Mitochondrien, Ribosome und das Endoplasmatische Retikulum werden ausgestoßen. Ein reifer Erythrozyt ist dadurch in seiner Funktion sehr eingeschränkt und hat, als einzigen Weg der Energieerzeugung, die anaerobe Glykolyse. Diese findet lediglich im Zytosol statt und bedarf keiner weiteren Zellorganellen (Berghold S, Horn F, 2020).

Die Retikulozyten enthalten noch einen Rest an Polyribosomen und können noch für kurze Zeit Hämoglobin herstellen. Nach ein bis zwei Tagen im Knochenmark kommen die Retikulozyten ins Blut, wo sie nach weiteren ein bis zwei Tagen zu reifen Erythrozyten werden. 88% des Volumens eines reifen Erythrozyten fallen auf Hämoglobinmoleküle. Vom Stadium der Proerythroblasten bis zu den reifen Erythrozyten vergehen acht Tage (Berghold S, Horn F, 2020).

Ein durchschnittlicher Erythrozyt verweilt ca. 120 Tage in der Blutzirkulation ehe er von Zellen des mononukleären Phagozytensystems in Leber und Milz aufgenommen und abgebaut wird. Ein Erwachsener produziert in einer Sekunde ca. 3 Millionen Erythrozyten. So kann der Spiegel an Erythrozyten konstant gehalten werden. Dies spricht für eine hohe Rate der DNA- und

Hämoglobinsynthese. Vitamin B-12 und Folsäure sind die wichtigsten Kofaktoren für die DNA-Synthese. Die Verfügbarkeit von Eisen im Körper ist für die Bildung von Hämoglobin entscheidend (Walzog B and Fandrey J, 2019).

Erythropoetin ist der wichtigste Wachstumsfaktor während der Erythropoese. EPO wirkt an den Rezeptoren von BFU-E, CFU-E und Proerythroblasten. Diese drei Vorstufen besitzen in ansteigender Reihenfolge eine zunehmende Rezeptordichte für EPO. Wenn ein EPO-Molekül nun an den EPO-Rezeptor einer dieser Vorläuferzellen bindet, führt dies intrazellulär zu einer Erhöhung des antiapoptotisch wirksamen BCL-XL-Proteins. Dieses Protein verhindert somit den programmierten Zelltod und trägt zu einer längeren Verweildauer der Vorstufen im Blut bei, was am Ende der Erythropoese zu einer erhöhten Erythrozytenzahl führt. Ist Erythropoetin nicht vorhanden, so wird in den Vorläuferzellen Caspase-3 aktiviert. Caspase-3 gehört zur Familie der Cysteinproteasen und ist eine Effektor-Protease. Sie spielt bei der Apoptose vieler Zellen eine entscheidende Rolle. In BFU-E, CFU-E und Proerythroblasten spaltet Caspase-3 das BCL-XL-Protein auf und führt so zum programmierten Zelltod (Berghold S, Horn F, 2020), (Porter and Jänicke, 1999).

Die EPO-Produktion ist vom  $O_2$ -Angebot in der Niere abhängig. Bei einem Sinken des  $O_2$ -Partialdrucks wird eine vermehrte Ausschüttung von EPO eingeleitet. HIF-1 ("hypoxia induced factor-1") spielt hier als Transkriptionsfaktor eine entscheidende Rolle. HIF-1 besteht aus zwei Untereinheiten: HIF-1 $\alpha$  und HIF-1 $\beta$ . Bei vermindertem  $O_2$ -Partialdruck wandert HIF-1 $\alpha$  in den Zellkern und aktiviert zusammen mit HIF-1 $\beta$ , welches intrazellulär vorliegt, und anderen Proteinen die Transkription von Hypoxie-abhängigen Genen angiogenetisch wirksamer Faktoren, glykolytisch wirksamer Enzyme oder, wie im Rahmen dieser Arbeit relevant, Erythropoetin (Walzog B and Fandrey J, 2019).

## 1.8 Hämoglobin-Aufbau und Funktionsweise

Ein Erythrozyt enthält in seinem Zytosol ca  $3 \cdot 10^8$  Hämoglobin-Moleküle, was 88% seines Volumens entspricht. Das Protein Hämoglobin ist ein kugelförmiges Tetramer. Jede dieser vier Untereinheiten besteht aus einem Häm- und einem Protein-Teil. Der Häm-Teil hat die Grundstruktur eines Porphyrinrings mit einem zentralen Eisen-Ion. Der Porphyrinring enthält zahlreiche Doppelbindungen, welche durch Lichtbrechungen für die rote Farbe des Hämoglobins verantwortlich sind. Wie schon zuvor in Punkt 1.7 erwähnt, ist Eisen für die Hämoglobinbildung der entscheidende Faktor. Das zentrale Eisen-Ion verfügt über eine freie Koordinationsstelle, an welche ein  $O_2$ -Molekül andocken kann. Ein Hämoglobin-Protein hat durch seine vier Untereinheiten also vier freie Bindungsstellen für insgesamt vier  $O_2$ -Moleküle. Dadurch erfüllt das Hämoglobin seine wichtigste Aufgabe, den Transport von Sauerstoff (Berghold S, Horn F, 2020), (Gell, 2018).

Der zweite Teil eines jeden Hämoglobin-Moleküls ist das Globin-Molekül (der Protein-Teil). Es gibt vier verschiedene Untereinheiten des Globins, sogenannte Polypeptidketten ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Ein Hämoglobin-Molekül enthält stets vier solcher Untereinheiten, von denen immer zwei aus  $\alpha$ -Ketten bestehen. Die anderen zwei Ketten sind entweder zwei  $\beta$ -, zwei  $\gamma$ - oder zwei  $\delta$ -Ketten. Wir schließen daraus, dass es drei verschiedene Formen von Hämoglobin gibt:

- Hb-A<sub>1</sub>: zwei  $\alpha$ -, und zwei  $\beta$ -Ketten. 98% des adulten Hämoglobins.
- Hb-A<sub>2</sub>: zwei  $\alpha$ -, und zwei  $\delta$ -Ketten. 2% des adulten Hämoglobins.
- Hb-F: zwei  $\alpha$ -, und zwei  $\gamma$ -Ketten. Diese Form liegt zu 100% beim Feten vor (fetales Hämoglobin). Hb-F hat eine höhere Affinität zu  $O_2$  als es Hb-A<sub>1</sub> und Hb-A<sub>2</sub> haben. Dadurch ist der Fetus im Stande, den Blutsauerstoff der Mutter für sich zu verwenden (Berghold S, Horn F, 2020).

Gegen Ende der Schwangerschaft und nach der Geburt wird das fetale Hb durch adultes Hb ersetzt. Dies geschieht durch eine Veränderung der Genexpression während der Ontogenese, wie in Punkt 1.7 beschrieben.

Durch die Bindung von  $O_2$  an das Eisen-Ion des Hämoglobins entsteht Oxyhämoglobin. Dies ist eine reversible Bindung, welche ohne Oxidation

stattfindet. In Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck wird eine unterschiedliche Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff erreicht. Diese Abhängigkeit kann mit Hilfe der Sauerstoffbindungskurve dargestellt werden, welche einen sigmoiden Verlauf beschreibt. Vereinfacht gesagt, ist dieser Kurvenverlauf entscheidend für die O<sub>2</sub>-Aufnahme in der Lunge und die O<sub>2</sub>-Abgabe im peripheren Gewebe. Das CO<sub>2</sub> der Peripherie wird zum Großteil (ca. 90%) in Form von Bicarbonat-Ionen (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) im Blut transportiert, die restlichen ca. 10% werden physikalisch im Blut gelöst oder an das Hämoglobin an Carbamat gebunden (Kurtz, 2019).

Das Hämoglobin übernimmt auch eine weitere wichtige Funktion des Blutes. Es fungiert als Puffer. Der CO<sub>2</sub>-Transport im Blut, genauer die Bildung von HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Ionen und die Bindung von CO<sub>2</sub> an das Hämoglobin, lässt Protonen (H<sup>+</sup>) entstehen. Dadurch würde das Blut an pH-Wert verlieren. Hämoglobin ist in der Lage, die überschüssigen H<sup>+</sup>-Ionen über Histidin-Seitenketten und Sulfhydryl-Gruppen der Polypeptidketten zu binden. Da die Zellmembran für H<sup>+</sup> durchgängig ist, können die Erythrozyten auch anderweitig anfallendes H<sup>+</sup> binden und so den pH-Wert des Blutes regulieren (Berghold S, Horn F, 2020).

## 1.9 Definition der Anämie bei intensivpflichtigen SHT-Patient\*innen

In Anbetracht eines anämischen Zustandsbildes müssen wir hier zwei wichtige Aspekte bedenken. Einerseits gibt es allgemeine Richtlinien zur Klassifikation einer Anämie, andererseits muss bedacht werden, dass für Patient\*innen auf einer neurochirurgischen ICU andere Richtlinien und Grenzwerte als für Patient\*innen auf einer Normalstation benötigt werden, um eine adäquate Behandlung einleiten zu können. Schließlich sind intensivpflichtige Patient\*innen in ihrem Zustand allgemein geschwächt und haben oftmals relevante Nebendiagnosen. Ein Aufenthalt auf einer Intensivstation birgt viele Risiken, die alle zu einer Anämie beitragen können:

Ein Faktor ist die verminderte Produktion an Erythropoetin (EPO). Dieser Mangel an EPO ist bei Patient\*innen mit akutem Nierenversagen, aber auch bei einem septischen Zustandsbild zu finden (Rogiers *et al.*, 1997). Es sind nicht nur systemische Entzündungsreaktionen, Infektionen, Tumorerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen und Mangelernährung, sondern auch akkumulierte Blutverluste, die zu einer Anämie beitragen können (Herold, 2020), (Jackson Chornenki *et al.*, 2019). Diese Blutverluste können einerseits iatrogene Blutverluste durch Blutabnahmen, aber auch gastrointestinale Blutungen, postoperative Blutungen und Blutungen an Wunden sein.

Es gibt eine starke Empfehlung der Frankfurt Consensus Reference (2018) für ein restriktives Regime in der Gabe von EKs bei schwer kranken aber klinisch stabilen ICU Patient\*innen. Erst ab einem Abfall der Hb-Konzentration  $< 7-8$  g/dl ist die Gabe von EKs empfohlen (Mueller *et al.*, 2019), (Liumbruno *et al.*, 2009).

Bei den SHT Patient\*innen der neurochirurgischen ICU wird ein solches Regime verfolgt. Es liegt jedoch aus klinischer Erfahrung meist an der individuellen Symptomatik und dem Krankheitsverlauf der Patient\*innen und weniger an der alleinigen Ausbesserung von Laborwerten, wann eine EK wirklich verabreicht werden soll (Punkt 1.10).

## 1.10 Therapie der Anämie bei intensivpflichtigen SHT-Patient\*innen

Die Behandlung einer Anämie hängt von der zugrundeliegenden Erkrankung ab. Daher ist die Ursachenklärung essentiell. Erst dann kann eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

### 1.10.1 Therapieoptionen

Die grundsätzlich zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind:

- **Parenterale Eisensubstitution (i.v. Eisen)**

Häufiges Präparat: Eisen-III-Hydroxid Polymaltose (Ferinject®).

Gabe von dreiwertigem Eisen als Kurzinfusion (in 100-250 ml NaCl).

Erst kann eine kleine Testdosis auf Verträglichkeit gegeben werden.

Danach sollte eine langsame i.v.-Gabe über 20 Minuten erfolgen.

Zur Dosierung kann die Ganzoni-Formel herangezogen werden:

Maximaler Bedarf an Eisen [mg] = Hb-Defizit [g/dl] \* Körpergewicht [kg] \* 3.

Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Metallgeschmack, Hitzegefühl, kollaptische Zustände und eine anaphylaktische Reaktion. Zudem besteht die Gefahr einer Thrombophlebitis (Herold, 2020).

- **Erythropoiesis-stimulating-agents (ESAs)**

ESAs sind hauptsächlich bei dialysepflichtigen Patient\*innen mit renaler Anämie indiziert. Es sind Präparate, die die gleiche oder abweichende Aminosäuresequenz wie das humane EPO haben: Epoetin alfa (Erypo®), Darboetin alfa (Aranesp®). Neue Präparate werden rekombinant hergestellt und weisen die gleiche Aminosäurestruktur wie das humane EPO auf: Biosimilar von Epoetin alfa (Abseamed®).

Die Dosierung erfolgt laut Herstellerangaben.

Mögliche Nebenwirkungen sind grippale Beschwerden, Hautausschlag und eine Erhöhung der Thrombosegefahr. Da es auch zur Verschlechterung einer präexistenten Hypertonie kommen kann, ist der Blutdruck vor und während der Therapie mit ESAs gut einzustellen (Herold, 2020).

- **Erythrozytenkonzentrate (EKs)**

EKs bestehen aus morphologisch und funktionell intakten Erythrozyten.

Andere Bestandteile wie Thrombozyten, Plasma, Antikoagulanzen und additive Lösungen sind nur zu einem geringen Anteil vorhanden und haben keine nennenswerte Wirkung. Nach Aufklärung durch den Arzt ist die Einleitung einer Bluttransfusion erst nach Einwilligung des\*der Patient\*in zu geben. Bei normalgewichtigen Patient\*innen ohne aktives Blutungsgeschehen ist nach einer EK-Gabe (200-250 ml) mit einem Anstieg des Hb-Werts um ca. 1 g/dl zu rechnen.

Akute Nebenwirkungen können Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie und Urtikaria im Rahmen einer allergischen Reaktion sein. Zu den häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen gehört die akute hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp.

Bei unerwünschten Wirkungen während der Transfusion ist diese sofort zu unterbrechen, der venöse Zugang offen zu halten und das zuständige Labor zu informieren. Bis zur weiteren Klärung ist eine kontinuierliche Überwachung des\*der Patient\*in erforderlich (Ärzte-Verlag, 2014).

### **1.10.2 Wahl der richtigen Therapie**

Folgender Algorithmus wird zur Entscheidung über die richtige Therapieoption empfohlen: Nach einer schweren OP mit einem Blutverlust > 500 ml oder einer Dauer > 2 h ist der Hb-Wert täglich für mindestens drei Tage in Folge zu erheben. Je nach gemessenem Hb-Wert sind an dieser Stelle drei Wege zu unterscheiden (Muñoz *et al.*, 2018):

- Leichte Anämie (Hb  $\geq$  11 g/dl):
  - bei normalem Eisenstatus sollte begonnen werden nach anderen Ursachen zu suchen
  - bei einem Eisenmangel (postoperatives Ferritin < 100  $\mu$ g/l, Transferrin-Sättigung < 20% oder Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent < 28 pg) sollte man an eine i.v. Eisensubstitution denken
- Mittelschwere Anämie (Hb 8-10.9 g/dl):
  - wie bei einer leichten Anämie

- zusätzlich, bei Hb < 10 g/dl, ist an eine i.v. Eisensubstitution zu denken, unabhängig vom Eisenstatus
- Schwere Anämie (Hb < 8 g/dl):
  - bei klinisch asymptomatischen Patient\*innen ist an eine i.v. Eisensubstitution zu denken
  - bei klinisch symptomatischen Patient\*innen sollte die Gabe einer EK erfolgen. Nach dieser Gabe ist eine erneute Evaluierung anhand dieses Schemas notwendig (Muñoz *et al.*, 2018)

Die Menge an verabreichten Bluttransfusionen sollte auf ein Minimum reduziert werden (Warner *et al.*, 2010). Die Gabe von EKs ist dann sinnvoll, wenn der\*die Patient\*in an einer manifesten anämischen Hypoxie leidet, die ohne eine andere Intervention nicht gebessert werden kann. Ein Hb-Grenzwert von < 4,5-5 g/dl muss als kritisch betrachtet werden und stellt eine absolute Indikation zur Gabe von EKs dar (Ärzte-Verlag, 2014).

### **1.10.3 Patient-Blood-Management**

Die eingeleitete Therapie sollte im besten Fall auf Basis eines Konzepts des Patient-Blood-Managements beruhen. Das PBM stellt einen interdisziplinären Lösungsansatz dar, welcher zur Sicherheit des\*der Patient\*in bei gleichzeitiger Kosten-Nutzen-Optimierung für die Krankenhausträger verwendet werden sollte. Die WHO schlägt ein Vorgehen in dieser Form seit 2011 vor (Sridhar, Basavaraju, Francine Décary, Oliver, 2010).

Das PBM zielt auf drei grundlegende Maßnahmen ab (Meybohm *et al.*, 2017):

Erstens ist es wichtig, eine Anämie rechtzeitig zu erkennen. Sie wird, aufgrund von Kompensationsmechanismen, oft erst später symptomatisch (Punkt 1.6). Daher ist es notwendig, die zur Verfügung stehenden Laborwerte ernst zu nehmen, um entsprechend reagieren zu können. Da die Patient\*innen nach einem schweren SHT nicht elektiv stationär aufgenommen werden, sind deren Laborwerte, mögliche Vorerkrankungen, die zu einer Anämie beitragen können und andere Auffälligkeiten nicht nur zum Zeitpunkt der Aufnahme zu berücksichtigen (Meybohm *et al.*, 2017).

Zweitens wird zu einer Sparsamkeit mit Blutabnahmen geraten. Es sollte nicht aus reiner Routine jedes Blutröhrchen abgenommen werden. Das Ziel sollte die Beschränkung auf ein diagnostisch notwendiges Mindestmaß sein (Meybohm *et al.*, 2017).

Als Drittes sollte auf eine adäquate Therapie mit Blutkonserven geachtet werden. Diese sollte stets erst nach strenger und evidenzbasierter Indikationsstellung verabreicht werden (Ärzte-Verlag, 2014).

#### **1.10.4 Empfehlungen**

Muñoz *et al.* haben im Rahmen eines internationalen Konsensus, im Jahre 2018, bezüglich des Managements einer postoperativen Anämie nach schweren chirurgischen Eingriffen Stellung genommen. Diese Empfehlungen sind im Zusammenhang mit einem Kollektiv nach schwerem SHT, stationär an einer neurochirurgischen ICU, von Relevanz und seien deshalb hier erwähnt (Muñoz *et al.*, 2018):

- Patient\*innen mit vorbekannter Anämie (Anämie vor der OP) und mittelschwerem bis schwerem Blutverlust während der OP sollten nach einem schweren chirurgischen Eingriff (Blutverlust > 500 ml oder eine Dauer > 2 h) auf eine Anämie getestet werden.
- Standard-Laborkontrollen oder POCs sollten für die Kontrolle des Hb-Werts verwendet werden. Diese Tests sollten während des stationären Aufenthalts zumindest bis zum dritten postoperativen Tag täglich erfolgen.
- Die Therapie mit intravenösen Eisensubstitutionen sollte bei einem Eisenmangel so früh wie möglich in Erwägung gezogen werden.
- Bei Patient\*innen, wo keine Krebserkrankung bekannt ist, eine schwere Anämie vorliegt und die Erythropoese durch den Zustand einer Entzündungsreaktion im Körper oder einer schlechten Nierenfunktion eingeschränkt ist, sollte eine zusätzliche Therapie mit Erythropoese-stimulierende-Substanzen („erythropoiesis-stimulating-agents“) angedacht werden.

- Falls diese Maßnahmen keine Besserung der Hb-Werte und der klinischen Symptomatik des\*der Patient\*in zeigen und eine schwere postoperative Anämie besteht, sind restriktive Grenzwerte zum Einsatz von EKs zu verwenden (Hb < 7-8 g/dl, je nach Begleiterkrankungen).
- Die Einführung einer gemeinsamen Strategie oder Arbeitsgruppe an einer klinischen Abteilung bezüglich des PBM sei zielführend (Muñoz *et al.*, 2018).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Beobachtungszeitraum und Kriterien für das Kollektiv**

Bei allen Patient\*innen beträgt der Beobachtungszeitraum 21 Tage, wobei Tag 1 stets der Tag nach Aufnahme und/oder Not-OP ist. Während dieser 21 Tage befanden sich die Patient\*innen auf der Intensivstation der Neurochirurgie, wo alle Blutabnahmen sorgfältig dokumentiert wurden.

Das Kollektiv wird von Patient\*innen gebildet, die ein schweres SHT erlitten haben und für mindestens 21 Tage postoperativ und/oder posttraumatisch intensiv stationär betreut wurden. Es handelt sich also um einen Langzeitaufenthalt, dessen Verlauf im Sinne der Entwicklung einer Anämie zu veranschaulichen versucht wird. Alle Patient\*innen waren einmal in den Jahren 2011 bis 2019 auf der neurochirurgischen Intensivstation stationär, auch inzwischen auf keiner anderen Station. Dort stehen in ihrem Verlauf ununterbrochene Labordaten bei dementsprechender Dokumentation seitens der Pflege zur Verfügung.

### **2.2 Fallzahlplanung**

Das Kollektiv an Patient\*innen wird mit den oben bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. In der Datenbank der Klinik entsprechen 80 Patient\*innen diesen Kriterien. Zu keinem Zeitpunkt der Erhebung und Auswertung der Daten waren andere Patient\*innen beteiligt oder involviert.

Da es sich um eine retrospektive Studie mit einem vorgegeben Kollektiv handelt, ist keine weitere Fallzahlplanung sinnvoll und notwendig.

## 2.3 Endpunkte der Datenerhebung

### 2.3.1 Hauptzielgrößen

- Alter (zum Zeitpunkt der Aufnahme, in Jahren)
- Geschlecht (w, m)
- Menge an iatrogenem Blutverlust (in ml)

### 2.3.2 Nebenzielgrößen

- Hämoglobin (in g/dl)
- Hämatokrit (in %)

## 2.4 Ablauf der Datenerhebung

Die Datensammlung findet retrospektiv unter Verwendung der Krankenakten, Ambulanzakten und OP-Berichten statt. Mit einem Zugang zum Medocs-System, dem KAGes-internen elektronischen Verwaltungssystem, sind alle Blutabnahmen und Laborergebnisse, sowie deren genauer Abnahme- und Auswertungszeitpunkt ersichtlich. Diese werden pseudonymisiert erhoben und mit dem Programm IBM SPSS Statistics 26 ® ausgewertet. Einzelne Grafiken werden anschließend zur besseren Veranschaulichung in Microsoft Excel 2010 ® überarbeitet.

Die Hauptzielgröße des iatrogenen Blutverlusts (in ml) wird im Folgenden berechnet:

Es ist im Medocs-System ersichtlich, welcher Labortest zu welchem Zeitpunkt angefordert wurde. Daraus lässt sich auf die Art des Blutröhrchens, also auch auf die Menge an abgenommenem Blut schließen.

In der Labor-Historie des Medocs-Systems sind folgende Kürzel vermerkt:

- **Hä**  
Kleines Blutbild. EDTA Röhrchen. Daraus folgt ein Blutverlust von 3 ml.
- **KC**  
Klinische Chemie. Lithium-Heparin Röhrchen. Blutverlust von 8 ml.

- **BG**  
Blutgase. Blutverlust von 2 ml.
- **BZ**  
Blutzucker. Die Entnahme aus der Fingerbeere am Patient\*innenbett wird mit einem Blutverlust von 0 ml gleichgesetzt, da es sich um einen vernachlässigbaren Blutverlust handelt.
- **Li**  
Lipide. Diese Bezeichnung ist in der Laborhistorie früherer Jahre zu sehen. Da diese Bezeichnung Teil der KC ist, ist der Blutverlust mit 0 ml zu werten.
- **Ge**  
Gerinnung. Natrium-Citrat Röhrchen. Blutverlust von 3,5 ml.
- **Pr**  
Proteine. Serum-Röhrchen. Blutverlust von 5 ml.
- **Endolab**  
Endokrinologie-Labor. Je nach Indikationsstellung werden EDTA und 1 bis 3 Serum Röhrchen verwendet. Der tatsächliche Blutverlust ist unter genauer Inspektion des Laborbefundes ersichtlich und beträgt zwischen 11 und 21 ml.
- **Ha**  
Harn. Keine Blutabnahme, daher ist der Blutverlust bei 0 ml.
- **To**  
Toxikologie. Normalerweise bei KC dabei. Wenn es im Labor einzeln eingetragen wurde, dann wurde ein Lithium-Heparin Röhrchen verwendet. Blutverlust von 8 ml.
- **Me**  
Medikamentenspiegel. Blutverlust von 6 ml.
- **Vi**  
Virologisch-serologische Diagnostik. Serum Röhrchen. Blutverlust: 5 ml.

Weiters gibt es eine Kürzelkombination:

- **KC, BZ, BG**

Diese steht für einen Point of Care-Test. POC. Blutverlust von 2 ml.

Zu den Angaben der Blutverluste der einzelnen Laborparameter ist zu sagen, dass von einer gewissen Ungenauigkeit bei der Venenpunktion auszugehen ist. Die Röhrrchen werden wohl immer unterschiedlich hoch befüllt werden. Das kann verschiedene Gründe haben, welche in den Limitationen dieser Arbeit erwähnt werden (Punkt 4.2.6).

Bei der Auswertung der Daten wird so vorgegangen, dass die Menge an Blutverlusten über einen Tag summiert wird. Somit gibt es für jede\*n Patient\*in 21 Datensätze, wobei jeder Datensatz den gesamten Blutverlust eines Tages von 00:00 bis 23:59 Uhr zusammenfasst.

Wenn eine Operation am ersten Tag der Aufnahme stattfindet, wird erst mit Beginn des nächsten Tages mit der Datensammlung begonnen. Schließlich ist man nur am Blutverlust durch Blutabnahmen während des stationären Aufenthalts interessiert, und nicht am Blutverlust durch Blutabnahmen während der Operation oder des Operationstags. Ein solcher Eingriff kann nämlich große Mengen an Blutabnahmen erfordern und würde so die Langzeitdaten verfälschen.

Die Hb- und Hkt-Werte können in der Laborhistorie nachverfolgt werden. Da bei jedem\*jeder Patient\*in beinahe jeden Tag ein kleines Blutbild angefordert wurde, existieren die entsprechenden Werte. In manchen Fällen wurden aufgrund engmaschiger Überwachung zwei, drei oder sogar vier kleine Blutbilder pro Tag angefordert. Es wird im Sinne einer besseren Vergleichbarkeit der Tage und der Patient\*innen untereinander immer ein Mittelwert der mehrmals am Tag gemessenen Hb- und Hkt-Werte genommen.

Diese Werte können im Verlauf dargestellt werden. Somit haben wir für jede\*n Patient\*in wieder bis zu 21 Datensätze, respektive für Hb und Hkt.

## 2.5 Geplante statistische Auswertung der Daten

Zuerst wird ein Überblick über das Kollektiv gegeben.

- Alter und Geschlecht
- Hb- und Hkt-Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme

So kann man sehen, ob am Beginn des stationären Aufenthalts bereits eine Anämie bestanden hat. Sie dienen auch als Ausgangswerte für alle weiteren Tage.

- Dauer des gesamten stationären Aufenthalts

Das Kollektiv ist so gewählt, dass nur Patient\*innen eingeschlossen werden, die mindestens 21 Tage auf der neurochirurgischen ICU stationär waren. Die Länge des stationären Aufenthalts ist somit zur besseren Vergleichbarkeit vereinheitlicht und Laborwerte werden auch nur an diesen 21 Tagen gemessen. Es ist dennoch von Interesse, wie lange der tatsächliche stationäre Aufenthalt war.

Anschließend wird mit deskriptiver Statistik die Hauptzielgröße beschrieben.

- Gesamtmenge an iatrogenem Blutverlust aller Patient\*innen (in ml) über alle 21 Tage des Aufenthalts
- Mittlerer iatrogenen Blutverlust aller Patient\*innen pro Tag (in ml/d)
- Menge des akkumulierten iatrogenen Blutverlusts je nach Aufenthaltsabschnitt

Der 21-tägige Aufenthalt wird in drei Abschnitte gegliedert. So ist es von Interesse in welchem Abschnitt die Patient\*innen am meisten bzw. am wenigsten Blut durch Blutabnahmen verlieren.

- In den ersten sieben Tagen (1. Aufenthaltsabschnitt: Tag 1 - 7) (in ml),
- den mittleren sieben Tagen (2. Aufenthaltsabschnitt: Tag 8 - 14) (in ml),
- den letzten sieben Tagen des Aufenthalts (3. Aufenthaltsabschnitt: Tag 15 - 21) (in ml).

- Menge des akkumulierten iatrogenen Blutverlusts je nach Jahresabschnitt

Das Kollektiv wird in drei ähnlich große Gruppen folgender Jahreszahlen unterteilt:

- 2011 - 2013 (Jahresabschnitt 1) (in ml)
- 2014 - 2016 (Jahresabschnitt 2) (in ml)
- 2017 - 2019 (Jahresabschnitt 3) (in ml)

Der Abschnitt, in welchem sich der\*die Patient\*in befindet, erschließt sich aus dem Jahr in dem der\*die Patient\*in seinen\*ihren ersten stationären Aufenthaltstag hatte. Es wird hiermit ersichtlich sein, in welchen Jahren der Blutverlust durch Blutabnahmen am höchsten bzw. am niedrigsten war oder ob es in den verschiedenen Jahren gar keinen Unterschied gegeben hat.

Diese Daten könnten in ihrer Gesamtheit die Grundlage einer Diskussion über mögliche Änderungen im Regime der Indikationsstellung für eine tatsächliche Blutabnahme offerieren.

Im Anschluss wird die Hauptzielgröße auch in Form von Grafiken dargestellt.

- Mittlerer, iatrogenen Blutverlust aller Patient\*innen pro Tag (in ml/d) im tageweisen Verlauf
- Menge des akkumulierten, iatrogenen Blutverlusts je nach Aufenthaltsabschnitt (in ml)
- Menge des akkumulierten, iatrogenen Blutverlusts je nach Jahresabschnitt (in ml)

Zu den Nebenzielgrößen Hämoglobin und Hämatokrit sind folgende Auswertungen geplant:

- Endpunkte von Hb und Hkt am 21. Tag des stationären Aufenthalts
- Absolute und relative Änderung von Hb und Hkt von Tag 1 auf Tag 21

Dies verschafft einen ersten Überblick darüber, in welchem Rahmen sich die Änderungen der Werte verhalten.

Danach werden die Nebenzielgrößen anhand von Grafiken untereinander analysiert.

- Tageweiser Verlauf des mittleren Hb-Werts aller Patient\*innen
- Tageweiser Verlauf des mittleren Hkt-Werts aller Patient\*innen

Um eine tatsächliche Änderung der Hb- und Hkt-Werte beschreiben zu können, wird eine Darstellung der mittleren tageweisen absoluten Änderungen notwendig sein.

Bei Betrachtung der Nebenzielgrößen ist es essentiell zu untersuchen, bei wievielen Patient\*innen eine Anämie.

- Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie

Dafür werden zwei verschiedene Grenzwerte für den Zustand einer Anämie verwendet und im Rahmen des gesamten stationären Aufenthalts gesehen.

Zuletzt ist es noch von Interesse wie lange sich ein\*e Patient\*in in dem Zustand der behandlungspflichtigen Anämie befunden hat.

- Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie

Es ist offensichtlich, dass eine schwere Anämie oft erst gar nicht zustande kommt, weil man rechtzeitig die notwendigen Behandlungsschritte einleitet (Punkt 1.10, 4.2.6). Dennoch ist es von Interesse, wie lange ein solcher Zustand, selbst unter laufender ICU-Überwachung und ICU-Therapie, andauert.

## **2.6 Datenschutz**

Alle Patient\*innen werden zur Pseudonymisierung mit einer fortlaufenden Nummer codiert. Die auszuwertenden Daten werden, lediglich mit diesem Code versehen, in einer Microsoft Excel 2010 ®-Tabelle auf einem PC mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Neurochirurgie am LKH-Graz gespeichert und anschließend mit IBM Statistics SPSS ® ausgewertet.

Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten.

## **2.7 Nutzen-Risiko Evaluierung**

Die eingeschlossenen Patient\*innen haben keinen direkten Nutzen von der Studie. Es handelt sich um eine rein retrospektive Auswertung ihrer Daten. Somit besteht für die Patient\*innen auch kein Risiko. Die Ergebnisse dieser Arbeit können der Klinik für Neurochirurgie sowohl als Informationsquelle des Regimes der Blutabnahmen der letzten 10 Jahre, als auch als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere darauf aufbauende Studien dienen.

Das Risiko des Bekanntwerdens der sensiblen Patient\*innendaten wird durch Pseudonymisierung und Zugriffsbeschränkung minimiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Grunddaten

Grunddaten bei Aufnahme auf die neurochirurgische ICU:

**Tabelle 1: Verteilung des Geschlechts**

<b>Geschlecht</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
weiblich	10 (12,5)
männlich	70 (87,5)
Gesamt	80 (100)

Das Kollektiv besteht insgesamt aus 80 Patient\*innen, die an der neurochirurgischen ICU am Universitätsklinikum für Neurochirurgie mit schwerem SHT mindestens 21 Tage stationär waren. Davon sind 10 Patientinnen weiblich (12,5%) und 70 Patienten männlich (87,5%) (*Tabelle 1*).

**Tabelle 2: Grunddaten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme**

<b>Alter bei Aufnahme</b>	<b>[Jahre]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	46,4 ( $\pm$ 18,4)
Median (Min; Max)	45,7 (17,3; 80,4)
<b>Hämoglobin bei Aufnahme</b>	<b>[g/dl]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	10,8 ( $\pm$ 1,7)
Median (Min; Max)	10,5 (7,8; 15,2)
<b>Hämatokrit bei Aufnahme</b>	<b>[%]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	31,2 ( $\pm$ 5,1)
Median (Min; Max)	30,9 (21,7; 44,6)
<b>Dauer des gesamten stationären Aufenthalts</b>	<b>[d]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	33 ( $\pm$ 10)
Median (Min; Max)	31 (22; 60)

Das Durchschnittsalter beträgt 46,4 ( $\pm$  18,4) Jahre bei Aufnahme (*Tabelle 2*). Der Median liegt bei 45,7 (17,3; 80,4) Jahren. Der Hämoglobin-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation beträgt im Durchschnitt 10,8 ( $\pm$  1,7) g/dl. Der Median liegt bei 10,5 (7,8; 15,2) g/dl. Der Hämatokrit befindet sich im Durchschnitt bei 31,2% ( $\pm$  5,1%). Der Median liegt bei 30,9% (21,7%; 44,6%).

Die Dauer des gesamten stationären Aufenthalts beträgt im Durchschnitt 33 ( $\pm$  10) Tage. Der Median liegt bei 31 (22; 60) Tagen. Der\*die Patient\*in mit der für die Untersuchungen relevanten Aufenthaltsdauer blieb im Minimum 22 Tage, im Maximum 60 Tage stationär (*Tabelle 2*).

### 3.2 Hauptzielgröße: Iatrogenen Blutverlust

Der iatrogene Blutverlust wird sowohl über alle 21 Tage des gemessenen stationären Aufenthalts als auch täglich betrachtet (*Tabelle 3*).

***Tabelle 3: Akkumulierter und täglicher iatrogenen Blutverlust***

<b>Akkumulierter iatrogenen Blutverlust, nach 21d</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	522,7 ( $\pm$ 78,7)
Median (Min; Max)	516,8 (364; 956)
<b>Täglicher iatrogenen Blutverlust</b>	<b>[ml/d]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	24,9 ( $\pm$ 3,7)
Median (Min; Max)	24,6 (17,3; 45,5)

Der Mittelwert des akkumulierten Blutverlustes über alle 21 Tage beträgt 522,7 ( $\pm$  78,7) ml. Der Median liegt bei 516,8 (364; 956) ml. Täglich liegt der Blutverlust durch Blutabnahmen somit bei 24,9 ( $\pm$  3,7) ml im Mittelwert und bei 24,6 (17,3; 45,5) ml im Median (*Tabelle 3*).

Im Folgenden werden die iatrogenen Blutverluste in Bezug auf die Aufenthaltsabschnitte, in denen sich die Patient\*innen befinden, verglichen. Wie in den Methoden erklärt (Punkt 2.5) wird der 21-tägige Aufenthalt aller Patient\*innen in drei Abschnitte gegliedert.

**Tabelle 4: Akkumulierter iatrogen Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt**

<b>1. Aufenthaltsabschnitt, Tag 1 - 7</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	192,73 ( $\pm$ 40,22)
Median (Min; Max)	184,75 (119; 413)
<b>2. Aufenthaltsabschnitt, Tag 8 - 14</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	172,76 ( $\pm$ 39,84)
Median (Min; Max)	168,5 (91,5; 366,5)
<b>3. Aufenthaltsabschnitt, Tag 15 - 21</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	157,25 ( $\pm$ 27,65)
Median (Min; Max)	158,5 (64; 232,5)

Im 1. Aufenthaltsabschnitt sieht man einen Mittelwert des Blutverlustes von 192,73 ( $\pm$  40,22) ml, im Median von 184,75 (119; 413) ml. Diese nehmen im 2. Aufenthaltsabschnitt, Mittelwert von 172,76 ( $\pm$  39,84) ml, Median bei 168,5 (91,5; 366,5) ml, und ebenfalls im 3. Aufenthaltsabschnitt im Vergleich zum vorherigen Abschnitt, Mittelwert 157,25 ( $\pm$  27,65) ml, Median bei 158,5 (64; 232,5) ml, ab (*Tabelle 4*).

Der iatrogene Blutverlust in Bezug wird, wie bereits in den Methoden (Punkt 2.5) erklärt, in drei Abschnitte der Jahre 2011-2019 gegliedert.

**Tabelle 5: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt**

<b>1. Jahresabschnitt (2011 - 2013)</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	511,7 ( $\pm$ 46,2)
Median (Min; Max)	497 (443,5; 610)
<b>2. Jahresabschnitt (2014 - 2016)</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	525,2 ( $\pm$ 107,1)
Median (Min; Max)	518 (364; 956)
<b>3. Jahresabschnitt (2017 - 2019)</b>	<b>[ml]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	526,7 ( $\pm$ 59,5)
Median (Min; Max)	520 (368; 646)

**Tabelle 6: Anzahl der Patient\*innen, nach Jahresabschnitt**

<b>Anzahl an Patient*innen</b>	
1. Jahresabschnitt (2011 - 2013)	18
2. Jahresabschnitt (2014 - 2016)	31
3. Jahresabschnitt (2017 - 2019)	31

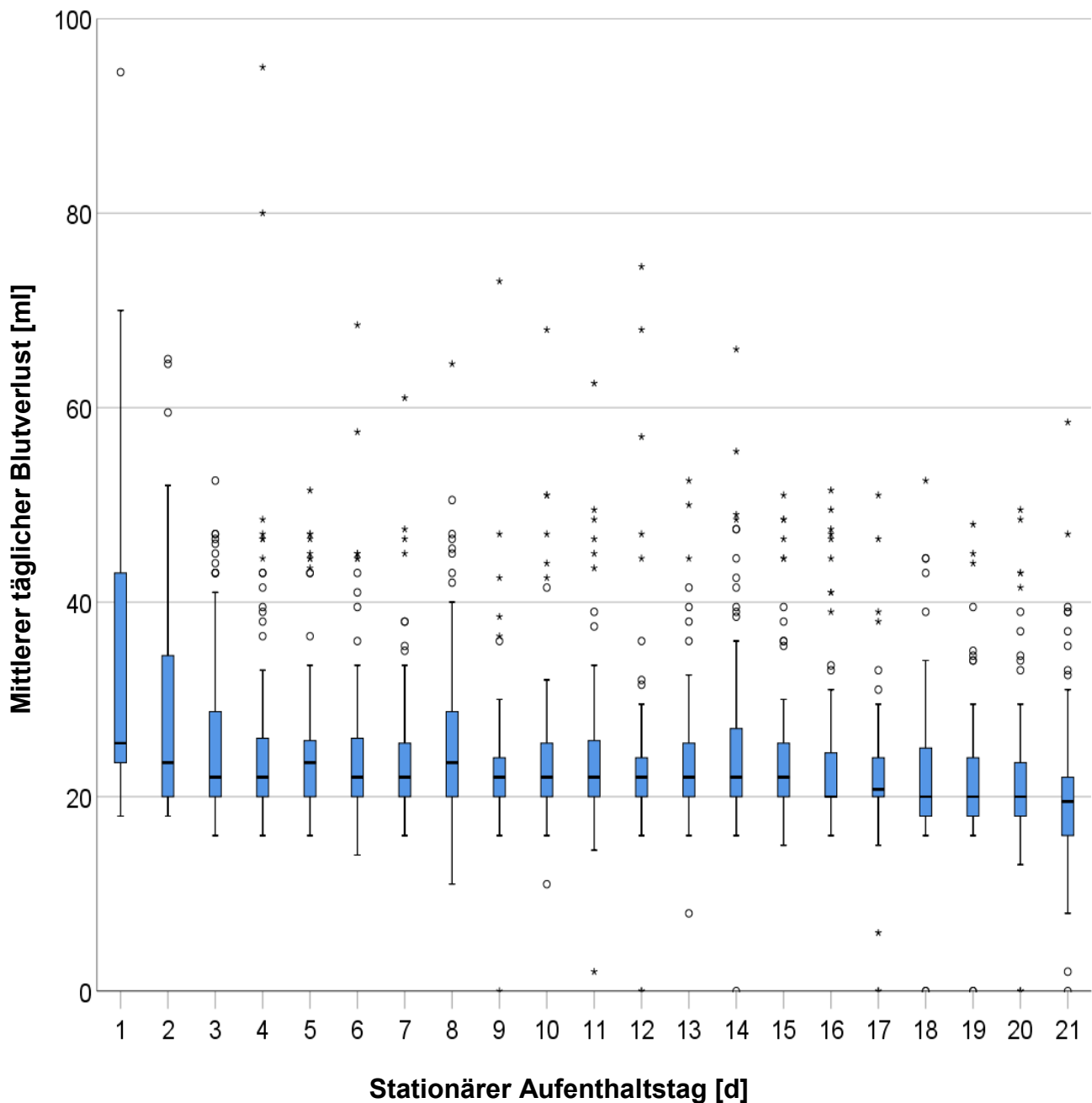
Der Mittelwert im 1. Jahresabschnitt, von 2011 bis 2013 beträgt 511,7 ( $\pm$  46,2) ml und der Median 497 (443,5; 610) ml (*Tabelle 5*). Im 2. Jahresabschnitt liegt der Mittelwert bei 525,2 ( $\pm$  107,1) ml und der Median bei 518 (364; 956) ml. Im 3. Jahresabschnitt liegt er bei 526,7 ( $\pm$  59,5) ml und der Median bei 520 (368; 646) ml.

Im 1. Jahresabschnitt befinden sich 18 Patient\*innen, im 2. und 3. Jahresabschnitt jeweils 31 Patient\*innen (*Tabelle 6*).

### 3.3 Grafiken zur Hauptzielgröße: iatrogenes Blutverlust

Zur besseren Darstellung der Ergebnisse werden im Folgenden Diagramme mit Verwendung von Boxplots angeführt. Ersteres bezieht sich auf den mittleren täglichen Blutverlust (in ml) im Verlauf der 21 stationären Tage.

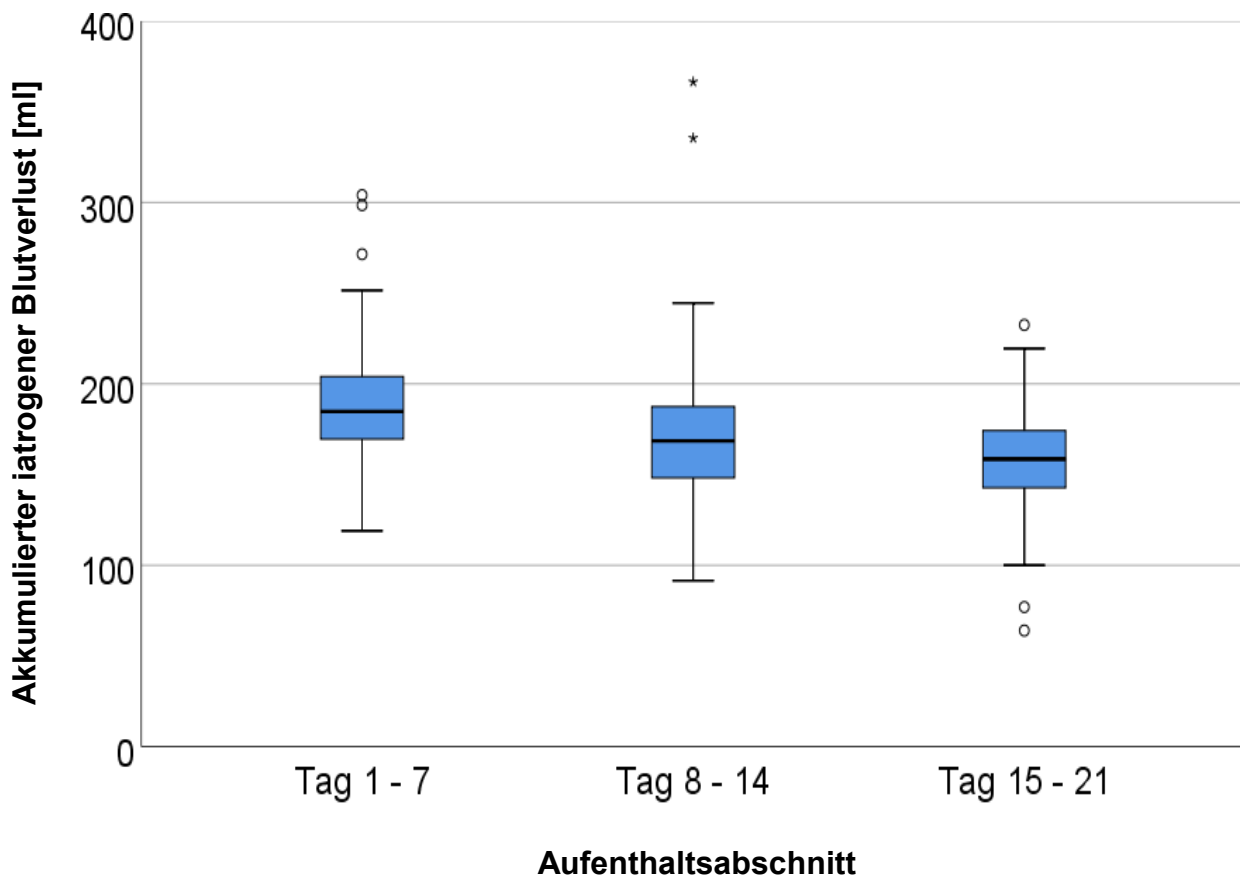
Abbildung 2: Mittlerer täglicher Blutverlust im Verlauf



Dieses Boxplot-Diagramm zeigt die mittlere Menge an iatrogenem Blutverlust von Tag 1 bis 21 (*Abbildung 2*). Interpretationen dieses Diagramms sowie aller weiteren wird es in der Diskussion geben (Punkt 4).

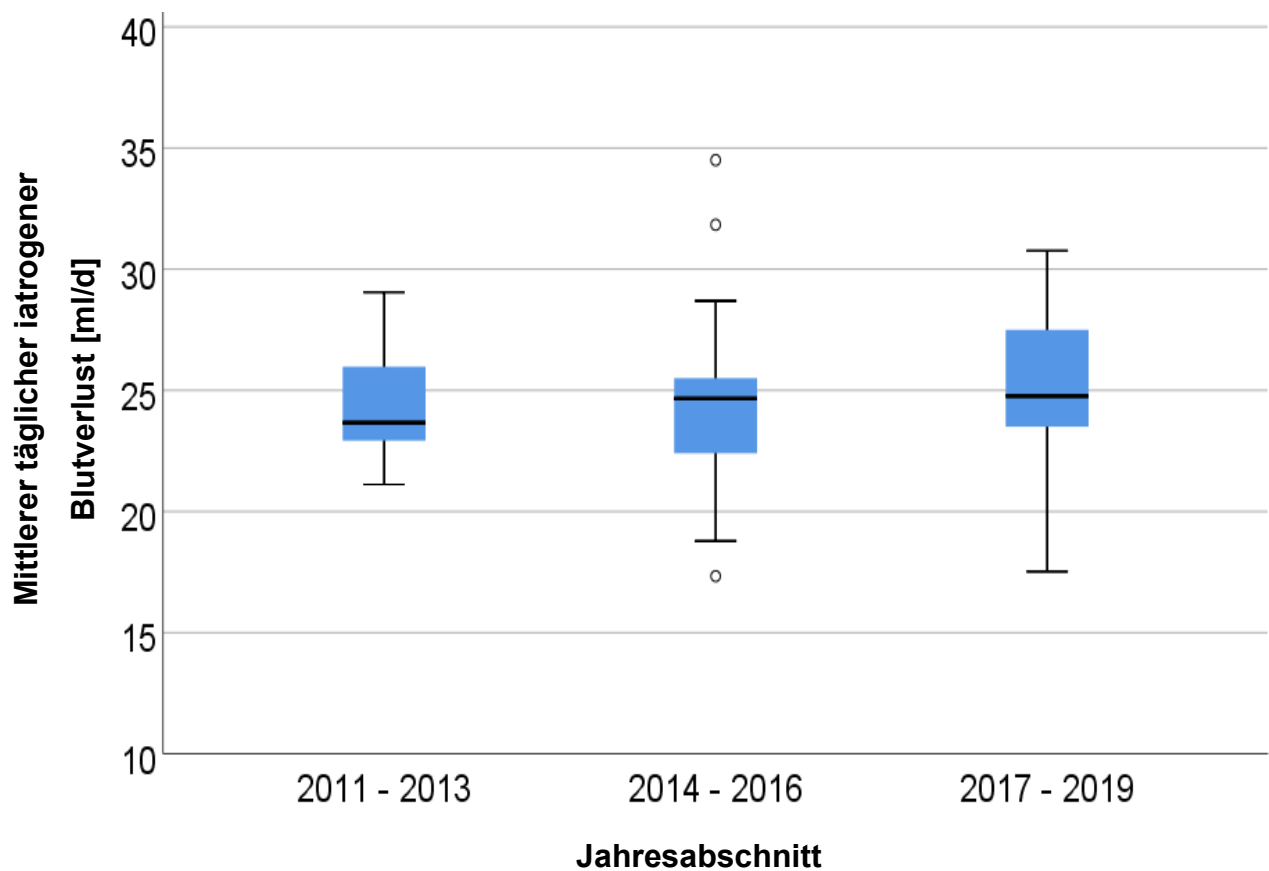
Besonderes Augenmerk ist in weiterer Folge auf den akkumulierten iatrogenen Blutverlust, gegliedert nach Aufenthaltsabschnitt, zu legen (Tag 1-7; Tag 8-14; Tag 15-21).

**Abbildung 3: Akkumulierter iatrogen Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt**



Ebenso ist es von Interesse, wie sich der mittlere tägliche iatrogene Blutverlust, über die Jahre betrachtet, verhält (2011-2013; 2014-2016; 2017-2019). Hierfür wurde das Kollektiv bereits in drei Jahresabschnitte aufgeteilt (Punkt 2.5). Auf diese Jahresabschnitte werden die mittleren täglichen Blutverluste durch Blutabnahmen grafisch mittels Boxplot-Diagrammen aufgetragen.

**Abbildung 4: Mittlerer täglicher iatrogener Blutverlust, nach Jahresabschnitt**



### 3.4 Nebenzielgrößen: Hb und Hkt

Die Endpunkte der Nebenzielgrößen am 21. Tag nach Aufnahme auf die neurochirurgische ICU:

**Tabelle 7: Grunddaten des Kollektivs, am Tag 21**

<b>Hämoglobin, Tag 21</b>	<b>[g/dl]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	9,8 ( $\pm$ 1,4)
Median (Min; Max)	9,7 (6,5; 15,2)
<b>Hämatokrit, Tag 21</b>	<b>[%]</b>
Mittelwert ( $\pm$ SD)	29,4 ( $\pm$ 4,1)
Median (Min; Max)	29,2 (19,1; 45,9)

Der Hämoglobin - Wert an Tag 21 hat einen Mittelwert von 9,8 ( $\pm$  1,4) g/dl. Der Median liegt bei 9,7 (6,5; 15,2) g/dl. Der Mittelwert des Hämatokrit-Werts liegt bei 29,4% ( $\pm$  4,1%), der Median an Tag 21 bei 29,2% (19,1%; 45,9%) (Tabelle 7).

**Tabelle 8: Absolute und relative Änderung von Hb und Hkt, nach 21 Tagen**

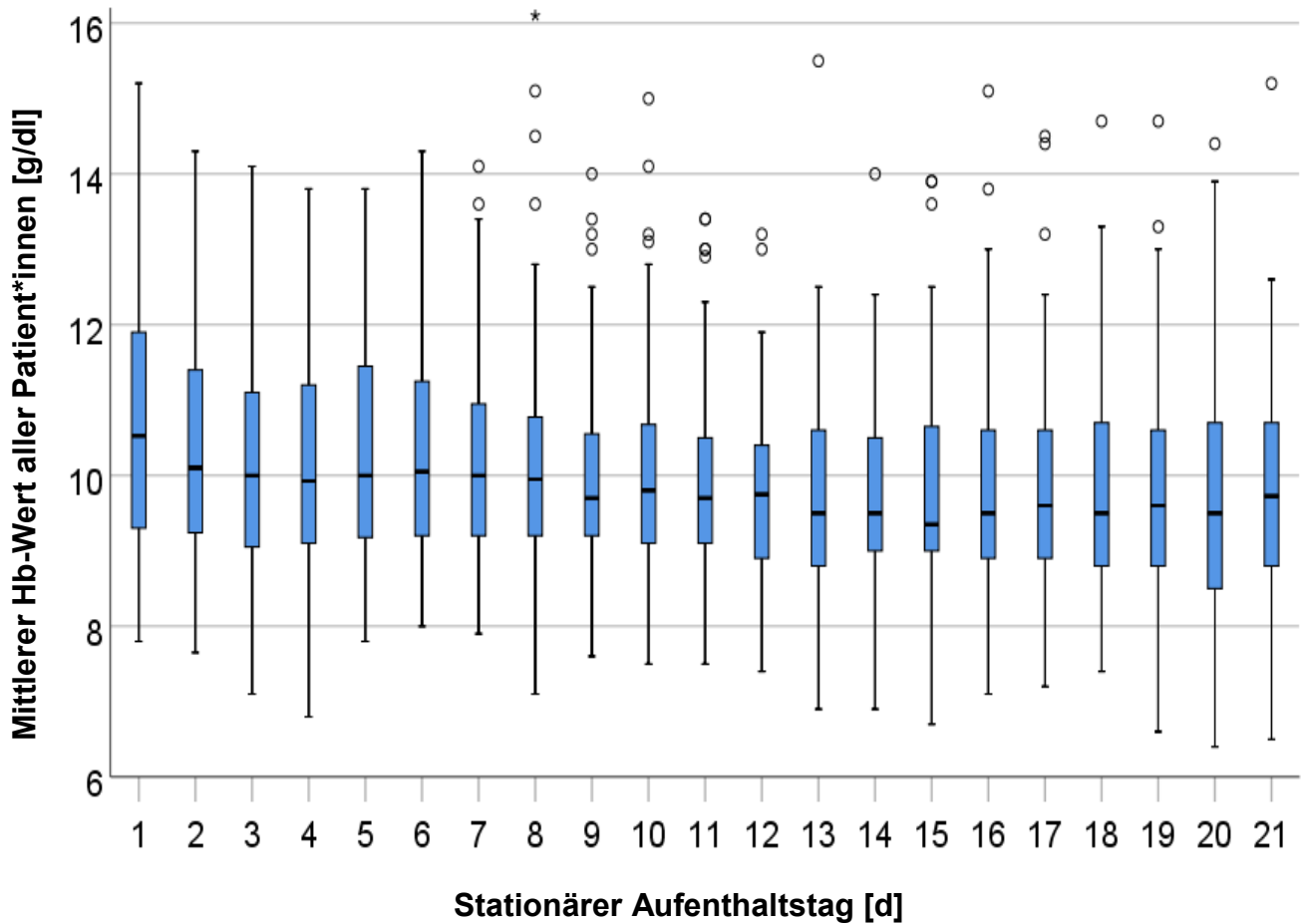
<b>Änderung des Hb (Tag 1; 21)</b>	<b>Absolut [g/dl]</b>	<b>Relativ [%]</b>
Mittelwert	-1	-9,3
Median	-0,8	-7,6
<b>Änderung des Hkt (Tag 1; 21)</b>	<b>Absolut [%-Wert]</b>	<b>Relativ [%]</b>
Mittelwert	-1,8	-5,8
Median	-1,7	-5,5

In Tabelle 8 sehen wir die mittlere Änderung des Hb und Hkt aller Patient\*innen nach 21 stationären Tagen. Der Mittelwert des Hb aller Patient\*innen nimmt um 1 g/dl (9,3%), der Median um 0,8 g/dl (7,6%) ab. Der Mittelwert des Hkt aller Patient\*innen nimmt um 1,8 g/dl (5,8%), der Median um 1,7 g/dl (5,5%) ab.

### 3.5 Grafiken zu Nebenzielgrößen: Hb und Hkt

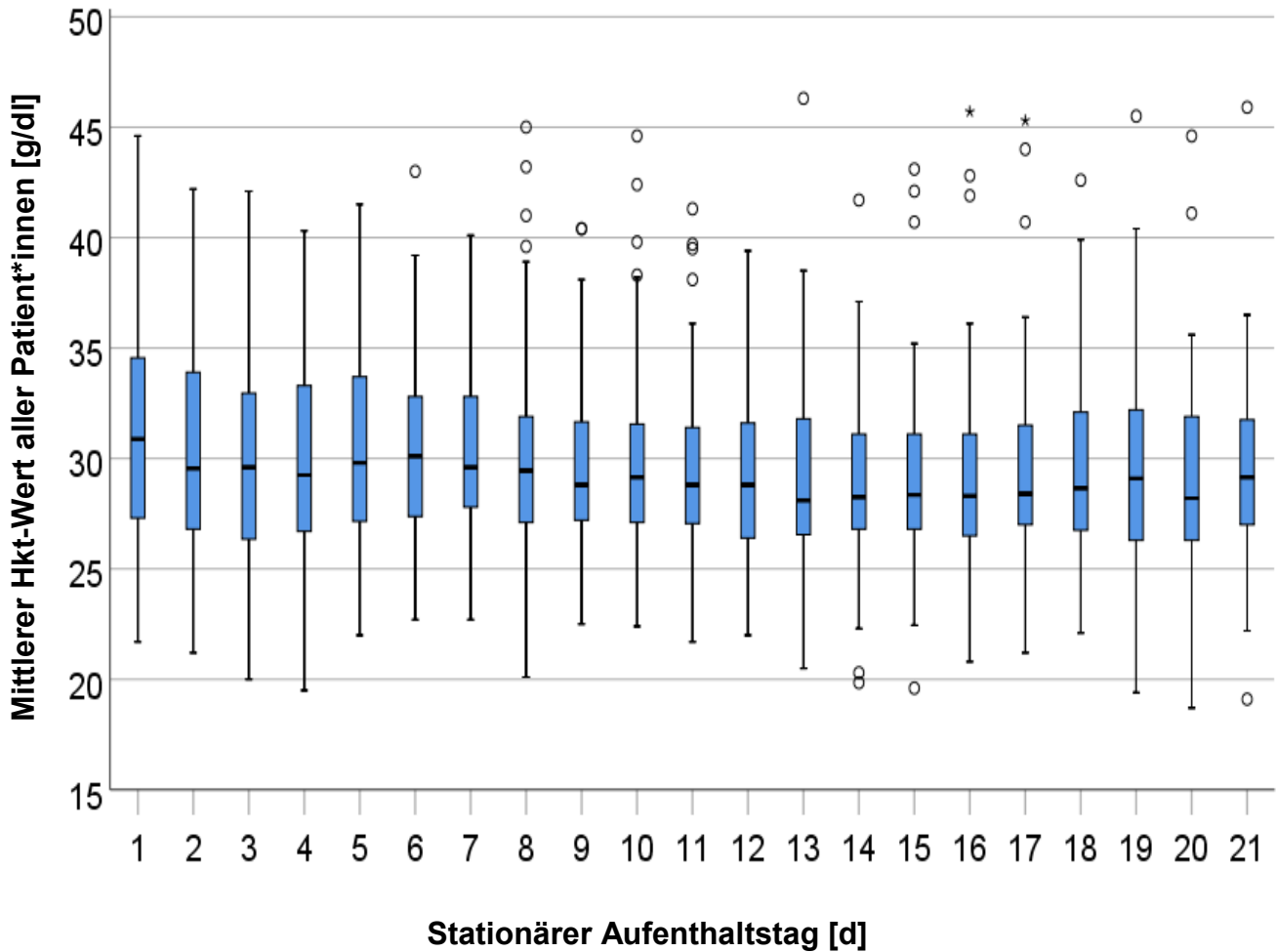
Um die Nebenzielgrößen besser zu beschreiben dienen grafische Darstellungen. Hier der mittlere Hb-Wert aller Patient\*innen in seinem tageweisen Verlauf (Abbildung 5):

**Abbildung 5: Tageweiser Verlauf des mittleren Hb-Werts aller Patient\*innen**



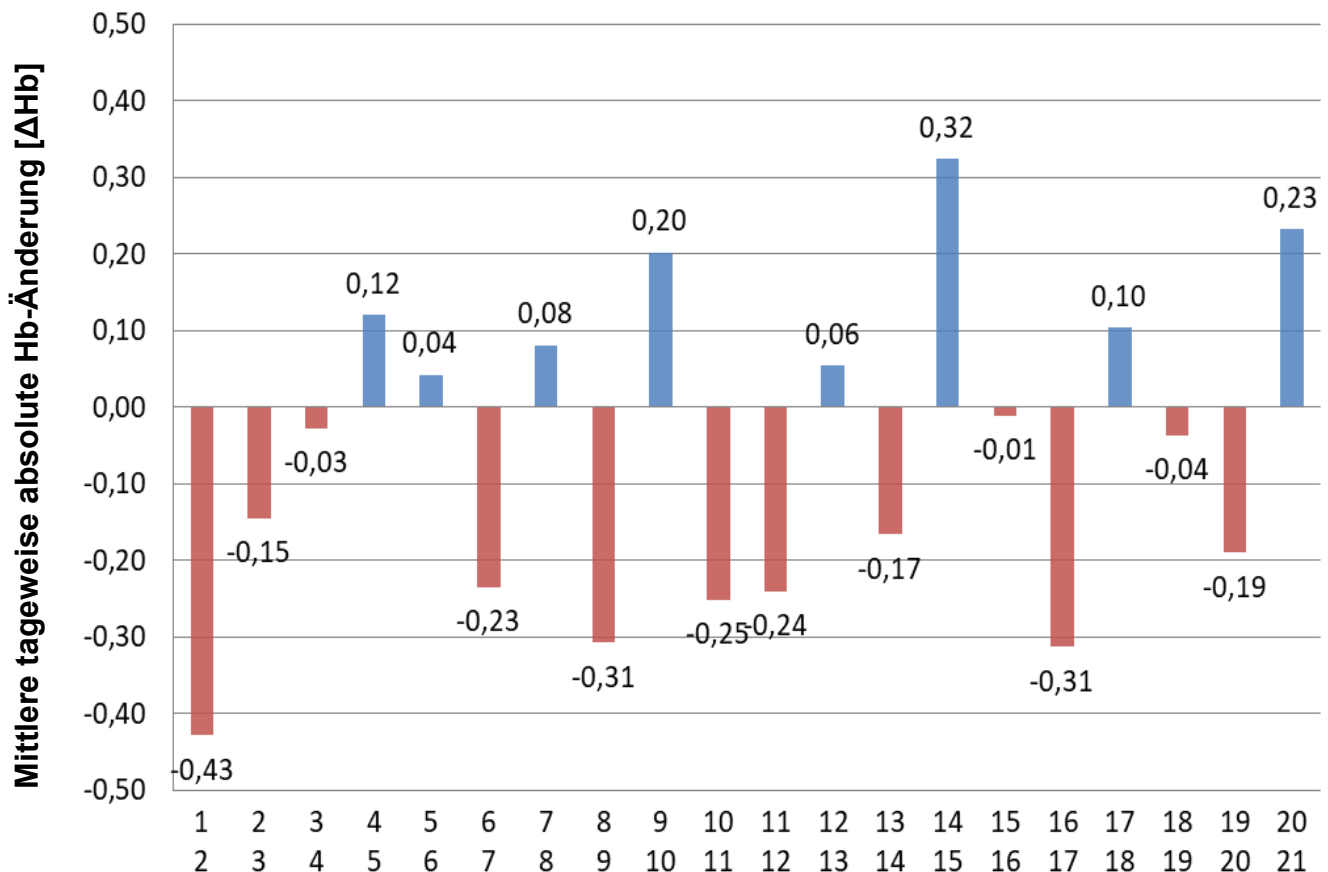
Grafische Darstellung des mittleren Hkt-Werts aller Patient\*innen in seinem tageweisen Verlauf (Abbildung 6):

**Abbildung 6: Tageweiser Verlauf des mittleren Hkt-Werts aller Patient\*innen**



Im Folgenden wurde für jeden der 21 Tage der mittlere Hb-Wert aller 80 Patient\*innen berechnet (einfacher Mittelwert) und anschließend die absolute Änderung von einem Tag auf den nächsten Tag dargestellt (*Abbildung 7*). Somit wurden 20 verschiedene absolute Änderungen des Hb-Werts [ $\Delta$ Hb] aufgetragen.

**Abbildung 7: Mittlere tageweise absolute Hb-Änderung [ $\Delta$ Hb]**

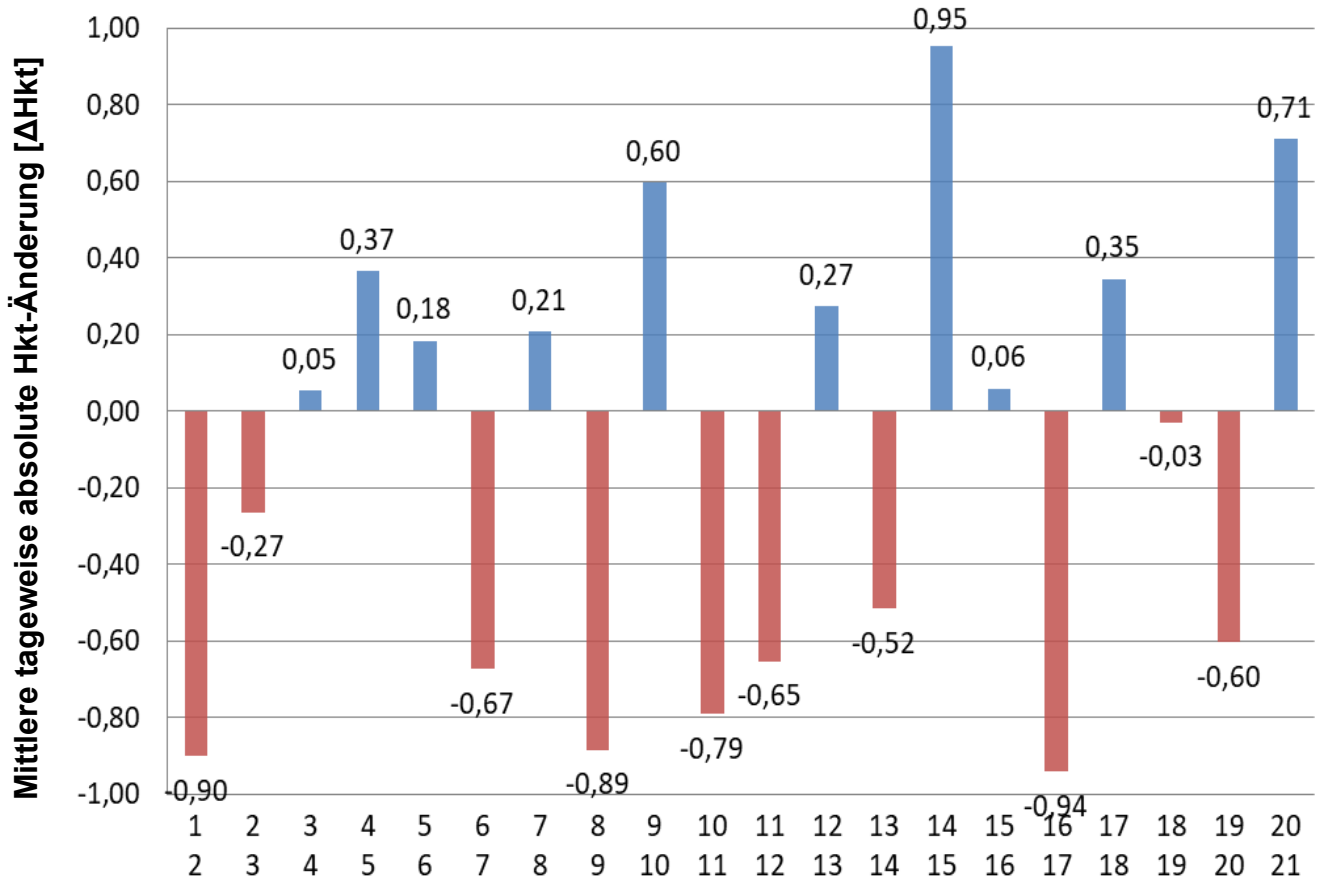


In der Beschriftung der x-Achse stellt der erste Wert (1 2) die Differenz ( $\Delta$ ) des mittleren Hb-Werts aller 80 Patient\*innen zwischen dem 1. und 2. stationären Aufenthaltstag dar, der zweite Wert die Differenz zwischen Tag 2 und 3 usw. bis zu Tag 20 und 21.

Die mittleren tageweisen absoluten Änderungen der Hb-Werte sind an den Säulen ergänzt. Alle roten Säulen stellen eine negative Entwicklung zum Vortag dar. Alle blauen Säulen zeigen eine positive Entwicklung.

Im nächsten Diagramm wird Selbiges mit der zweiten Nebenzielgröße, dem Hkt-Wert durchgeführt (*Abbildung 8*).

**Abbildung 8: Mittlere tageweise absolute Hkt-Änderung [ $\Delta Hkt$ ]**



Zur Beschriftung der Achsen und der Säulen wurde dasselbe Schema verwendet wie in *Abbildung 7*.

### 3.6 Anämie mittels Nebenzielgrößen: Hb und Hkt

Wenn wir die Hb-Werte des Kollektivs betrachten, ist es relevant, bei wie vielen Patient\*innen der Zustand einer Anämie eintritt. Wie schon vorhin beschrieben (Punkt **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**), ist es essentiell, wie eine tatsächlich behandlungspflichtige Anämie definiert wird. Da diese Tatsache häufig Teil einer Diskussion ist, eignet es sich, zwei verschiedene Hb-Grenzwerte festzulegen und das Kollektiv danach auszuwerten. Nun folgen zwei Auswertungen, (*Tabelle 9*) und (*Tabelle 10*), welche unterschiedliche Hb-Grenzwerte verwenden.

***Tabelle 9: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)***

	Anzahl an Patient*innen	[%]
Hb - Wert $\geq$ 7 g/dl	77	96,3
Hb - Wert < 7 g/dl	3	3,8
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Es kann bei 3 Patient\*innen (3,8% des Kollektivs) im Laufe des 21-tägigen stationären Aufenthalts ein Hb-Wert von < 7 g/dl festgestellt werden (*Tabelle 9*).

***Tabelle 10: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)***

	Anzahl an Patient*innen	[%]
Hb - Wert $\geq$ 8 g/dl	52	65
Hb - Wert < 8 g/dl	28	35
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

28 Patient\*innen, sprich 35% aller Patient\*innen, entwickeln mindestens einmal während ihres gesamten stationären Aufenthalts auf der Neurochirurgischen ICU eine Anämie mit einem Hb-Grenzwert < 8 g/dl (*Tabelle 10*).

### 3.7 Dauer einer Anämie mittels Nebenzielgrößen: Hb und Hkt

Da die behandlungspflichtige Anämie in dieser Arbeit eine zentrale Rolle spielt, folgt nun eine Auswertung der Daten, die sich mit der Dauer eines anämischen Zustandsbildes einzelner Patient\*innen auseinandersetzt.

**Tabelle 11: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)**

	Patient*innen mit Hb < 7 g/dl [% des Kollektivs]	Tage [d]
	77 [96,3%]	0
	2 [2,5%]	1
	1 [1,3%]	5
<b>Gesamt</b>	80 [100%]	6

77 der insgesamt 80 Patient\*innen entwickeln im Laufe der 21 Tage keine Anämie mit einem Hb < 7 g/dl (Tabelle 11). Zwei Patient\*innen haben an einem Tag einen Hb < 7 g/dl und ein\*e Patient\*in hat diesen Zustand an fünf Tagen während der 21 stationären Tage.

In der nächsten Tabelle wird mit einem Hb-Grenzwert < 8 g/dl ausgewertet.

**Tabelle 12: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)**

	Patient*innen mit Hb < 8 g/dl [% des Kollektivs]	Tage [d]
	52 [65%]	0
	16 [20%]	1
	4 [5%]	2
	2 [2,5%]	3
	4 [5%]	4
	1 [1,3%]	5
	1 [1,3%]	14
<b>Gesamt</b>	80 [100%]	29

Von den insgesamt 28 Patient\*innen die in den Laboruntersuchungen mindestens einmal einen Hb < 8 g/dl aufweisen (*Tabelle 10*) sind es 12 Patient\*innen die einen Hb < 8 g/dl an mehr als nur einem Tag haben

*Tabelle 12*). Ein\*e Patient\*in hat während 14 stationärer Tage einen Hb < 8 g/dl.

## 4 Diskussion

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

#### 4.1.1 Einfluss des Geschlechts

In **Tabelle 1: Verteilung des Geschlechts** ist zu sehen, dass 10 weibliche Patientinnen und 70 männliche Patienten in der Arbeit eingeschlossen sind. Es waren also sieben Mal mehr Männer aufgrund eines schweren SHTs über 21 Tage stationär. Epidemiologische Daten bestätigen diesen Trend. Männer sind zu 40% anfälliger ein SHT zu erleiden als Frauen. Diese Diskrepanz nimmt mit Zunahme des Alters ab und verschwindet ab einem Alter von 75 Jahren (Gupte *et al.*, 2019). Des Weiteren sind Frauen anfälliger, ein leichtes SHT zu erleiden, Männer, hingegen, sind anfälliger, ein schweres SHT zu erleiden (Mollayeva, Mollayeva and Colantonio, 2018). Das Kollektiv dieser Arbeit ist also hinsichtlich des Geschlechts verzerrt. Das erklärt die Differenzen in **Tabelle 1**.

#### 4.1.2 Alter

Der Altersdurchschnitt liegt bei ca. 46 Jahren (**Tabelle 2**). Das ist ein junges Kollektiv im Vergleich zu anderen Diagnosen, die Aufenthalte auf einer ICU erfordern. Zum Vergleich, bei einer bevölkerungsbezogenen Studie, die Patient\*innen aller ICUs in Manitoba, Kanada von 1999 bis 2007 zusammenfasst, liegt das Durchschnittsalter bei  $64,5 \pm 16,4$  Jahren (Garland *et al.*, 2013). Ein häufiger Grund für ein SHT ist der Sturz bei älteren Menschen. Das mag zwar zu einer Erhöhung des Altersschnitts beitragen, wird aber von der höheren Inzidenz von Verkehrsunfällen, Sportunfällen und Tötlichkeiten bei jüngeren Patient\*innen übertroffen (Faul and Coronado, 2015). Dies erklärt den jüngeren Altersdurchschnitt des Kollektivs an der neurochirurgischen ICU am LKH Graz.

#### 4.1.3 Anämie am 1. Tag

Bei **Tabelle 2: Grunddaten des Kollektivs zum Zeitpunkt der Aufnahme** fällt auf, dass die Patient\*innen im Mittel bereits am ersten Tag eine mittelschwere Anämie aufweisen. Hb (Mittelwert bei 10,8 g/dl) und Hkt (Mittelwert bei 31,2 %) sind laut Definition der WHO in diesem Bereich (Punkt 1.4). Dies lässt sich sehr gut mit der

bisherigen Erkenntnislage vereinbaren. Der Zustand einer Anämie tritt bei 95% der Patient\*innen auf einer ICU schon am 3. Tag nach Aufnahme ein oder war vor dem 3. Tag bereits manifest (Corwin *et al.*, 2004).

#### **4.1.4 Dauer des stationären Aufenthalts**

Der durchschnittliche stationäre Aufenthalt beträgt 33 Tage (**Tabelle 2**). Der Grund für diese hohe Zahl ist, dass wir Patient\*innen mit einer Aufenthaltsdauer von weniger als 22 Tagen ausschließen und nur die mit langen, schwerwiegenden Verläufen einschließen.

#### **4.1.5 Tatsächlicher iatrogener Blutverlust**

Man weiß, dass der Blutverlust während eines intensivpflichtigen Aufenthalts, insbesondere nach SHT, aufgrund labordiagnostischer Notwendigkeit sehr hoch sein kann (Jakacka, Snarski and Mekuria, 2016). In **Tabelle 3: Akkumulierter und täglicher iatrogener Blutverlust** ist eine essentielle Zahl dieser Arbeit zu sehen. Der mediane iatrogene Blutverlust pro Tag und pro Patient\*in beträgt ca. 25 ml [24,6 (17,3; 45,5) ml]. Jackson Chornenki *et al.* beschreiben in ihrer Arbeit einen medianen täglichen iatrogenen Blutverlust von ebenfalls ca. 25 ml [25 (14, 43) ml] an internistischen und chirurgischen ICUs in Kanada. Sie konnten aufgrund des retrospektiven Designs und der verschiedenen Einflussgrößen einer Anämie keine Kausalität zwischen vermehrten Blutabnahmen und einer Anämie herstellen (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

Es ist bekannt, dass intensivierete Patient\*innen die künstlich beatmet werden müssen oder dialysepflichtig sind, den größten iatrogenen Blutverlust haben. Auch wenn kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Anämie und iatrogenem Blutverlust gesehen wird, wird eine gezügelte Strategie in der Indikationsstellung einer jeden Blutabnahme empfohlen. Man glaubt, dass ein Zuviel an Blutabnahmen einen Beitrag zu einer Anämie leisten kann (Andrews, Waterman and Hillier, 1999).

#### **4.1.6 Iatrogener Blutverlust im Verlauf des stationären Aufenthalts**

In **Tabelle 4: Akkumulierter iatrogener Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt** lässt sich auf den ersten Blick eine Abnahme der Menge an iatrogenem Blutverlust

während eines 21-tägigen Aufenthalts an der neurochirurgischen ICU nach einem schweren SHT vermuten. Im Mittel aller Patient\*innen kommt es nach dem 1. Abschnitt und nach dem 2. Abschnitt zu einer Abnahme des iatrogenen Blutverlusts. In **Abbildung 2: Mittlerer täglicher Blutverlust im Verlauf** sind an den ersten zwei Aufenthaltstagen hohe Werte auffallend. Schwere SHTs erfordern in den ersten Stunden post Trauma eine erhöhte Diagnostik. Im Laufe der weiteren Tage ist eine tendenzielle Abnahme der iatrogenen Blutverluste zu erkennen.

Zur Verdeutlichung des Ebengenannten dient **Abbildung 3: Akkumulierter iatrogenen Blutverlust, nach Aufenthaltsabschnitt**. Das Abnahmeverhalten der iatrogenen Blutverluste spricht für eine allmähliche Reduktion der Blutabnahmen. In der dritten Woche des Aufenthalts ist der Allgemeinzustand der Patient\*innen stabiler als während der ersten Stunden auf Station. Somit benötigt man zu späteren Zeitpunkten weniger Blutabnahmen. Die Diagnostik beschränkt sich hauptsächlich auf wichtige Verlaufsp Parameter, wie die eines kleinen Blutbildes, der Nieren- und Leberfunktion, der Elektrolyte und der Gerinnungsparameter. Es gibt nur mehr selten Kontrollen von Hormonparametern, welche eine große Menge an Blut benötigen (bis zu 21 ml für eine Abnahme). Man kann diese Aussage nicht für alle Patient\*innen treffen, aber im Gesamtbild eine gewisse Tendenz erkennen.

#### **4.1.7 Iatrogenen Blutverlust im Verlauf der Jahre (2011-2019)**

In **Tabelle 5: Akkumulierter iatrogenen Blutverlust, nach Jahresabschnitt** kann kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Jahresabschnitten von 2011 bis 2019 gesehen werden. Dies wird in **Abbildung 4: Mittlerer täglicher iatrogenen Blutverlust, nach Jahresabschnitt** grafisch verdeutlicht. Die Erkenntnis, dass der iatrogene Blutverlust über alle Jahre hinweg keine relevanten Änderungen erfährt ist wichtig, um über das Regime der Blutabnahmen der vergangenen Jahre zu urteilen. Es ist zu sehen, dass sich das Regime wenig bis gar nicht verändert haben muss.

Im 1. Jahresabschnitt zwischen 2011 und 2013 waren mit Abstand am wenigsten Patient\*innen über 21 Tage mit schwerem SHT stationär (18 Patient\*innen, sprich ca. 42% weniger als 2014-2016 und 2017-2019). Dies ist in **Tabelle 6: Anzahl der Patient\*innen, nach Jahresabschnitt** zu sehen. Zur selben Zeit hat die Abteilung

für Neurochirurgie am LKH Graz in den Jahren 2011 bis 2019 die Indikationsstellung für einen stationären Aufenthalt nach schwerem SHT nicht geändert. Es ist davon auszugehen, dass die stationären Aufenthalte der Jahre vor 2011 ähnliche Schwankungen in der Anzahl an Patient\*innen ergäben. Die Abweichungen der Zahlen in **Tabelle 6** sind als nicht weiter relevant zu bezeichnen.

#### 4.1.8 Abnahme von Hb und Hkt

Der Rückgang des Hb-Werts im Laufe des stationären Aufenthalts, welcher in **Tabelle 8: Absolute und relative Änderung von Hb und Hkt, nach 21 Tagen** ersichtlich ist, ist nicht zu vernachlässigen. Er zeigt eine Abnahme des Hb-Werts von 1 g/dl im Mittel aller Patient\*innen, sprich 9,3%. In **Abbildung 5: Tageweiser Verlauf des mittleren Hb-Werts aller Patient\*innen** ist der tageweise Verlauf zu sehen, welcher das Abnahmeverhalten verdeutlicht. Des Weiteren sieht man ab dem 2. Aufenthaltsabschnitt, ca. ab Tag 8, viele Ausreißer nach oben. Im Mittel über alle Patient\*innen ist jedoch eine kontinuierliche Abnahme zu vermuten. Diese Beobachtungen untermauern die eingangs in Punkt 1.9 beschriebene Lage auf Intensivstationen. Den Patient\*innen droht bei länger werdendem Aufenthalt eine immer schwerwiegendere Form eines anämischen Zustandsbildes, da jeder Tag auf einer ICU zu einer Aggravation beitragen kann (Punkt 1.9). Trotz vorhandener Kompensationsmechanismen des menschlichen Organismus ist mit einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes der Patient\*innen zu rechnen (Cascio and DeLoughery, 2017). Weiters sind die individuellen Kapazitäten eines\*einer intensivpflichtigen Patient\*in eingeschränkt vorhanden, was zu einer weiteren Verschlechterung beitragen kann (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

**Abbildung 6: Tageweiser Verlauf des mittleren Hkt-Werts aller Patient\*innen** zeigt ein ähnliches Verhalten wie **Abbildung 5**. Auch hier sind ab Tag 8 mehr Ausreißer nach oben zu sehen. Der Hb- und der Hkt-Wert scheinen beide einer ähnlichen Dynamik zu folgen, was der Definition der beiden Werte entspricht (Herold, 2020).

Um jedoch diese nun vermutete, kontinuierliche Abnahme des Hb- und Hkt-Werts genauer zu beschreiben, bedarf es der tageweisen Darstellung der mittleren Änderungen. Dies ist aus dem einfachen Grund notwendig, da die Laborwerte von

Tag zu Tag gewissen Schwankungen unterliegen. In **Abbildung 7: Mittlere tageweise absolute Hb-Änderung  $[\Delta Hb]$**  ist von Tag 1 auf Tag 2 eine starke Abnahme des Hb zu erkennen (-0,43 g/dl). Das kann mit größeren Blutungen, Nachblutungen im Operationsgebiet oder unmittelbaren Nachwirkungen des SHTs zu tun haben. Die Änderungen der nächsten Tage spielen sich in einem Rahmen zwischen [-0,31 g/dl] und [0,32 g/dl] ab.

Nehmen wir nun an, dass im Verlauf der 21 Tage Hb-Änderungen  $\leq 0,1$  g/dl vernachlässigbar sind. Es bleiben 4 blaue Säulen und 9 rote Säulen stehen. Die Mehrheit an roten Säulen spricht für eine Abnahme des Hb. Auch wenn wir die Gesamtheit der roten Säulen, also die Summe der Abnahmen, im Vergleich zur Gesamtheit der blauen Säulen, also der Summe der Zunahmen, ansehen, dann können wir feststellen, dass es mehr Abnahmen als Zunahmen gibt. Es ist also in **Abbildung 7** eine tendenzielle Abnahme zu sehen.

In **Abbildung 8: Mittlere tageweise absolute Hkt-Änderung  $[\Delta Hkt]$**  kann man eine Abnahme der mittleren tageweisen absoluten Hkt-Werte im Mittel erkennen. Die Gesamthöhe der roten Säulen ist größer als die der blauen Säulen. Die tageweisen Änderungen spielen sich in einem Rahmen zwischen [-0,95] und [0,9] ab. Beim Vergleich zwischen **Abbildung 7** und **Abbildung 8** fällt eine Konkordanz auf. An fast allen Tagen der Abnahme der Hb-Werte findet eine Abnahme der Hkt-Werte statt. Ebenso findet an fast allen Tagen der Hb-Zunahme eine Hkt-Zunahme statt. Dies spricht auch für eine hohe Verlässlichkeit der erhobenen Laborwerte. Hkt wird seltener zur Diagnose einer Anämie verwendet, kann in diesem Fall aber als eine Bestätigung des Hb-Werts dienen.

#### **4.1.9 Auftreten einer behandlungspflichtigen Anämie**

In **Tabelle 9: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)** sind es drei Patient\*innen, sprich 3,8%, die unter die Grenze von < 7 g/dl Hb fallen. Das ist keine relevante Menge an Patient\*innen.

In **Tabelle 10: Inzidenz einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)** sind es 28 Patient\*innen die unter den Grenzwert von < 8 g/dl fallen. Mehr als ein Drittel der Patient\*innen fallen somit in den Bereich der, per definitionem, schweren Anämie (Punkt 1.4). Eine schwere Anämie ist oft mit einer ausgeprägten

Symptomatik verbunden und kann das Outcome des\*der Patient\*in stark beeinträchtigen (Punkt 1.6). Natürlich ist dies je nach klinischer Symptome des\*der Patient\*in abzuwägen, aber eine schwere Anämie sollte mit adäquater Therapie zu verhindern versucht werden (Punkt 1.10). Der Zustand einer Anämie und die Gabe von Bluttransfusionen sind beide unabhängige signifikante Risikofaktoren eines schlechteren Outcomes (Shander, Javidroozi and Lobel, 2017).

#### **4.1.10 Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie**

Die Grenzwerte zur Definition einer Anämie die nun tatsächlich behandelt werden muss, sind in Punkt 1.10.2 ausführlich beschrieben. In

**Tabelle 12: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 8 g/dl)** wird mit dem Grenzwert Hb < 8 g/dl gearbeitet. Dieser wird auch in der Empfehlung des internationalen Konsensus von 2018 verwendet (Muñoz *et al.*, 2018).

16 Patient\*innen haben einen Hb < 8 g/dl an nur einem Tag. Um möglichen Ausreißern in den Laborwerten entgegenzuwirken, sieht man sich an, wieviele Patient\*innen diesen Grenzwert < 8 g/dl an mindestens zwei Tagen aufweisen. Es sind 12 Patient\*innen, sprich 15%.

Dem Hb-Grenzwert von < 7 g/dl in **Tabelle 11: Dauer einer behandlungspflichtigen Anämie (Grenzwert: Hb < 7 g/dl)** entsprechen nur 3 Patient\*innen: 2 davon an nur einem Tag während des gesamten 21-tägigen Aufenthalts. Den Zustand eines Hb von < 7 g/dl hat ein\*e Patient\*in über 5 Tage hinweg.

## **4.2 Limitationen**

### **4.2.1 Größe des Kollektivs**

Das Kollektiv besteht aus 80 Patient\*innen, die an der neurochirurgischen ICU am Universitätsklinikum Graz stationär waren. Diese geringe Anzahl kann dazu beitragen, dass die Datensätze anfälliger für Ausreißer in der Erhebung und Auswertung der Haupt- und Nebenzielgrößen sein können. Wie schon in Punkt 2.2 erwähnt, sind das alle Patient\*innen die den Kriterien entsprechen.

### **4.2.2 Geschlecht**

Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern ist eine Hb-Konzentration von unter 13 g/dl definitionsgemäß eine leichte Anämie. Bei Frauen liegt dieser Grenzwert erst bei 12 g/dl. Im Hinblick auf eine mittelschwere, schwere und, im Rahmen dieser Arbeit, behandlungspflichtige Anämie sind für Frauen und Männer dieselben Grenzwerte anzunehmen (Who and Chan, 2011). Aus diesem Grund gibt es keine geschlechtsspezifischen Auswertungen der Haupt- und Nebenzielgrößen.

### **4.2.3 Dauer des Aufenthalts**

Die Daten dieser Arbeit stammen alle aus den Jahren 2011 bis 2019, da hier eine lückenlose Dokumentation der Haupt- und Nebenzielgrößen vorliegt.

Es sind nur Aufenthalte ab 21 Tagen stationärem Aufenthalt im Datensatz inkludiert. Kurze Aufenthalte von Patient\*innen, die sich entweder schnell erholt und/oder wenige Komplikationen aufgewiesen haben, sind ebenso nicht berücksichtigt wie kurzfristige moribunde. Daher liegt es nahe, dass Patient\*innen dieses Kollektivs einen Spitalsaufenthalt in Anspruch nehmen, welcher mit mehr Komplikationen verbunden ist als ein durchschnittlicher Spitalsaufenthalt auf einer neurochirurgischen ICU. In einer vergleichbaren Arbeit gelten ICU-Aufenthalte mit weniger als 48 Stunden als Ausschlusskriterium. Dort liegt der mediane stationäre Aufenthalt bei 5,1 (3, 10) Tagen (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

#### **4.2.4 Beginn der Datenerhebung**

Der erste Tag nach Aufnahme des\*der Patient\*in wird aus Sicht der Datenerhebung nicht berücksichtigt. Hier findet oft eine Operation wie zum Beispiel das Legen einer Hirndrucksonde oder einer Entlastungskraniotomie statt. Hier kann der intraoperative Blutverlust hoch und von Patient\*in und Operateur\*in stark abhängig sein. Am ersten Tag wird bei weitem mehr Blut abgenommen als an allen anderen Tagen. Daher wird am ersten postoperativen Tag mit der Datenauswertung begonnen.

#### **4.2.5 Komorbiditäten**

Das Kollektiv besteht aus Patient\*innen, die alle mit der Diagnose eines SHTs an der neurochirurgischen ICU stationär lagen. Andere Diagnosen wurden nicht berücksichtigt. Man hat also keine Informationen über die Komorbiditäten der einzelnen Patient\*innen.

#### **4.2.6 Störfaktoren einer Anämie**

Es gibt sehr viele Auslöser für eine Anämie auf einer ICU, die in diesem Fall alle als Störgrößen unserer Nebenzielgrößen Hb und Hkt vorhanden sind:

- **Verminderte Produktion der Erythrozyten**

Intensivierten Patient\*innen befinden sich im Zustand einer systemischen Entzündungsreaktion mit erhöhten TNF-alpha-, Interleukin-1- und Interleukin-6-Spiegeln die eine Hepcidin-Freisetzung der Leber begünstigen (Docherty, Turgeon and Walsh, 2018). Zusätzlich tritt auch ein EPO-Mangel auf, der durch Nierenfunktionsstörungen oder den Zustand einer Entzündung mit oder ohne Sepsis entsteht (Sihler and Napolitano, 2008), (Rogiers *et al.*, 1997). Der Eisenspiegel im Serum ist zwar normal, aber die Fähigkeit des Organismus Erythrozyten herzustellen ist beeinträchtigt.

Eine Anämie bei ICU Patient\*innen ist hauptsächlich diesen Mechanismen geschuldet: erhöhte Hepcidin-Freisetzung der Leber, verminderte EPO-Produktion der Nieren und die verzögerte Reifung von Erythrozyten-Vorläuferzellen (Napolitano, 2017).

- **Herabgesetzte Haltbarkeit der Erythrozyten**

Die systemische Entzündungsreaktion bei ICU Patient\*innen verstärkt die Hämophagozytose, also die Aufnahme von Erythrozyten durch Zellen des RHS (Napolitano, 2017).

- **Tatsächlicher Blutverlust auf der ICU**

Zusätzliche Blutverluste sind die einer jeden Blutabnahme, wie das falsche Hantieren mit Blutprodukten, der versehentliche Blutverlust während der Abnahme, die mögliche Nachblutung an Wunden oder an Operationsgebieten und der initiale Blutverlust durch das schwere SHT nach innen oder außen. All diese Blutverluste sind weder quantitativ noch qualitativ miterhoben.

- **Laufende Therapie**

In dieser Arbeit wurden während des stationären Aufenthalts laufende Anämie-Therapien nicht berücksichtigt. Bei einem Wiederanstieg und/oder einer gebremsten Abnahme der Hb- und Hkt-Werte kann nicht auf eine erfolgte Intervention geschlossen werden, da man nicht weiß, wann die Intervention erfolgte. Eine ähnlich aufgebaute Beobachtungsstudie von Jackson Chornenki *et al.* hat zwar die Gabe von EKs miteingeschlossen und kann so angeben, wie stark Hb und Hkt dadurch korrigiert wurden, hat aber dasselbe Problem. Durch die vorhandenen Störfaktoren kann nicht auf eine Kausalität zwischen Anämie und iatrogen gemessenen Blutverlusten geschlossen werden (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

### 4.3 Ausblick

Zukünftig sollten prospektive Studien durchgeführt werden, um die Häufigkeit iatrogenen Anämien besser in den Kontext zu anderen Ursachen setzen zu können. Es lässt sich, wie in den Limitationen (Punkt 4.2) zu sehen, keine Kausalität zwischen Blutverlusten und anämischen Zustandsbildern erschließen. Auch in vergleichbaren Arbeiten ist dies nicht gelungen (Jackson Chornenki *et al.*, 2019).

Es wird auch in zukünftigen Arbeiten leider schwer möglich sein, ein Kollektiv an Patient\*innen in Bezug auf Hb- und Hkt-Wert im Verlauf zu beobachten, ohne iatrogene Blutverluste zu verursachen. Schließlich sind diese Blutverluste Teil der notwendigen Diagnostik.

Ebenso ist es ethisch nicht vertretbar, eine Gruppe von Patient\*innen, nur um eine Kontrollgruppe zu schaffen, offensichtlich unnötige Blutabnahmen zu unterziehen. Natürlich wäre es interessant, je nach Veränderung an Blutverlustmengen, die Entwicklung einer Anämie zu beobachten. Die praktische Durchführung einer solchen Arbeit ist jedoch schwer vorstellbar.

Diese Arbeit dient der Klinischen Abteilung für Neurochirurgie am Grazer LKH als Anhaltspunkt über akkumulierte iatrogene Blutverluste in den letzten rund 10 Jahren. Das Ausmaß der Blutabnahmen ist mit einem Mittelwert von rund 25 ml/Tag/Patient\*in in einem akzeptablen Bereich. Der iatrogene Blutverlust konnte, genauso wie die Hb- und Hkt-Werte, nachgewiesen werden. Die Werte dienen der Abteilung für weitere Entscheidungen in der Beurteilung und Änderung der derzeitigen und letztjährigen Regime in der Indikationsstellung für diverse Blutabnahmen.

Jede Klinische Abteilung sollte ihr eigenes Vorgehen entwickeln, um unnötige Blutabnahmen zu verhindern und so die Kosten und Risiken einer jeden Blutabnahme zu minimieren (Muñoz *et al.*, 2018). Labordiagnostik sollte Teil einer Antwort auf ein klinisches Problem sein und nicht eine Suche nach Werten die zu korrigieren sind. Eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit ist also erwünscht. Begriffe wie „Routine-Labor“ sollten in der klinischen Praxis überdacht werden. (Ezzie, Aberegg and O'Brien, 2007).

Durch diese Arbeit sollten zukünftig Projekte entstehen um weitere Strategien zu entwickeln und die Indikationsstellung von Blutabnahmen im stationären Betrieb zu optimieren.

## Literaturverzeichnis

Andrews, T., Waterman, H. and Hillier, V. (1999) 'Blood gas analysis: A study of blood loss in intensive care', *Journal of Advanced Nursing*, 30(4), pp. 851–857. doi: 10.1046/j.1365-2648.1999.01155.x.

Ärzte-Verlag, D. (2014) *Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 4., aktual.

Berghold S, Horn F, P. C. (2020) 'Das Blut', in *Horn F, Hrsg. Biochemie des Menschen. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. doi: 10.1055/b-0040-178293.

Carney, N. *et al.* (2017) 'Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition', *Neurosurgery*, 80(1), pp. 6–15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.

Cascio, M. J. and DeLoughery, T. G. (2017) 'Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests', *Medical Clinics of North America*, 101(2), pp. 263–284. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.003.

Corwin, H. L. *et al.* (2004) 'The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill - Current clinical practice in the United States', *Critical Care Medicine*, 32(1), pp. 39–52. doi: 10.1097/01.CCM.0000104112.34142.79.

Docherty, A. B., Turgeon, A. F. and Walsh, T. S. (2018) 'Best practice in critical care: anaemia in acute and critical illness', *Transfusion Medicine*, 28(2), pp. 181–189. doi: 10.1111/tme.12505.

East, J. M., Viau-Lapointe, J. and McCredie, V. A. (2018) 'Transfusion practices in traumatic brain injury', *Current Opinion in Anaesthesiology*, 31(2), pp. 219–226. doi: 10.1097/ACO.0000000000000566.

Ezzie, M. E., Aberegg, S. K. and O'Brien, J. M. (2007) 'Laboratory Testing in the Intensive Care Unit', *Critical Care Clinics*, 23(3), pp. 435–465. doi: 10.1016/j.ccc.2007.07.005.

Faul, M. and Coronado, V. (2015) *Epidemiology of traumatic brain injury*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5.

Firsching, A. R. *et al.* (2015) 'Klasse: Update 2015 Intracranial pressure – Intrakranieller Druck / Hirndruck Glasgow Coma Scale , Glasgow Coma Score Schädel-Hirn-Trauma'.

Garland, A. *et al.* (2013) 'Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: A population-based observational study', *Critical Care*, 17(5), pp. 1–7. doi: 10.1186/cc13026.

Gell, D. A. (2018) 'Structure and function of haemoglobins', *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. Elsevier Inc, 70, pp. 13–42. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.10.006.

Gupte, R. *et al.* (2019) 'Sex Differences in Traumatic Brain Injury: What We Know and What We Should Know', *Journal of Neurotrauma*, 36(22), pp. 3063–3091. doi: 10.1089/neu.2018.6171.

Herold, G. (2020) 'Anämie', in *Herold G. Innere Medizin*. Dr. med Gerd Herold, Arzt für Innere Medizin/Arbeitsmedizin, Bernhard-Falk-Str. 27, 50737 Köln, pp. 32–63.

Jackson Chornenki, N. L. *et al.* (2019) 'Blood loss from laboratory testing, anemia, and red blood cell transfusion in the intensive care unit: a retrospective study', *Transfusion*, pp. 1–6. doi: 10.1111/trf.15649.

Jakacka, N., Snarski, E. and Mekuria, S. (2016) 'Prevention of iatrogenic anemia in critical and neonatal care', *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), pp. 191–197. doi: 10.17219/acem/32065.

Kurtz, A. (2019) 'Atmung', in *Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. doi: 10.1055/b-006-163285.

Liumbruno, G. *et al.* (2009) 'Recommendations for the transfusion of red blood cells', *Blood Transfusion*, 7(1), pp. 49–64. doi: 10.2450/2008.0020-08.

Meybohm, P. *et al.* (2017) 'Patient Blood Management Bundles to Facilitate Implementation', *Transfusion Medicine Reviews*. The Authors, 31(1), pp. 62–71. doi: 10.1016/j.tmr.2016.05.012.

Meybohm, P. *et al.* (2019) 'Health economics of Patient Blood Management: a

cost-benefit analysis based on a meta-analysis', *Vox Sanguinis*, pp. 1–7. doi: 10.1111/vox.12873.

Mollayeva, T., Mollayeva, S. and Colantonio, A. (2018) 'Traumatic brain injury: sex, gender and intersecting vulnerabilities', *Nature Reviews Neurology*. Springer US, 14(12), pp. 711–722. doi: 10.1038/s41582-018-0091-y.

Mueller, M. M. *et al.* (2019) 'Patient Blood Management: Recommendations from the 2018 Frankfurt Consensus Conference', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(10), pp. 983–997. doi: 10.1001/jama.2019.0554.

Muñoz, M. *et al.* (2018) 'An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures', *Anaesthesia*, 73(11), pp. 1418–1431. doi: 10.1111/anae.14358.

Napolitano, L. M. (2017) 'Anemia and Red Blood Cell Transfusion: Advances in Critical Care', *Critical Care Clinics*. Elsevier Inc, 33(2), pp. 345–364. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.011.

Piek, J. (2004) 'Schädel-Hirn-Trauma (SHT)', *Die Intensivmedizin*, (August), pp. 981–997. doi: 10.1007/978-3-662-06654-6\_64.

Porter, A. G. and Jänicke, R. U. (1999) 'Emerging roles of caspase-3 in apoptosis', *Cell Death and Differentiation*, 6(2), pp. 99–104. doi: 10.1038/sj.cdd.4400476.

Rogiers, P. *et al.* (1997) 'Erythropoietin response is blunted in critically ill patients', *Intensive Care Medicine*, 23(2), pp. 159–162. doi: 10.1007/s001340050310.

Shander, A., Javidroozi, M. and Lobel, G. (2017) 'Patient Blood Management in the Intensive Care Unit', *Transfusion Medicine Reviews*. Elsevier Inc., 31(4), pp. 264–271. doi: 10.1016/j.tmr.2017.07.007.

Sihler, K. C. and Napolitano, L. M. (2008) 'Analytical review: Anemia of inflammation in critically ill patients', *Journal of Intensive Care Medicine*, 23(5), pp. 295–302. doi: 10.1177/0885066608320836.

Sridhar, Basavaraju. Francine Décary. Oliver, H. (2010) 'WHO Experts ' Consultation on Estimation of Blood Requirements Meeting report', *Meeting report OMS*, (February), p. 23.

Sullivan, K. M. *et al.* (2008) 'Haemoglobin adjustments to define anaemia',

*Tropical Medicine and International Health*, 13(10), pp. 1267–1271. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02143.x.

Walzog B and Fandrey J (2019) 'Blut: Ein flüssiges Organsystem', in *Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. doi: 10.1055/b-006-163285.

Who and Chan, M. (2011) 'Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity', *Geneva, Switzerland: World Health Organization*, pp. 1–6. doi: 2011.