



**Aus dem Universitätsklinikum Münster**

**- Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin -**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken

**Hyperlipasämie nach intrakraniellen Ereignissen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:

**Mechthild Baumeister**

aus Schermbeck

**2004**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. T. Prien
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Meyer

Tag der mündlichen Prüfung:

14. Oktober 2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster

**Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin**

Referent: Prof. Dr. med. T. Prien ; Koreferent: Prof. Dr. med. J. Meyer

**ZUSAMMENFASSUNG:**

**Hyperlipasämie nach intrakraniellen Ereignissen**

Mechthild Baumeister

In der Vergangenheit wurde in Einzelfällen ein Anstieg der Lipaseaktivität bei neurochirurgischen Patienten mit intrakraniellen Blutungen und Patienten mit ischämischen, zerebralen Ereignissen beobachtet. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Enzymerhöhung und dem Ereignis war nicht ersichtlich. Darüber hinaus war unklar, ob und inwieweit dieses Phänomen mit dem Outcome der Patienten assoziiert ist.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv Daten von neurochirurgischen Patienten untersucht, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1995 und dem 30.06.1997 für mindestens fünf Tage intensivstationär in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität behandelt worden waren. Es konnten 66 Patienten ermittelt werden, wobei die Patienten unterschiedliche intrakranielle Ereignisse erlitten hatten (intrakranielle Blutungen, ischämische Hirninfarkte und Pneumatocephalus nach Schädelfraktur). Die Krankenakten wurden u.a. im Hinblick auf Lipaseaktivität, intrakraniellen Druck, Klassifikation der Schwere der Erkrankung, Blutungslokalisation, hämodynamische Parameter, Sepsiskriterien, Ernährungsform sowie Zeitraum zwischen Ereignis und operativem Eingriff und intensivstationärer Verweildauer ausgewertet.

Es erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach der Mortalität in 2 Gruppen. Gruppe 1 umfasste die 60 überlebenden, Gruppe 2 die 6 verstorbenen Patienten.

48 Patienten (72,7 %) der Gesamtpopulation hatten während des intensivstationären Aufenthaltes einen Serumlipaseanstieg  $\geq 300$  U/l. Darunter befanden sich alle verstorbenen Patienten. Ferner wiesen die Patienten der Gruppe 2 im Mittel einen signifikant höheren, maximalen Lipasewert auf ( $3930 \pm 5309$  U/l). In Gruppe 1 lag der Mittelwert bei  $1061 \pm 1960$  U/l ( $P < 0,036$ ).

In Gruppe 1 lagen bei 88 %, in Gruppe 2 bei 100 % der Patienten mit einem erhöhten Hirndruck (= Indikator für die Schwere der Hirnschädigung) auch erhöhte Lipasewerte vor.

Ein Vergleich der Lipaseaktivität im Hinblick auf die unterschiedlichen Diagnosen erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Bildgebende Verfahren ergaben nur in 3 Fällen bei klinisch asymptomatischer Hyperlipasämie den Verdacht auf eine akute Pankreatitis I°.

Die Studie zeigte, dass in der untersuchten Population bei der Mehrzahl der Patienten eine Hyperlipasämie auftrat, die bei den Verstorbenen signifikant höher lag.

Auch wenn als mögliche pathophysiologische Ursache veränderte, zentral gesteuerte, nervale und humorale Mechanismen diskutiert werden, ist der genaue Kausalzusammenhang weiterhin nicht gesichert und kann aus der vorliegenden Arbeit nicht abgeleitet werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Oktober 2004

**Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b><i>Einleitung</i></b>	<b>1</b>
<b><i>Patienten, Material und Methoden</i></b>	<b>3</b>
Einschlusskriterien / Ausschlusskriterien	<b>3</b>
Datenerhebung	<b>4</b>
Lipase	<b>4</b>
Glasgow-Koma-Skala	<b>5</b>
APACHE II score	<b>5</b>
Zeitraum zwischen Unfallereignis und operativem Eingriff	<b>5</b>
Intrakranieller Druck	<b>5</b>
Sepsiskriterien	<b>6</b>
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	<b>6</b>
Hämodynamik	<b>6</b>
Nutrition	<b>6</b>
Hypothesen	<b>7</b>
Statistik	<b>7</b>
<b><i>Ergebnisse</i></b>	<b>8</b>
Patientenzahlen	<b>8</b>
Alter, Körpermaße	<b>9</b>
Verweildauer	<b>11</b>
Zeitraum Ereignis-Eingriff	<b>12</b>
Diagnosen	<b>12</b>
APACHE II Score-System	<b>13</b>
Glasgow Koma Skala	<b>13</b>
Hyperlipasämie	<b>13</b>
Intrakranieller Druck	<b>15</b>
Hämodynamik	<b>17</b>
Sepsiskriterien	<b>18</b>
Arterieller Sauerstoffpartialdruck	<b>18</b>

---

Nutrition	19
Medikamente	19
<b><i>Diskussion</i></b>	<b>20</b>
Diskussion der Methodik	20
Diskussion der Untersuchungsergebnisse	22
<b><i>Schlussfolgerung</i></b>	<b>30</b>
<b><i>Literatur</i></b>	<b>31</b>
<b><i>Anhang</i></b>	<b>33</b>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	33
<i>Anlagen</i>	34
<i>Lebenslauf</i>	37
<i>Danksagung</i>	38

## **Einleitung**

### Fragestellung

Während der intensivtherapeutischen Betreuung von neurochirurgischen Patienten mit isolierten intrakraniellen Ereignissen war wiederholt aufgefallen, dass eine Vielzahl von ihnen im Behandlungsverlauf eine Hyperlipasämie entwickelten, ohne klinische Symptome einer akuten Pankreatitis zu zeigen.

Dieses Phänomen wurde in der Literatur bislang wenig beschrieben.

Die Lipase ist ein exokrines Verdauungsenzym des Pankreas zur Spaltung von Triglyceriden. Es wird als einziges Verdauungsenzym in aktiver Form synthetisiert. Die Stimulation der Pankreassekretion erfolgt in 3 Phasen, die sich wechselseitig beeinflussen und zeitlich überschneiden:

- Die Sekretion des in den Azinuszellen des Pankreas gespeicherten Enzyms erfolgt vorwiegend unter Stimulation des Nervus vagus in der kephalen Phase (1. Phase), wobei Acetylcholin als Transmitter fungiert.
- In der gastrischen Phase (2. Phase) führt der Nahrungseintritt in den Magen durch Magenwanddehnung zu kurzen und langen cholinergen gastropankreatischen Reflexen, die wiederum einen Anstieg der Pankreasenzym-Sekretion bewirken.
- In der intestinalen Phase (3. Phase) vermittelt vor allem Cholecystokinin hormonell die Lipaseenzymsekretion. Die Cholecystokinin-Freisetzung aus den endokrinen Zellen der Dünndarmukosa wird durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und Abbauprodukten von Eiweißen und Fetten stimuliert. Diese humorale Sekretion wird in geringem Maße durch vagovagale Reflexe und durch das Hormon Sekretin unterstützt [2, 17].

Der Referenzwert der Serumlipase wird in der Literatur bis 190 U/l [5] angegeben. Eine Hyperlipasämie kann durch Pankreatitiden und extrapankreatische Erkrankungen ausgelöst sein. Die häufigsten Ursachen sind akute Pankreatitiden. Extrapankreatische



Ursachen einer Lipaseerhöhung bei Patienten mit akutem Abdomen sind eine Ulkusperforation, eine akute Cholezystitis, ein Ileus mit oder ohne Peritonitis, ein Mesenterialinfarkt, ein Aortenaneurysma/-ruptur und eine vorangegangene Opiatgabe [1, 6, 10, 17-19].

Eine Hyperlipasämie kann außerdem bei Patienten mit atypischen oder fehlenden Abdominalschmerzen im Rahmen einer Niereninsuffizienz verursacht sein [19]. Erhöhte nicht-pathologische Lipasewerte werden auch bei asymptomatischen Patienten [3, 14] oder familiären pankreatischen Hyperenzymemien [4] beschrieben.

Es gibt in der bisherigen Literatur keine sicheren Hinweise auf intrakranielle Pathologika als Ursache einer Hyperlipasämie.

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war, den Verlauf und die prognostische Bedeutung der Serumlipaseaktivität bei neurochirurgischen Intensivpatienten ohne vorherige floride Pankreaserkrankung und ohne vorheriges thorakales oder abdominelles Trauma zu erfassen.

## **Material und Methoden**

Für die Teilnahme an der Studie mussten folgende Kriterien erfüllt werden.

### **Einschlusskriterien**

- Intensivstationäre Mindest-Aufenthaltsdauer von fünf Tagen
- Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie als die das Grundleiden behandelnde Klinik

### **Ausschlusskriterien**

- floride Pankreaserkrankung
- stumpfes Thorax- oder Bauchtrauma
- bekannte Alkoholkrankheit
- gastrointestinale Blutung oder Ileus bzw. Mesenterialinfarkt
- Patientenalter unter 18 Jahren

Anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Auswahl der Patienten für die vorliegende Untersuchung.

Über einen retrospektiven Zeitraum von 30 Monaten (01.01.1995 bis 30.06.1997) wurden auf der anästhesiologischen Intensivtherapiestation betreute neurochirurgische Patienten anhand der Krankenakten erfasst.

Die Diagnosen wurden den Patientenakten entnommen. Sie waren bei Aufnahme der Patienten durch die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie mittels Anamnese, Klinik und CCT festgelegt worden.

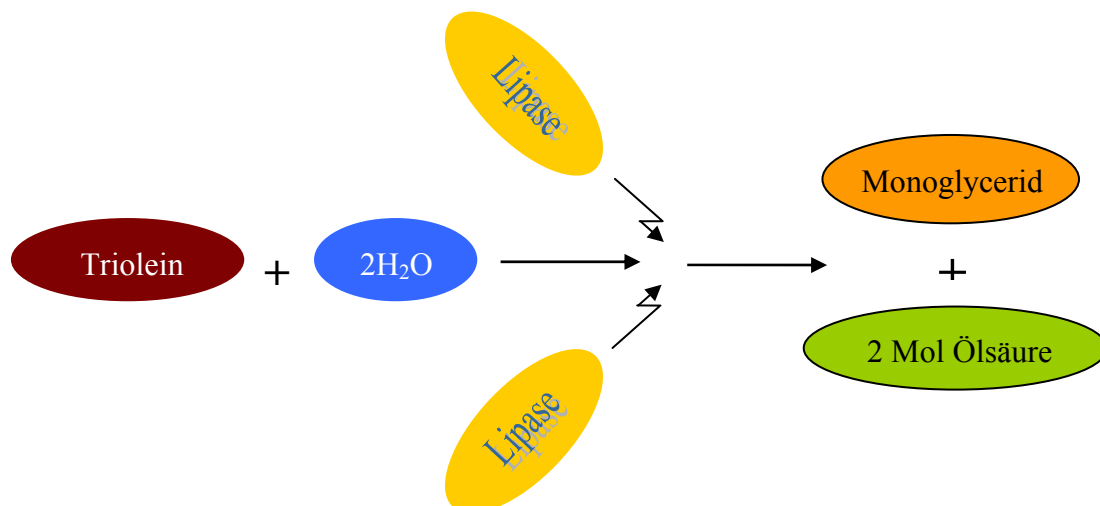
Die Einteilung der Patienten erfolgte nach der Mortalität in zwei Gruppen. Gruppe 1 erfasste die überlebenden, Gruppe 2 die verstorbenen Patienten.

## Datenerhebung

Zum einen wurden allgemeine Kriterien wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Patienten ermittelt. Weiterhin wurden die Diagnose, die intensivstationäre Verweildauer und die Mortalität jedes Patienten dokumentiert.

## Lipase

Die Aktivitätsmessung der Serumlipase als pankreasspezifisches Verdauungsenzym erfolgte in den zweieinhalb Jahren nach einer einheitlichen laborchemischen Untersuchungsmethode mit dem BM/Hitachi 747/737-Gerät. Die turbidimetrische Messung wurde mit Triolein durchgeführt. Lipase katalysiert die Reaktion [13]:



**Abbildung 1:** Lipasereaktion

Die Trübungsabnahme wird im UV-Bereich gemessen.

Als Referenzwert gilt eine Serumlipase bis 190 U/l [5]. Als pathologisch erhöhter Enzymwert wurde in der vorliegenden Studie ein Lipaseanstieg von  $\geq 300$  U/L festgelegt. Ermittelt wurden bei jedem Patienten der Lipasewert am Aufnahmetag, der maximale Lipasewert und der Lipasewert vor Verlegung bzw. vor Tod.

### **Glasgow-Koma-Skala**

Zur neurologischen Einschätzung der Patienten wurde als Koma-Bewertungsschema die Glasgow-Coma-Skala genommen. Der Schweregrad eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT) wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem intrakraniellen Ereignis klassifiziert [9, 16] (siehe Anlage 1).

### **APACHE II score**

Dies ist ein System zur Klassifizierung der Schwere eines Krankheitszustandes anhand einer Punkteskala zwischen 0 und 71 bei intensivstationären Patienten und wurde innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme festgelegt [8] (siehe Anlage 2).

### **Zeitraum zwischen Unfallereignis und operativem Eingriff**

Der Zeitraum zwischen dem Unfallereignis beziehungsweise dem Auftreten erster Symptome infolge eines spontanen intrakraniellen Ereignisses und dem operativen Eingriff (Kraniotomie bzw. Bohrlochtrepanation und/oder Anlage einer intrakraniellen Drucksonde) wurde in Stunden erfasst.

### **Intrakranieller Druck**

Der Hirndruck wurde anhand direkter Messverfahren durch Anlage einer Messsonde im Ventrikelsystem oder im Subduralraum oder indirekter Messverfahren durch Anlage einer Messsonde im Epiduralraum ermittelt. Der physiologische Hirndruck wird als Liquordruck in liegender Position gemessen und beträgt beim Erwachsenen ca. 5 bis 15 mmHg. Bezugspunkt ist dabei die Höhe des Foramen *Monroi*. Ein Anstieg über 20 mmHg wurde als pathologisch erfasst [9].

## **Sepsiskriterien**

Der Referenzwert für Leukozyten liegt zwischen 3.800 bis 10.500 / $\mu$ l, ein Anstieg der Leukozyten  $> 10.500 \mu$ /l, der Körpertemperatur über 38° Celsius und der Herzfrequenz über 100/min (Referenzwert: 60-100/min) galten als pathologisch [5].

## **Arterieller Sauerstoffpartialdruck**

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck beträgt bei normalen Ventilations-Perfusionsverhältnissen beim Gesunden etwa 102 mmHg. Als Hypoxie infolge einer gestörten Sauerstoffaufnahme wurde ein Abfall des arteriellen  $pO_2 < 55$  mmHg definiert [9].

## **Hämodynamik**

$$MAP = RR \text{ dia} + \frac{RR \text{ sys} - \text{dia}}{3}$$

In die Beobachtung wurden der systolische arterielle Druck und der arterielle Mitteldruck einbezogen. Als Normalwert gilt ein systolischer Blutdruck in Ruhe von etwa 120 mmHg. Der arterielle Mitteldruck beträgt etwa 90 mmHg. Ein systolischer arterieller Blutdruck unter 90 mmHg und ein mittlerer arterieller Blutdruck unter 50 mmHg wurden als pathologisch festgelegt [20].

Bei der Untersuchung wurde außerdem berücksichtigt, ob und über welchen Zeitraum Katecholamine verabreicht worden waren.

## **Nutrition**

Die Form der Nahrungszufuhr wurde dokumentiert. Ferner wurde ein während des intensivstationären Aufenthaltes vorgenommener Wechsel der Ernährung von enteral nach parenteral erfasst.

## **Hypothesen**

Die erste aufgestellte Nullhypothese lautet, dass die Lipaseaktivität der untersuchten Patientenpopulation nicht signifikant erhöht ist.

Die zweite Nullhypothese lautet, dass die verstorbenen Patienten nicht häufiger eine Hyperlipasämie aufweisen als die überlebenden Patienten.

## **Statistik**

Alle täglich dokumentierten, variablen Daten wurden erfasst und in die retrospektive Analyse einbezogen.

Zur statistischen Auswertung der nicht parametrischen Variablen wurde der Mann-Whitney U-Test angewandt. Die Ergebnisse wurden ausgerechnet und als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

## Ergebnisse

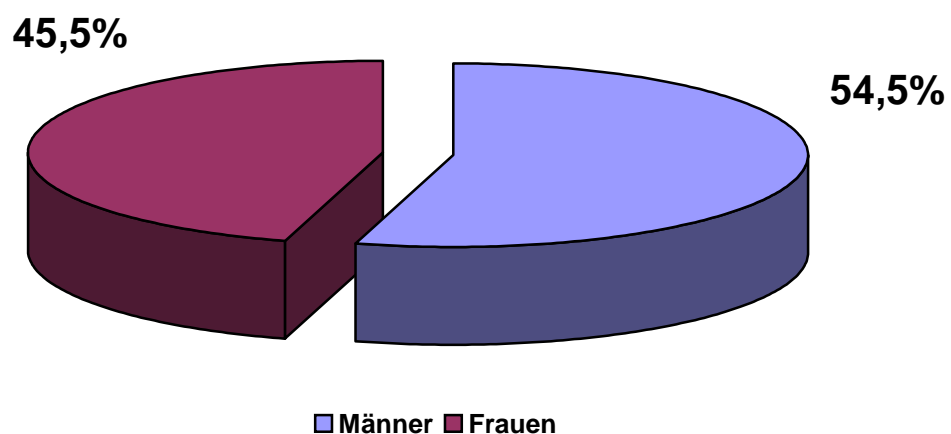
Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Hinblick auf das Outcome der Patienten dargestellt und verglichen. Dazu erfolgte die Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen. Gruppe 1 umfasste die überlebenden und Gruppe 2 die verstorbenen Patienten.

Die Krankheitsbilder der Patienten umfassten spontan oder traumatisch aufgetretene intrazerebrale Blutungen, sowohl Subarachnoidalblutungen als auch subdurale und epidurale Blutungen. Darüber hinaus hatten einige Patienten Hirninfarkte mit Entwicklung eines ausgedehnten Hirnödems und ein Patient einen Pneumatocephalus infolge einer Schädelfraktur erlitten.

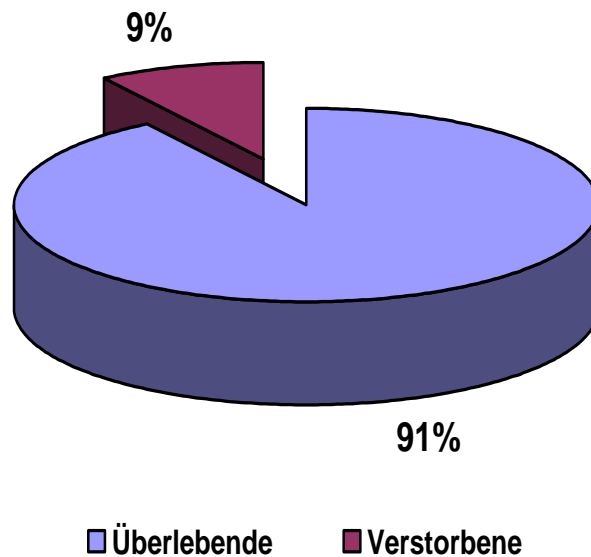
## **Patientenzahlen**

Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 66 Patienten in die Studie aufgenommen. Es waren 36 Männer (54,5 %) und 30 Frauen (45,5 %) [Abbildung 2].

Von den 66 wurden 60 Patienten (90,9 %) innerhalb des angegebenen Zeitraumes auf eine Regelpflegestation verlegt. 6 Patienten (9,1 %) verstarben auf der Intensivtherapiestation [Abbildung 3].



**Abbildung 2:** Geschlechterverteilung



**Abbildung 3:** Gruppenverteilung

### **Alter, Körpermaße**

Das Alter der Patienten lag zwischen 20 und 78 Jahren mit einem Mittelwert von  $52 \pm 18$  Jahre bei den Überlebenden und  $50 \pm 11$  Jahre bei den Verstorbenen.

Die Körpergröße betrug im Mittel bei den Überlebenden  $172 \pm 8$  cm, bei den Nichtüberlebenden  $175 \pm 10$  cm [Abbildung 4]. Hinsichtlich der Altersverteilung und der Körpergröße konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.



Das Körpergewicht lag bei den Verstorbenen mit durchschnittlich  $89 \pm 26$  kg höher als bei den Überlebenden mit  $76 \pm 15$  kg [Abbildung 5]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

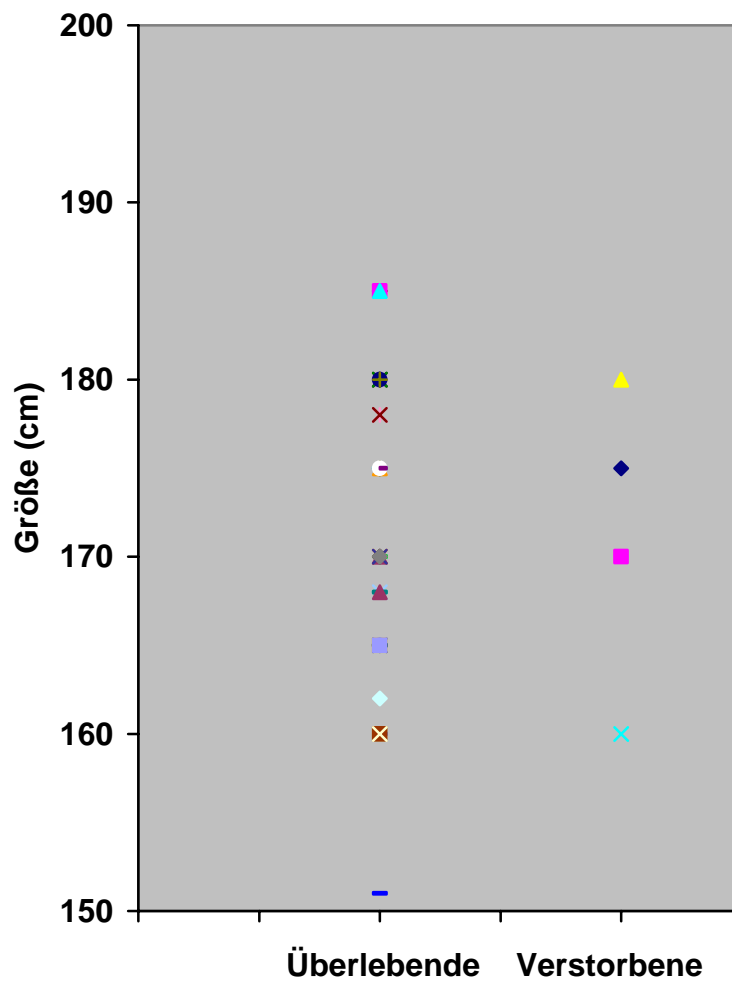
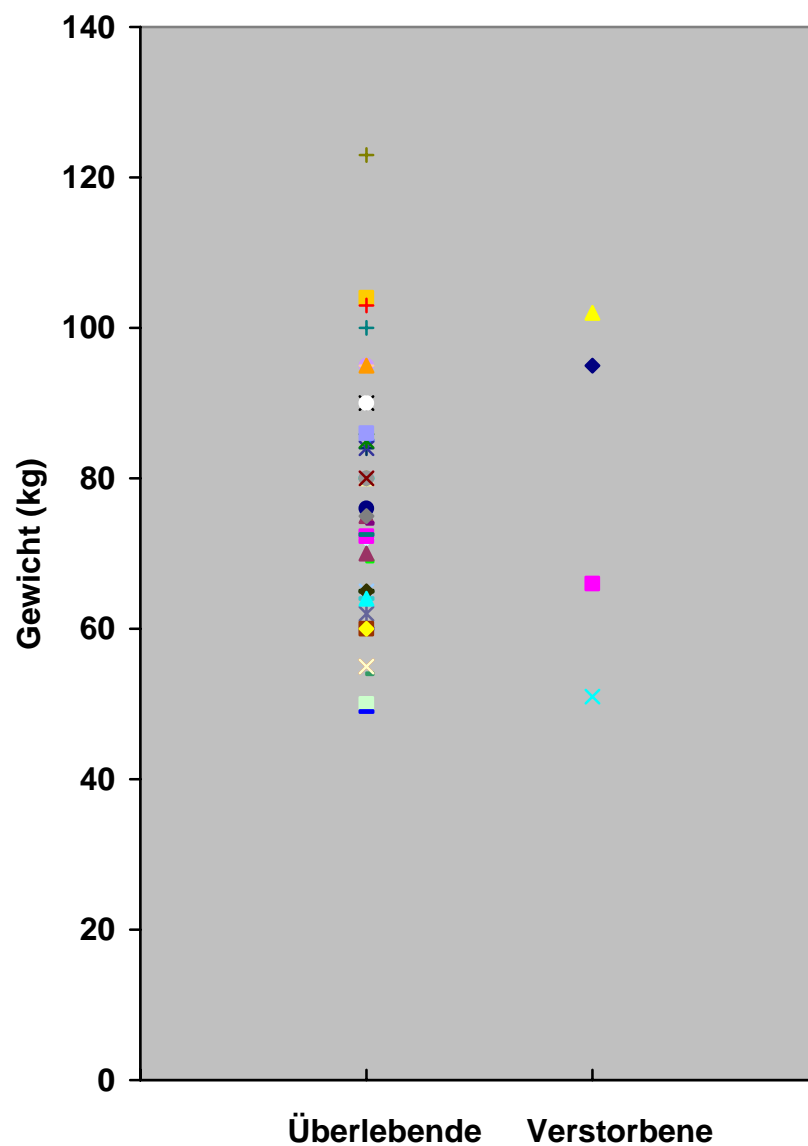


Abbildung 4: Größenverteilung



**Abbildung 5:** Gewichtsverteilung

### **Verweildauer**

Ein Vergleich der Verweildauer auf der Intensivstation von  $12 \pm 6$  Tagen in der Gruppe 1 gegenüber  $10 \pm 5$  Tagen in der Gruppe 2 ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

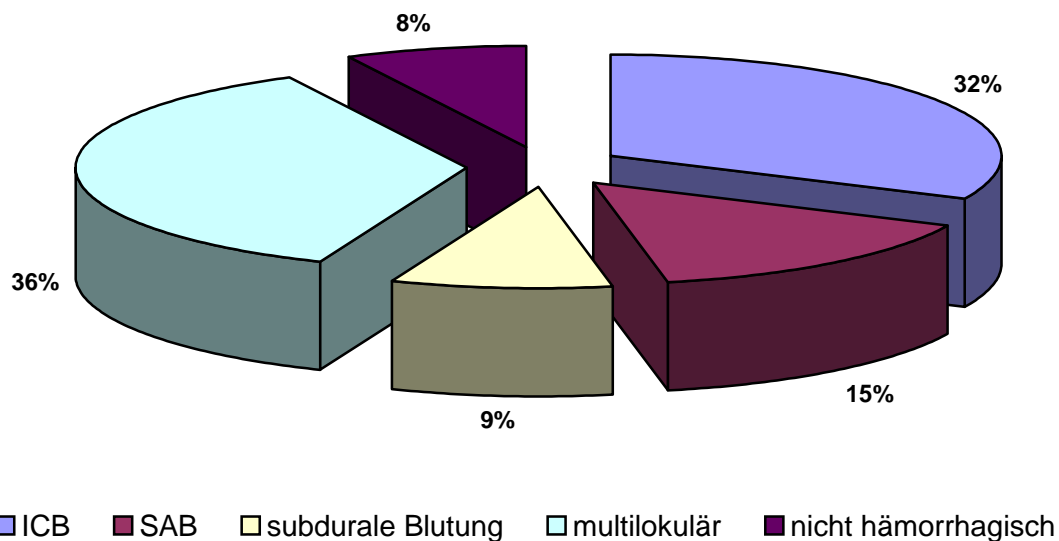
Die Anzahl an Behandlungstagen bei Patienten mit einer Hyperlipasämie war nicht signifikant höher als bei Patienten ohne Serumlipaseanstieg.

### Zeitraum: Ereignis – Eingriff

Der Zeitraum zwischen dem Ereignis und dem operativen Eingriff war bei den Verstorbenen signifikant kürzer (Mittelwert  $4,3 \pm 3,1$  Stunden) als bei den Überlebenden (Mittelwert  $15,7 \pm 24,9$  Stunden). P lag bei  $< 0,04$ .

### Diagnosen

Es wurden 21 intrazerebrale Blutungen (31,8 %), 10 subarachnoidale Blutungen (15,2 %) und 6 subdurale Blutungen (9,1 %) dokumentiert. Bei 24 Patienten (36,4 %) fanden sich Blutungen an mehreren Lokalisationen. Isolierte epidurale Blutungen fanden sich keine. 5 Patienten waren neurochirurgisch wegen eines nicht hämorrhagischen Ereignisses behandelt worden (7,6 %) [Abbildung 6].



**Abbildung 6:** Diagnosen

## **APACHE II score**

Hinsichtlich der APACHE II Klassifikation ergab sich mit einer mittleren Punktzahl von  $19,5 \pm 6,6$  bei den Überlebenden und  $18,5 \pm 2,4$  bei den Verstorbenen im Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der Gesamtscore reichte in der Patientenpopulation von 8 bis 42.

## **Glasgow Koma Skala**

In der Glasgow Koma Skala lag die Gruppe der Verstorbenen mit einer mittleren Punktzahl von  $6,2 \pm 1,9$  nicht signifikant unter der der Überlebenden ( $7,3 \pm 3,0$ ). Der Score reichte in der Gesamtpopulation von 3 bis 14, bei den Verstorbenen jedoch nur von 3 bis 8.

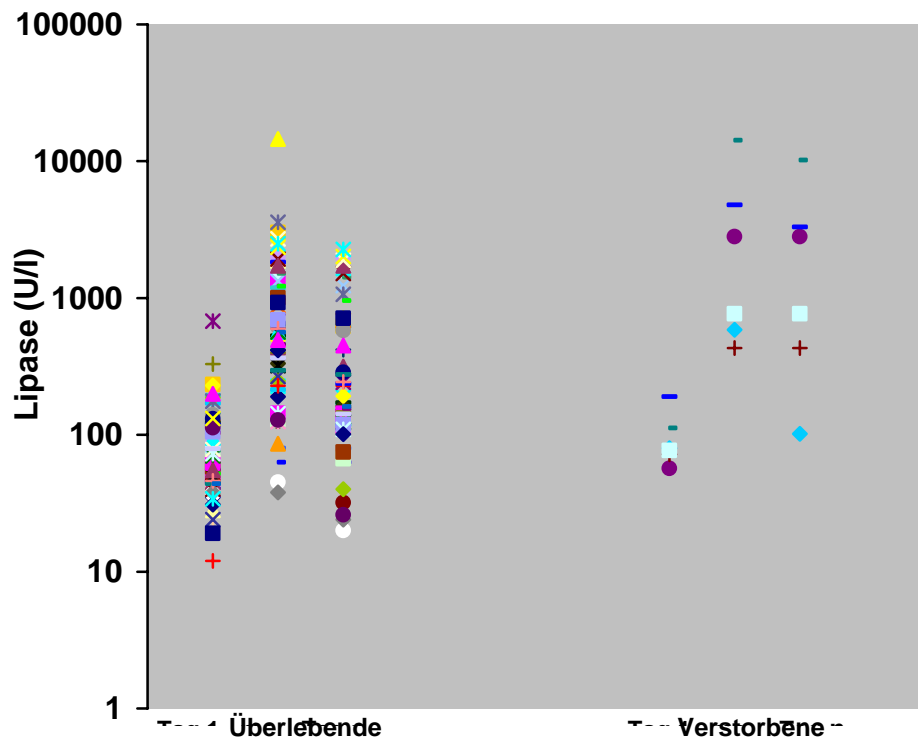
## **Hyperlipasämie**

Bei 48 der 66 Patienten (71,1%) fiel eine Hyperlipasämie  $\geq 300$  U/l auf. In dieser Gruppe befanden sich alle 6 verstorbenen Patienten (= Gruppe 2). Die 18 Patienten (28,9 %) ohne nennenswerten Lipaseanstieg waren Patienten der Gruppe 1 [Abbildung 7]. Der maximale Lipaseanstieg lag in Gruppe 2 im Mittel mit  $3930 \pm 5309$  U/l signifikant höher als in Gruppe 1 mit  $1061 \pm 1960$  U/l ( $P < 0,036$ ).

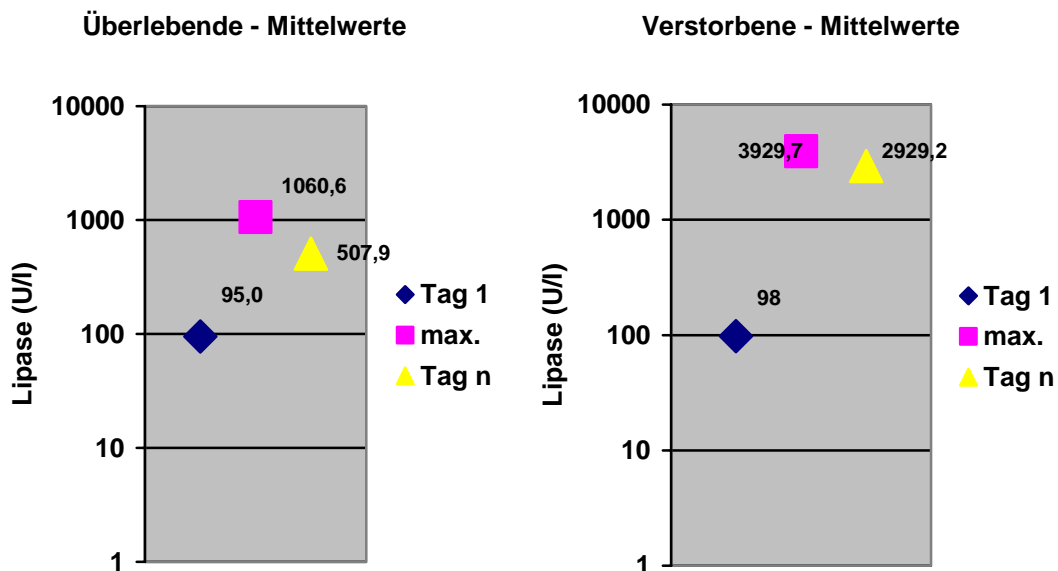
Daraus folgt, dass die erste Nullhypothese verworfen werden kann.

Am Aufnahmetag betrug die Serumlipaseaktivität in Gruppe 1 im Mittel  $97 \pm 101$  U/l, in Gruppe 2  $98 \pm 49$  U/l und am Verlegungs- bzw. Todestag in Gruppe 1 im Mittel  $517 \pm 614$  U/l und in Gruppe 2  $2929 \pm 3778$  U/l [Abbildung 8].

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die Anzahl der Tage, an denen eine Serumlipaseaktivität  $\geq 300$  U/l gemessen worden war.



**Abbildung 7:** Lipaseaktivität in Patientengruppe 1 und 2 am Aufnahmetag, maximale Lipaseaktivität während des stationären Aufenthaltes und Lipaseaktivität am Tag der Verlegung/des Todes



**Abbildung 8:** Mittelwerte der Lipaseaktivität in Patientengruppe 1 und 2 am Aufnahmetag, maximale Lipaseaktivität während des stationären Aufenthaltes und Lipaseaktivität am Tag der Verlegung/des Todes

Bei der Betrachtung der Lipaseaktivität im Hinblick auf die gestellte Diagnose ergab die Untersuchung bei 52,4 % der Patienten mit einer intrazerebralen Blutung einen Lipaseanstieg, bei Patienten mit subarachnoidaler Blutung waren es 80 %, bei Patienten mit subduraler Blutung 66,7 % und bei den Patienten, bei denen mehrere Blutungen gleichzeitig vorlagen, war bei 83,3 % der Patienten eine Enzymerhöhung aufgetreten. Die neurochirurgischen Patienten mit anderen intrakraniellen Ereignissen wiesen sämtlich eine Hyperlipasämie auf.

Bei 50 Patienten aus der Gesamtpopulation wurde eine Kraniotomie durchgeführt, 16 Patienten wurden konservativ intensivstationär behandelt beziehungsweise hatten nur eine intrakranielle Drucksonde erhalten.

Vierzig der fünfzig kraniotomierten Patienten (80 %) boten im Verlauf eine Serumlipaseerhöhung. Von den nicht kraniotomierten 16 Patienten wiesen 9 Patienten (56 %) einen erhöhten Serumlipasespiegel auf.

### **Intrakranieller Druck**

Die bei 56 der 66 Patienten mittels einer nicht spezifizierten Drucksonde vorgenommene intrakranielle Druckmessung ergab in Gruppe 2 mit einem Mittelwert  $53,7 \pm 33,2$  mmHg einen signifikant höheren Hirndruck als in Gruppe 1 mit einem Mittelwert von  $19,9 \pm 11,2$  mmHg ( $P < 0.004$ ) [Abbildung 9]. Ein Patient der Gruppe 2 hatte einen maximalen intrakraniellen Druck von 102 mmHg.

Die Anzahl der Tage, an denen ein erhöhter Hirndruck gemessen worden war, unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Patienten mit erhöhtem Hirndruck wiesen überwiegend auch eine Serumlipaseerhöhung auf [Abbildung 10].

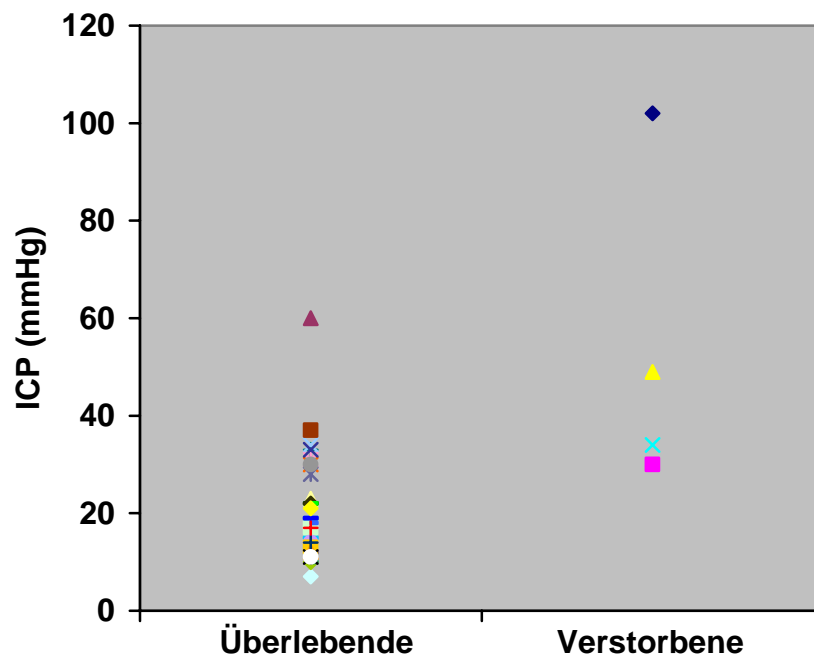


Abbildung 9: Maximale Hirndruckwerte (ICP) in Gruppe 1 und Gruppe 2

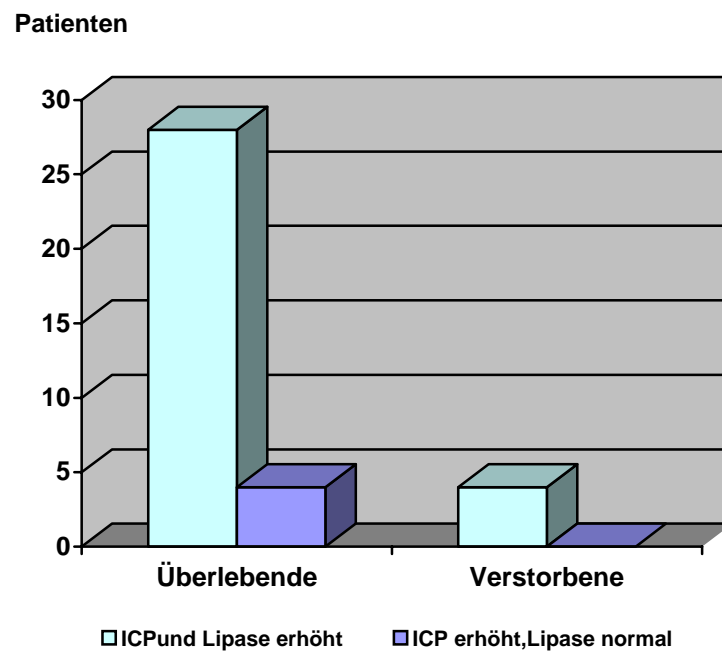
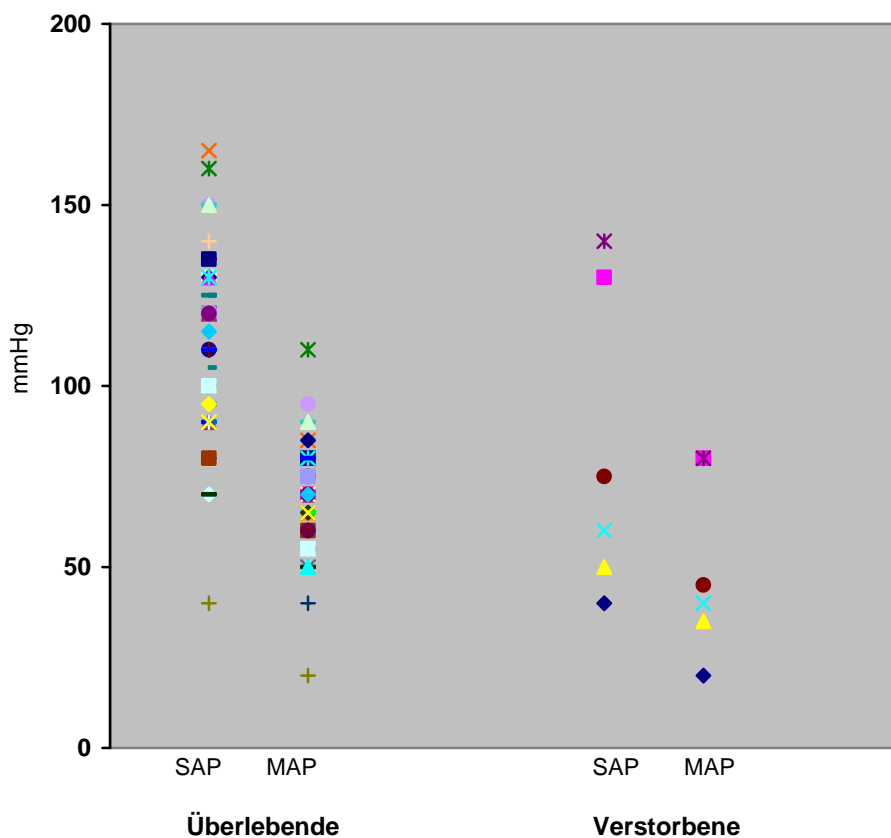


Abbildung 10: Lipaseaktivität bei Hirndruck > 20mmHg im Vergleich beider Gruppen

## Hämodynamik

Bei der Betrachtung der hämodynamischen Parameter fiel auf, dass sowohl systolische als auch Blutdruckmittelwerte in Gruppe 2 signifikant niedriger waren als in Gruppe 1. Bei den Verstorbenen lag der systolische Blutdruck durchschnittlich an  $7 \pm 6,3$  Tagen unter 90 mmHg und der Mitteldruck an  $5,7 \pm 6,2$  Tagen unter 50 mmHg, bei den Überlebenden systolisch dagegen nur an  $2,5 \pm 4,5$  Tagen und der Mitteldruck an  $1,2 \pm 3,7$  Tagen unterhalb der angegebenen Werte. P betrug  $< 0,019$  für den arteriellen Mitteldruck und  $< 0,04$  für den systolischen Blutdruck [Abbildung 11].



**Abbildung 11:** Systolischer arterieller Druck (SAP) und arterieller Mitteldruck (MAP) in den Gruppen 1 und 2

Ein ähnlich signifikantes Ergebnis spiegelte auch die Anzahl der Tage wider, an denen eine Therapie mit Katecholaminen erforderlich war. Die Verstorbenen hatten an durchschnittlich  $5,7 \pm 6,2$  Tagen Katecholamine erhalten, die Überlebenden an  $1,2 \pm 3,7$  Tagen ( $P < 0,019$ ).

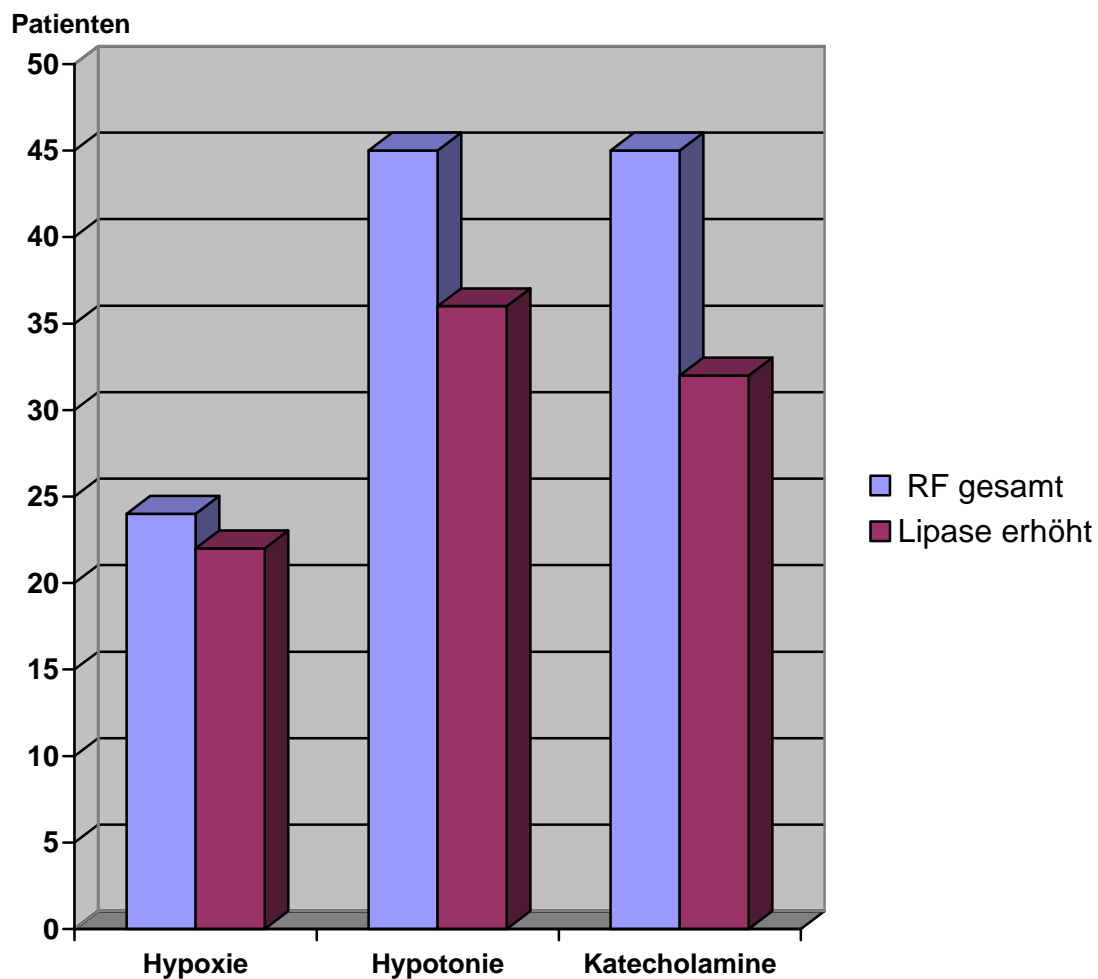


## Sepsiskriterien

Die Sepsiskriterien Herzfrequenz, Körpertemperatur und Leukozytenzahl unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

## Arterieller Sauerstoffpartialdruck

Bei Patienten der Gruppe 2 war ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes  $< 55$  mmHg an  $4,5 \pm 5,6$  Tagen zu beobachten, bei denen der Gruppe 1 an  $1,6 \pm 4,2$  Tagen. Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $P < 0,3$ ).



**Abbildung 12:** Häufigkeit möglicher Risikofaktoren (RF) mit/ohne gleichzeitige Lipaseerhöhung

## **Nutrition**

Zunächst wurden alle Patienten postoperativ beziehungsweise posttraumatisch enteral ernährt. Die durchschnittliche Anzahl der Tage, an denen die Patienten enteral ernährt wurden, betrug in Gruppe 2  $11 \pm 7,7$  Tage, in Gruppe 1  $7,7 \pm 7,8$  Tage ( $P < 0,28$ ). Bei 20 Patienten (33,3 %) erfolgte aufgrund eines Serumlipaseanstiegs während der intensivstationären Behandlung eine Umstellung auf parenterale Ernährung für mindestens 2 Tage.

Bei 12 Patienten mit persistierender Hyperlipasämie und klinischer Symptomatik wie Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchschmerz wurde zur weiteren diagnostischen Abklärung eine Abdomensonographie und/oder Computertomographie des Abdomens durchgeführt. Die Diagnostik erbrachte in drei Fällen den Verdacht einer Pankreatitis mit dem Schweregrad I.

## **Medikamente**

Die Gabe bestimmter Medikamente, wie z.B. Opioide, Propofol, Steroide, Ranitidin, Furosemid und Paracetamol unterschied sich nicht wesentlich zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Ein Zusammenhang hinsichtlich einer gleichzeitigen Hyperlipasämie war nicht zu erkennen.

## **Diskussion**

In der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Münster war in der Vergangenheit bei Patienten mit isolierten intrakraniellen Ereignissen während der intensivstationären Behandlung häufig ein Anstieg der Serumlipaseaktivität ohne klinische Begleitsymptomatik einer Pankreatitis aufgefallen. Diese Beobachtung beschränkte sich bislang auf Einzeluntersuchungen. Ziel der retrospektiven Analyse war es, eingehender zu betrachten, ob es sich hierbei um ein häufiges Phänomen dieser Patientengruppe handelte und ob darüber hinaus ein Zusammenhang mit dem Outcome der Patienten bestand. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung erschien eine Arbeit von Liu et al [12] zu dem Thema einer möglichen Assoziation von erhöhter Pankreasenzymaktivität und intrakranieller Pathologie bei neurochirurgischen Patienten. Über einen Zusammenhang zwischen Hyperlipasämie und Mortalität dieser Patientenpopulation konnten bislang keine weiteren Untersuchungen identifiziert werden.

### **Diskussion der Methodik**

Unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Patientenselektion.

Ziel war zunächst, etwa 50 Patienten in die Studie einzuschließen.

Um eine ausreichende Anzahl an Patientendaten zu erhalten, wurde ein Zeitraum von 30 Monaten festgelegt, in welchem alle neurochirurgischen Patienten erfasst wurden, die die festgelegten Bedingungen erfüllten.

Für den genannten Zeitraum ergab sich eine Population von 66 Patienten, die in die Untersuchung einbezogen wurden.

In einer prospektiv durchgeführten Studie von Justice [7] waren 38 Patienten untersucht worden. Liu [12] hatte in einer retrospektiven Untersuchung die Daten von 75 Patienten erfasst, und eine weitere Studie von Ryan [15] umfasste 100 Patienten. Die Patientenzahl war damit mit der Patientenzahl anderer Arbeiten zu dem Thema

vergleichbar, während die Population hinsichtlich ihrer Diagnosen teilweise umfassender waren. Sie umfassten in der Arbeit von Liu [12] intrakranielle Traumata, intrakranielle Tumoren ab einer bestimmten Größe, zerebrale Infektionen mit Hirndrucksteigerung und spinale Verletzungen. Ryan [15] untersuchte dagegen prospektiv Patienten nach stumpfen Traumen verschiedener Lokalisationen, die innerhalb der ersten 3 Tage nach Klinikaufnahme erhöhte Pankreasenzymwerte entwickelten. Ausschlussdiagnosen waren penetrierende Traumen und Nierenversagen. Nur Justice [7] erfasste in seiner Arbeit ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich Patienten mit isolierter traumatischer intrakranieller Hirnschädigung. Durch Ausschluss von Patienten mit zusätzlichen abdominellen und extraabdominellen Erkrankungen, Verletzungen oder Alkoholkrankheit sollten andere, die Pankreasenzymaktivität beeinflussende Faktoren in dieser Studie weitestmöglich reduziert werden.

Eine intensivstationäre Verweildauer der Patienten über 5 Tage war Bedingung für die Aufnahme in die Studie. Durch das Festlegen einer Mindestaufenthaltsdauer sollte zum einen erreicht werden, dass sich Verlaufsänderungen hinsichtlich der Lipaseaktivität und der übrigen klinischen Daten exakter erfassen und auswerten ließen. Darüber hinaus wurden die Beobachtungen dadurch auf ein mittelschwer erkranktes Klientel fokussiert, da eher leicht erkrankte Patienten früher auf eine Regelpflegestation verlegt wurden und sehr schwer erkrankte Patienten häufiger in den ersten Tagen nach eingetretenem Ereignis verstarben. Ferner erfolgte in der vorliegenden Studie das Festlegen einer Altersbegrenzung bei den teilnehmenden Patienten, da die Ergebnisbewertung aufgrund physiologischer und pathophysiologischer Unterschiede zwischen Heranwachsenden und Erwachsenen problematisch wäre. In anderen Arbeiten waren keine Altersgrenzen festgelegt worden.

Die Serumlipaseaktivität wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Münster bestimmt. Die Messung der Substratabnahme erfolgte turbidimetrisch mit Triolein.

Lipasen sind Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 47000 Dalton. Sie sind definiert als Triglycerid-Hydrolasen, die die Spaltung von Triglyceriden zu Diglyceriden mit nachfolgender Bildung von Monoglyceriden und Fettsäuren katalysieren. Die Pankreaslipase gehört neben der  $\alpha$ -Amylase seit langem unbestritten

zu den differentialdiagnostisch wertvollsten klinisch-chemischen Parametern bei Pankreaserkrankungen. Dabei findet die Bestimmung der Lipaseaktivität aufgrund der größeren Spezifität und der schnelleren Freisetzung bei akuten Erkrankungen weltweit mehr Anerkennung. Auch wenn vom zuständigen Zentrallabor der Referenzbereich für Serumlipase bis 190 U/l festgelegt worden war, wurde in der vorliegenden Arbeit eine pathologische Erhöhung des Lipasewertes willkürlich ab 300 U/l festgelegt, um damit ausschließlich Patienten mit einer manifesten pathologischen Enzymaktivität zu erfassen. Andere Arbeitsgruppen (Liu, Ryan, Justice [7, 12, 15]) erfassten alle oberhalb der jeweiligen Referenzbereiche liegenden Serumlipase- und Serumamylaseerhöhungen als pathologisch. Die Serumamylase bzw. Serumisoamylase wurden in der vorliegenden Arbeit wegen ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nicht berücksichtigt.

Bei der Schweregradeinteilung akuter Pankreatitiden nach ihrer Morphologie bezeichnet Grad 1 eine akute, interstitielle (= ödematöse) Pankreatitis, Grad 2 eine akut nekrotisierende Pankreatitis mit Teilnekrose und Grad 3 eine akut nekrotisierende Pankreatitis mit Totalnekrose [5].

### **Untersuchungsergebnisse (Auftreten einer Hyperlipasämie im Vergleich beider Gruppen)**

Die Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit sind zum einen, dass in der beobachteten Patientenpopulation die Lipaseaktivität signifikant erhöht ist und dass darüber hinaus die verstorbenen Patienten eine signifikant höhere Lipaseaktivität aufwiesen als die Überlebenden. Damit können beide Nullhypothesen verworfen werden.

Aus der Gesamtpopulation von 66 Patienten, welche nach einem isolierten, spontan oder traumatisch bedingten intrakraniellen Ereignis in dem oben genannten Zeitraum intensivstationär behandelt wurden, wiesen 48 Patienten (72,7 %) während ihres Aufenthaltes auf der Intensivtherapiestation an mindestens einem Tag einen Serumlipasespiegel  $\geq 300$  U/l auf. Hierzu gehörten alle Patienten der Gruppe 2. Sie wiesen verglichen mit den Überlebenden (Gruppe 1) eine höhere Serumlipaseaktivität auf. Während sich die Enzymwerte am Aufnahmetag zwischen beiden Gruppen nicht

signifikant unterschieden, lagen sie dagegen in Gruppe 2 am Tag des Todes signifikant höher als in Gruppe 1 am Verlegungstag. Auch der maximale Lipaseanstieg lag in Gruppe 2 mit  $3930 \pm 5309$  U/l signifikant höher als in Gruppe 1 ( $1061 \pm 1960$  U/l).

Die Anzahl der Tage, an denen eine Lipaseerhöhung gemessen worden war, unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

In den anderen Arbeitsgruppen wurden Überlebende mit Verstorbenen nicht wie in der vorliegenden Arbeit verglichen. Sie stellten vielmehr einen Vergleich an zwischen Patienten mit und ohne Pankreasenzymerrhöhung und betrachteten diese Gruppen ebenfalls im Hinblick auf verschiedene Parameter.

Eine Hilfe bei der Erstbefundbeschreibung und bei der Verlaufsbeobachtung bewusstseinsgestörter und bewusstloser Patienten bieten die seit etwa 20 Jahren eingeführten Koma-Skalen. Hierbei werden die Untersuchungsergebnisse in einem Punktebewertungsschema registriert und tragen zur Beurteilung der Schwere einer Hirnschädigung und des neurologischen Defizits bei. Änderungen der Untersuchungsergebnisse im Verlauf lassen zusätzlich Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung zu. Die Glasgow-Coma-Scale (GCS) wurde 1974 von *Teasdale* und *Jennett* [11] aufgestellt und hat sich seither weltweit als Komabewertungsschema durchgesetzt, die das Augenöffnen, die motorische Reaktion und die sprachliche Reaktion nach Punkten bewertet.

Damit ist eine genaue Einschätzung des Ausmaßes einer Bewusstseinsstörung in den ersten 24 Stunden nach dem intrakraniellen Ereignis möglich. Der erreichbare Gesamtscore liegt bei 15 Punkten. Bei einem Wert  $\leq 8$  Punkten und einem Zeitraum von 6 Stunden oder länger ist von einer schweren Hirnfunktionsstörung auszugehen [9]. Justice et al [7] hatten prospektiv Patienten mit isolierter Hirnverletzung untersucht und die Serumlipase- und Amylasespiegel an festgelegten Tagen bestimmt. Bei 66% der Patienten lag ein Pankreasenzymanstieg vor. Die Auswertung ergab eine signifikante Korrelation zwischen Lipaseanstieg und Punktabfall der Glasgow Koma Skala. Die Höhe der Werte wurde als Indikator für das Ausmass der Hirnschädigung gesehen. Sie erklärten einen Pankreasenzymanstieg bei diesen Patienten durch Veränderungen des Zentralnervensystems als nervales und hormonelles Kontrollsystem.

Es ist bekannt, dass die zentrale Kontrolle von sympathischem und parasympathischem Nervensystem im Mittelhirn lokalisiert ist, und es wird angenommen, dass die physiologische Balance zwischen stimulierenden und hemmenden Impulsen beider Systeme bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen verändert ist.

Man diskutiert bei diesen Patienten zum einen einen Anstieg der vagalen Aktivität durch Stimulation erregender Bahnen oder durch Unterdrückung hemmender Bahnen. Ein intrakranieller Druckanstieg bewirkt eine Reizung des Nervus vagus. Diese Reizung wiederum führt zu einer Stimulation der Pankreasenzymsekretion.

Eine weitere Vorstellung besteht in einer veränderten Modulation der zentralen, humoralen Kontrolle der Pankreasenzymfreisetzung. Danach wird das in den Nervenkerne und -fasern von Gehirn und Rückenmark gespeicherte Hormon Cholecystokinin durch die intrakranielle Schädigung des Nervengewebes je nach Schwere der Schädigung in hohem Maße freigesetzt wird, was wiederum eine Pankreasenzymhöhung bewirkt.

Ryan [15] unterschied in seiner Studie einen sporadischen und einen persistierenden Enzymanstieg und fand eine Korrelation zwischen der Schwere des Traumas und einer persistierenden Enzymhöhung. Er beobachtete eine signifikante Assoziation zwischen Blutdruckabfall, Punktabfall auf der GCS und Länge der intensivstationären Verweildauer und persistierender Enzymhöhung. Dabei entwickelte im Vergleich zu Patienten mit multiplen Verletzungen kein Patient mit isoliertem, intrakraniellm Trauma und einen persistierenden Pankreasenzymanstieg klinische Symptome einer Pankreatitis.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Punktzahl auf der GCS im Hinblick auf die Mortalität ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Allerdings lag der Gesamtscore in beiden Gruppen im Mittel unter 8 Punkten, was auf das Vorliegen schwerer Hirnschädigungen in der Gesamtpopulation hinweist.

Es gibt in der Fachliteratur prognostische Schätzungen zum Outcome von Patienten mit schweren gedeckten Schädel-Hirn-Verletzungen. Dabei beträgt die Sterblichkeit mit einem Glasgow-Coma-Score von drei 76%, bei einem Score zwischen 6 und 8 sinkt die Letalität auf 18% [16]. Danach liegen die Prognosen zur Mortalität dieser Patienten bei 36%. Eine solche Prognose ist auf diese Studie nur eingeschränkt übertragbar, da die

Patientenpopulation klein war und neben Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen auch solche mit spontanen intrazerebralen Ereignissen erfasste.

Ein in der Klinik notwendiges und weltweit eingesetztes Messinstrument zur Einschätzung/Klassifikation der Schwere eines Krankheitszustandes intensivstationär behandelter Patienten ist das APACHE II score - System.

Bei der Entwicklung des APACHE II score 1985 von Knaus et al. [8] wurden prospektiv insgesamt 5815 intensivstationäre Patienten aus 13 Kliniken in eine Studie eingeschlossen und nach Festlegen des gesundheitlichen Ausgangszustandes (Punktzahl, errechnet aus den 12 schlechtesten physiologischen Messwerten innerhalb der ersten 24 Stunden sowie aus dem Patientenalter und evtl. vorbestehenden chronischen Grunderkrankungen) in Bezug auf ihr krankheitsspezifisches Outcome beobachtet [8]. Die prozentuale Sterbewahrscheinlichkeit/Prognose bei Vorliegen 34 verschiedener Krankheitsbilder wurde für jedes Krankheitsbild bezogen auf die prozentuale Sterblichkeit der Gesamtbevölkerung ermittelt. Aus der Höhe der erreichten Punktzahl auf dem Score wurde die krankheitsspezifische Mortalität berechnet. Der maximal mögliche APACHE II score liegt bei 71. In Kenntnis der bisherigen Daten erreichte bislang kein Patient mehr als 55 Punkte [8].

In der vorliegenden Arbeit erreichten Gruppe 1 und 2 im Mittel eine annähernd gleich hohe Punktzahl auf dem Score. Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation von 66 Patienten lag die Mortalität mit 6 verstorbenen Patienten bei 9 %. Eine Differenzierung der verstorbenen Patienten nach konservativer oder operativer Behandlung wurde nicht vorgenommen.

Nach der APACHE II Klassifikation liegt die Sterbewahrscheinlichkeit für neurochirurgische Patienten nach einer Kraniotomie aufgrund einer Blutung unterschiedlicher Lokalisation (ICB, SDH, SAB) bei 20 %. In der Gruppe der nicht operierten neurologischen Patienten mit den gleichen Krankheitsbildern lag die Sterberate mit 50 % noch erheblich höher. Damit besteht eine deutliche Diskrepanz zu dem Resultat der vorliegenden Studie. Hieran wird zum einen deutlich, dass die Anwendung dieser Klassifikation als valides Messinstrument auf eine Studie mit relativ geringer Patientenzahl und/oder niedriger Zahl an Sterbefällen problematisch sein kann. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die seit 1985 erfolgreiche Weiterentwicklung der



therapeutischen Konzepte und Möglichkeiten, auch eine sinkende Sterblichkeitsrate zur Folge haben.

Die Patienten in der vorliegenden Arbeit mit signifikant erhöhten Hirndrücken in Gruppe 2 und gleichzeitig vorliegender Hyperlipasämie unterstützen die Theorie der zentralen Aktivierungsmechanismen von Justice [7]. So entwickelte beispielsweise ein 60-jähriger Patient der Gruppe 2 nach einem schweren SHT mit mehreren Blutungslokalisationen und notfallmäßig erfolgter Trepanation Hirndrücke bis 102 mmHg. Die höchste, dokumentierte Lipaseaktivität bei diesem Patienten war mit 770 U/l verhältnismäßig gering. Auch einige andere Patienten aus beiden Gruppen, bei denen eine ausgedehnte Hirnschädigung mit Hirndrucksteigerung vorlag, wiesen einen verhältnismäßig geringen Lipaseanstieg auf. Dagegen stiegen bei 3 Patienten beider Gruppen mit weniger ausgedehnter Hirnschädigung die Enzymwerte teilweise exzessiv an. Bei ihnen ergab die bildgebende Diagnostik den Verdacht auf eine akute Pankreatitis 1°. Bei Patienten mit geringer bis mäßiger Lipaseerhöhung fanden sich, soweit durchgeführt, sonographisch und computertomographisch dagegen keine entzündlichen Veränderungen des Pankreasgewebes. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass die Pankreaslipasefreisetzung durch isolierte Schädigung des ZNS aktiviert wurde. Eine direkte Korrelation zwischen dem Ausmass der Hirnschädigung und der Höhe des Serumlipaseanstiegs wurde nicht gefunden. Auch Liu et al [12] vermuteten, dass nicht die Art der intrakraniellen Pathologie sondern das Auftreten eines intrakraniellen Ereignisses selbst die Pankreasenzymsekretion aktiviert. Ihnen fiel dabei auf, dass Patienten, die wegen einer intrakraniellen Blutung kraniotomiert worden waren, signifikant häufiger einen Pankreasenzymanstieg aufwiesen. Diese Beobachtung korreliert mit dem Resultat der vorliegenden Arbeit, wonach 88% der kraniotomierten Patienten im Vergleich zu 56% der nicht kraniotomierten Patienten eine Hyperlipasämie aufwiesen.

Eine weitere Beobachtung war, dass der arterielle Mitteldruck und der systolische, arterielle Druck in Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 signifikant niedriger waren. Das häufigere Vorkommen einer Hypotension erklärte zudem den höheren Katecholaminbedarf bei den Verstorbenen. Darüber hinaus wiesen Patienten mit einer

Hypoxie und/oder Hypotonie beider Gruppen häufiger eine Hyperlipasämie auf als Patienten mit unauffälligen hämodynamischen Parametern. Andere Autoren [15] machten eine ähnliche Beobachtung. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Erkenntnis, dass nach Operationen und Traumen zu beobachtende Pankreatitiden nicht nur durch unmittelbare Schädigung des Pankreas, sondern ebenso ischämisch durch eine Hypovolämie, Hypoxie und Azidose ausgelöst werden [19].

Die Betrachtung des Zeitraumes zwischen Ereignis und operativem Eingriff zeigte, dass dieser bei operierten Patienten in Gruppe 2 signifikant kürzer war als in Gruppe 1. Ein Grund dafür könnte die dringlichere Operationsindikation aufgrund der Schwere der Hirnschädigungen in Gruppe 2 sein.

Der Vergleich der intensivstationären Aufenthaltsdauer bei Verstorbenen und Überlebenden ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Patienten der Gruppe 2 hatten mit 9,8 Tagen im Vergleich zu den Überlebenden mit 12,1 Tagen durchschnittlich kürzer auf der Intensivstation gelegen.

In der vorliegenden Studie wurde die Lipaseaktivität ferner hinsichtlich der Diagnose betrachtet. 83,3 % Patienten mit mehreren Blutungslokalisationen, 80 % Patienten mit einer Subarachnoidalblutung und alle Patienten mit spontanen, intrakraniellen Ereignissen wiesen eine Hyperlipasämie auf. Bei Patienten mit isolierten, intrazerebralen und subduralen Blutungen war eine Serumlipaseerhöhung dagegen nur bei der Hälfte bis zwei Drittel der Patienten zu beobachten.

Es gibt in der Fachliteratur prognostische Einschätzungen hinsichtlich einer folgenlosen Ausheilung bei verschiedenen Blutungsformen [16]. Danach weisen epidurale Blutungen bei rechtzeitigem operativem Eingriff eine günstige und chronisch subdurale eine sehr günstige Prognose auf. Akute oder subakute subdurale Blutungen gehen dagegen auch bei rechtzeitiger Operation je nach Patientenalter mit einer hohen Mortalität einher, und eine Ausheilung ohne Residuen wird kaum beobachtet. Intrazerebrale Blutungen werden in Abhängigkeit von Lokalisation und klinischem Zustand des Patienten operiert. Je nach Entstehung und Ausmass des zerstörten Hirngewebes bleiben häufig neurologische Ausfälle bestehen.

In der vorliegenden Studie war kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Enzymerhöhung und der Form der Nahrungsaufnahme zu erkennen. Alle 66 Patienten

waren postoperativ zunächst enteral über eine nasogastrale oder PEG-Sonde ernährt worden. Von den 48 Patienten, bei denen eine klinisch asymptomatische Hyperlipasämie auftrat, erfolgte bei 20 wegen einer persistierenden Enzymerhöhung eine temporäre Umstellung auf parenterale Nahrung bis zum diagnostischen Ausschluss einer Pankreatitis. Bei 3 Patienten wurde sonographisch und mittels Schnittbildverfahren eine milde verlaufende Pankreatitis vermutet.

Patienten mit Hyperlipasämie, bei denen die enterale Ernährung kontinuierlich erfolgte oder nach kurzer Pause wieder fortgeführt wurde, zeigten keinerlei Symptome einer abdominalen Unverträglichkeit. Darüberhinaus persistierte dagegen eine erhöhte Lipaseaktivität bei Patienten häufig trotz kompletter Umstellung auf eine parenterale Ernährung.

Bei fehlender Korrelation zwischen einer Lipaseerhöhung unter enteraler Nahrungszufuhr halten wir bei diesen Patienten bei guter Verträglichkeit eine Fortsetzung der enteralen Ernährung und der damit verbundenen Vorteile für sinnvoll.

Ryan [15] beobachtete eine Hyperlipasämie bei 5 von insgesamt 27 Patienten mit isoliertem Hirntrauma. Keiner dieser Patienten bot klinische Symptome einer Pankreatitis. Aufgrund seiner Beobachtungen plädierte Ryan ebenfalls für eine Fortsetzung der enteralen Ernährung, forderte allerdings bei neurochirurgischen Patienten aufgrund ihrer häufig eingeschränkten Vigilanz und Kommunikationsfähigkeit einer intensive Beobachtung und ein engmaschiges diagnostisches Monitoring. Auch Liu et al. [12] sahen in ihrer Studie die Lipaseaktivität nicht als Indikator einer akuten Pankreatitis. Hinter dem beobachteten stets simultanen Anstieg von Amylase und Lipase wurde von ihnen wie auch bei Justice et al [7] eine zentral verursachte Aktivierung der Enzymfreisetzung vermutet.

Dieses beobachtete Phänomen einer neurogen bedingten Hyperlipasämie ohne Symptome einer akuten Pankreatitis ist auch im Hinblick auf die sich daraus ergebenden Handlungskonsequenzen von klinischer Bedeutung. Bei Auftreten einer Lipaseerhöhung bei neurochirurgischen Patienten erscheint daher eine Abdomencomputertomographie aus Kosten/Nutzen-Gründen nur bei klinischem Verdacht auf eine Pankreatitis gerechtfertigt.

Hinsichtlich einer medikamentösen Behandlung mit Opioiden, Propofol und/oder Steroiden, Furosemid, Paracetamol und Ranitidin ergaben sich grob orientierend in der kleinen Patientenpopulation der vorliegenden Studie im Vergleich von Patienten mit erhöhter bzw. mit normaler Lipaseaktivität keine wesentlichen Unterschiede.

Justice et al [7] beschrieben eine signifikante Interaktion zwischen einem Lipaseanstieg und einer Behandlung mit Steroiden dahingehend, dass Patienten ohne Steroidbehandlung prozentual deutlich häufiger eine Hyperlipasämie aufwiesen, als mit Steroiden behandelte Patienten. Als steroidaler Effekt wurde eine Reduktion des intrakraniellen Druckes diskutiert. Zahlreiche neurochirurgische Zentren verzichten inzwischen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden bei Patienten mit SHT, da in mehreren Doppelblindstudien eine günstige Wirkung auf den intrakraniellen Druck und den Krankheitsverlauf nicht nachgewiesen werden konnte [11].

Die Betrachtung der demographischen Daten (Alter und Körpergröße) ergab keine auffälligen Differenzen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2. Verstorbene Patienten hatten zwar ein höheres Körpergewicht, daraus ließen sich jedoch keine Rückschlüsse im Hinblick auf Mortalität und Lipaseaktivität ziehen.

## **Schlussfolgerung**

Diese Pilotstudie zeigt eine signifikante Erhöhung der Lipaseaktivität in der ausgewählten Patientenpopulation. Darüberhinaus war bei den verstorbenen Patienten im Durchschnitt ein höherer Serumlipasespiegel zu verzeichnen. Die asymptomatische Hyperlipasämie ist damit neben anderen Faktoren ein weiterer Prädiktor für das Outcome von Patienten mit einem isolierten, intrakraniellen Ereignis. Eine kausale Beziehung zwischen erhöhter Serumlipase und Mortalität ist jedoch nicht zu erkennen. Es gibt Erklärungsansätze, wodurch bei Patienten mit einem isolierten intrakraniellen Ereignis eine Hyperlipasämie verursacht wird. Der genaue Mechanismus ist jedoch derzeit noch unbekannt.

Eine wissenschaftliche Überprüfung der Validität der Hypothesen im Rahmen prospektiv angelegter Studien erscheint daher für die Zukunft sinnvoll.

Die vorliegende Pilotstudie könnte somit der Hypothesengenerierung für zukünftige prospektive Studien dienen.

**Literatur**

1. Babineau, T.J., E. Hernandez, R.A. Forse, et al., *Symptomatic hyperlipasemia after cardiopulmonary bypass: implications for enteral nutritional support*. Nutrition, 1993. **9**(3): p. 237-9.
2. Golenhofen, K., *Physiologie*. 1997, Urban & Schwarzenberg p. 370-72.
3. Gullo, L., *Chronic nonpathological hyperamylasemia of pancreatic origin*. Gastroenterology, 1996. **110**(6): p. 1905-8.
4. Gullo, L., *Familial pancreatic hyperenzymemia*. Pancreas, 2000. **20**(2): p. 158-60.
5. Herold, G., *Innere Medizin*. Vol. 2002. 2003, Köln: Gerd Herold.
6. Hussain, H., S. Lapin, and M.S. Cappell, *Clinical scoring systems for determining the prognosis of gastrointestinal bleeding*. Gastroenterol Clin North Am, 2000. **29**(2): p. 445-64.
7. Justice, A.D., R.J. DiBenedetto, and E. Stanford, *Significance of elevated pancreatic enzymes in intracranial bleeding*. South Med J, 1994. **87**(9): p. 889-93.
8. Knaus, W.A., E.A. Draper, D.P. Wagner, et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
9. Kretz, S., Eyrich, *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 2 ed. 1995.
10. Lankisch, P.G., M. Haseloff, and R. Becher, *No parallel between the biochemical course of acute pancreatitis and morphologic findings*. Pancreas, 1994. **9**(2): p. 240-3.
11. Larsen, *Anästhesie*. 8 ed. 2002: Urban & Fischer.
12. Liu, K.J., M.J. Atten, T. Lichtor, et al., *Serum amylase and lipase elevation is associated with intracranial events*. Am Surg, 2001. **67**(3): p. 215-9; discussion 219-20.
13. Mannheim-Systems, B., *Lipase Farb-Test; LIP SYS 3*. 1991.
14. Quilez, C., J. Martinez, A. Gomez, et al., *[Chronic elevation of enzymes of pancreatic origin in asymptomatic patients]Originaltitel!*. Gastroenterol Hepatol, 1998. **21**(5): p. 209-11.
15. Ryan, S., A. Sandler, S. Trenhaile, et al., *Pancreatic enzyme elevations after blunt trauma*. Surgery, 1994. **116**(4): p. 622-7.

16. Schirmer, *Neurochirurgie*. 9 ed.
17. Schmidt, R., Thewes G., Lang, F, *Physiologie des Menschen*. 28 ed. 2000.
18. Seno, T., H. Harada, K. Ochi, et al., *Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction*. Am J Gastroenterol, 1995. **90**(11): p. 2002-5.
19. Siegenthaler, W., *Differentialdiagnose innere Krankheiten*. 1993;17 ed. Thieme-Verlag: Stuttgart, New York. p. 20.39 - 20.42
20. Silbernagl, in *Taschenatlas der Physiologie*. 1991, Thieme: Stuttgart, New York. p. 160.

**Anhang****Abkürzungsverzeichnis**

APACHE	-	acute physiology and chronic health evaluation
CCT	-	kranielle Computertomographie
GCS	-	Glasgow-coma-scale
ICB	-	Intrakranielle Blutung
ICP	-	intracranial pressure = Intrakranieller Druck
SAB	-	Subarachnoidalblutung
SDH	-	subdurales Hämatom
SIRS	-	systemic inflammatory response syndrome



**Anlage 1: Glasgow-Coma-Scale**

Kriterium		Punkte
Augenöffnen	Spontan	4
	auf Geräusche	3
	auf Schmerz	2
	nicht	1
Verbale Reaktion	Orientiert	5
	verwirrte Unterhaltung	4
	unangemessene Worte	3
	unverständliche Geräusche	2
	keine	1
Motorische Reaktion	kommt Aufforderung nach	6
	lokalisiert Schmerz	5
	zieht normal zurück auf Schmerz	4
	beugt auf Schmerz	3
	streckt auf Schmerz	2
	keine	1
höchste Punktzahl		15
Werte unter 8 = schwere Hirnfunktionsstörung		

## Anlage 2: APACHE II score

APS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Körperkerntemperatur [°C]	≥ 41,0	39,0 - 40,9		38,5 - 38,9	36,0 - 38,4	34,0 - 35,9	32,0 - 33,9	30,0 - 31,9	≤ 29,9
MAP [mm Hg]	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Herzfrequenz [1/min]	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Atemfrequenz (Spontan oder Maschinell)	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung a) $FI_{O_2} \geq 0,5$ : $AaDO_2$ b) $FI_{O_2} < 0,5$ : $PaO_2$	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200 > 70	61 - 70		55 - 60	< 55
arterieller pH	≥ 7,70	7,60 - 7,69		7,50 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Serum Natrium [mmol/L]	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Serum Kalium [mmol/l]	≥ 7,0	6,6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Krea <sub>serum</sub> [mg/dl] (bei akutem Nierenversagen doppelte Punktzahl)	≥ 3,5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit [%]	≥ 60		50,0 - 59,9	46,0 - 46,9	30,0 - 45,9		20,0 - 29,9		< 20
Leukozyten [1/mm <sup>3</sup> ] (* 1 000)	≥ 40		20,0 - 39,9	15,0 - 19,9	3,0 - 14,9		1,0 - 2,9		< 1,0
Glaskow Coma Skala Score = 15 - GCS									
Serum $HCO_3^-$ (wenn keine BGA vorhanden ist)	≥ 52,0	41,0 - 51,9		32,0 - 40,9	22,0 - 31,9		18,0 - 21,9	15,0 - 17,9	< 15
Summe:									

Alterspunkte:

Alter	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75
Punkte	0	2	3	5	6

## Gesundheitspunkte:

- a. anamnestisch schwere Organinsuffizienz eruierbar oder Patient immunkompromittiert, z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie, obere GI-Blutung, Encephalopathie, NYHA-Klasse IV, schwere Ateminsuffizienz, schwere pulmonale Hypertonie (> 40 mm Hg), sekundäre Polyzytämie, dialysepflichtig, immunsuppressive Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung, hohe Steroiddosen, Leukämie, AIDS  
5 Punkte
- b. elektive postoperative Patienten  
2 Punkte

## APACHE II SCORE:

APS:	(Pkte)
Alterspunkte:	(Pkte)
Gesundheitspunkte:	(Pkte)
Gesamtpunkte:	(Pkte)

**Lebenslauf**

**Name:** Mechthild Baumeister  
**Geburtstag:** 14.04.1964  
**Geburtsort:** Schermbeck  
**Familienstand:** ledig  
**Kinder:** Eva, \* 09.12.1995

**Ausbildung:**

1982 Fachoberschulreife  
1985 Krankenpflegeexamen  
1985 - 1990 Tätigkeit als Krankenschwester auf den interdisziplinären Intensivstationen, Universitätskliniken Münster und St. Franziskus Hospital Münster  
1990 - 1991 Overberg-Kolleg Münster, allgemeine Hochschulreife  
1992 - 1999 Studium der Humanmedizin in Marburg und Münster, Staatsexamen  
07/2001 Vollapprobation

**Beruflicher Werdegang:**

1999 - 2002 Ärztin in Praktikum und Assistenzärztin in der Klinik für geriatrische Rehabilitation Maria Frieden, Telgte  
2002 - 2003 Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemein- und Unfallchirurgie, Evangelisches Krankenhaus Johannisstift, Münster  
10/2003 - 01/04 Praxisassistentin in der Praxis für Allgemeinmedizin Dr. med. Eisenkopf, Münster  
seit 02/2004 Praxisassistentin in der Praxis für Allgemeinmedizin Fr. Dr. med. Schulze, Nottuln

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jörg Meyer für seine intensive Begleitung meiner Arbeit und die zahlreichen motivierenden Gespräche.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Prien, dass er die weitere Betreuung der Promotionsarbeit übernommen hat.

Ganz ausdrücklich möchte ich Dr. med. Thomas Kagel für seine großartige Unterstützung bei dem Layout meiner Arbeit danken.