

Zur Frage der »zentroneurogenen« Auslösung des akuten respiratorischen Distress Syndroms (ARDS)

VON F. RUMPL, F. KUNZ, F. GERSTENBRAND, J. M. HACKL, G. KROESEN
und H. HÖRTNAGL

Neurologische Klinik (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Klinik für Innere Medizin (Vorstand: Prof. Dr. H. Braunsteiner)

Klinik für Anästhesiologie (Vorstand: Prof. Dr. B. Haid) der Universität Innsbruck

Zur Frage der »zentroneurogenen« Auslösung des akuten respiratorischen Distress Syndroms (ARDS). Aus den vorgestellten Untersuchungen läßt sich keine direkte, traumatisch ausgelöste, zentrale Induktion eines akuten respiratorischen Distress Syndroms beim Menschen ableiten. Allerdings waren alle Patienten neben einem Schädel-Hirntrauma auch von anderen traumatischen Organläsionen betroffen. Es gab keinen Fall einer isolierten Schädel-Hirnverletzung, ein in der Unfallsituation offenbar sehr seltenes Ereignis [7, 8, 37]. Mag der Einfluß der hypothalamischen Hypoxie [53, 54, 55] oder der rasche Anstieg des intrakraniellen Druckes [49] im Tierversuch genügen ein akutes respiratorisches Distress Syndrom auszulösen, scheint dieser Mechanismus als Ursache für ein akutes respiratorisches Distress Syndrom beim Menschen wenig wahrscheinlich. Obwohl die Phasen des akuten traumatischen Mittelhirnsyndrom als präziser Parameter für den zunehmenden intrakraniellen Druck und Grad der sekundären Hirnstammschädigung gelten [26], konnte kein Zusammenhang mit der Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms hergestellt werden. Mit fortschreitender Mittelhirnsymptomatik [26, 38] nimmt wohl die Regelmäßigkeit der Atmung zu [26, 38], sie ist aber nicht notwendigerweise mit der Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms verbunden [38]. Auch die Entwicklung einer Fettembolie, einer Unterform des akuten respiratorischen Distress Syndroms im traumatischen Schock [20, 59], wurde hauptsächlich bei Patienten mit Comotio cerebri, also Patienten ohne Zeichen einer Hirnstammschädigung beobachtet. Auch dieser Hinweis kann als Argument gegen die direkte zentrale Auslösung des akuten respiratorischen Distress Syndroms durch eine traumatisch bedingte Hirnstammläsion gewertet werden.

Schlüsselwörter: Akutes respiratorisches Distress Syndrom, Akutes traumatisches sekundäres Mittelhirnsyndrom, Lipide, Gerinnung, Fibrin, Lipidbindungen.

To the question of the "centroneurogenic" release of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). From the represented examinations there cannot be derived a direct, traumatically redempted, central induction of an acute respiratory distress syndrome with man. Certainly all patients were afflicted by other traumatically organic damages besides a head-brain trauma. There was no case of an isolated head-brain injury, evidently a rather rare phenomenon in the case of an accident

[7, 8, 37]. If the influence of a hypothalamic hypoxia [53, 54, 55] or the quick rise of the intracranial pressure is sufficient to produce an acute respiratory distress syndrome in animal experimentations, this mechanism seems to be rather unlikely as a reason for an acute respiratory distress syndrome with man. Although the stages of the acute traumatically midbrain syndrome are asserted as a precise parameter for the increasing intracranial pressure and grade of the secondary brain stem damage [26], there could not be produced any interdependence with the development of an acute respiratory distress syndrome. With advancing midbrain symptomatic [26, 38] it is likely that the regularity of the respiratory grows [26, 38] but it is not necessarily joined with the development of an acute respiratory distress syndrome [38]. The development of a fat embolism too, a subordinate form of the acute respiratory distress syndrome in the traumatically shock [20, 59] was mainly observed with patients having commotio cerebri, that is patients without any sign of a brain stem damage. This allusion can also be valued as an argument against the direct central release of the acute respiratory distress syndrome by a traumatically caused brain stem damage.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, acute traumatic secondary midbrain syndrome, coagulation, fibrin, lipid fixations.

In mehrfachen Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, daß das akute respiratorische Distress Syndrom unter gewählten Versuchsbedingungen einen zerebralen Ausgangspunkt hat [52, 53, 54]. Eine Hypoxie im Bereich des Hypothalamus führte zu einem erhöhten pulmonalen Venolenwiderstand. In der Folge der pulmonalen Vaskonstriktion bildeten sich ein interstitielles und intraalveolares Ödem, Blutungen und Atelektasen aus, die die pulmonale Dysfunktion und damit sekundär die zerebrale Hypoxie weiter verstärkten [52, 53, 54]. Die Unterbrechung der nervösen Verbindung zwischen Hirnstamm und Lunge verhinderte im Tierversuch den venösen Druckanstieg [17, 36, 52, 72]. Trotz dieser im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse sind die Meinungen über die Pathogenese des posttraumatischen akuten respira-

torischen Distress Syndroms gegensätzlich [1, 2, 4, 9, 10, 13, 15, 23, 24, 29, 31, 39, 40, 44, 45, 51, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 67, 69], insbesondere besteht keine Einigung über die Rolle der sogenannten »zentroneurogenen« Komponente des akuten respiratorischen Distress Syndroms [7, 8, 27, 31, 52, 53, 54, 67]. Für die zentrale Auslösung sprach aber die Beobachtung, daß bei isolierten Schädel-Hirntraumen pulmonale Komplikationen unmittelbar nach dem Trauma auftraten [7, 8, 36]. Als auslösender Faktor ist dabei eine Aktivierung der Gerinnung durch Einschleusen thromboplastischer Substanzen aus dem Hirngewebe in die Blutbahn angenommen worden [5, 32, 59].

Die akute sekundäre traumatische Hirnstamm-schädigung ist neben den primär-traumatischen Hirnstamm-schäden die schwerste zerebrale Komplikation nach einem Schädel-Hirntrauma, die jedoch überwiegend nur in Verbindung mit Verletzungen anderer Organe, als sogenanntes Polytrauma, beobachtet wird. Die Entwicklung der Symptomatik eines sekundären Mittelhirn- oder Bulbärhirnsyndroms stellt bei supratentoriellen raumfordernden Prozessen einen präzisen neurologischen Parameter für die Erhöhung des intrakraniellen Drucks mit Massenverschiebungen des Gehirns dar [12, 26, 59]. Diese Verlagerungen werden in den meisten Fällen durch ein intrakranielles Hämatom oder durch die Entwicklung eines ausgeprägten Hirnödems hervorgerufen.

Im folgenden soll bei Patienten mit Polytrauma und sekundärer Hirnstamm-schädigung die Frage untersucht werden, ob Zusammenhänge zwischen der Entwicklung eines Mittelhirnsyndroms (MHS) und der Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms bestehen, und ob ein zentraler Einfluß auf Gerinnungsfaktoren, Plasma- und Fibrinlipiden besteht, die die Entstehung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms begünstigen.

Patientengut

In einem Zeitraum von zwei Jahren wurden 91 polytraumatisierte Patienten mit einem Schädel-Hirntrauma in der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Wiederbelebung aufgenommen. 75 dieser Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme oder innerhalb der ersten 24 Stunden die Symptomatik eines sekundären traumatischen Mittelhirnsyndroms. 13 Patienten waren dabei der Phase 1, 13 weitere der Phase 2 zuzuordnen. 35 Patienten zeigten das neurologische Symptomenbild der Phase 3, 9 der Phase 4. Fünf Patienten wurden im Bulbärhirnsyndrom der Phase 1 eingeliefert. 25 Patienten verstarben, wobei als Todesursache in 20

Fällen der Hirntod autoptisch gesichert werden konnte. Vier Patienten starben an pulmonalen Komplikationen, ein Patient an einem Herzinfarkt. Die Patienten, die ein akutes sekundäres Mittelhirnsyndrom entwickelten, wurden in den Tabellen 1–4 zusammengefaßt und nicht in die vier Untergruppen [26] unterteilt. Bei 16 Patienten wurde die Diagnose einer Commotio cerebri gestellt. Diese Patienten hatten einen kurzen Bewußtseinsverlust, nur eine kurzdauernde retrograde Amnesie und keine Hinweise auf eine herdförmige zerebrale Schädigung oder auf eine beginnende Hirnstammstörung.

Die Diagnose eines akuten respiratorischen Distress Syndroms stützte sich neben dem klinischen Bild auf das Ausmaß der Hypoxie (erhöhte (A – a) DO₂) und auf entsprechende pulmonale Veränderungen im Thorax-Röntgenbild. Die Fettembolie (FE), eine Untergruppe des akuten respiratorischen Distress Syndroms [52, 58], wurde dann diagnostiziert, wenn sich die pulmonale Komplikation 2–6 Tage nach dem Trauma entwickelte und zusätzliche Symptome, wie petechiale Blutungen, Tachycardie und Fetoglobuli am Augenhintergrund nachweisbar waren. Gleichzeitig entwickelten sich ein Psychosyndrom im Sinne eines akuten exogenen Reaktionstyps und neurologische Symptome einer diffusen Großhirnfunktionsstörung.

Labordiagnostische Methodik

Untersucht wurden die Thrombozyten, Fibrinogen nach Claus (18), PT, PTT, Thrombelastogramm System Hartert (28), die Gerinnungsfaktoren II, V, VII–X, Antithrombin III, alpha 2-Makroglobulin, Plasminogen (14), Fibrinabbauprodukte und die Fibrinmonomere (47). Für die Fibrin-Lipidbindung (33) in vitro wurde PTT-Reagenz mit praktisch plättchenfreiem Plasma inkubiert und dann recalzifiziert. Die entstandenen Gerinnsel

Tab. 1 zeigt die Zahl und Verteilung der Patienten mit akutem traumatischen sekundären Mittelhirnsyndrom (MHS) und Commotio cerebri (CC) und begleitendem akuten respiratorischen Distress Syndrom (ARDS). Die Anzahl der Fettembolien (FE) ist in Klammern () angegeben.

	CC	plus ARDS	ohne ARDS	
MHS				
CC		10 (8)	6	16
MHS		23 (4)	52	75
		33	58	91

wurden ausgepreßt und die so erzeugten Fibrine homogenisiert und die Lipide extrahiert. Zusätzlich wurden die Plasmalipide (Neutral- und Phospholipidfraktionen) untersucht, und der Prozentsatz der plasmatischen, an Fibrin gebundenen Lipide (Fibrinlipide minus Lipide des Reagenz) berechnet. Die einzelnen Analyseschritte [6, 8, 18, 21, 23, 65] und der Vorgang der Komplexbindung sind in früheren Arbeiten ausführlich beschrieben worden [33, 34, 35, 36]. Die Signifikanzen wurden mit dem student's t-Test für homogene und inhomogene Varianzen errechnet. Die Homogenität bzw. Inhomogenität der Varianzen wurde mit dem F-Test, die Normalverteilung mit dem Kolmogoroff-Test geprüft. Die Prozente der an Fibrin gebundenen Lipide wurden mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\% (\text{Triglyceride in Fibrin} - \text{Triglyceride im Reagenz}) \times 100}{\text{Triglyceride im Plasma}}$$

Klinische Ergebnisse

23 der 75 Patienten mit Mittelhirnsyndrom boten innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Trauma das Bild eines akuten respiratorischen Distress Syndroms. 17 davon hatten direkte Thoraxläsionen mit multiplen Rippenbrüchen, zwei intrathorakale Blutungen erlitten. Nur vier der Patienten entwickelten zu einem späteren Zeitpunkt Sym-

ptome eines akuten respiratorischen Distress Syndroms in Form einer Fettembolie. Drei dieser Patienten hatten Rippenbrüche. Von 16 Patienten mit Commotio cerebri entwickelten 10 eine akute respiratorische Distress Syndrom-Symptomatik, acht davon in Form einer Fettembolie 2-6 Tage nach dem Unfallgeschehen. Auch in dieser Gruppe hatten 6 Patienten ein direktes Thoraxtrauma durchgemacht.

Bei insgesamt 29 dieser Patienten wurden die Plasmalipide, Gerinnungsfaktoren und die Fibrin-Lipidbindung in vitro untersucht. Dabei zeigten 14 Patienten im Mittelhirnsyndrom, 7 der Phase 3 zuzuordnen, kein akutes respiratorisches Distress Syndrom. In 5 Fällen konnte ein direktes Thoraxtrauma durch Rippenfrakturen nachgewiesen werden. 8 weitere Patienten im Mittelhirnsyndrom, 5 davon in der Phase 3, boten das Bild eines akuten respiratorischen Distress Syndroms. Hier lagen vier direkte Thoraxtraumen vor. Alle Patienten dieser Untersuchungsreihe mit Commotio cerebri hatten ein akutes respiratorisches Distress Syndrom in Form einer Fettembolie. 6 der 14 Patienten im Mittelhirnsyndrom ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom entwickelten ein sekundäres Bulbärhirnsyndrom und verstarben an einem irreversiblen Verlust der zerebralen Funktionen. 2 der 8 Patienten mit Mittelhirnsyndrom plus akutes respiratorisches Distress Syndrom verstarben, einer davon primär an einem Hirntod. Bei allen Patienten mit

Tab. 2 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von freiem Cholesterol (frei Ch), Triglyceriden (TG), Cholesterolester (Che) und Phospholipiden (PL) in µg/ml, freien Fettsäuren (FFA) in vmol/ml und Lysolecithin (LL) in % des gesamt-PL Gehalts im Plasma von Normalpersonen (N), von allen Patienten im Mittelhirnsyndrom (MHS gesamt), von Patienten im Mittelhirnsyndrom plus oder ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom, unter Ausschluß der Fettembolie (FE), und im Plasma von Patienten mit Commotio cerebri (CC) plus Fettembolie. Die Zahl der Patienten ist in Klammern angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede (p<0,05) sind durch Pfeile gekennzeichnet, die in Richtung des signifikant höheren Wertes zeigen. Der horizontale Pfeil zeigt dabei den signifikant höheren Wert an.

			frei Ch	FFA	TG	Che	PL	% LL
N	(18)	\bar{x}	500	552	622	1463	62,9	6,09
		\pm S.D.	121	331	247	263	18,1	0,74
MHS gesamt	(22)	\bar{x}	354	291	640	679	46,1	2,41
		\pm S.D.	135	99	307	321	13,4	0,98
MHS ohne ARDS	(14)	\bar{x}	337	312	545	656	44,6	2,26
		\pm S.D.	124	123	274	275	13,9	0,96
MHS plus ARDS	(8)	\bar{x}	399	262	844	733	42,1	2,67
		\pm S.D.	150	26	270	404	11,4	0,96
CC plus FE	(7)	\bar{x}	357	485	566	822	40,8	2,50
		\pm S.D.	146	144	250	387	13,4	1,15

Tab. 3 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen von Thrombocyten (plt) in $\text{plt} \times 1000/\text{mm}^3$, Fibrinogen (fib) in mg/dl , PT, Faktor II, V, VII in % der Norm, Maximalamplitude im Thrombelastogramm (ma) in mm, alpha 2-Makroglobulin (α_{2-m}) in mg/dl , und Fibrinabbauprodukte (FDP) in $\mu\text{g}/\text{ml}$, bei Normalpersonen (N) und bei den gleichen Patientengruppen wie in Tab. 2. Die Ergebnisse und signifikanten Unterschiede sind in gleicher Weise dargestellt.

			plt	fib	PT	II	V	VII	α_{2-m}	FDP	ma
N	(18)	\bar{x}	181	277	85	92	96	97	252	4,2	61
		\pm S.D.	42	88	14	16	26	15	63	3,2	7
MHS		\bar{x}	86	373	65	70	71	77	160	20,2	52
gesamt	(22)	\pm S.D.	36	182	16	18	22	28	82	20,4	9
MHS		\bar{x}	91	389	62	69	76	78	159	10,8	54
ohne ARDS	(14)	\pm S.D.	34	187	15	17	21	30	69	6,2	7
MHS		\bar{x}	76	337	72	72	61	75	160	29,6	49
plus ARDS	(8)	\pm S.D.	37	165	16	20	21	27	108	24,9	8
CC		\bar{x}	89	403	60	75	74	63	111	10,1	53
plus FE	(7)	\pm S.D.	36	165	17	24	35	30	40	6,7	18

oder ohne respiratorischer Insuffizienz ließen sich Zeichen einer hypoxischen Leberschädigung nachweisen.

Labordiagnostische Ergebnisse

1. Verteilung der Lipide im Plasma (Tab. 2)

Ein Abfall des freien Cholesterols, Cholesterolester, Gesamt-Phospholipide und Lysolecithin wurde in allen Patientengruppen beobachtet. Freie Fettsäuren war bei Patienten im Mittelhirnsyndrom mit oder ohne akutem respiratorischem Distress Syndrom im Vergleich zu Normalpersonen und im Vergleich zu der Commotio cerebri-Gruppe mit Fettembolie erniedrigt. Die Triglyceride waren in allen Gruppen im Normbereich, waren jedoch in der Gruppe mit Mittelhirnsyndrom plus akutem respiratorischem Distress Syndrom signifikant höher als in der Mittelhirnsyndrom-Gruppe ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom. Neben einem nur relativen Anstieg von Lecithin war nur Lysolecithin bei allen Patientengruppen mit einem massiven Abfall gegenüber den Normalpersonen verändert. In der Tabelle sind deshalb nur diese Werte enthalten.

2. Veränderungen der Gerinnung und der Fibrinolyse (Tab. 3)

Die Thrombozyten waren bei allen Patienten erniedrigt, PT, Faktor II, VII, alpha 2-Makroglobulin waren bei Patienten mit Fettembolie gegenüber

Normalpersonen deutlich vermindert. Für beide Mittelhirnsyndrom-Gruppen ergaben sich signifikante Unterschiede im Sinne einer Abnahme für Maximalamplitude des Thrombelastogramms, Faktor II, V, und Faktor VII. Signifikant höhere Werte waren in der Gruppe Commotio cerebri plus Fettembolie für Fibrinogen und Fibrinabbauprodukte zu beobachten. Der Faktor II war im übrigen bei allen Patientengruppen erniedrigt. Fibrinabbauprodukte waren auch in allen Mittelhirnsyndrom-Gruppen gegenüber Normalpersonen signifikant erhöht.

3. Fibrin-Lipidbindungen (Tab. 4)

Es erscheint berechtigt von Fibrin-Lipidbindung zu sprechen, da diese auch in Abwesenheit von Plättchenmaterial auftritt (8). Ein möglicher Einfluß von Plättchenmaterial kann aber bei diesen Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Große Mengen von Phospholipiden und freiem Cholesterols und nur Spuren von Triglyceriden und Cholesterolestern sind in den Thrombozyten (47) und im PTT Reagenz nachweisbar. Im Gegensatz dazu sind im Plasma große Mengen von Cholesterolestern und Triglyceride zu finden. Die Bindung der plasmatischen Lipide an Fibrin kann deshalb gerade an diesen Faktoren am besten demonstriert werden. In der Tabelle ist der Lipidgehalt des Reagenz bereits von den gesamten Fibrinlipiden abgezogen und nur die Werte der plasmatischen, ans Fibrin gebundenen Lipide enthalten. Der absolute Gehalt an plasmatischen Cholesterols und Triglyceriden, die an Fibrin gebunden waren, war in den

Tab. 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der an Fibrin gebundenen plasmatischen Lipide (Lipide im Fibrin minus Lipide im Reagenz $\mu\text{g/ml}$) und den prozentualen Anteil (%) der an Fibrin gebundenen plasmatischen Lipide (frei Ch fi, TG fi, Che fi) bei Normalpersonen (N) und bei den gleichen Patientengruppen wie in Tab. 2. Abkürzungen und signifikante Unterschiede werden in der selben Weise wie in Tab. 2 angegeben.

			frei Ch fi	TG fi	Che fi	% frei Ch fi	% TG fi	% Che fi
N	(18)	\bar{x}	9,2	4,0	9,6	2,0	0,7	0,7
		\pm S.D.	4,9	2,1	5,6	1,2	0,4	0,4
MHS gesamt	(22)	\bar{x}	22,6	61,0	19,0	7,0	8,8	3,5
		\pm S.D.	19,7	79,6	24,5	6,8	9,2	4,2
MHS ohne ARDS	(14)	\bar{x}	16,3	58,8	8,6	5,4	5,4	2,1
		\pm S.D.	16,3	30,8	4,5	5,4	7,5	2,5
MHS plus ARDS	(8)	\bar{x}	36,3	130,1	39,8	11,2	16,0	6,1
		\pm S.D.	19,4	78,0	33,3	7,9	8,4	5,5
CC plus FE	(7)	\bar{x}	28,9	83,5	29,1	8,7	14,5	6,8
		\pm S.D.	26,4	78,9	21,6	9,1	10,3	8,3

Gruppen der Patienten mit Commotio cerebri plus Fettembolie und mit Mittelhirnsyndrom plus akutes respiratorisches Distress Syndrom signifikant erhöht. Signifikant höhere Absolutwerte an gebundenem Cholesterolester waren bei Patienten mit Commotio cerebri plus Fettembolie nachweisbar. Ebenso waren die absoluten Mengen von plasmatischen Cholesterolester, Triglyceride und Cholesterolester in den Fibrinen der Patienten mit Mittelhirnsyndrom ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom erhöht. Die Prozenz der an Fibrin gebundenen Cholesterolester, Triglyceride und Cholesterolester lagen alle signifikant über den Werten bei Normalpersonen. Signifikant niedriger war der prozentuelle Anteil von plasmatisch gebundenen Triglyceriden bei Patienten mit Mittelhirnsyndrom ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom gegenüber Patienten mit Mittelhirnsyndrom plus akutes respiratorisches Distress Syndrom.

Diskussion

Auch bei den Patienten mit sekundär traumatischer Hirnstammschädigung durch eine supratentorielle Raumforderung und dabei als sicher anzunehmenden ausgeprägten Hirngewebsschaden konnte kein signifikanter Einstrom von Hirnphospholipiden in den Blutkreislauf beobachtet werden. Ein rascher extravasaler Verbrauch von Gerinnungsfaktoren am Ort der Hirnläsion mit lokaler Bindung von thromboplastischem Material dürfte den Eintritt ins Plasma verhindern. Trotzdem kann ein ge-

ringes Einschleusen von gerinnungsaktiven Substanzen nicht ausgeschlossen werden [5, 32, 61, 73], da eine große Menge von Hirnlipiden notwendig sein dürfte, um das Lipidmuster des Plasmas zu beeinflussen.

Die dargelegten Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse erniedrigter plasmatischer Cholesterolester und Phospholipide nach Traumen oder bei der Fettembolie [39, 50, 64]. Zusätzlich konnte jedoch ein Abfall von Cholesterolester und Lysolecithin bei allen Patienten beobachtet werden, völlig unabhängig von der Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms. Die beträchtlich erniedrigten Lysolecithin-Spiegel könnten dabei teilweise auf eine durch eine Hirnstammdysfunktion ausgelöste erhöhte Thrombozytenaggregation erklärt werden [5, 11, 32, 61]. Wesentlich wahrscheinlicher sind aber die niedrigen Spiegel von Lysolecithin und auch Cholesterolester auf ein Absinken der Lecithin-cholesterol-acyltransferase zurückzuführen, da diese Aktivität bei Leberschaden bekannterweise stark erniedrigt ist [16]. Auch die erniedrigten Gesamt-Phospholipide und das erniedrigte Cholesterolester scheinen durch eine hypoxische Schädigung der Leber mit begleitender Fettinfiltration bedingt zu sein [44, 45]. Den erniedrigten freien Fettsäure-Werten bei Patienten mit Mittelhirnsyndrom mit und ohne akutes respiratorisches Distress Syndrom könnte eine Störung der Sympathicusregulation [22, 67] mit einer Minderung der Fettgewebsperfusion und damit herabgesetzter freier Fettsäuren-Mobilisation zugrunde liegen, die

auch beim haemorrhagischen Schock diskutiert wird [66].

Die Aktivierung der Gerinnung erfolgte unabhängig von der Symptomatik eines Mittelhirnsyndroms und damit auch vom Grad der Hirnschädigung. Übereinstimmend mit anderen Autoren ist der Grund für einen erniedrigten Faktor II und V, aber auch für die erniedrigten Thrombozyten in einer intravaskulären Gerinnung zu suchen, die nach Traumen mit oder ohne zerebraler Komplikation auftritt [9, 41, 42, 43, 68, 70]. Eine Abgabe von Gewebsthromboplastin nach dem Trauma kann über den Weg der Aktivierung des »extrinsic« Gerinnungssystems teilweise für den Abfall des Faktor VII verantwortlich gemacht werden. Auch ein Leberschaden kann hier mitspielen. Die intravasale Gerinnungsaktivierung ist sicherlich für die Entwicklung des akuten respiratorischen Distress Syndroms von entscheidender Bedeutung. Im Tierversuch konnte auch nachgewiesen werden, daß Fett allein ohne Gewebsthromboplastin nicht zu einem akuten respiratorischen Distress Syndrom führen kann [30, 63]. Obwohl ein Abfall von Gerinnungsfaktoren und Lipiden bei allen Patienten mit Mittelhirnsyndrom beobachtet wurde, scheint die Aktivierung der intravasalen Gerinnung bei einem akuten respiratorischen Distress Syndrom unabhängig von einem Schädel-Hirntrauma zu sein [3, 5, 32, 61, 69]. Unterschiede, die die Entwicklung eines akuten respiratorischen Distress Syndroms bei Patienten im Mittelhirnsyndrom erklären könnten, ließen sich jedoch nicht erheben. Auch die zusätzliche Komplikation einer direkten traumatischen Läsion des Thorax scheint übereinstimmend mit anderen Autoren keinen Einfluß auf das Auftreten eines akuten respiratorischen Distress Syndroms zu haben [25, 71].

Ein weiteres Ergebnis waren die signifikant höheren Absolutmengen und Prozente der plasmatischen Lipide in den Fibrin-Lipidkomplexen bei den Patienten mit Mittelhirnsyndrom plus akutem respiratorischem Distress Syndrom im Vergleich zu den Patienten mit Mittelhirnsyndrom ohne akutem respiratorischem Distress Syndrom. Der enorme Anstieg (bis zum 20fachen) der Fibrin-Lipidbindung bei Patienten mit akutem respiratorischem Distress Syndrom unabhängig von den Plasmaspiegeln, kann als überzeugendes Argument gegen ein einfaches Verfangen von Lipidproteinen im Fibrinnetzwerk gewertet werden [33, 34]. Die beschriebenen Veränderungen könnten also nicht nur in vitro, sondern auch in vivo sowohl zu einer quantitativen Vermehrung der Thrombusgröße, als auch zu einer qualitativen Veränderung, nämlich einer aktiven Umhüllung von Fibrillen mit Lipiden führen. Dies wiederum könnte fibrinolytische Enzyme und de-

ren Aktivierung behindert [5], so daß schließlich eine mechanische Verlegung der Lungenkapillaren eintritt. Auch bei diesen Untersuchungen konnten keine Hinweise für einen entscheidenden »zentroneurogenen« Einfluß gefunden werden.

LITERATUR

- [1] *Attar S.D., D.E. Boy*: Alteration in coagulation and fibrinolytic mechanism in acute trauma. *J. Trauma* 9, 939 (1969).
- [2] *Ashbough D.G., T.L. Petty*: Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome. *Surg. Gyn. Obstetr.* 135, 865 (1972).
- [3] *Arikaunen V., B. Eklund*: Disseminated intravascular coagulation in the early phase of experimental traumatic and haemorrhagic shock. *Ann. Chir. et Gyn. Fenn.* 63, 217 (1974).
- [4] *Baker P., J.A. Pazell, L.F. Peltier*: Free fatty acids, catecholamines, and arterial hypoxia in patients with fat embolism. *J. Trauma* 11, 1026 (1971).
- [5] *Bang N.V., and F. McDowell*: Cerebral Infarction and blood clotting. *Trans. Am. Neurol. Ass.* 91, 84 (1966).
- [6] *Bartlett G.R.*: Phosphorus assay in column chromatography. *J. biol. Chem.* 234, 466 (1959).
- [7] *Beckmann D.L., J.W. Bean*: Pulmonary pressure-volume changes attending head injury. *J. Appl. Physiol.* 29, 631 (1970).
- [8] *Beckmann D.L., J.W. Bean, D.R. Baslock*: Sympathetic influence on lung compliance and surface forces in head injury. *J. Appl. Physiol.* 30, 394 (1971).
- [9] *Bergentz S.E.*: Fat embolism. *Progr. Surg.* 6, 85 (1968).
- [10] *Bergentz S.E., D. Lewis, U. Ljungquist*: Die Lunge im Schock. Thrombocytenanhäufung nach Trauma und intravasale Gerinnung. *Langenbecks Arch. expt. Chir.* 329, 658 (1971).
- [11] *Bestermann E.N., M.P.T. Gillet*: A comparison of the effects of saturated and polyunsaturated lypolecithin fractions on platelet aggregation and erythrocyte sedimentation. *Atherosclerosis* 16, 89 (1972).
- [12] *Binder H., F. Gerstenbrand*: Posttraumatic vegetative syndrome. *Handbook of Clinical Neurology* 24, part 2, 575 (1976).
- [13] *Blaisdell F.W.*: Respiratory insufficiency syndrome: Clinical and pathological definition. *J. Trauma* 13, 195 (1973).
- [14] *Brecher G., E.P. Cronkite*: Morphology and enumeration of human blood platelets. *J. appl. Physiol.* 3, 365 (1950).
- [15] *Busch C., S. Dahlgren, S. Jacobsen et al.*: Determination of fibrin trapping in the lungs of patients developing the microembolism syndrome. *Acta chir. scand.* 137, 599 (1971).
- [16] *Calandra S., M.J. Martin, N. McIntyre*: Plasma lecithin: Cholesterol acyltransferase activity in liver disease. *Europ. J. clin. Invest.* 1, 352 (1971).
- [17] *Campbell G.S., F.I. Haddy, W.L. Adams et al.*: Circulatory changes and pulmonary lesions in dogs following increased intracranial pressure and the effects of atropine upon such changes. *Am. J. Physiol.* 158, 96 (1949).
- [18] *Carlson L.A.*: Determination of serum triglycerides. *J. Atheroscler. Res.* 3, 334 (1963).
- [19] *Clauss A.*: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur

- Bestimmung des Fibrinogens. *Acta. haematol. (Basel)* 17, 237 (1957).
- [20] *Dines D.E., L.W. Burgher, H. Okazaki*: The clinical and pathologic correlation of fat embolism syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 50, 407 (1975).
- [21] *Duncombe W.G.*: The colorimetric microdetermination of long-chain fatty acids. *Biochem. J.* 88, 7 (1963).
- [22] *Euler I., F. Gerstenbrand, I. Krenn, H. Lebfuss*: Frühversorgung von Extremitätenfrakturen bei akuter traumatischer Hirnstammschädigung. *Msch. Unfallheilkunde* 75, 45 (1972).
- [23] *Folch J., S.M. Lee, G.H. Sloane-Stanley*: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. biol. Chem.* 226, 497 (1957).
- [24] *Fonte D.A., F.X. Hausberger*: Pulmonary free fatty acids in experimental fat embolism. *J. Trauma* 11, 668 (1971).
- [25] *Fulton R.L., C.E. Jones*: The cause of posttraumatic pulmonary insufficiency in man. *Surg. Gyn. Obstetr.* 140, 179 (1975).
- [26] *Gerstenbrand F., C.H. Lücking*: Die akuten traumatischen Hirnstammschäden. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 213, 264 (1970).
- [27] *Green F.A., J.L. Tullitt*: Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation. *Ann. Int. Med.* 69, 1197 (1968).
- [28] *Hartert H.*: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Verfahren. *Klin. Wschr.* 26, 577 (1948).
- [29] *Horovitz J.H., C.J. Carrico, T. Shires*: Pulmonary response to major injury. *Arch. Surg.* 108, 349 (1974).
- [30] *Jakobs R.R., E.J. Wheeler, C. Jelenko et al.*: Fat embolism: A microscopic and ultrastructure evaluation of two animal models. *J. Trauma* 13, 980 (1973).
- [31] *Innes D. and S. Sevitt*: Coagulation and fibrinolysis in injured patient. *J. Clin. Path.* 17, 1 (1964).
- [32] *Keimowitz R.M. and B.L. Annis*: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J. Neurosurg.* 39, 178 (1973).
- [33] *Kunz F., H. Hörtnagl, D. Egg et al.*: Increased complexing of plasmatic lipids with fibrins in hyperlipoproteinaemias. *Atherosclerosis* 23, 289 (1976).
- [34] *Kunz F., H. Hörtnagl, G. Kroesen et al.*: Studies on hypo- and hypercoagulability II. Coagulation and fibrin analysis in severe infectious and toxic conditions. *Blut* 28, 360 (1974).
- [35] *Kunz F.*: Separation of "neutral" lipids, particularly of all classes of partial glycerides by one-dimensional thin-layer chromatography. *Biochem. Biophys. Acta* 296, 331 (1973).
- [36] *Kunz F., H. Hörtnagl, G. Kroesen, E. Rumpl*: Plasma Lipids, Coagulation Factors, and Fibrin Formation after Severe Multiple Trauma, and in Adult Respiratory Distress Syndrome. *J. Trauma* 18, 115 (1978).
- [37] *Landauer B.*: Zu Ursachen und Prophylaxe der postoperativen und posttraumatischen Ateminsuffizienz. *Intensivbehandlung* 3, 132 (1976).
- [38] *Leigh R.J., P.A. Shaw*: Rapid regular respiration in unconscious patients. *Arch. Neurol.* 33, 356 (1976).
- [39] *Lepistö P.V.*: Post-traumatic blood lipid changes and fat embolism. *J. Trauma* 16, 52 (1967).
- [40] *Le Quire V.S., J.L. Shapiro, Le Quire et al.*: A study pathogenesis of fat embolism based on human necropsy material and human experiments. *Amer. J. Path.* 15, 999 (1959).
- [41] *Lilienberg G., T. Rammer, T. Saldeen et al.*: Intravascular coagulation and inhibition of fibrinolysis in fat embolism. *Acta Chir. scand.* 136, 87 (1970).
- [42] *Lindquist D., L. Rammer, T. Salden*: Pulmonary insufficiency, microembolism and fibrinolysis inhibition in a posttraumatic autopsy material. *Acta chir. scand.* 138, 545 (1971).
- [43] *Loew D., R. Wiedemann W. Remmele*: Gerinnungsanalytische und pathologisch-anatomische Untersuchungen beim traumatischen Schock. *Klin. Wschr.* 49, 1101 (1971).
- [44] *Lombardi B.*: Considerations on the pathogenesis of fatty liver. *Lab. Invest.* 15, 1 (1956).
- [45] *Mabley R.W., H.E. Gray, V.S. Le Quire*: Role of plasma lipoproteins in cortison-induced fat embolism. *Amer. J. Pathol.* 66, 43 (1972).
- [46] *Maire F.W., H.D. Patton*: Neural structures involved in the genesis of 'preoptic pulmonary edema', gastric erosions and behavior changes. *Am. J. Physiol.* 184, 345 (1956).
- [47] *Marcus A.J., H.L. Ullmann, L.B. Saftier*: Lipid composition of subcellular particles of human platelets. *J. Lipid. Res.* 10, 108 (1969).
- [48] *Martin A.M., R.L. Simmons, C.A. Heisterkamp*: Respiratory insufficiency in combat casualties. *Ann. Surg.* 170, 30 (1969).
- [49] *Maxwell J.A., J.W. Goodwin*: Neurogenic pulmonary shunting. *J. Trauma* 4, 368 (1973).
- [50] *McNamara J.J., R. Molot, R. Dunn et al.*: Lipid metabolism after trauma. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 63, 968 (1972).
- [51] *Merskey C., R. Lalezari, A.J. Johnson*: A rapid simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 131, 871 (1969).
- [52] *Mörl F.K., W. Heller*: Das Verhalten der Serumfette bei der Pathogenese der posttraumatischen Fettembolie. *Bruns. Beitr. Klin. Chir.* 217, 132 (1969).
- [53] *Moss G. and A.A. Stein*: The centrineurogenic etiology of the respiratory distress syndrome: Protection by unilateral chronic pulmonary denervation in hemorrhagic shock. *J. Trauma* 16, 361 (1976).
- [54] *Moss G., Ch. Staunton and A.A. Stein*: Cerebral etiology of the "shock lung syndrome". *J. Trauma* 12, 885 (1972).
- [55] *Moss G. and A.A. Stein*: Cerebral etiology of the acute respiratory distress syndrome: Diphenylhydantoin prophylaxis. *J. Trauma* 15, 39 (1975).
- [56] *Murray D.G., G.B. Racz*: Fat embolism syndrome. *J. Bone Joint Surg.* 56-A, 1338 (1974).
- [57] *O' Priscoll M., F.J. Powell*: Injury serum lipids, fat embolism and clofibrate. *Brit. Med. J.* 4, 149 (1967).
- [58] *Overgard J., W.A. Tweed*: Cerebral circulation after head injury Part 1: Cerebral blood flow and its regulation after closed head injury with emphasis on clinical correlations. *J. Neurosurg.* 41, 531 (1974).
- [59] *Peltier L.F., J.A. Collins, C.M. Evarts et al.*: Fat embolism. *Arch. Surg.* 109, 12 (1974).
- [60] *Plum F., J.B. Posner*: Diagnosis of stupor and coma. 2nd edition F.A. Davis Company (1972).
- [61] *Preston F.A., R.G. Malia, M.J. Sworn et al.*: Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 37, 241 (1974).

- [62] *Reidborg H.E.*: Pulmonary fat embolism. *Arch. Path.* 98, 122 (1974).
- [63] *Saldeen T.*: The importance of intravascular coagulation and inhibition of the fibrinolytic system in experimental fat embolism. *J. Trauma* 10, 287 (1970).
- [64] *Sailer S., H. Vagacs, H. Braunsteiner*: Über das Verhalten der Plasmalipide bei schweren Verletzungen, insbesondere Knochenbrüchen. *Klin. Wschr.* 44, 1193 (1969).
- [65] *Searcy R.L., L.M. Bergquist, R.G. Jung*: Rapid ultramicro estimation of serum total cholesterol. *J. Lip. Res.* 1, 349 (1960).
- [66] *Spitzer J.A., J.J. Spitzer*: Plasma lipid changes during haemorrhagic shock. *J. Trauma* 12, 898 (1972).
- [67] *Stoner H.B., A. Hunt*: The effect of trauma on the activity of central noradrenergic neurones. *Brain Research* 112, 337 (1976).
- [68] *Vecht C.J., C.T. Smit Sibinga, J.M. Minderhoud*: Disseminated intravascular coagulation and head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 38, 567 (1975).
- [69] *Vecht C.J., J.M. Minderhoud, C.Th. Smit Sibinga*: Platelet aggregability in relation to impaired consciousness after head injury. *J. clin. pathol.* 28, 814 (1975).
- [70] *Vogel W.*: Die Bedeutung der disseminierten intravasalen Gerinnung in der terminalen Lungenstrombahn für die postoperative und posttraumatische respiratorische Insuffizienz. *Chirurg.* 45, 115 (1974).
- [71] *Walker L., B. Eiseman*: The changing Pattern of post-traumatic respiratory distress syndrome. *Ann. Surg.* 181, 693 (1975).
- [72] *Wood C.D., L.D. Seanger, G. Ferrel*: Influence of anatomic blockade on Acontine induced pulmonary edema. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 116, 809 (1964).
- [73] *Zilkha K.J.*: The phospholipid composition of the cerebrospinal fluid in children with mental deterioration. *J. neurol. Scic.* 4, 141 (1967).

Dr. med. E. Rimpl
Neurologische Klinik
der Universität Innsbruck
Anichstraße Nr. 35
A-6020 Innsbruck

Sonderdruck aus

Intensiv- behandlung

Zeitschrift für

Diagnostik – Therapie – Pflege



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
München-Deisenhofen