

**Evaluation des löslichen CD14-Subtyps (Presepsin)
und des Clot-Lyse-Index bei Patienten nach
Polytraumatisierung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Pöhlmann, Michael
aus Gera

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem medizinischen Zentrum für Anaesthesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Gutachter: PD Dr. med. Christian Koch

Gutachter: Prof. Dr. med. Gregor Bein

Tag der Disputation: 06.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Sepsis	2
1.2.1	Alte Definition bis 2016	2
1.2.2	Neue Definition seit 2016	3
1.2.3	Pathophysiologie	5
1.2.4	Therapie	7
1.2.5	Prognose	8
1.3	Polytrauma	8
1.3.1	Definition	9
1.3.2	Pathophysiologie	11
1.3.3	Prognose	12
1.4	Infektionsparameter	13
1.4.1	C-reaktives Protein	14
1.4.2	Procalcitonin	15
1.4.3	Interleukin-6	17
1.4.4	Presepsin	18
1.4.5	Clot-Lyse-Index	20
1.5	Problemstellung	22
1.6	Fragestellung	23
2	Material und Methoden	24
2.1	Studiendesign	24
2.2	Studienkollektiv	24
2.3	Studienverlauf	25
2.4	Zielparameter und Einflussgrößen	26
2.5	Datenerhebung und Messmethoden	28
2.5.1	Pathfast™	31
2.5.2	Rotationsthromboelastometrie	32
2.6	Statistische Auswertung	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Basisdaten	37
3.2	Infektionsparameter	41
3.2.1	CRP	41
3.2.2	PCT	44

3.2.3	IL-6	47
3.2.4	Presepsin	50
3.2.5	CLi60	53
3.2.6	Beziehungen der Infektionsparameter untereinander	56
4	Diskussion	63
4.1	Einordnung des Patientenkollektivs hinsichtlich dessen Repräsentativität im Vergleich zum TraumaRegister DGU®	63
4.2	Vergleichende Betrachtung der Bedeutung der untersuchten Infektionsparameter im Kontext von polytraumatisierten Patienten	65
4.2.1	Presepsin an den ersten Tagen nach dem Trauma	66
4.2.2	Presepsin im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums	68
4.2.3	CLi60 an den ersten Tagen nach dem Trauma und im Verlauf des Beobachtungszeitraums	69
4.2.4	Verlauf der etablierten Infektionsparameter während des Beobachtungszeitraums	70
4.2.5	Einfluss der Verletzungsschwere auf die untersuchten Infektionsparameter 71	
4.2.6	Einfluss vorangegangener Operationen auf die untersuchten Infektionsparameter	72
4.2.7	Einfluss des Vorliegens eines SIRS auf die untersuchten Infektionsparameter 73	
4.3	Limitationen	74
5	Schlussfolgerung	76
6	Zusammenfassung	77
7	Summary	78
8	Abkürzungsverzeichnis	79
9	Abbildungsverzeichnis	83
10	Tabellenverzeichnis	85
11	Literaturverzeichnis	86
12	Anhang	109
12.1	Einverständniserklärung	109
12.2	Ehrenwörtliche Erklärung	117

12.3	Danksagung.....	118
-------------	------------------------	------------

1 Einleitung

1.1 Einführung

Jedes Jahr ereignen sich in Deutschland sieben bis acht Millionen Unfälle, vor allem Haus- und Freizeitunfälle, mit im Schnitt ungefähr 580.000 Verletzten. Die allermeisten der Betroffenen sind nur gering verletzt mit moderatem Behandlungsbedarf [190]. Durch entsprechend schwere Unfallmechanismen sind darunter jedes Jahr circa 18.000 Schwerverletzte [54]. Über 7.000 Unfalltote sind prognostisch jedes Jahr zu erwarten [128]. Trotz aller Entwicklungen in der Sicherheitstechnik und deutlich verbesserter Krankenhausversorgung, bleiben Mehrfachverletzungen die Haupttodesursache für Menschen unter 40 Jahren [108]. Die Krankenhausletalität von mehrfach traumatisierten Patienten ist im Verlauf laut TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (TraumaRegister DGU®) von 10,3 % 2012 leicht angestiegen auf 10,8 % im Jahr 2018 [92, 241]. Die Hälfte der Verstorbenen erreichte das Krankenhaus nicht lebend und wiederum von der anderen Hälfte sind weitere circa 50 % innerhalb der ersten 24 Stunden ab Aufnahme in ein Akutkrankenhaus verstorben [121]. Gehäuft sind auch junge und gesunde Menschen von schweren Verletzungen betroffen und dadurch unter Umständen für ihr restliches Leben beeinträchtigt [54]. Daher sind schwere Verletzungen ein Problem sowohl für den Einzelnen als auch die Gesellschaft, da durch die jährliche Traumaversorgung Kosten in Höhe von über 13 Milliarden Euro entstehen, wovon bis zu zwei Milliarden allein für die anteilig wenigen Schwerverletzten benötigt werden [128]. Patienten mit multiplen Traumatisierungen haben ein erhöhtes Risiko für verschiedene Komplikationen wie Infektionen [151]. In Deutschland lag der Anteil an septischen Verläufen bei polytraumatisierten Patienten im Zeitraum 2005 bis 2008 unter rund 16.000 Patienten des TraumaRegisters DGU® bei 9,7 % [233]. Kommt es bei Patienten mit einem Polytrauma zu einer Sepsis, ist diese ein Grund für eine erhöhte Sterblichkeit und schwere körperliche Beeinträchtigungen [67]. In den USA gab es 2001 hochgerechnet 750.000 Patienten mit Sepsis pro Jahr und die Sterblichkeit lag dabei im Schnitt bei 30 % [9]. Bei Älteren über 85 Jahre liegt sie sogar bei 38,4 % und in der schweren Form des septischen Schocks bei bis zu 50 % [9]. Aufgrund der jährlich zunehmenden Inzidenz, welche je nach zugrundeliegenden Daten zwischen 8 und 13 % liegt, beträgt die Zahl an Sepsis-Fällen in den USA im Jahr 2018 bereits schätzungsweise 1,5 Millionen [83]. Zudem besteht eine erhöhte Sterblichkeit

auch nach Überleben der Sepsis, da laut einer US-Studie an Patienten im Alter über 65 im ersten Jahr nach Entlassung 31 % und insgesamt 43 % innerhalb von zwei Jahren nach Sepsis versterben [122]. Trotz zunehmender Verbesserungen im Gesundheitswesen stieg die Inzidenz der Sepsis insgesamt bis Ende des letzten Jahrtausends weiter an. Dies ist zum Teil begründet durch den höheren Altersdurchschnitt [9, 143]. Gleichzeitig sank jedoch die Mortalität der Patienten in diesem Zeitraum von 27,8 % auf 17,9 % [143]. Demgegenüber sank die Inzidenz der Sepsis nach einem Trauma bis 2000, jedoch stagniert sie seitdem [233]. Trotz Fortschritten hinsichtlich der Mortalität nach einer Polytraumatisierung ist die Mortalität bei Sepsis nach einem Trauma immer noch stark erhöht und bleibt weiterhin eine Herausforderung [233].

1.2 Sepsis

1.2.1 Alte Definition bis 2016

Die alte Definition der Sepsis wurde im Jahr 1991 vom American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) auf einer Konsensuskonferenz beschlossen [26]. Zwischenzeitlich erhielt sie eine Erweiterung im Jahre 2001, bei der weitere diagnostische Kriterien hinzugefügt wurden [125]. Das Grundgerüst der ursprünglichen Sepsis-Definition bestand dabei aus einer systemischen Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS), welche aus 4 Kriterien besteht. Von Letzteren mussten mindestens zwei erfüllt sein. Die Kriterien sind in folgender Tabelle (Tabelle 1.1) dargestellt [26].

Tabelle 1.1: SIRS-Kriterien nach Levy et al. [125]

Kriterium	Beschreibung
Körpertemperatur	> 38,3 °C oder < 36 °C
Herzfrequenz	> 90/Minute
Atmung	> 30/Minute oder $P_aCO_2 < 32$ mmHg
Leukozytenzahl	> 12.000/mm ³ oder < 4.000/mm ³ oder > 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differenzialblutbild

Zur Diagnose einer Sepsis waren das Vorhandensein von SIRS und ein Infektionsnachweis notwendig im Sinne einer systemischen Reaktion auf eine Infektion [26]. Die Schweregrade nach den alten Sepsis-Kriterien sind in folgender Tabelle (Tabelle 1.2) aufgeführt [26].

Tabelle 1.2: Schweregrade der Sepsis nach Bone et al. [26]

Schweregrad	Beschreibung
Sepsis	SIRS + nachgewiesene Infektion
Schwere Sepsis	Sepsis + Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension (2001 ergänzt um weitere organspezifischere Kriterien wie Hypoxämie, Oligurie, Hyperbilirubinämie und andere [125])
Septischer Schock	Sepsis-bedingte Hypotension (Systolischer Blutdruck < 90 mmHg/mittlerer arterieller Druck < 60 mmHg/Abfall um ≥ 40 mmHg vom individuellen Normalwert) trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr

Bereits kurz nach Entwicklung dieses Konzepts gab es Widersprüche und Probleme. SIRS war zwar sensitiv, aber nicht spezifisch, ist bei vielen infektiösen als auch nicht-infektiösen Konditionen vorhanden und stand weder mit der Schwere der Krankheit in Verbindung noch spiegelt es die Pathophysiologie wider [226]. Über 20 Jahre wurden diese Definitionen angewandt bis zur Novellierung im Jahre 2016.

1.2.2 Neue Definition seit 2016

Um den Problemen zu begegnen wurden im Februar des Jahres 2016 auf der Sepsis-3-Konsensus-Konferenz die Definitionen neu gestaltet [208]. Sepsis ist seither definiert als eine lebensbedrohliche Organfehlfunktion aufgrund einer fehlgeleiteten Körperreaktion als Antwort auf eine Infektion [208]. Das Augenmerk wurde dabei vermehrt auf die Organfehlfunktion und die damit einhergehende Lebensgefährlichkeit gelenkt, sodass der Begriff der schweren Sepsis entfällt. Die einzelnen Organfehlfunktionen werden durch den „Sequential Organ Failure Assesment Score“ (SOFA-Score) identifiziert, sodass man bei einer akuten Verschlechterung des SOFA-Scores um mindestens zwei Punkte als Reaktion auf eine Infektion von einer Sepsis

ausgeht [208]. Die Punktevergabe basierend auf der Publikation von Vincent et al. ist in folgender Tabelle (Tabelle 1.3) dargestellt [229].

Tabelle 1.3: SOFA-Score nach Vincent et al. [229]

Organsystem	Punkte				
	0	1	2	3	4
Atmung (P_aO_2/F_iO_2 , mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	$< 200 +$ Beatmung	$< 100 +$ Beatmung
Gerinnung (Thrombozyten, $\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber (Bilirubin, mg/dl)	$< 1,2$	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	> 12
Kreislauf (MAP, mmHg oder Dosis $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min.}$ über $\geq 1\text{h}$)	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamin \leq 5 oder Dobutamine (jede Dosis)	Dopamin 5,1- 15 oder Nor- /Adrenalin $\leq 0,1$	Dopamin > 15 oder Nor- /Adrenalin $> 0,1$
ZNS (GCS)	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere (Kreatinin, mg/dl oder Urinproduktion, ml/d)	Kreatinin $< 1,2$	Kreatinin 1,2 - 1,9	Kreatinin 2 - 3,4	Kreatinin 3,5 - 4,9; Urinproduktion < 500	Kreatinin > 5 , Urinproduktion < 200

Tabelle 1.5: GCS = Glasgow-Koma-Skala, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, ZNS = Zentralnervensystem

Als Screeningverfahren für septische Erkrankungen wurde zusätzlich der „schnelle“ SOFA-Score entwickelt („quick SOFA-Score“, qSOFA-Score). Bei Erfüllung von mindestens zwei der drei Kriterien des qSOFA-Scores sollte der SOFA-Score erhoben werden [208]. Die Kriterien sind eine Atemfrequenz $\geq 22/\text{Minute}$, ein systolischer Blutdruck $\leq 100 \text{ mmHg}$ und eine Verschlechterung der Glasgow-Koma-Skala

(„Glasgow coma scale“, GCS) auf < 15 [208]. Auch die Definition des septischen Schocks wurde erweitert. Dieser besteht, wenn zirkulatorische und zellulär-metabolische Veränderungen zu einem Serum-Laktat-Wert von mehr als 2 mmol/l trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr führen sowie eine persistierende Hypotension mit Vasopressoren-Gabe zur Erhaltung eines mittleren arteriellen Blutdrucks von mindestens 65 mmHg besteht [208]. Trotzdem bleibt die Sepsis weiterhin ein häufig schwer zu diagnostizierendes Krankheitsbild, jedoch ist in der neuen Definition als Ziel eine bessere Abgrenzung zu unkomplizierten Infektionen zum Ausdruck gekommen [208]. Kritik am qSOFA-Score gibt es hinsichtlich seiner geringeren Sensitivität zur Erkennung einer Sepsis im Vergleich zu anderen diagnostischen Methoden wie den SIRS-Kriterien [43, 199, 237]. Der qSOFA-Score bietet vorrangig prognostische Aussagekraft hinsichtlich einer erhöhten Sterblichkeit und wird daher als Screening-Instrument für Sepsis nicht mehr empfohlen [43, 71].

1.2.3 Pathophysiologie

Sepsis ist eine komplexe Erkrankung. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist bis heute noch sehr lückenhaft verstanden. Meist beginnt sie bei einer lokalen Infektion, welche voranschreiten und sich bis zum septischen Schock entwickeln kann [80]. Auf zellulärer und molekularer Ebene kommen als Auslöser unter anderem Moleküle wie zum Beispiel die Zellwandbestandteile Lipopolysaccharide (LPS) von gram-negativen oder Lipoteichonsäure von gram-positiven Bakterien in Frage [46]. Diese wirken als „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) und werden von „pathogen recognition receptors“ (PRR) wie den „Toll-like-Rezeptoren“ (TLRs) auf Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen und neutrophile Granulozyten, erkannt [46, 80]. Ebenso können vor allem von gram-positiven Erregern ausgeschüttete Exotoxine eine Reaktion des Immunsystems hervorrufen [46]. Gegebenenfalls sind weitere Co-Rezeptoren wie Cluster of Differentiation 14 (CD14) oder Bindungsproteine wie LPS-bindendes Peptid (LBP) beteiligt, um Abwehrreaktionen auslösen zu können [15, 46].

In der Folge werden pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukin(IL)-1, IL-6, IL-18 oder der Tumornekrosefaktor α (TNF α) ausgeschüttet, welche wiederum für die Regulierung eines komplexen Netzwerks von Reaktionen verantwortlich sind [46]. Manche PRRs können sich zu Inflammasomen zusammenschließen und so verstärkt zur Bildung von Zytokinen beitragen [200]. Es werden dadurch weitere Immunzellen aus

dem Blutkreislauf rekrutiert und diese gelangen über das sogenannte „Rolling“ an Endothelzellen mit folgender Adhärenz und Migration in das betroffene Gewebe [244]. Granulozyten werden dort neben ihrer Fähigkeit zur Phagozytose auch zur Freisetzung von netzartigen Strukturen aus Nukleinsäuren und antimikrobiellen Proteinen („neutrophil extracellular traps“, NETs) angeregt. Letztere dienen zur Abwehr von Bakterien, Viren und Pilzen und haben eine gerinnungsfördernde Wirkung [80, 146]. Weiterhin kommt es vor allem in der Leber zur vermehrten Expression und Ausschüttung von Akute Phase Proteinen wie dem C-reaktiven Protein (CRP) oder das Gerinnungsprotein Fibrinogen [80, 97, 114].

Die genannten Mechanismen dienen vorrangig der Bekämpfung der Infektion, jedoch kann eine übermäßige pro-inflammatorische Reaktion zu einem schädlichen „Zytokin-Sturm“ führen [95]. Ebenso werden über die vermehrte Freisetzung von Gewebethromboplastin Gerinnungsfaktoren aktiviert und die Gerinnungshemmung über Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) und Inhibition von Antithrombin und Protein C reduziert. Folge kann eine häufig beobachtete Gerinnungsneigung sein, welche bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnung („disseminated intravascular coagulopathy“, DIC) führen kann [46]. Es kann daraufhin zu einer vermehrten Ablagerung von Gerinnseln in kleinen Blutgefäßen mit konsekutiv reduzierter Blutversorgung kommen [46, 95]. Dies wird verstärkt durch direkte Zellschäden oder Proteasen des Erregers sowie von Abwehrzellen freigesetzte Sauerstoff-Radikale und kann bis hin zum Multiorganversagen („multiple organ failure“, MOF) führen [46, 95].

Durch Vasodilatation und Verlust der Barrierefunktion des Endothels besteht eine Ödemneigung. Die Entwicklung eines Lungenödems mit Notwendigkeit einer Beatmung, die erhöhte Permeabilität des Dünndarms mit vermehrter Translokation von Darmbakterien und der septische Schock sind mögliche Folgen [80, 149].

Um diese Kaskaden zu begrenzen, werden schon zu Beginn einer Entzündungsreaktion anti-inflammatorische Zytokine, allen voran IL-10, freigesetzt [80]. IL-10 reduziert die Expression von IL-1 und steigert die Bildung von TNF- und IL-1-Rezeptorantagonisten [201]. Bei ausgeprägter anti-inflammatorischer Reaktion ist eine Immunsuppression mit Untergang von Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen sowie zunehmender Infektionsneigung möglich [46, 95]. Ein weiterer Mechanismus der Beendigung einer Infektion ist die Autophagozytose. Über diese können Fremdorganismen, PAMPs, beschädigte Zellen und Zellbestandteile sowie Leukozyten

abgebaut werden [56]. Zudem spielen regulatorische und T-Supressorzellen eine wichtige Rolle [69].

1.2.4 Therapie

Eine frühzeitige Therapie ist verbunden mit einem besseren Überleben [55]. Von besonderer Bedeutung sind die Entscheidung und der Zeitpunkt über die Gabe einer Antibiose [65]. Jede Stunde Verzögerung bis zur Antibiotika-Gabe gehen mit einer starken Erhöhung der Mortalität einher. Bei einer Verzögerung auf über sechs Stunden steigt die Mortalität von im Schnitt 25 % auf 33 % und je Stunde Verzögerung bei septischem Schock sogar um 12 % [65, 113]. Die Empfehlung lautet daher innerhalb einer Stunde ab Diagnose beziehungsweise (bzw.) Bemerkung einer möglichen Sepsis die Therapie, vor allem mit Antibiotika, einzuleiten [55]. Bei geriatrischen Patienten kann aufgrund häufig fehlendem Fieber die Erkennung einer Sepsis erschwert sein [79]. Weitere unspezifische Frühzeichen beeinträchtigen oftmals zusätzlich eine rechtzeitige Diagnose [55].

Es stellt sich die Frage, wie eine Infektion nachgewiesen werden kann. Vor der Entwicklung der modernen Labormedizin war der Nachweis einer Infektion schwierig und basierte vor allem auf dem Wissen der Patientenhistorie und der klinischen Untersuchung [220]. Später ergänzte die Messung der Anzahl und Differenzierung von Leukozyten im Blut die Diagnose, hatte aber nur eine begrenzte Vorhersagekraft sowie geringe Sensitivität und Spezifität [235]. Auch heutzutage erreicht man mit modernsten Methoden oft keinen Nachweis einer Infektion in einer Kultur. Zum Beispiel gelingt ein mikrobiologischer Nachweis durchschnittlich nur in 60 - 70 % der Fälle und nimmt mehrere Tage in Anspruch [7, 132]. Ergänzend finden verschiedene Parameter wie CRP Anwendung, welche im Blut des Patienten bestimmt werden und Hinweise auf eine Infektion liefern können [132]. Deren Aussagekraft und Nutzen werden kontrovers diskutiert [89, 109, 132, 187].

Es ist demzufolge auch heute noch häufig eine Herausforderung, eine Infektion schnell und sicher nachzuweisen bzw. Sepsis und SIRS anderweitiger Genese zu differenzieren um über die Gabe einer antibiotischen Therapie zu entscheiden [109, 132].

Wurde eine Therapieentscheidung getroffen, richtet sich diese unter anderem nach der Ausprägung und dem befallenen Organsystem. Die häufigsten Infektionsquellen auf Intensivstationen sind die Lunge mit 64 %, Abdomen mit 20 %, Blutbahninfektionen 15

% sowie 14 % im Urogenitaltrakt, wobei in der Studie von Vincent et al. Mehrfachnennungen möglich waren [228].

Seit 2004 gibt es mit regelmäßigen Aktualisierungen, zuletzt 2021, evidenz-basierte Leitlinien zur Behandlung der Sepsis von der Surviving Sepsis Campaign (SSC), unter anderem über Diagnostik, Flüssigkeitstherapie, Antibiose oder lungenprotektive Beatmung [64]. Die Compliance, also das Befolgen der Empfehlungen, ist assoziiert mit einem besseren Outcome der behandelten Patienten [124].

Das „Early Goal Directed Therapy“(EGDT)-Protokoll führte nicht zu einer Verbesserung der Therapie der Sepsis an sich, hat aber ein besseres System etabliert um Sepsis früher zu bemerken und zu behandeln [80, 188]. Es existieren über die Leitlinien hinaus viele weitere experimentelle Therapieansätze, zum Beispiel Anti-TNF- α -Antikörper, aber nur wenige waren ansatzweise erfolgreich [80].

1.2.5 Prognose

Sepsis ist einer der führenden Gründe für eine erhöhte Sterblichkeit und schwere körperliche Beeinträchtigungen weltweit [67]. Patienten, die eine Sepsis überleben, haben oft verschiedene Langzeitfolgen vor allem physisch, psychisch und kognitiv und sind weniger fähig unabhängig zu leben, was eine große Bedeutung für die Gesellschaft besitzt [99].

In den letzten Jahren wurden viele Prädiktoren für ein schlechteres Überleben nach Sepsis identifiziert. Mit großem Risiko sind vor allem ein Alter von ≥ 65 Jahren, eine Immunsuppression, eine bestehende Krebserkrankung und Rauchen verbunden [144, 217, 234, 238].

Polytraumatisierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko Infektionen bzw. eine Sepsis zu entwickeln [151]. Zusätzliche Risikofaktoren für ein schlechteres Überleben einer Sepsis bei diesen Patienten sind ein männliches Geschlecht, die Höhe des Injury Severity Score (ISS), Vorerkrankungen, ein GCS ≤ 8 , ein Abbreviated Injury Scale (AIS) des Thorax von ≥ 3 , die Anzahl der Verletzungen, die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), die Anzahl der operativen Prozeduren oder die Durchführung einer Laparotomie [174, 233].

1.3 Polytrauma

1.3.1 Definition

Eine international einheitliche Definition des Polytraumas bleibt bis heute ausstehend [63, 177–179]. Es existieren verschiedene Ansätze über die derzeit für Studien gebräuchliche Definition hinaus. Die ursprüngliche Definition nach Tscherne et al. beschreibt „gleichzeitig entstandene Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer, lebensbedrohlich ist“ [221]. In vielen Studien wird ein ISS von mindestens 16 herangezogen [177]. Der ISS wiederum ist ein ursprünglich 1974 von Baker et al. entwickelter Score um Verletzungen bei Unfällen mit motorisierten Fahrzeugen zu kategorisieren, zwischen Kliniken vergleichbar zu machen, nach ihrer Schwere einzuordnen und die Versorgungsqualität zu evaluieren [12]. Die Einschätzung der einzelnen Verletzungen beruht dabei auf dem 1971 erstmals publizierten AIS, welcher ein einheitliches Bewertungssystem bereitstellen und die verwendete Sprache beim Beschreiben von Verletzungen vereinheitlichen sollte [194]. Er wurde über die Jahre mehrfach angepasst, verbessert und erweitert und liegt aktuell in der AIS-Version 2015 vor [58]. Die Verletzungen werden gemäß der folgenden Tabelle 1.4 ihrer Schwere nach und unabhängig von der Körperregion in Gruppen in eine Rangfolge gebracht und stellen somit die statistische Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten mit dieser Verletzung dar [81, 82]. Jedoch ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht genau spezifiziert sondern nur nach ähnlichem Risiko gruppiert, sodass Verletzungen unterschiedlicher Regionen in dieser Hinsicht vergleichbarer werden [82].

Tabelle 1.4: Schweregradeinteilung gemäß AIS

AIS-Grad	Beschreibung
1	Geringgradige Verletzung
2	Mäßiggradige Verletzung
3	Ernsthafte Verletzung
4	Schwere Verletzung, Überleben wahrscheinlich
5	Kritische Verletzung, Überleben unsicher
6	Maximale Verletzung, nicht überlebbar
9	Verletzungsschwere unbekannt

Der AIS beschreibt nur einzelne Verletzungen. Es ist aber ebenso von Interesse und Relevanz die komplette Verletzungsschwere eines einzelnen multipel verletzten Patienten im Gesamten zu beschreiben, da dies eher die Gefährdung und Sterblichkeit widerspiegelt [81]. Dafür wurde der ISS entwickelt. Dieser Score teilt den Körper in sechs Regionen ein, welche in Tabelle 1.5 mit Beispielen für die möglichen verletzten Strukturen dargestellt sind [12, 81].

Tabelle 1.5: Körperregionen des ISS

Körperregion	Beispiele der beinhalteten Strukturen
Gesicht	Gesicht, Gesichtsschädel, Kiefer, Mund, Augen, Nase
Schädel und Hals	Schädelknochen, Großhirn, Kleinhirn, Halswirbelsäule, Halsschlagader, Ohren
Thorax	Brustkorb, Lunge, Bronchien, Herz, Aorta, obere Hohlvene, Zwerchfell, Speiseröhre, Brustwirbelsäule
Abdomen	Leber, Milz, Magen, Bauchspeicheldrüse, Dick- und Dünndarm, Aorta, untere Hohlvene, Lendenwirbelsäule, Harnblase, äußere und innere Geschlechtsmerkmale
Extremitäten	Obere und untere Extremität, Beckengürtel, Schultergürtel
Extern	Verletzungen der Haut und Subkutis

Die Körperregion mit dem höchsten AIS-Grad gibt dabei auch die schlechteste Überlebenschance vor. Es zeigte sich, dass sich abhängig von der Schwere weiterer Verletzungen die Sterblichkeit nochmals verändern kann und zusätzliche leichte oder schwere Verletzungen einen bedeutenden Ausschlag in die prognostisch bessere oder schlechtere Richtung geben können [12]. Um der Verteilung mehrerer Verletzungen über die verschiedenen Körperregionen und der jeweiligen unterschiedlichen Schweregrade gerecht zu werden, werden beim ISS die jeweils höchsten AIS-Grade der drei am schwersten betroffenen Regionen (in der unten stehenden Formel Region A, B und C entsprechend) quadriert und wiederum addiert [12]:

$$ISS = A^2 + B^2 + C^2$$

Der ISS kann Werte beginnend von 1 bis 75 erreichen, wenn drei Regionen jeweils von einer Verletzung mit AIS-Grad fünf betroffen sind. Bei einer definitionsgemäß nicht überlebenden Verletzung des AIS-Grad 6 unabhängig von der Lokalisation, wird der ISS ebenfalls auf 75 gesetzt [12, 81].

Mit diesem Score wurde ein Maß geschaffen, welches besser als die einzelnen AIS-Grade mit der Sterblichkeit sowie mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes korreliert, jedoch weniger aussagekräftig für das Individuum ist, sondern vielmehr für Gruppen von Patienten ähnlicher Verletzungsschwere [12, 36].

Gemäß Berechnung des ISS ist es auch möglich mit lediglich einer aber dafür schweren Verletzung einer Körperregion ausreichend Punkte für das Erreichen der Bezeichnung Polytrauma zu haben. Die zuweilen uneinheitliche Definition erschwert entsprechende Probleme, zum Beispiel in der Epidemiologie oder als Einschluss-Kriterium für Studien [177]. Da es das Ziel der Polytrauma-Definition ist, Patienten mit entsprechend hohem Verletzungsgrad und hoher Sterblichkeit zu identifizieren, existieren Zweifel an der Aussagekraft des ISS [177]. In Folge dessen wurden weitergehende Scores entwickelt, wie zum Beispiel der „Revised Injury Severity Classification Score“ (RISC-Score) oder der „Trauma and Injury Severity Score“ (TRISS), welche unter anderem auch klinische oder laborchemische Parameter sowie das Alter berücksichtigen [31]. Welche der verschiedenen Scores der beste zur Beschreibung von Polytraumas ist, bleibt zukünftig noch zu klären.

1.3.2 Pathophysiologie

Bei Traumatisierungen durch Unfälle kommt es entweder direkt oder indirekt zu einer Schädigung von Gewebe zum Beispiel in Form von Prellungen, Hämatomen oder Frakturen [108]. Diese initialen, gegebenenfalls unter günstigen Bedingungen gut zu beherrschenden Schäden, können jedoch zu weiteren Komplikationen führen. So kann es zu einer lokalen Minderversorgung des Gewebes mit Blut kommen oder aufgrund eines hohen Blutverlusts zur Hypotension und somit zu einer systemischen Hypoperfusion [108]. Zudem können diese beschädigten Bereiche Ausgangspunkte für entzündliche Prozesse infolge einer Kontamination mit Fremdorganismen darstellen [218]. Der Gewebeschaden führt dabei zur Freisetzung von verschiedenen Zellbestandteilen, welche als sogenannte „danger-associated molecular patterns“ (DAMPs) zur Einleitung der Reparatur- und Entzündungsprozesse führen [23]. Zudem kann der Körper durch die Verletzung seiner natürlichen Haut- oder

Schleimhautbarrieren und dem Eindringen von Mikroorganismen weiteren Belastungen durch PAMPs und durch von diesen ausgelösten Reaktionen ausgesetzt sein [46]. In Folge werden eine Vielzahl von Stoffwechsellaskaden beeinflusst, wie zum Beispiel das Gerinnungssystem, das Kallikrein-Kinin-System, das Komplement-System oder das Immunsystem und es kann zur vermehrten Bildung von Akute Phase Proteinen führen [73]. Ist der Schaden zu groß und lassen sich die Reparatur- und Entzündungsvorgänge nicht lokal begrenzen, können diverse Mediatoren in den Kreislauf gelangen und systemische Reaktionen (SIRS) auslösen, welche durch weitere Stressfaktoren wie Operationen, Hypoxie, Hypothermie oder Infektionen im Rahmen eines „second hit“ verstärkt werden können [73, 218, 241]. Dabei spielen vor allem pro-inflammatorische Zytokine, Chemokine und Sauerstoffradikale eine Rolle [73]. Im Verlauf kann es durch eine übermäßige und unkontrollierte systemische Entzündungsreaktion auch zu Schädigungen von nicht direkt am Trauma beteiligten Organe („multiple organ dysfunction syndrome“, MODS) über ein MOF bis hin zum Tod kommen [218]. In diesem Prozess spielt die Entwicklung einer akuten Gerinnungsstörung eine große Rolle, bei der es aufgrund der massiven systemischen Entzündungsreaktion zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und der Bildung von Mikrothromben im Rahmen einer DIC kommt, welche in der Folge eine Vielzahl von Organen beeinträchtigen kann [73]. Im Falle einer übermäßigen Ausschüttung antiinflammatorischer Mediatoren und Verursachung einer begrenzten Immunsuppression bis hin zur möglichen Immunparalyse („compensatory anti-inflammatory response syndrome“, CARS), kann sich der Zustand eines Patienten durch Infektionen weiter verschlechtern [6, 140].

1.3.3 Prognose

Verschiedene Einflussfaktoren haben eine Bedeutung für die Prognose des einzelnen polytraumatisierten Patienten. Ein Polytrauma ist ein vielfältiges Krankheitsbild und bereitet je nach Verletzungsmuster unterschiedliche Probleme [59]. Weiterhin beeinflussen individuelle Faktoren wie das Alter, der körperliche Zustand oder Vorerkrankungen das Überleben [59]. Gehirnverletzungen, hoher Blutverlust oder ein MOF bedingen vor allem die frühe Mortalität; sekundäre Hirnschäden, Immunsuppression mit Infektionen bis hin zur Sepsis sind hingegen für die späte Mortalität von Relevanz [59, 108]. Eine Einschränkung der Organfunktionen im Rahmen eines MOF ist zum Beispiel für ca. 11 % der Sterblichkeit verantwortlich [59]. Aufgrund von Verbesserungen im Traumamanagement sowie in der Behandlung von

Faktoren der frühen Sterblichkeit gewinnen Ursachen der späten Mortalität wie Infektionen zunehmend an Bedeutung [148].

Menschen, die an einer schweren Verletzung versterben, erreichen in der Hälfte der Fälle nicht das Krankenhaus [121]. Patienten, welche durch ein Polytrauma in der Klinik versterben, erleiden zu ca. 50 % den Tod innerhalb von 24 Stunden, danach nimmt die Rate an Verstorbenen mit der Dauer des Aufenthaltes ab [121]. Vor allem frühe lebensrettende Maßnahmen sind daher von Wichtigkeit und scheinen eine aufkommende systemische Entzündung reduzieren und damit auch die Mortalität senken zu können [16].

Unter der letalen Trias, bestehend aus Koagulopathie, Hypothermie und Azidose, sind wesentliche Risikofaktoren vor allem für die frühe Phase nach einem Trauma zusammengefasst, welche bedeutend sind bei der Entwicklung einer DIC [32]. Die akute Koagulopathie nach einem Trauma tritt bei bis zu 24 % der Schwerverletzten auf und kann mit einer Erhöhung der Mortalität von 10,9 % auf bis zu 46 % einhergehen [32].

In Deutschland ist eine kontinuierlich leicht rückläufige Mortalitätsrate innerhalb von 13 Jahren bis zum Jahre 2005 von polytraumatisierten Verletzten von 22,8 % auf 18,7 % zu verzeichnen, was unter anderem auf eine Therapie- und Prozeduren-Standardisierung zurückzuführen ist [190]. Dabei spielt die Nutzung einer externen Qualitätssicherung durch das TraumaRegister DGU® eine große Rolle [28].

Polytraumatisierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko Infektionen bzw. eine Sepsis zu entwickeln und der frühzeitige Beginn einer antibiotischen Therapie kann dahingehend die durch Sepsis bedingt erhöhte Sterblichkeit reduzieren [65, 113, 151]. Die Unterscheidung zwischen einer sterilen posttraumatischen Entzündungsreaktion und einer Infektion kann jedoch erschwert sein [73, 118, 180]. Biomarker können in dieser Situation unterstützend eingesetzt werden [126].

1.4 Infektionsparameter

Biomarker sind objektiv messbare Merkmale, welche einen physiologischen oder pathologischen Prozess oder einen pharmakologischen Vorgang nach einer therapeutischen Intervention abbilden [11]. Infektionsparameter sind vor diesem Hintergrund Biomarker, welche im Zusammenhang mit Infektionen Verwendung finden. Sie können unter anderem diagnostisch genutzt werden, um eine Infektion zu

entdecken, oder deren Verlauf und Schwere sowie das Ansprechen auf eine Therapie zeigen (Therapie-Monitoring) und können auch prognostische Aussagekraft besitzen [11, 187].

Aufgrund der vielen verschiedenen Organe und Gewebetypen, welche bei Infektionen betroffen sein können, der unterschiedlichen Erregerarten sowie die diversen durch eine Infektion auslösbaren Stoffwechsellaskaden, gibt es nach einer Studie von Pierrakos et al. mit 178 eine große Anzahl potenzieller Biomarker, welche im Zusammenhang mit Sepsis beschrieben wurden [187].

Die Fähigkeit des Infektionsparameters zur Unterscheidung zwischen Sepsis und einer systemischen Inflammation ohne zugrundeliegende Infektion (SIRS) ist von großer Wichtigkeit hinsichtlich weiterer diagnostischer und therapeutischer Entscheidungen [89, 109, 132, 142, 187, 220]. Eine weitere wichtige Eigenschaft eines Biomarkers für Infektionen ist die Verkürzung der Zeit bis zur Entdeckung einer Infektion [220].

In Zusammenschau zweier Reviews sind unter anderem CRP, Procalcitonin (PCT) sowie IL-6 als Infektionsparameter am weitesten verbreitet [132, 187]. Presepsin wird seit wenigen Jahren erforscht, hat eine vergleichbare Genauigkeit wie PCT, kann innerhalb von circa 17 Minuten am Patientenbett bestimmt werden und findet daher in dieser Arbeit Verwendung [132]. Im Rahmen der Abklärung von Gerinnungsstörungen bei polytraumatisierten Patienten sowie bei Infektionen und Sepsis kann der Clot-Lyse-Index mittels Rotationsthromboelastometrie (ROTEM®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) wie Presepsin am Patientenbett bestimmt werden und lieferte auch erste Hinweise auf die Nutzbarkeit als Infektionsparameter [4].

1.4.1 C-reaktives Protein

CRP wurde bereits 1930 von Tillet und Francis entdeckt [216]. Es wurde 1941 zum ersten Mal erfolgreich isoliert und erhielt seinen Namen aufgrund der Eigenschaft mit dem C-Polysaccharid der Zelloberfläche von *Streptococcus pneumoniae* Komplexe zu bilden [136]. Als Mitglied der Familie der Pentraxine besteht es aus fünf identischen Polypeptid-Untereinheiten, welche durch eine nicht-kovalente Bindung eine Scheibe in Form eines symmetrischen Fünfeckes bilden und Kalzium-abhängig verschiedene Substanzen, vor allem Phosphocholin, binden können [175, 215]. CRP, bzw. dem menschlichen CRP ähnliche Proteine, sind unter vielen Wirbel- und Säugetieren wie Schweinen, Kühe oder auch der Aga-Kröte weit verbreitete Peptide [184]. Unter 468 gesunden Erwachsenen zeigte sich eine mediane CRP-Konzentration von rund 0,8 mg/l.

90 % der Probanden lagen dabei unter 3 mg/l und 99 % unter 10 mg/l [204]. Synthetisiert wird es in der Leber durch Hepatozyten und seine Konzentration im Blut kann innerhalb von Stunden rapide ansteigen und ein Maximum nach 24-48 Stunden erreichen [97, 114]. Seine genaue Aufgabe ist bis heute nicht geklärt, jedoch sind verschiedene Eigenschaften, Funktionen und Assoziationen bekannt. Es ist eines von vielen Proteinen, welches zu der von Abernethy und Avery eingeführten Bezeichnung der Akute Phase Proteine gehört [2]. Darunter werden Proteine zusammengefasst, welche bei Einsetzen eines Stressors auf den Organismus wie Infektionen, Entzündungen oder Traumen vermehrt gebildet werden. Durch Bindung verschiedener Stoffe, wie Zellbestandteile oder Oberflächenstrukturen von Bakterien, Pilzen oder Parasiten, kann CRP ähnlich wie Antikörper über das Protein C1q den klassischen Weg der Komplement-Kaskade aktivieren und für den Abbau und Entsorgung dieser Strukturen durch Makrophagen sorgen [45, 75, 157, 185, 186, 230–232]. Darüber hinaus kann es die Funktion von T-Lymphozyten und das Gerinnungssystem beeinflussen [66, 162].

Heutzutage ist die Bestimmung von CRP weit verbreitet und etabliert und hat in der klinischen Anwendung vor allem eine Bedeutung als unspezifischer Screening- und Verlaufsparemeter für verschiedene bakterielle, virale und fungale Infektionen sowie (chronisch-) entzündliche, traumatische oder maligne Erkrankungen [185]. Mit seiner Halbwertszeit von ungefähr 19 Stunden und der alleinigen Abhängigkeit seines Blutspiegels von der Syntheserate, eignet sich die Höhe der CRP-Konzentration im Blut als Hinweis auf die Schwere des zugrundeliegenden Prozesses [225].

Die Vielzahl von Auslöser für die vermehrte Bildung von CRP schränken dessen Anwendbarkeit als Infektionsparemeter in verschiedenen Patientenkollektiven ein. CRP kann zum Beispiel bei Autoimmunerkrankungen, Herzinfarkt, Adipositas, Rauchen und Diabetes mellitus erhöht sein [220]. Auch bei Patienten mit einer Polytraumatisierung kommt es im Laufe der darauffolgenden Tage zu einem deutlichen CRP-Anstieg ohne das eine Infektion vorliegt [158, 220]. Die Konzentration von CRP im Blut fällt langsam und bleibt bis zu 2 Wochen erhöht, was die Erkennung einer Infektion bzw. einer Sepsis nach Trauma weiter erschwert [100, 151].

1.4.2 Procalcitonin

PCT ist das Produkt der proteolytischen Prozessierung eines der Vorläuferproteine des Calcitonins, welches 1962 von Copp als Gegenspieler des Calcium-Spiegel erhöhenden

Parathormons (PTH) beschrieben wurde [50]. Calcitonin wurde dabei erst als Produkt der Nebenschilddrüsen beschrieben, bis es 1963 von Hirsch et al. den C-Zellen der Schilddrüse zugeschrieben werden konnte [90]. Auch die Entstehung von PCT wird der Schilddrüse beigemessen, jedoch ist sein Ursprung im Rahmen von Entzündungen und Infektionen noch unklar und so wurden verschiedene Quellen bis heute diskutiert. Dazu gehören vor allem Hepatozyten, aber auch Leukozyten und Makrophagen, Endothelzellen, neuroendokrin aktive Zellen der Lunge und des Darms, Zellen der Prostata, des Hodens und der Niere [10, 51, 192]. Als Referenzwert für Gesunde wurde eine Konzentration von unter 0,1 ng/ml definiert [76]. Ein Anstieg der PCT-Konzentration im Blut ist ab 4 Stunden nach Infektion beschrieben und erreicht sein Maximum ungefähr nach 8 bis 24 Stunden [51]. Seine Halbwertszeit liegt bei 22 – 35 Stunden [154]. Erhöhte Konzentrationen von Calcitonin-Vorläufern lassen sich bei vielen verschiedenen Erkrankungen unabhängig vom medullären Schilddrüsenkarzinom vorfinden, zum Beispiel bei Neoplasien der Brust oder bei Lungenkrebs und akuter Pankreatitis, wobei die dabei involvierten Zellen nicht zur Umsetzung bis zum Calcitonin fähig zu sein scheinen [48, 78, 207].

Eine starke PCT-Erhöpfung fanden Assicot et al. in einer Studie mit 79 Kindern vor allem bei schweren und systemischen bakteriellen Infektionen und deutlich geringer bei lokalen oder viralen Infekten [10]. Es lag die Vermutung nahe, dass PCT besonders auf bakterielle und systemische Infektionen hinweisen könnte. Bestätigt wurde die Vermutung dadurch, dass PCT bei Kindern mit Verbrennungen mit infektiösen und septischen Komplikationen in Verbindung gebracht wurde und dass es durch Gabe von Antibiotika schnell zu sinken begann [10]. Heutzutage hat es sich daher vermehrt als ein Marker für bakterielle Infektionen etabliert, vor allem im Rahmen der Unterscheidung zwischen SIRS und größeren, lebensbedrohlichen Infektionen bis hin zu einer Sepsis [13, 109]. Welche Mechanismen und Signalwege hinter PCT stecken, wie es induziert wird, welche genaue Bedeutung es im Rahmen all dieser Vorgänge hat und welche Reaktionen und Veränderungen es auslöst, gilt bis heute nur ansatzweise als verstanden [18].

Aufgrund fehlender nachgewiesener Vorteile, unbekanntem Kosten und der eingeschränkten Verfügbarkeit in Ländern mit niedrigerem Einkommen, sprach sich die SSC gegen die Verwendung von PCT aus als zusätzlichen Faktor zur Entscheidung über den Beginn einer antibiotischen Therapie gegenüber der alleinigen klinischen Entscheidungsfindung [64]. Bei der Beendigung einer antibiotischen Therapie bei

Patienten mit Sepsis kann PCT jedoch gemäß einer schwachen Empfehlung der SSC unterstützend zur klinischen Einschätzung herangezogen werden [64].

Ohne das Vorhandensein einer Infektion kann PCT auch in anderen Fällen erhöht sein. Verbrennungen, Hitzschlag oder große Operationen wie eine Bypass- oder viszeralchirurgische Operation führen zu einer PCT-Erhöhung [38, 133, 155]. Bei Niereninsuffizienz ist zudem ein deutlich langsamerer Abfall der Blutkonzentration zu beobachten [153]. Nach Polytraumatisierung kommt es ebenfalls zu einem Anstieg, weshalb seine Aussagekraft vor allem in den ersten Tagen nach Trauma eingeschränkt ist [40, 150, 158]. Da PCT eine schnellere Normalisierung im Vergleich zu CRP aufweist, wird es als Infektionsparameter bei polytraumatisierten Patienten in den ersten Tagen nach dem Trauma als nützlicher angesehen [44, 70, 151]. Weiterhin ist bekannt, dass PCT bereits bei stationärer Aufnahme ins Krankenhaus bei den polytraumatisierten Patienten bis zu vierfach höher ist, welche im Verlauf eine Sepsis erleiden [24, 39, 40, 70]. In einem systematischen Review werden serielle Messungen, zum Beispiel täglich, empfohlen zur frühzeitigen Entdeckung einer Sepsis [44].

1.4.3 Interleukin-6

Interleukine sind Zytokine, welche Vorgänge zwischen Zellen steuern. Ihre Funktionen sind sehr vielfältig und hängen auch vom Zielgewebe ab. Dabei können ihre Funktionen zum Teil auch überlappen [110]. Dies stellt einen hochkomplexen Vorgang dar. Fehlgeleitete Prozesse können zudem zu überschießenden, fehlenden oder unangemessenen Reaktionen führen [104]. IL-6 kommt wichtige Aufgaben in der Regulation von Entzündungsprozessen zu. Aufgrund seiner Fähigkeit zur Aktivierung von B-Lymphozyten zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen war es früher unter dem Namen Humaner B-Zell-Differenzierungsfaktor (BCDF) geläufig [110, 172]. Als aktivierende Substanz für die Differenzierung von Makrophagen und Granulozyten aus myeloiden Vorläuferzellen war es unter Makrophagen und Granulozyten induzierender Faktor 2A (MGI-2A) bekannt, bis es mit IL-6 gleichgesetzt werden konnte [203]. IL-6 stimuliert die Produktion von Akute Phase Proteinen wie CRP in Leberzellen und aktiviert damit angeborene Mechanismen der Immunabwehr [72]. Mittlerweile ist es bekannt für seine Beteiligung bei der Einleitung einer Entzündungsreaktion im Gewebe als auch seine bedeutende Funktion beim Wechsel von angeborener zu erworbener Immunreaktion, welche einen wichtigen Schritt hin zu einer erfolgreichen Immunantwort darstellt [104]. Allein daraus lassen sich bereits vielfältige Funktionen

von IL-6 im Rahmen von Entzündungsreaktionen ableiten. Seine sowohl pro- als auch antiinflammatorische Wirkung kann es über den membrangebunden IL-6-Rezeptor (IL-6R) oder über dessen lösliche Form sIL-6R an den Zielzellen zusammen mit dem Membran- und Signalprotein Glykoprotein 130 (gp130) entfalten [87, 105]. Dabei ist IL-6 ein Parameter, welcher schon 15 Minuten nach Stimulation im Blut messbar wird und sein Maximum bereits nach circa zwei bis vier Stunden erreichen kann, aber auch schnell danach innerhalb weniger Stunden wieder zu fallen beginnt [57, 68].

Bis heute hat IL-6 keine routinemäßige Bedeutung im klinischen Alltag, wurde aber bereits als guter Marker für die Frühdiagnose von Sepsis auf Intensivstation und bei Neugeborenen bezeichnet [34, 115, 156, 223]. IL-6 wird in der Leitlinie zur Diagnostik bei Neugeborenen mit bakteriellen Infektionen empfohlen. Bei Neugeborenen ist seine Sensitivität vor allem zu Beginn einer Infektion höher als die von CRP, nimmt aber im Gegensatz zum CRP innerhalb eines Tages bereits ab, weshalb eine Kombination aus beiden die Beste Sensitivität und Spezifität zeigte [245]. IL-6 kann zudem einen prognostischen Wert haben, so zum Beispiel bei Sepsis intraabdominellen Ursprungs oder in Bezug auf die Überlebenschancen nach 28 Tagen nach Einsetzen einer Sepsis [8, 183]. Die routinemäßige Bestimmung bei polytraumatisierten Patienten zur Infektionsdiagnostik ist nicht etabliert. Erschwerend ist in diesem Fall vor allem der Anstieg der Blutkonzentration durch das Trauma an sich und das die Höhe der Blutkonzentration mit der Schwere des Traumas zunimmt [74, 91]. Durch diese Abhängigkeit von der Schwere des Traumas kann IL-6 zumindest als Indikator für das gehäufte Auftreten von Komplikationen wie SIRS, Sepsis und Organversagen dienen [141].

Vermehrte Beachtung erhielt IL-6 bei Patienten mit „corona virus disease 2019“ (COVID-19). In dieser viralen Erkrankung ist IL-6 bei Patienten mit schwerem Verlauf und erhöhtem Risiko zu versterben im Schnitt dreifach höher als bei Patienten mit milder Erkrankung [49]. IL-6 zeigte sich gefolgt von CRP als bester Vorhersagewert der Schwere von COVID-19 und der Notwendigkeit einer invasiven Beatmung [33, 88, 131].

1.4.4 Presepsin

Presepsin ist ein Spaltprodukt des Glykoproteins CD14 [242]. CD14 ist ein Membranrezeptor, welcher LPS von Bakterienzellwänden im Komplex mit LBP sowie weitere Strukturen binden kann [15, 242]. Es findet sich auf der Oberfläche von

Monozyten, Makrophagen, Granulozyten, B-Lymphozyten, Fibroblasten, Keratinozyten sowie Darmepithelzellen und gilt als ein durch Hepatozyten der Leber produziertes Akute Phase Protein [15, 211]. Durch die Bindung von LPS, welches wiederum an LBP gebunden ist, kann es zur Aktivierung dieser Zellen über den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) und daraufhin zur Bildung von Transkriptionsfaktoren und der Ausschüttung zum Beispiel von TNF α kommen, wodurch eine Entzündungsreaktion ausgelöst werden kann [202, 219, 239]. Bei diesem Aktivierungszustand werden Teile des durch einen Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-Ankers membrangebundenen CD14 (mCD14) aus dem Molekül herausgetrennt („Shedding“). Das dient neben der Internalisierung von Membranbestandteilen in intrazelluläre Vesikel auch dazu die Aktivierung zu regulieren und zu begrenzen [17, 86]. Der abgelöste, lösliche Anteil (sCD14) lässt sich danach im Blut messen [35].

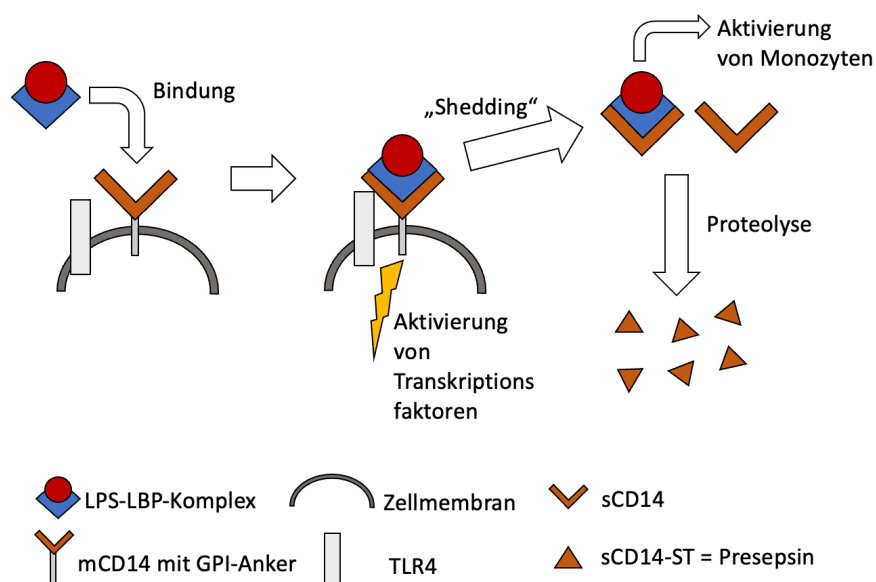


Abbildung 1.1: Entstehung von Presepsin ; LPS = Lipopolysaccharid, LPB = LPS-bindendes Protein, mCD14 = membrangebundenes CD14, sCD14 = lösliches CD14, sCD14-ST = löslicher CD14-Subtyp, TLR4 = Toll-like-Rezeptor 4

Es existieren zwei verschiedene Theorien über die Funktionsweise des sCD14. Einerseits könnte es die durch Endotoxine ausgelöste Entzündungsantwort begrenzen, indem es mit mCD14 um die Endotoxine konkurriert. Andererseits wäre es auch möglich, dass es ermöglicht mit Zellen, welche kein membrangebundenes CD14 exprimieren, über einen unbekanntem Rezeptor zu interagieren [15].

sCD14 findet sich bei verschiedenen Erkrankungen wie Sepsis, Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

oder beim Systemischen Lupus erythematosus (SLE) und ist demzufolge nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung [60, 127, 145, 169]. Seine Assoziation zu einer erhöhten Mortalität bei septischen Patienten und der Nachweis, dass es in Mäusen die Mortalität bei Endotoxin-Schock und die Schwere von Infektionen mit gram-negativen Bakterien günstig beeinflusst, ließen einen Zusammenhang mit infektiösen Erkrankungen als wahrscheinlich erscheinen [116, 119]. Ein sCD14-Subtyp (sCD14-ST) wurde später als Presepsin bekannt [242]. Sein vermehrtes Vorkommen bei Patienten mit Sepsis im Vergleich zu Patienten mit SIRS oder Gesunden, erweckten die Hoffnung, dass Presepsin als ein diagnostischer Marker für schwere systemische Infektionen dienen könnte [242]. Dabei steigt es in seiner Konzentration innerhalb von sechs Stunden nach Einsetzen der Sepsis. Seine Halbwertszeit ist unbekannt, jedoch scheint es nach Behandlung der Ursache innerhalb weniger Tage zu fallen [242]. Seine Konzentration bei Gesunden ohne Infektionen wird dabei mit im Mittel rund 190 pg/ml angegeben [205].

Bei einmaliger Bestimmung in der Notaufnahme bei Patienten mit Erfüllung von mindestens zwei SIRS-Kriterien ist Presepsin im Vergleich zum PCT besser zur Erkennung einer Sepsis, korreliert in seiner Blutkonzentration mit PCT und steigt auch ähnlich wie PCT mit dem Schweregrad einer Sepsis an [129]. Presepsin zeigte sich auch in der neonatalen Sepsis als nützlicher Infektionsparameter mit hoher diagnostischer Genauigkeit [182]. Bei Patienten mit einer „community-acquired pneumonia“ (CAP) ist Presepsin schweregradabhängig erhöht und höher bei Patienten mit ARDS oder DIC [130]. Es ist ähnlich wie PCT vor allem in lokalen und systemischen bakteriellen Infektionen höher als in nicht-bakteriellen Infektionen [61]. Nach sterilen Operationen ist Presepsin im Gegensatz zu PCT oder CRP nicht erhöht [106]. Bei Patienten mit febriler Neutropenie ist Presepsin früher als PCT erhöht [111]. Während der ersten 24 Stunden bei polytraumatisierten Patienten ist Presepsin im Gegensatz zum PCT nicht erhöht, so dass es Daten dafür gibt, dass Presepsin durch ein Trauma nicht beeinflusst ist [94, 205]. Bei Patienten mit einem Trauma ist Presepsin im Gegensatz zu PCT und CRP in den ersten drei Tagen nur erhöht, wenn zusätzlich eine Infektion vorliegt [106].

1.4.5 Clot-Lyse-Index

Der Clot-Lyse-Index (CLI) ist ein Gerinnungswert, welcher mittels ROTEM® bestimmt wird. Es stellt ein Point-of-Care-System dar [117]. Näheres zu dieser Messmethode,

dessen Prinzip und weitere Messwerte, werden im Abschnitt Material und Methoden eingehender erläutert (Kapitel 2.5.2).

Der CLI stellt das Verhältnis der Festigkeit eines Gerinnungsclots in Prozent in Bezug auf die maximale Clot-Festigkeit („Maximum Clot Firmness“, MCF) im Laufe der Messung dar und kann prinzipiell zu jeder Zeit, jedoch üblicherweise nach zwei verschiedenen Zeiten gemessen werden: einmal 30 Minuten (CLI30) und ein weiteres Mal 60 Minuten (CLI60) nach Gerinnungsbeginn („Clotting Time“, CT) [117].

Gerinnungsstörungen bis hin zu einer DIC sind ein häufiges Bild bei verschiedenen Erkrankungen wie Polytraumatisierungen, Sepsis, allergische oder toxische Reaktionen [123]. Die Gerinnung ist ebenfalls maßgeblich beeinflusst bei infektiösen Geschehen [30]. Gängige klinisch genutzte Gerinnungstests wie die partielle Thromboplastinzeit (PTT) sind jedoch in ihrer Aussagekraft begrenzt, weil sie nur einen Teil des Prozesses abbilden und nicht das Gleichgewicht zwischen Gerinnungsbildung und -auflösung darstellen [163]. Demgegenüber zeigte sich ROTEM® als nützlicher Biomarker für schwere Sepsis, war assoziiert mit einem Organschaden und hat auch eine Aussagekraft hinsichtlich der Vorhersage der 30-Tage-Mortalität [4, 5]. Es zeigte sich zum Beispiel bei septischen Patienten eine Hypokoagulabilität und verminderte Fibrinolyse, was auf Gerinnungsstörungen bei diesem Krankheitsbild hinweist [209]. Einen Nutzen findet die ROTEM® im Bereich von Schwerverletzten und Intensivstationen um globale Veränderungen der Gerinnung bei diesen Patienten schnell zu erfassen, ihre Ursache näher einzugrenzen und damit die Transfusionsbedürftigkeit einschätzen zu können und entsprechend bedarfsgerecht zu transfundieren [191]. Viele bisherige Studien über die Bedeutung der ROTEM® in der Diagnostik und Behandlung schwerkranker Patienten sowie Patienten mit Polytraumatisierung und Sepsis sind jedoch im Studiendesign inhomogen, wenig standardisiert in der Nutzung der verschiedenen Tests sowie im Zeitpunkt der Messung, sodass die Aussagekraft bis jetzt als gering eingeschätzt wird [163]. Exemplarisch zeigten Adamzik et al. bei Patienten mit schwerer Sepsis einen signifikanten Anstieg des CLI60 in der ROTEM-Methode sowie des PCT bei besserer diagnostischer Genauigkeit des CLI60 und war bei operierten Patienten unverändert im Vergleich zu gesunden Probanden [4], weshalb der CLI60 in dieser Studie berücksichtigt wurde.

1.5 Problemstellung

Polytraumatisierte Patienten sind besonders gefährdet verschiedene Komplikationen wie Infektionen und der daraus möglicherweise folgenden Sepsis zu entwickeln [151]. Sie haben vor allem aufgrund des Unfalls, des Verletzungsmusters sowie der Möglichkeit einer eingeschränkten immunologischen Abwehr eine erhöhte Neigung zu Infektionen [6, 73, 180]. Epidemiologische Studien gehen von Häufigkeiten von 4 - 26 % an Trauma-assoziierten Infektionen aus [118]. Vor der Entwicklung der modernen Labormedizin war der Nachweis einer Infektion schwierig und basierte vor allem auf dem Wissen der Patientenhistorie und der klinischen Untersuchung [220]. Später ergänzte die Messung der Anzahl und Differenzierung von Leukozyten im Blut die Diagnose, hatte aber nur eine begrenzte Vorhersagekraft sowie geringe Sensitivität und Spezifität [235]. Jedoch erreicht man auch heutzutage mit modernsten Methoden oft keinen direkten Nachweis einer Infektion in einer mikrobiologischen Kultur. Ein mikrobiologischer Nachweis gelingt zum Teil nur in ungefähr 50 % der Fälle [7]. Zudem dauert es viele Stunden bis mehrere Tage bis das Ergebnis vorliegt und es existiert bis heute kein genauer und schneller Nachweis einer Infektion bzw. einer Sepsis [7]. Unspezifische klinische Frühzeichen erschweren oftmals weiterhin die Diagnose [55]. Auf der anderen Seite geht jede Stunde Verzögerung bis zur potenziell lebensrettenden Antibiotika-Gabe bei Sepsis mit einer starken Erhöhung der Mortalität einher. So stieg bei Verzögerung auf über sechs Stunden die Sterblichkeit von im Schnitt 25 % auf 33 %, je Stunde Verzögerung bei septischem Schock sogar um 12 % [65, 113]. Die Sepsis bleibt zudem mit ihrer steigenden Inzidenz und allein in den USA über 200.000 Opfern pro Jahr eine bedeutungsvolle Erkrankung [6]. Eine frühzeitige Diagnose ist entsprechend wichtig und somit auch Möglichkeiten diese schnell, eindeutig und idealerweise auch kostengünstig stellen zu können.

Verschiedene Scoring-Systeme werden heutzutage in der initialen Evaluation von Trauma-Patienten eingesetzt, sind aber hinsichtlich Verlaufs- und Therapie-Monitoring sowie prognostischer Aussagekraft kontrovers diskutiert [98, 227]. Biomarker werden hier ergänzend eingesetzt, wobei CRP, PCT sowie IL-6 zu den am häufigsten und etabliertesten Infektionsparametern zählen [126]. Es existieren weitere Biomarker wie Presepsin und CLI60, welche zunehmend Beachtung in Studien finden. Vor allem Presepsin ist nach ersten Untersuchungen in unterschiedlichen Patientenkollektiven selektiver bei Infektionen erhöht, ohne wie CRP, PCT und IL-6 auch bei nicht-

infektiösen Ursachen anzusteigen [19, 126, 198, 206]. Auch der CLI stellte sich bei septischen Patienten im Vergleich zu Patienten nach abdominalchirurgischer, onkologischer Operation oder Kontrollprobanden bereits bei Diagnosestellung als erhöht dar [4, 30].

1.6 Fragestellung

Um aufzuzeigen, wie sich die beiden Infektionsparameter Presepsin und der CLI60 im Vergleich zu CRP, PCT und IL-6 bei Patienten an den ersten Tagen nach einem Polytrauma verhalten, stellen sich in dieser Arbeit daher die folgenden Fragen:

Wie ist der frühe Biomarker-Verlauf von Presepsin und CLI60 im Vergleich zu den etablierten Parametern CRP, PCT und IL-6 bei polytraumatisierten Patienten innerhalb der ersten 7 Tage auf einer Intensivstation?

Ist Presepsin oder der CLI60 wie CRP, PCT und IL-6 abhängig von der Verletzungsschwere oder von der Durchführung einer Operation bei diesen Patienten?

Ist Presepsin oder der CLI60 besser zur Unterscheidung einer sterilen Entzündung von einer Infektion an den ersten Tagen in diesem Patientenkollektiv?

Gibt es Hinweise, dass sich Presepsin oder der CLI60 in der Zukunft als bessere Biomarker für Sepsis bei polytraumatisierten Patienten nutzen lassen könnten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Dieses Design wurde gewählt, um zeitlich vergleichbare und vollständige Datensätze für alle Patienten zu erhalten und um den Verlauf der Studienpatienten eines Krankenhauses mit einheitlichem Behandlungsregime genauestens verfolgen zu können, ohne den Therapieerfolg zu beeinflussen. Es erfolgte eine Prüfung und Genehmigung durch ein Ethikvotum der Ethik-Kommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (Nummer 164/14).

2.2 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv setzt sich zusammen aus 50 Patienten, welche im Rekrutierungszeitraum im Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, infolge einer Polytraumatisierung im Schockraum und nachfolgend auf der operativen Intensivstation (Intensive Care Unit, ICU) oder der operativen Intermediate Care Station (IMC) der Klinik für Anästhesiologie, operativer Intensivmedizin und Schmerztherapie behandelt wurden. Die Ein- und Ausschlusskriterien stellten sich wie in Tabelle 2.1 dar:

Tabelle 2.1: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

	Studienkollektiv
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Alter: ≥ 18 Jahre- Polytraumatisierung: Injury Severity Score ≥ 17- Aufnahme auf der operativen Intensivstation oder operativen Intermediate Care Station
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Infektiöse virale Erkrankung (HIV, Hepatitis A/B/C)

2.3 Studienverlauf

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte in einem Zeitraum von 11 Monaten vom 22.01.2015 bis zum 31.12.2015. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien folgte die Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme. Waren Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses nicht einwilligungsfähig, zum Beispiel aufgrund einer Sedierung, so wurde die Einwilligung so bald wie möglich eingeholt, wenn der Patient wieder einwilligungsfähig war oder eine gesetzliche Betreuung eingerichtet wurde. Entschied der Patient sich gegen eine Studienteilnahme, so wurden erhobene Daten und Proben vernichtet.

Bei Einschluss und Einwilligung erfolgte die Erhebung der Basisdaten und die Gewinnung der initialen Blutprobe zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten. Der initiale Zeitpunkt war beeinflusst durch den Zeitpunkt der Aufnahme im Tagesverlauf. Wurde der Patient zwischen 16:30 Uhr eines Tages und 7:30 Uhr des darauffolgenden Tages aufgenommen, erfolgte die Datenerhebung (DE) und Probengewinnung um 7:30 Uhr an diesem darauffolgenden Tag. Kam es zur Aufnahme zwischen 7:30 Uhr und 16:30 Uhr eines Tages, so wurden die Daten am gleichen Tag um 16:30 Uhr erhoben. Dies wurde als Ausgangswert des Tags 0 bezeichnet. Der Zeitabstand zwischen Krankenhausaufnahme und erster Datenaquisition waren entsprechend maximal 15 Stunden. An den darauffolgenden Tagen wurde einmal am Tag, um 7:30 Uhr, bis zum siebten Tag, Blut entnommen und Daten erhoben. Es wurden keine Daten mehr erhoben, wenn der Patient auf eine Normalstation verlegt wurde oder bei Versterben. In der folgenden Tabelle (Tabelle 2.2) sind die Zeitpunkte der Datenerhebung dargestellt.

Tabelle 2.2: Darstellung der Datenerhebungszeitpunkte

Uhrzeit	Tag -1	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
20-24									
16-20		DE0							
12-16									
8-12									
4-8		DE0	DE1	DE2	DE3	DE4	DE5	DE6	DE7
0-4									

Tabelle 2.2 DE = Datenerhebungszeitpunkt

Nach Beendigung der Rekrutierung erfolgte die Schließung der Studiendatenbank und die statistische Auswertung.

2.4 Zielparameter und Einflussgrößen

Im Folgenden (Tabelle 2.3) werden die Basisdaten dargestellt, welche für jeden Studienpatienten einmalig bestimmt wurden.

Tabelle 2.3: Einmalig bestimmte Basisdaten

Biometrische Daten	Alter in Jahren
	Geschlecht (männlich/weiblich)
	Körpergröße in Meter [m]
	Körpergewicht in Kilogramm [kg]
	Body-Mass-Index (BMI) als Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße zum Quadrat [kg/m ²]
Zeitlicher Verlauf des Krankenhausaufenthalts	Aufnahmezeitpunkt
	Zeitpunkt der Verlegung auf Normalstation
	Entlassungszeitpunkt
	Dauer des ICU/IMC-Aufenthalts in Tagen
	Dauer des Krankenhausaufenthalts in Tagen
	Beatmungsdauer in Stunden
Verletzungscharakteristika	Verletzungsschwere mittels ISS und NISS
	Verletzungsmuster mittels Einteilung der Verletzungsregionen in Gesicht, Kopf und Hals, Thorax, Abdomen, Extremitäten und externe Verletzungen gemäß ISS/NISS
Unfallmechanismus	Autounfall
	Motorradunfall
	Fahrrad-/Fußgängerunfall

	Sturz
	Anderes
Vorerkrankungen	Myokardinfarkt
	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
	Herzinsuffizienz
	Niereninsuffizienz
	Immunsuppression
Risiko-Scores	APACHE-II-Score
	SOFA-Score
	RISC-Score

Tabelle 2.4 zeigt die Parameter, welche täglich für die Dauer des Intensiv Aufenthaltes von Tag 0 bis maximal Tag 7 erhoben wurden. Die Referenzwerte (Ref.) der ROTEM® entnahmen wir den Herstellerangaben nach der Messmethode NATEM [214]. Die darüber hinaus gehenden Referenzwerte werden vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, genutzt.

Tabelle 2.4: Täglich erfasste Parameter

Infektionsparameter	CRP (in mg/l, Ref. 0 – 1)
	PCT (in µg/l, Ref. 0 – 0,5)
	IL-6 (in pg/ml, Ref. 0 – 50)
	Presepsin (in pg/ml)
	Leukozyten (in G/l, Ref. 3,9 – 10,2)
Gerinnungsparameter aus Zentrallabor	Quick (in %, Ref. 70 – 130)
	INR (ohne Einheit, Ref. 0,8 – 1,2)
	PTT (in s, Ref. 26 – 36)
	D-Dimere (in µg/ml, Ref. 0 – 0,49)
Gerinnungsparameter aus ROTEM®	Clotting Time (CT in s, Ref. 300 – 1000)
	Clot Formation Time (CFT in s, Ref. 150 – 700)
	Maximum Clot Firmness (MCF in mm, Ref. 40 – 65)

	Clot-Lyse-Index nach 30 Minuten (CLI30, ohne Referenz bei NATEM)
	Clot-Lyse-Index nach 60 Minuten (CLI60, ohne Referenz bei NATEM)
Transfusionen	Erythrozytenkonzentrate (EK)
	Fresh Frozen Plasma (FFP)
Vitalparameter	mittlerer arterieller Druck (Mean Arterial Pressure, MAP in mmHg)
	Herzfrequenz (HF in 1/Minute)
	Atemfrequenz (AF in 1/Minute)
	Körpertemperatur (T in °C)
	arterieller CO ₂ -Partialdruck (P _a CO ₂ in mmHg; bei Abwesenheit eines arteriellen Gefäßkatheters den venösen CO ₂ -Partialdruck P _v CO ₂ in mmHg)
Tägliche Prüfung des Vorhandenseins von ...	Infektionen
	SIRS
	Sepsis
	Schwere Sepsis
	Septischer Schock mit ggf. verabreichter Arterienoldosis (in µg/Minute)
	Operativen Eingriffen in den letzten 24 Stunden (zum Beispiel Platten-/Schraubenosteosynthese, Anlage Fixateur extern, Eingriffe an inneren Organen, o.Ä.)
	Beatmung/ nicht-invasive Beatmung („non-invasive ventilation“, NIV)

2.5 Datenerhebung und Messmethoden

Die Erhebung der Studiendaten erfolgte aus unterschiedlichen Quellen. Routineparameter wurden aus dem auf den Intensivstationen des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, verwendeten digitalen

Patientendatenmanagementsystem (ICUData, Imeso, Gießen, Deutschland) entnommen. In diesem System werden in Echtzeit Daten des Patienten verschiedenen Ursprungs gesammelt und visuell aufbereitet, wie zum Beispiel Vitalparameter (MAP, HF, T, AF), Labordaten (CRP, PCT, IL-6, Leukozyten, INR, PTT, D-Dimere, P_aCO₂, P_vCO₂) Interventionen (Operationen und Intubationen und deren Dauer), Medikation (EK, FFP, Arterenol), biometrische Parameter (Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht, BMI, Vorerkrankungen), Diagnosen (Vorerkrankungen, Verletzungen im Rahmen der Polytraumatisierung) sowie Daten zur Dauer des Aufenthaltes (Aufnahme, Verlegung auf Normalstation, Entlassung).

Die Blutspiegel für Presepsin wurden im Labor für experimentelle Anästhesie der Justus-Liebig-Universität Gießen mittels eines Point-of-Care Verfahrens (Pathfast™, Mitsubishi Chemical Medience, Tokyo, Japan) und erweiterte Gerinnungswerte mithilfe der Rotationsthemboelastometrie (ROTEM®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) erfasst, welche im Folgenden (Kapitel 2.6.1 sowie 2.6.2) noch weiter erläutert werden. Dazu entnahmen wir zu jedem Erhebungszeitpunkt 10,2 ml Blut aufgeteilt in eine 2,7 ml fassende Citrat-Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die ROTEM® und eine 7,5 ml fassende EDTA-Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) für die Presepsin-Messung aus zu therapeutischen Zwecken vorhandenen Gefäßkathetern (vordergründig arterielle Zugänge oder auch zentrale Venenkatheter) und führten beide innerhalb von 20 Minuten der Messung zu.

Zu jedem Zeitpunkt der Datenerhebung erfolgte die Prüfung auf das Vorliegen bzw. das Erfüllen der SIRS und/oder Sepsis-Kriterien und das Vorhandensein einer Infektion. Die Zeichen einer Infektion wurden in Anlehnung an die International Sepsis Forum Consensus Conference on Definition of Infection definiert und sind in folgender Tabelle kurzgefasst dargestellt [37].

Tabelle 2.5: Zeichen der Infektion

Organsystem	Manifestation	Diagnosekriterien
Lunge	Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> - radiologischer Nachweis (Infiltrat) - mikrobieller Erregernachweis - Symptome/klinische Zeichen: Husten, Auswurf, Dyspnoe, Tachypnoe, atemabhängige Schmerzen, pathologische Atemgeräusche
Gastrointestinaltrakt	Peritonitis	<ul style="list-style-type: none"> - radiologischer Nachweis: freie Luft, freie Flüssigkeit - Symptome: Schmerzen, Peritonismus, Übelkeit, Erbrechen, Fieber
Niere/Harntrakt	Pyelonephritis	<ul style="list-style-type: none"> - radiologische Zeichen der Entzündung - Symptome: Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie, Flankenschmerzen, Fieber
Haut/Weichteilgewebe	Cellulitis bis nekrotisierende Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - lokale Symptome: Rötung, Schwellung, Bildung von Pus, Lymphangitis, Lymphadenopathie, Nekrosen, Schmerzen - systemische Zeichen: Fieber, Leukozytose
Blut	Infektion der Blutstrombahn, Katheter-assoziierte Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> - mikrobiologischer Nachweis (Blutkultur) - lokale Symptome: Rötung/Schwellung an der Eintrittsstelle, Bildung von Pus
Nervensystem	Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> - Symptome: Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Bewusstseinsstörung, Übelkeit, dermatologische Effloreszenzen - mikrobiologischer Nachweis (Liquor)

2.5.1 Pathfast™

Das Pathfast™ (Mitsubishi Chemical Medience, Tokyo, Japan) ist ein Messgerät, welches zur Bestimmung der Konzentration von Presepsin verwendet wurde.



Abbildung 2.1: Pathfast™

Die Messung verläuft vollautomatisch nach Zugabe von 100 µl Heparin- oder EDTA-antikoagulierte Vollblut oder Plasma in spezielle, nur einmal verwendbare Kartuschen, welche die für die Konzentrationsbestimmung notwendigen Reagenzien und Vertiefungen (Wells) beinhalten. Eine Messung dauert circa 17 Minuten. Zudem sind 6 parallele Messungen möglich.

Die Messmethode beruht auf einem Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay (CLEIA), welcher mit der sogenannten Magstration®-Technologie kombiniert wurde [171]. Durch diese Technologie können durch Anlegen eines magnetischen Feldes Partikel separiert werden. In diesem Fall handelt es sich um monoklonale Presepsin-Antikörper, welche an magnetische Partikel gebunden sind. Durch Zugabe der zu untersuchenden Probe binden diese das enthaltene Presepsin. Im Anschluss wird ein weiterer polyklonaler Presepsin-Antikörper hinzugefügt, welcher eine alkalische Phosphatase (ALP) gebunden hat. Alle nicht an Presepsin gebundenen ALP-Antikörper und weitere in der Probe enthaltenen Substrate werden im nächsten Schritt herausgewaschen, indem durch Anlegen eines magnetischen Feldes die Komplexe aus mono- und polyklonalen Presepsin-Antikörpern mit dazwischen gebundenem Presepsin an der Wand der als Reaktionsgefäß dienenden Pipette gehalten werden, während 3 Waschungen mit 3-Morpholinpropansulfonsäure(MOPS)-Puffer durchgeführt werden. Im Anschluss dient

die Zugabe von CDP(Disodium 2-chloro-5-(4-methoxy Spirol[1,2-dioxetane-3,2'-(5-chlorotricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan])-4-yl]-1-phenyl phosphate)-StarTM (Applied Biosystems, LLC, MA, USA) als Chemilumineszenz-Substrat und dessen Umsetzung durch ALP während der Inkubation der Erzeugung einer Farbreaktion, dessen Lumineszenzintensität mit der Konzentration von Presepsin korreliert. Dies wird über eine Standardkurve ermittelt [173]. Nach Bestimmung des Ergebnisses wird die verbrauchte Kartusche entsorgt. In folgendem Bild (Abbildung 2.2) wird das Testprinzip noch einmal visuell vereinfacht dargestellt.

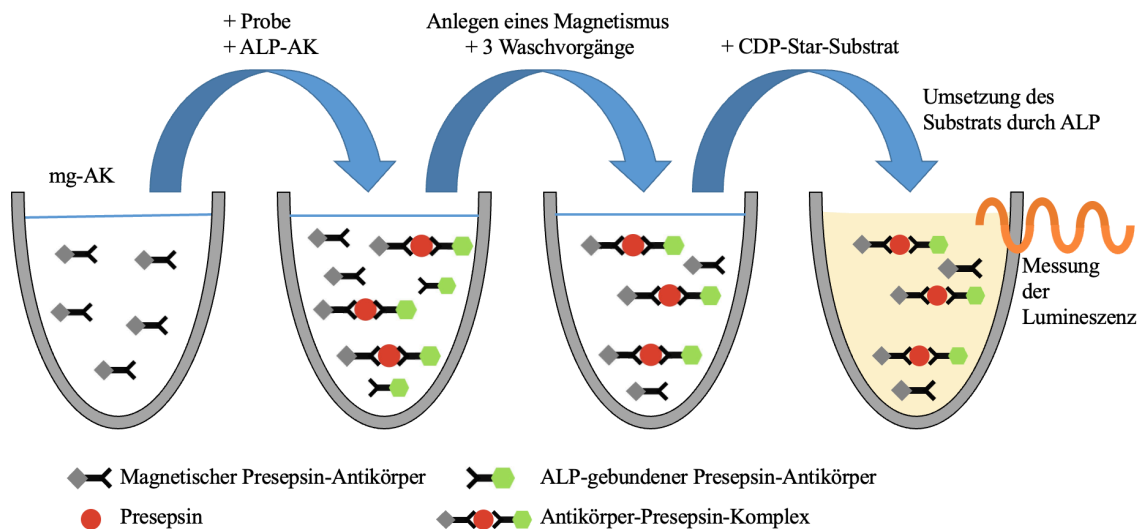


Abbildung 2.2: Funktionsweise des PathfastTM; ALP = Alkalische Phosphatase, mg-AK = magnetischer Presepsin-Antikörper, CDP-Star-Substrat = Disodium 2-chloro-5-(4-methoxy Spirol[1,2-dioxetane-3,2'-(5-chlorotricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan])-4-yl]-1-phenyl phosphate)-Star-SubstratTM

2.5.2 Rotationsthromboelastometrie

Die ROTEM[®] ist eine Weiterentwicklung der ursprünglich 1948 von Hellmut Hartert vorgestellten Thrombelastographie [84]. Dabei handelt es sich um eine mechanische Untersuchungsmethode von Vollblut, welche sich die viskoelastischen Eigenschaften der Thrombusbildung bei der Blutgerinnung zunutze macht und diese visuell darstellt.



Abbildung 2.3: ROTEM®

Der Pipettiervorgang erfolgt teilautomatisiert durch eine elektrische Pipette. Diese stellt die zu pipettierenden Volumina der Reagenzien und des Blutes selbstständig ein und gibt zusammen mit den Anweisungen des Gerätes Hinweise zur Reihenfolge der zu pipettierenden Stoffe. Nach Hinzugeben der jeweiligen zum Starten der Gerinnung benötigten Substanzen und der 300 µl mittels Citrat gerinnungsgehemmten Vollblutes in eine spezielle Küvette, wird diese zusammen mit dem Küvettenhalter an eine der 4 Messkanäle gesteckt. Dabei taucht ein an einer drehenden, kugelgelagerten Achse befestigter Stempel in die Küvette ein. Diese Achse wird durch einen Motor so angetrieben, dass sie jeweils in einem Winkel von 4,75 Grad je Drehrichtung oszillierend rotiert. Diese Drehbewegung wird dann mit einem an der Achse befestigten Spiegel erfasst, indem dieser ein von einer Leuchtdiode ausgesendetes Licht an einen speziellen Sensor reflektiert. Das registrierte Signal wird dann auf der Basis eines herstellereigenen Algorithmus in einem Kurvenverlauf dargestellt. Ab dem Beginn der Gerinnung innerhalb der Küvette entsteht durch Verbindungen des Gerinnsels zwischen Küvetteninnenwand und Stempel ein zunehmender Widerstand, welcher die Rotation der Stempelachse beeinträchtigt. Diese Änderung wird durch das vom Spiegel reflektierte Licht am Sensor registriert und führt zu einer Abweichung des Kurvenverlaufs von der Mittellinie. Ein Ausschlag von 0 mm bedeutet keine Einschränkung der Achsenbeweglichkeit, 100 mm hingegen einen kompletten Stillstand [117]. Der beschriebene Aufbau und die Funktionsweise sind in folgendem Bild (Abbildung 2.4) schematisch dargestellt.

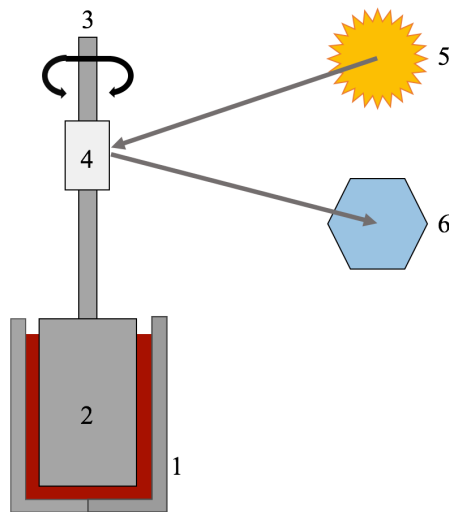


Abbildung 2.4: Funktionsweise des ROTEM®; 1 = Küvette, 2 = Stempel, 3 = Drehachse, 4 = Spiegel, 5 = Leuchtdiode, 6 = Sensor

Der Informationsgewinn im Vergleich zu anderen gängigen Gerinnungstests wie Quick oder PTT ist groß, denn man erhält Informationen zur Einleitung der Gerinnung und deren Dauer, der Entwicklung, Aufrechterhaltung, Festigkeit und Auflösung des Thrombus [117]. Anhand der typischerweise entstehenden Kurvenverläufe sind Rückschlüsse auf verschiedene Koagulopathien möglich [85]. Folgende Abbildung (Abbildung 2.5) stellt den Verlauf einer möglichen Gerinnungskurve („TEMogramm“) und der dabei entstehenden für diese Studie wichtigen Parameter dar.

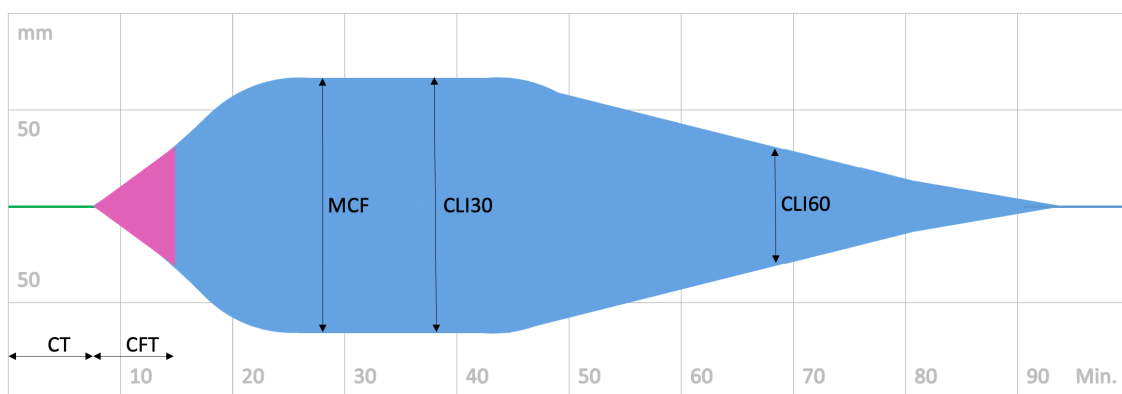


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung wichtiger ROTEM®-Parameter anhand eines theoretischen Kurvenverlaufs; CT = Clotting Time = Gerinnungszeit, CFT = Clotting Formation Time = Gerinnselbildungszeit, MCF = Maximum Clot Firmness = maximale Amplitude, CLI30/60 = Clot-Lyse-Index 30/60 Minuten nach CT

In dieser Studie verwendete Parameter sind Clotting Time (CT), Clot Formation Time (CFT), Maximum Clot Firmness (MCF) und die Clot-Lyse-Indices nach 30 und 60

Minuten (CLI30 bzw. CLI60). Bei der CT handelt es sich um die Zeit bis zum ersten messbaren Beginn der Gerinnung, welches anhand eines Ausschlags der Amplitude von 2 mm erkennbar wird. Die CFT ist die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels definierter Festigkeit, welche bei 20 mm Amplitude liegt, wohingegen die MCF die im gesamten Messzeitraum erreichte maximale Amplitude bzw. Festigkeit in mm darstellt. Die Clot-Lyse-Indices sind das Verhältnis der Festigkeit des Clots in Prozent in Bezug auf die MCF gemessen 30 bzw. 60 Minuten nach der CT [117].

Die im Rahmen dieser Studie verwendete Messmethode wird als NATEM bezeichnet. Dem mittels Citrat durch Entzug von Kalzium gerinnungsgehemmten Blut wird Kalzium durch 20 µl 0,2 mol/l CaCl₂ (star-tem®, Tem Innovations GmbH, München, Deutschland) hinzugefügt und die daraufhin wieder mögliche Gerinnung analysiert [4, 117].

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mittels SPSS (Version 22, IBM, Armonk, New York, USA). Das Signifikanzniveau wurde mit einem $p < 0,05$ und dementsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgesetzt.

Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Bei Normalverteilung und dem Vergleich von zwei Gruppen wurde der Student's t-Test und bei drei Gruppen eine einfaktorische ANOVA mit Post-hoc-Analyse in Abhängigkeit der Varianzhomogenität (Bonferroni respektive Dunnett-T3) verwendet. Bei fehlender Normalverteilung wurde beim Vergleich von zwei Gruppen der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Bei fehlender Normalverteilung und dem Vergleich von drei oder mehr Gruppen wurde initial zum Nachweis globaler Unterschiede der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei Ablehnung der Nullhypothese ($p < 0,05$) wurden anschließend Einzelvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Die Korrelationsanalyse wurde mittels des nicht-parametrischen Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearmans Rho durchgeführt.

Die im Ergebnisteil dargestellten Boxplots sind folgendermaßen eingeteilt: das Diagramm umfasst als Interquartilbereich („interquartile range“, IQR) das 25-Prozent- bis zum 75-Prozent-Perzentil und schließt als Median das 50-Prozent-Perzentil ein. Die Whiskers beinhalten jene Werte, welche jeweils maximal im 1,5-fachen des

Interquartilsbereichs liegen. Werte, welche nicht in den vorgenannten Bereichen liegen, sind Ausreißer.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

In die Studie wurden 50 Patienten eingeschlossen. Davon waren 36 männlich und 14 weiblich. Die Tabelle 3.1 stellt das untere Quartil, den Median und das obere Quartil verschiedener erhobener Basisdaten gerundet mit maximal 2 Stellen nach dem Komma dar.

Tabelle 3.1: Darstellung verschiedener Basisdaten

Parameter	Median (IQR)
Alter [Jahre]	47,5 (25 – 60,3)
Größe [m]	1,80 (1,73 – 1,80)
Gewicht [kg]	80 (70 – 85)
BMI [kg/m ²]	24,7 (22,9 – 26,2)
ISS	22 (19 – 27)
NISS	27 (22 – 34)
RISC-Score	3,2 (2,2 – 3,5)
APACHE-II-Score	14 (11 – 21,8)
SOFA-Score	5,5 (3 – 9,8)
ICU-Liegedauer [d]	6 (3 – 12,8)
Krankenhaus-Verweildauer [d]	18,5 (11 – 31)
Beatmungsdauer [h]	14 (3,9 – 65,5)

Tabelle 3.1: BMI = Body-Mass-Index, ISS = Injury Severity Score, NISS = New Injury Severity Score, RISC-Score = Revised Injury Severity Classification Score, APACHE-II-Score = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score, SOFA-Score = Sequential Organ Failure Assessment Score, ICU = Intensive Care Unit

In Abbildung 3.1 ist die Anzahl (n) der Unfälle aufgeteilt nach der Art des Unfallmechanismus dargestellt.

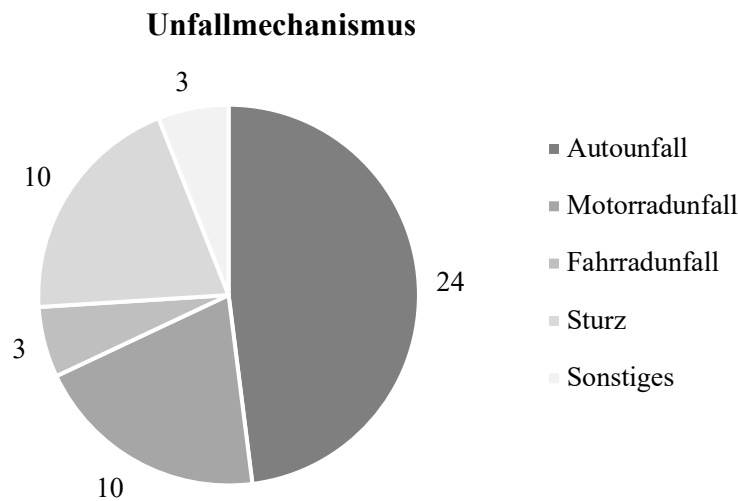


Abbildung 3.1: Darstellung der Verteilung des Unfallmechanismus, n = 50

Die häufigste Unfallart in dieser Erhebung waren Autounfälle (n = 24), gefolgt von Stürzen und Motorradunfällen (jeweils n = 10).

Abbildung 3.2 zeigt das Muster der Verletzungen je nach betroffener Körperregion aller Patienten gemäß der Einteilung nach dem ISS.

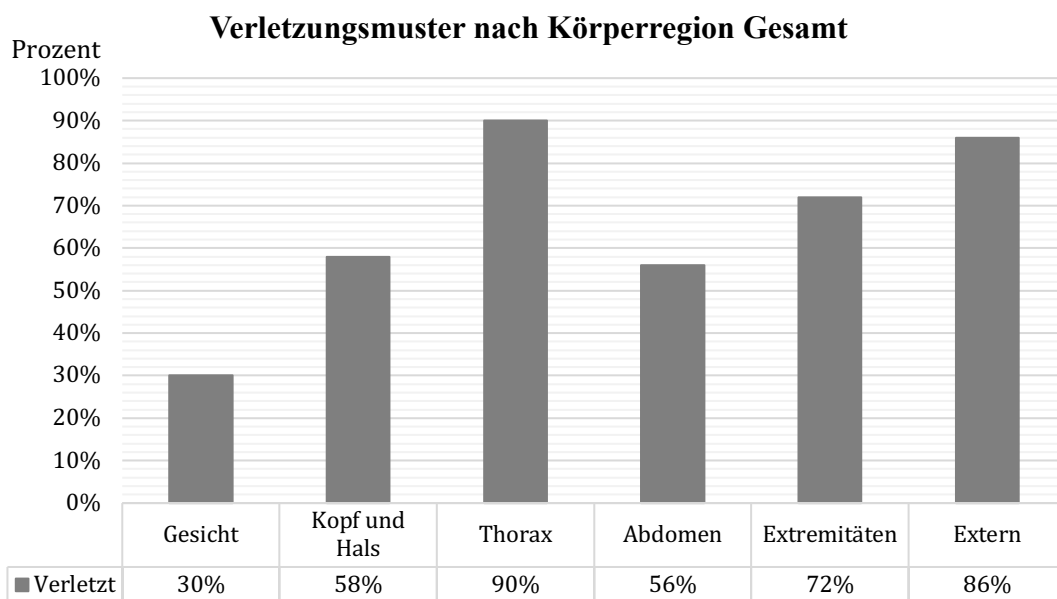


Abbildung 3.2: Darstellung der Verteilung der Verletzungen aller Patienten (n = 50) nach den Körperregionen des ISS

Man erkennt vor allem Verletzungen im Bereich des Thorax, äußere Verletzungen und im Bereich der Extremitäten. Schädigungen im Kopf-/Hals-Bereich und Abdomen fanden sich in etwas über der Hälfte der Fälle. Seltener sind Verletzungen des Gesichts.

Abbildung 3.3 stellt die Verletzungsmuster nach Unfallmechanismus dar.

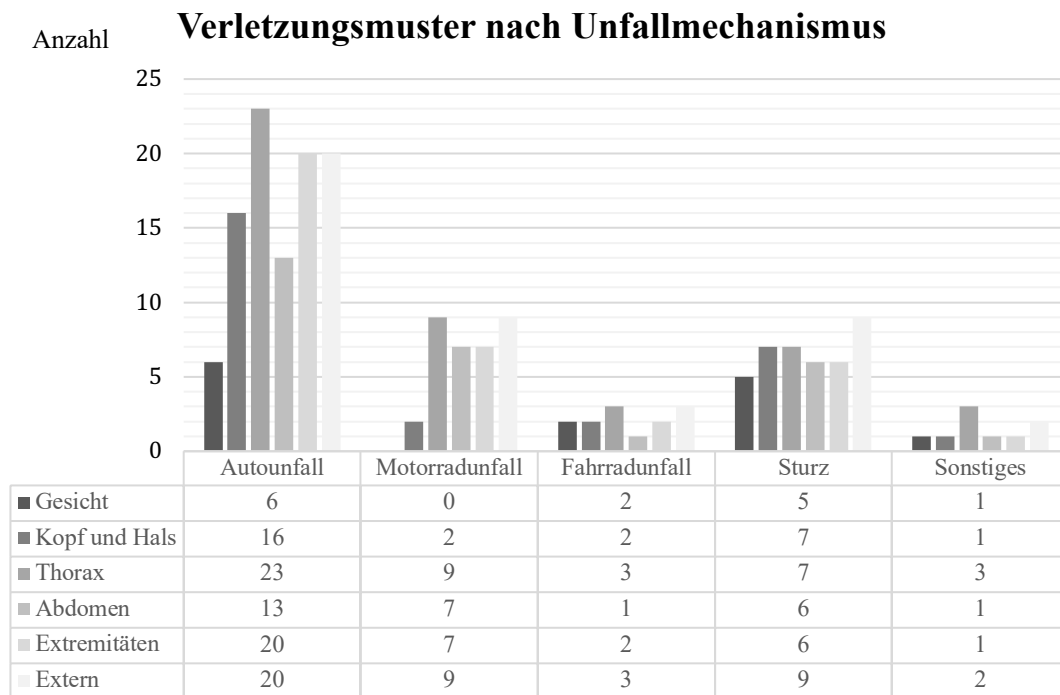


Abbildung 3.3: Verletzungsmuster nach Unfallmechanismus , Autounfall n = 24, Motorradunfall n = 10, Fahrradunfall n = 3, Sturz n = 10, Sonstiges n = 3

Auto-, Motorrad- und Fahrradunfälle haben einen hohen Anteil an Verletzungen des Thorax sowie äußere Verletzungen. Bei Stürzen überwiegen die äußeren Verletzungen und bei sonstigen Unfallursachen vor allem Verletzungen im Bereich des Brustkorbs.

An Vorerkrankungen bestand bei einem Patienten ein Myokardinfarkt in der Anamnese und bei einem Patienten eine Herzinsuffizienz. Es fanden sich keine COPD, Niereninsuffizienz oder Immunsuppression.

Während des Studienverlaufs verstarben insgesamt drei Patienten und demzufolge 6 % des Studienkollektivs. Ein Patient verstarb dabei innerhalb von 24 Stunden, die beiden anderen in einem Zeitfenster von 30 Tagen.

Es erfolgte eine Gruppierung nach der Verletzungsschwere entsprechend des ISS. Gruppe 1 beinhaltet alle Patienten mit einem ISS von über 16 bis maximal 20. Gruppe 2

enthält Patienten mit einer Verletzungsschwere von 21 bis 30 und Gruppe 3 bezieht alle Patienten mit einem ISS von mindestens 31 bis zu den maximal möglichen 75 ein. Die Anzahl (n) der Patienten in den jeweiligen Gruppen zeigt Abbildung 3.4.

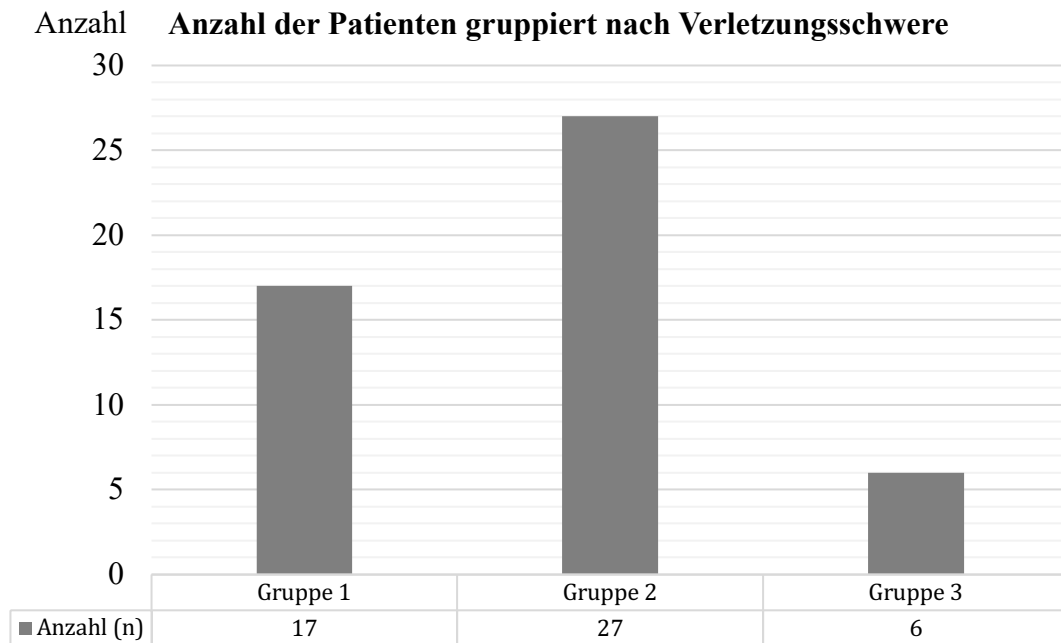


Abbildung 3.4: Anzahl der Patienten gruppiert nach Verletzungsschwere, Gruppe 1 = ISS 16-20, Gruppe 2 = ISS 21-30, Gruppe 3 = ISS > 30

Der überwiegende Anteil der Patienten ist den Gruppen 1 (34 %) und 2 (54 %) zugeordnet. Gruppe 3 repräsentiert 12 % der Patienten.

Abbildung 3.5 zeigt die Anzahl (n) der Patienten an den einzelnen Untersuchungstagen.

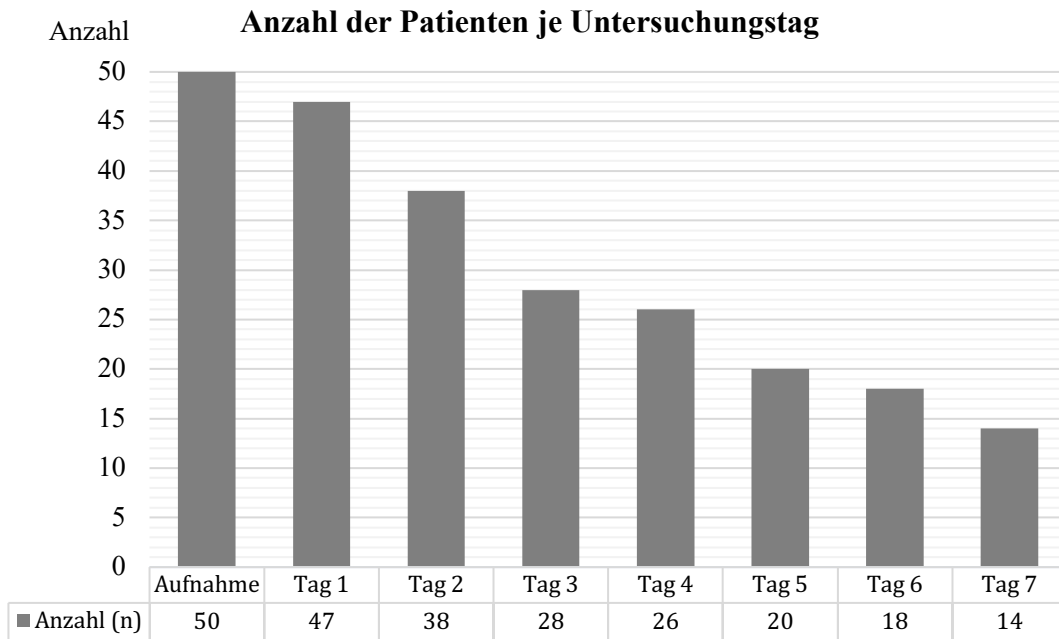


Abbildung 3.5: Anzahl der Patienten nach Untersuchungstag im Verlauf

Vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zum Tag 7 nimmt der Anteil der auf Intensiv- oder IMC-Station verbliebenen Patienten ab. Damit sind am Tag 0 100 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt und entsprechend an Tag 1 94 %, an Tag 2 76 %, an Tag 3 56 %, an Tag 4 52 %, an Tag 5 40 %, an Tag 6 36 % und an Tag 7 28 %.

3.2 Infektionsparameter

3.2.1 CRP

Die folgende Abbildung 3.6 zeigt den Verlauf von CRP von Tag 0 bis Tag 7.

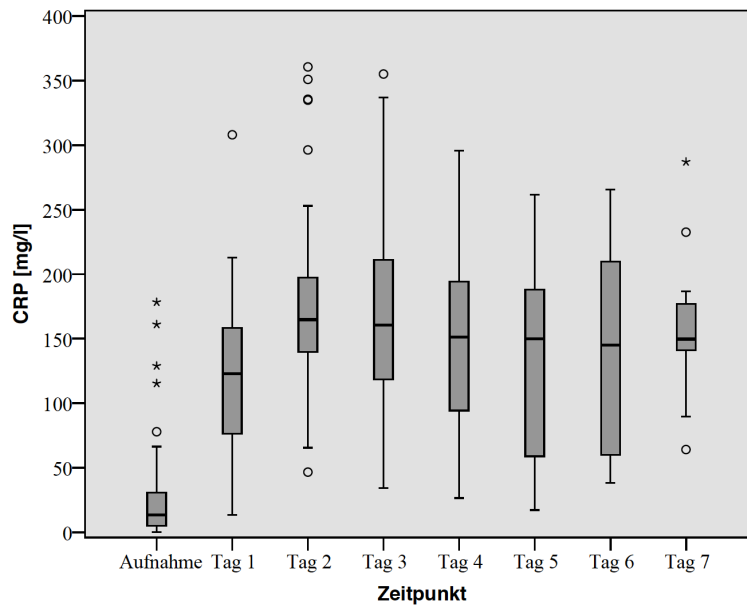


Abbildung 3.6: Verlauf von CRP von Tag 0 bis 7, $n(0) = 50$, $n(1) = 47$, $n(2) = 38$, $n(3) = 28$, $n(4) = 26$, $n(5) = 20$, $n(6) = 18$, $n(7) = 14$; $n(0)$ bis $n(7)$ gibt die Anzahl n der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 an

Man erkennt einen über drei Tage hinweg steigenden Verlauf mit anschließender Abflachung und leichtem Absinken. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Aufnahmetag und allen weiteren Tagen (Tag 0: 13,3 mg/l [IQR 4,7 – 30,7], Tag 1: 122,8 mg/l [IQR 74,3 – 158,8], Tag 2: 164,7 mg/l [IQR 136,6 – 199,3], Tag 3: 160,5 mg/l [IQR 115,9 – 212,7], Tag 4: 151,1 mg/l [IQR 91,0 – 202,1], Tag 5: 150,0 mg/l [IQR 56,3 – 191,4], Tag 6: 145,1 mg/l [IQR 59,5 – 212,0], Tag 7: 149,7 mg/l [IQR 136,9 – 179,4], je $p < 0,001$). Zudem bestehen signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 2 (122,8 mg/l [IQR 74,3 – 158,8] vs. 164,7 mg/l [IQR 136,6 – 199,3], $p = 0,002$) sowie Tag 1 und Tag 3 (122,8 mg/l [IQR 74,3 – 158,8] vs. 160,5 mg/l [IQR 115,9 – 212,7], $p = 0,012$).

Die Abbildung 3.7 stellt die Höhe des CRP an Tag 0 entsprechend der Verletzungsschwere dar.

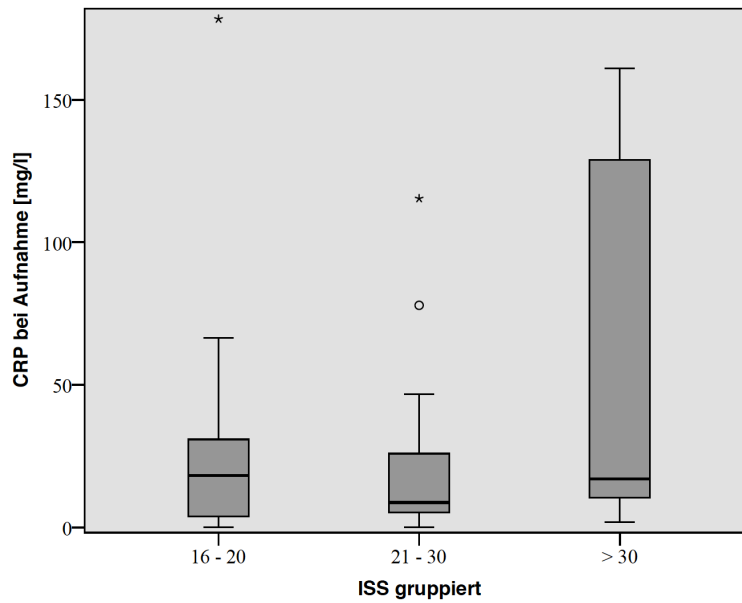


Abbildung 3.7: CRP an Tag 0 nach Verletzungsschwere; Gruppe 1: ISS 16 - 20, n = 17; Gruppe 2: ISS 21 - 30, n = 27; Gruppe 3: ISS > 30, n = 6; n gibt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an

Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (ISS 16 - 20: 23,7 mg/l [IQR 8,9 – 38,9], ISS 21 - 30: 8,9 mg/l [IQR 5,0 – 28,0], ISS > 30: 18,5 mg/l [IQR 10,5 – 128,9 mg/l], p = 0,406).

Abbildung 3.8 zeigt CRP an Tagen ohne SIRS gegenüber Tagen mit SIRS.

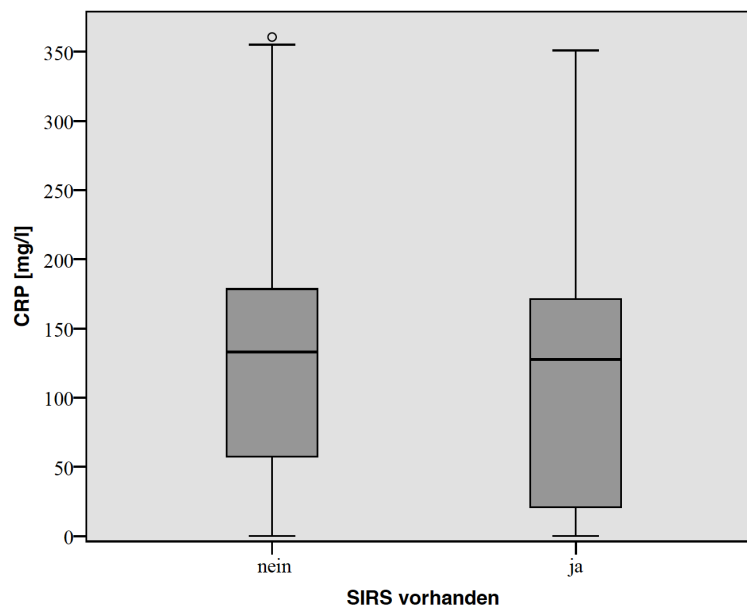


Abbildung 3.8: CRP-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS; Gruppe 1: SIRS nicht vorhanden, n = 165, Gruppe 2: SIRS vorhanden, n = 56; n gibt die Anzahl der betrachteten CRP-Werte an

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (SIRS nicht vorhanden: 139,9 mg/l [IQR 61,8 – 180,2] vs. SIRS vorhanden: 128,6 mg/l [IQR 20,8 – 174,6], $p = 0,364$).

In Abbildung 3.9 ist CRP nach dem Vorliegen einer Operation in den vorhergehenden 24 Stunden aufgezeigt.

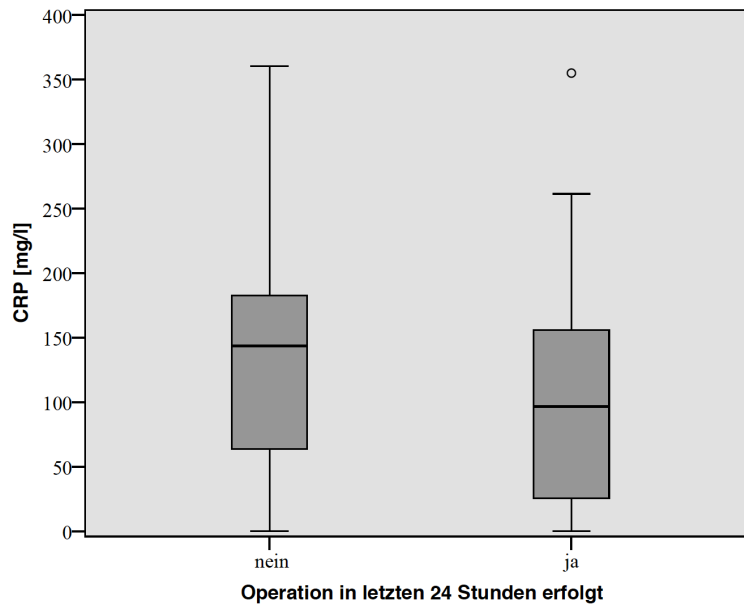


Abbildung 3.9: CRP-Vergleich nach Vorhandensein von Operation; Gruppe 1: Operation in letzten 24 h nicht erfolgt, $n = 177$, Gruppe 2: Operation in letzten 24 h erfolgt, $n = 44$; n gibt die Anzahl der betrachteten CRP-Werte an

Es besteht ein signifikanter Unterschied (keine Operation in den letzten 24 Stunden: 143,6 mg/l [IQR 63,6 – 182,6] vs. Operation in den letzten 24 Stunden: 96,5 mg/l [IQR 25,7 – 156,0], $p = 0,033$).

3.2.2 PCT

Der PCT-Verlauf von Tag 0 bis Tag 7 ist in Abbildung 3.10 dargestellt.

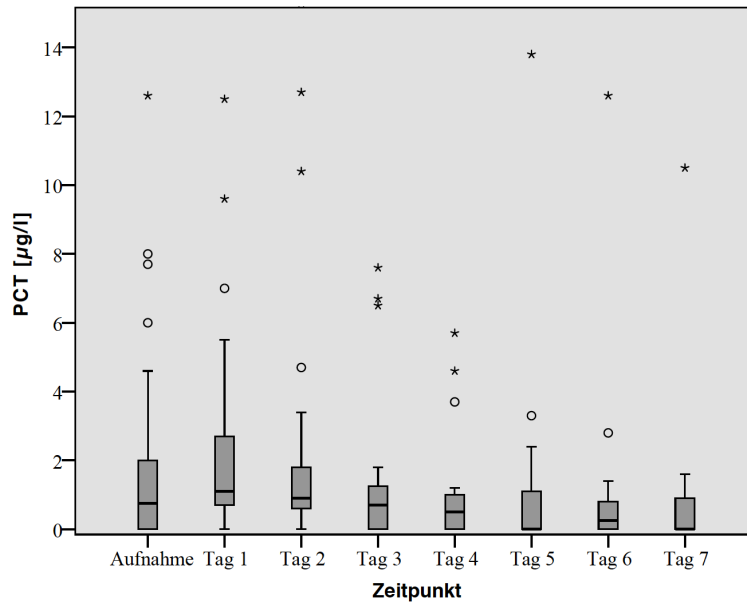


Abbildung 3.10: Verlauf von PCT von Tag 0 bis 7, $n(0) = 48$, $n(1) = 46$, $n(2) = 38$, $n(3) = 27$, $n(4) = 26$, $n(5) = 18$, $n(6) = 18$, $n(7) = 14$; $n(0)$ bis $n(7)$ gibt die Anzahl n der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 an

Erhöhte Werte zeigen sich bei Aufnahme und weiter ansteigend an Tag 1 mit anschließendem Rückgang. Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 3 (1,1 µg/l [IQR 0,7 – 2,8] vs. 0,7 µg/l [IQR 0 – 1,5], $p = 0,048$), Tag 1 und Tag 4 (1,1 µg/l [IQR 0,7 – 2,8] vs. 0,5 µg/l [IQR 0 – 1,0], $p = 0,003$), Tag 1 und Tag 5 (1,1 µg/l [IQR 0,7 – 2,8] vs. 0 µg/l [IQR 0 – 1,2], $p = 0,01$), Tag 1 und Tag 6 (1,1 µg/l [IQR 0,7 – 2,8] vs. 0,3 µg/l [IQR 0 – 0,9], $p = 0,003$), Tag 1 und Tag 7 (1,1 µg/l [IQR 0,7 – 2,8] vs. 0 µg/l [IQR 0 – 0,9], $p = 0,004$), Tag 2 und Tag 4 (0,9 µg/l [IQR 0,6 – 1,8] vs. 0,5 µg/l [IQR 0 – 1,0], $p = 0,013$), Tag 2 und Tag 5 (0,9 µg/l [IQR 0,6 – 1,8] vs. 0 µg/l [IQR 0 – 1,2], $p = 0,032$), Tag 2 und Tag 6 (0,9 µg/l [IQR 0,6 – 1,8] vs. 0,3 µg/l [IQR 0 – 0,9], $p = 0,013$), Tag 2 und Tag 7 (0,9 µg/l [IQR 0,6 – 1,8] vs. 0 µg/l [IQR 0 – 0,9], $p = 0,011$).

Abbildung 3.11 zeigt die Höhe von PCT an Tag 0 gruppiert nach der Verletzungsschwere.

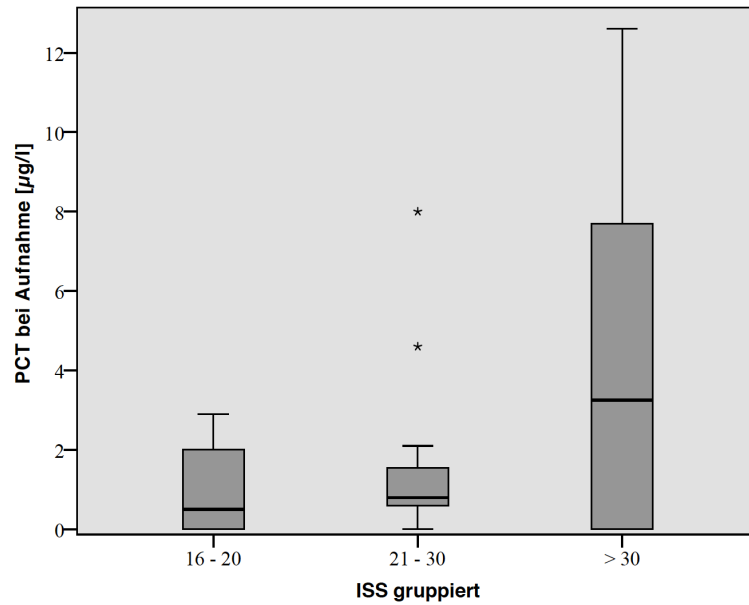


Abbildung 3.11: PCT an Tag 0 nach Verletzungsschwere; Gruppe 1: ISS 17 - 20, n = 15; Gruppe 2: ISS 21 - 30, n = 27; Gruppe 3: ISS > 30, n = 6; n gibt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an

Die Höhe der medianen PCT-Werte nimmt von Gruppe 1 bis Gruppe 3 zu. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht (ISS 16 – 20: 0,5 µg/l [IQR 0 – 2,0], ISS 21 – 30: 0,8 µg/l [IQR 0,6 – 1,6], ISS > 30: 3,3 µg/l [IQR 0,1 – 7,3], p = 0,747).

In Abbildung 3.12 sieht man PCT an Tagen ohne SIRS gegenüber Tagen mit SIRS.

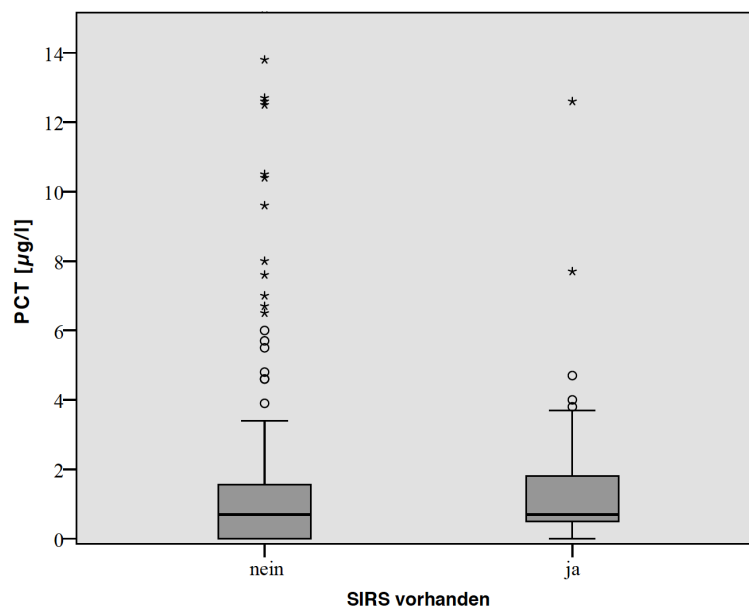


Abbildung 3.12: PCT-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS; Gruppe 1: SIRS nicht vorhanden, n = 165, Gruppe 2: SIRS vorhanden, n = 56; n gibt die Anzahl der betrachteten PCT-Werte an

Der Median des PCT ist unabhängig vom Vorhandensein von SIRS vergleichbar zwischen den beiden Gruppen mit jedoch etwas breiterem Interquartilen-Bereich, wenn kein SIRS vorhanden ist. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht (SIRS nicht vorhanden: 0,7 µg/l [IQR 0 – 1,6] vs. SIRS vorhanden: 0,7 µg/l [IQR 0,3 – 1,8], p = 0,504).

Abbildung 3.13 zeigt PCT gruppiert nach dem Vorliegen einer Operation in den vorhergehenden 24 Stunden.

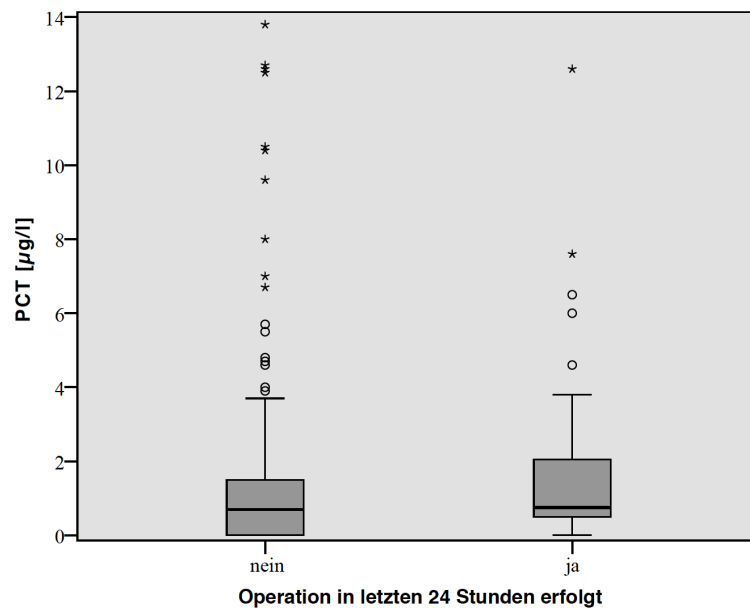


Abbildung 3.13: PCT-Vergleich nach Vorhandensein von Operation; Gruppe 1: Operation in letzten 24 h nicht erfolgt, n = 177, Gruppe 2: Operation in letzten 24 h erfolgt, n = 44; n gibt die Anzahl der betrachteten PCT-Werte an

Es besteht kein signifikanter Unterschied (keine Operation in den letzten 24 Stunden: 0,7 µg/l [IQR 0 – 1,5] vs. Operation in den letzten 24 Stunden: 0,8 µg/l [IQR 0,5 – 2,1], p = 0,09).

3.2.3 IL-6

Abbildung 3.14 zeigt den Verlauf von IL-6 von Tag 0 bis Tag 7.

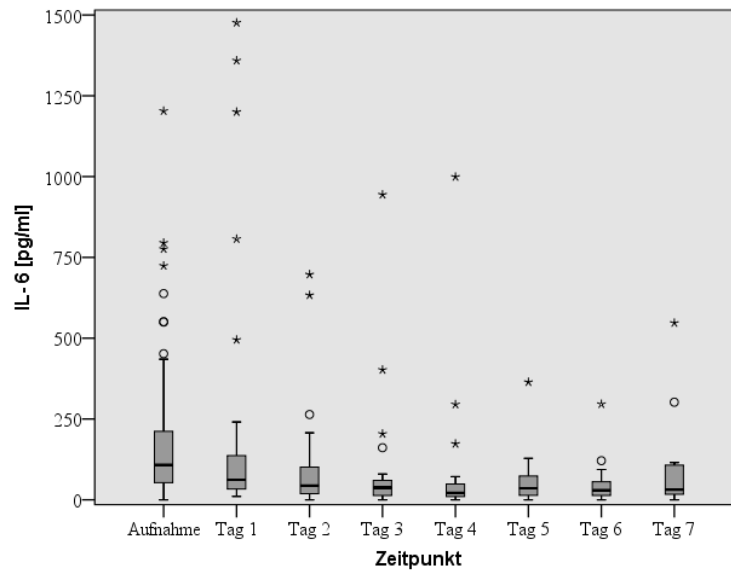


Abbildung 3.14: Verlauf von IL-6 von Tag 0 bis 7, n(0) = 46, n(1) = 43, n(2) = 36, n(3) = 27, n(4) = 26, n(5) = 19, n(6) = 17, n(7) = 13; n(0) bis n(7) gibt die Anzahl n der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 an

Man erkennt initial hohe Werte und die deutlichste Streuung an Tag 0. An den darauffolgenden Tagen bis Tag 4 fallen die Werte und bleiben im Anschluss niedrig. Es existieren signifikante Unterschiede zwischen dem Aufnahmetag und allen weiteren Tagen (zwischen Tag 0 und Tag 1 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 61,9 pg/ml [IQR 33,1 – 139,0], $p = 0,048$), Tag 0 und Tag 2 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 43,6 pg/ml [IQR 18,3 – 106,1], $p = 0,001$), Tag 0 und Tag 3 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 37,8 pg/ml [IQR 12,0 – 64,4], $p < 0,001$), Tag 0 und Tag 4 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 21,1 pg/ml [IQR 7,7 – 49,8], $p < 0,001$), Tag 0 und Tag 5 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 35,8 pg/ml [IQR 11,2 – 80,0], $p = 0,001$), Tag 0 und Tag 6 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 29,1 pg/ml [IQR 12,9 – 57,1], $p < 0,001$), Tag 0 und Tag 7 (107,5 pg/ml [IQR 52,2 – 230,5] vs. 31,5 pg/ml [IQR 13,7 – 111,0], $p = 0,02$)). Des Weiteren bestehen signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und Tag 3 (61,9 pg/ml [IQR 33,1 – 139,0] vs. 37,8 pg/ml [IQR 12,0 – 64,4], $p = 0,013$), Tag 1 und Tag 4 (61,9 pg/ml [IQR 33,1 – 139,0] vs. 21,1 pg/ml [IQR 7,7 – 49,8], $p < 0,001$), Tag 1 und Tag 5 (61,9 pg/ml [IQR 33,1 – 139,0] vs. 35,8 pg/ml [IQR 11,2 – 80,0], $p = 0,036$), Tag 1 und Tag 6 (61,9 pg/ml [IQR 33,1 – 139,0] vs. 29,1 pg/ml [IQR 12,9 – 57,1], $p = 0,009$) sowie Tag 2 und Tag 4 (43,6 pg/ml [IQR 18,3 – 106,1] vs. 21,1 pg/ml [IQR 7,7 – 49,8], $p = 0,027$).

In Abbildung 3.15 ist IL-6 an Tag 0 nach Verletzungsschwere eingeteilt.

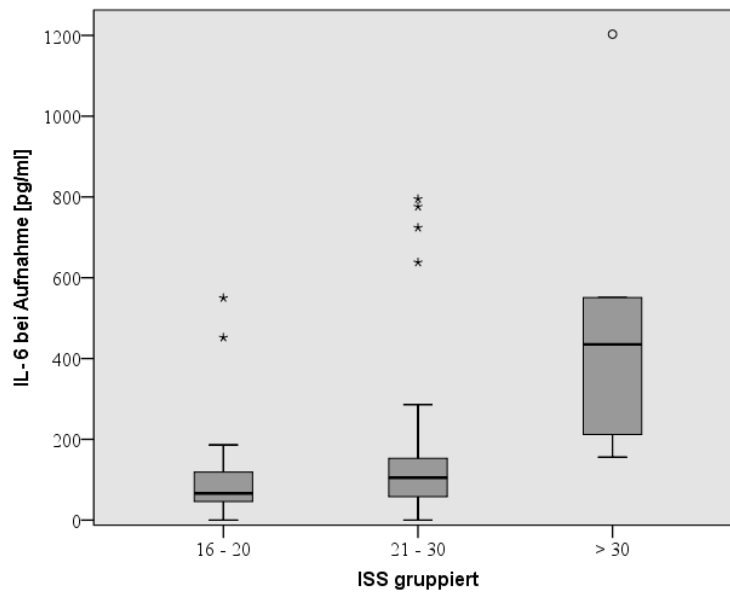


Abbildung 3.15: IL-6 an Tag 0 nach Verletzungsschwere; Gruppe 1: ISS 17 - 20, n = 15; Gruppe 2: ISS 21 - 30, n = 26; Gruppe 3: ISS > 30, n = 5; n gibt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an

Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 (66,3 pg/ml [IQR 46,1 – 119,0] vs. 435 pg/ml [IQR 212,0 – 551,0], $p = 0,005$) sowie zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 (105,0 pg/ml [IQR 58,1 – 153,0] vs. 435 pg/ml [IQR 212,0 – 551,0], $p = 0,022$).

In der Abbildung 3.16 erfolgt die Darstellung von IL-6 in Abhängigkeit vom Vorhandensein von SIRS.

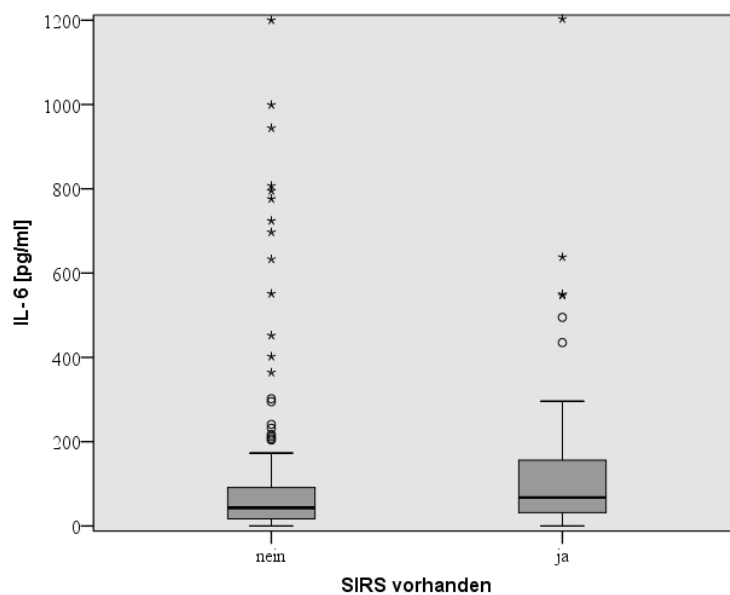


Abbildung 3.16: IL-6-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS; Gruppe 1: SIRS nicht vorhanden, n = 165, Gruppe 2: SIRS vorhanden, n = 56; n gibt die Anzahl der betrachteten IL-6-Werte an

Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (SIRS nicht vorhanden: 44,2 pg/ml [IQR 18,1 – 91,2] vs. SIRS vorhanden: 69,5 pg/ml [IQR 32,3 – 161,5], $p = 0,003$).

In der Abbildung 3.17 ist IL-6 gruppiert nach dem Vorliegen einer Operation in den vorhergehenden 24 Stunden.

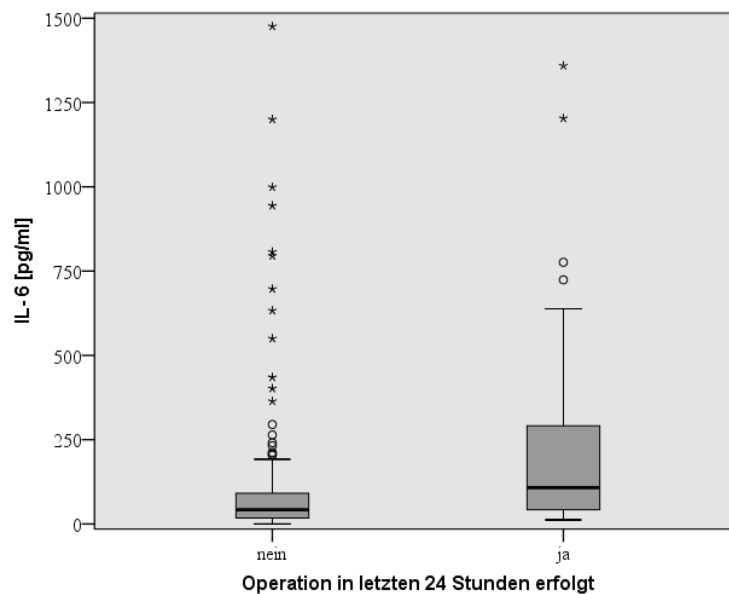


Abbildung 3.17: IL-6-Vergleich nach Vorhandensein von Operation; Gruppe 1: Operation in letzten 24 h nicht erfolgt, $n = 177$, Gruppe 2: Operation in letzten 24 h erfolgt, $n = 44$; n gibt die Anzahl der betrachteten IL-6-Werte an

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied (keine Operation in den letzten 24 Stunden: 42,2 pg/ml [IQR 17,5 – 91,2] vs. Operation in den letzten 24 Stunden: 107,5 pg/ml [IQR 42,1 – 291,0], $p < 0,001$).

3.2.4 Presepsin

Abbildung 3.18 zeigt den Verlauf von Presepsin von Tag 0 bis Tag 7.

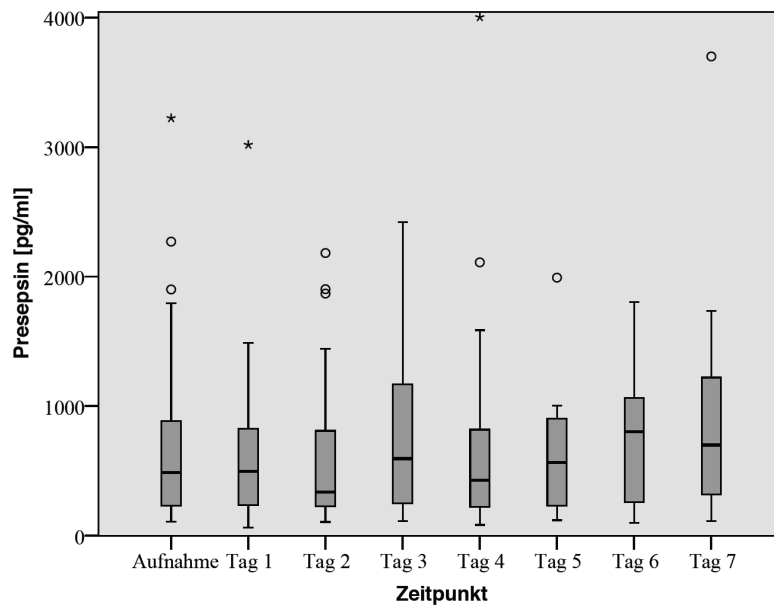


Abbildung 3.18: Verlauf von Presepsin von Tag 0 bis 7, $n(0) = 50$, $n(1) = 47$, $n(2) = 38$, $n(3) = 27$, $n(4) = 25$, $n(5) = 20$, $n(6) = 17$, $n(7) = 14$; $n(0)$ bis $n(7)$ gibt die Anzahl n der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 an

In der Verteilung der Presepsin-Werte von Tag 0 bis Tag 7 ist keine eindeutige Tendenz erkennbar. Von Tag 0 bis Tag 2 sind die Werte gering rückläufig mit Anstieg ab Tag 3 und höchsten Presepsin-Werten an Tag 6. Signifikante Unterschiede fanden sich nicht (Tag 0: 487,0 pg/ml [IQR 229,3 – 899,3], Tag 1: 498,0 pg/ml [IQR 229,0 – 832,0], Tag 2: 336,5 pg/ml [IQR 215,3 – 899,0], Tag 3: 595,0 pg/ml [IQR 242,0 – 1174,0], Tag 4: 429,0 pg/ml [IQR 215,5 – 837,5], Tag 5: 564,0 pg/ml [IQR 219,8 – 920,0], Tag 6: 802,0 pg/ml [IQR 250,5 – 1140,0], Tag 7: 700,5 pg/ml [IQR 290,8 – 1228,3], $p = 0,746$).

Die Höhe von Presepsin an Tag 0 gruppiert nach der Verletzungsschwere ist in Abbildung 3.19 dargestellt.

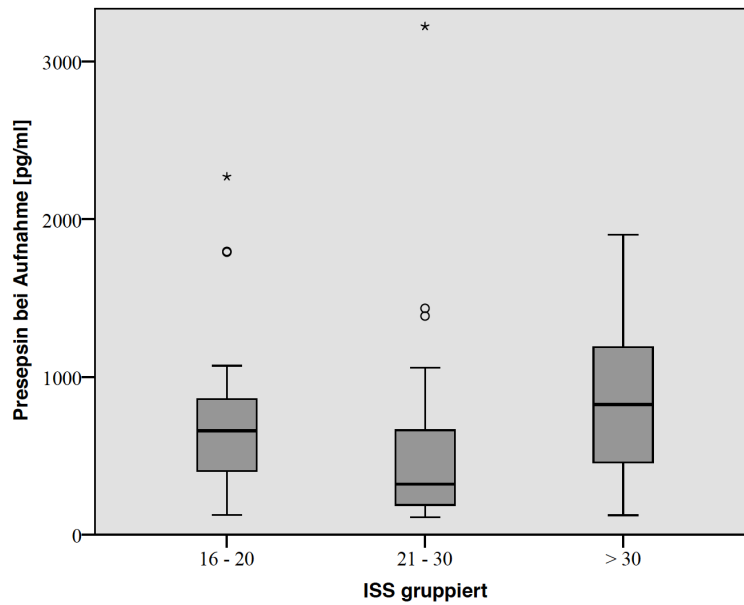


Abbildung 3.19: Presepsin an Tag 0 nach Verletzungsschwere; Gruppe 1: ISS 17 - 20, n = 17; Gruppe 2: ISS 21 - 30, n = 27; Gruppe 3: ISS > 30, n = 6; n gibt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht (ISS 16 – 20: 651 pg/ml [IQR 362,0 – 916,0], ISS 21 – 30: 314,5 pg/ml [IQR 171,0 – 734,0], ISS > 30: 705,0 pg/ml [IQR 457,0 – 945,0], $p = 0,135$).

Abbildung 3.20 zeigt die Presepsin-Werte aufgeteilt nach Tagen ohne und mit Vorliegen eines SIRS.

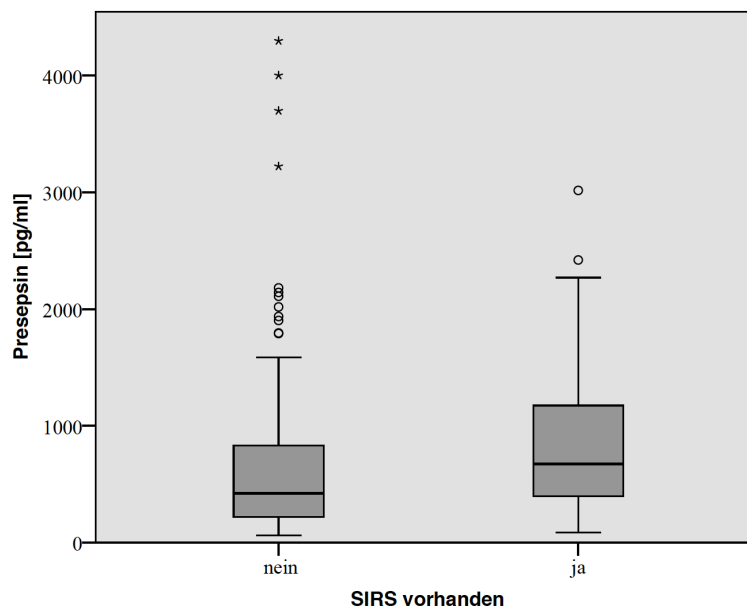


Abbildung 3.20: Presepsin-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS; Gruppe 1: SIRS nicht vorhanden, n = 165, Gruppe 2: SIRS vorhanden, n = 56; n gibt die Anzahl der betrachteten Presepsin-Werte an

Wenn SIRS vorliegt ist Presepsin höher als bei Abwesenheit von SIRS. Ein signifikanter Unterschied war nachweisbar (SIRS nicht vorhanden: 412,0 pg/ml [IQR 210,0 – 832,0] vs. SIRS vorhanden: 651,5 pg/ml [IQR 355,5 – 1116,0], $p = 0,003$).

In Abbildung 3.21 wurde Presepsin gruppiert nach dem Vorliegen einer Operation in den vorhergehenden 24 Stunden.

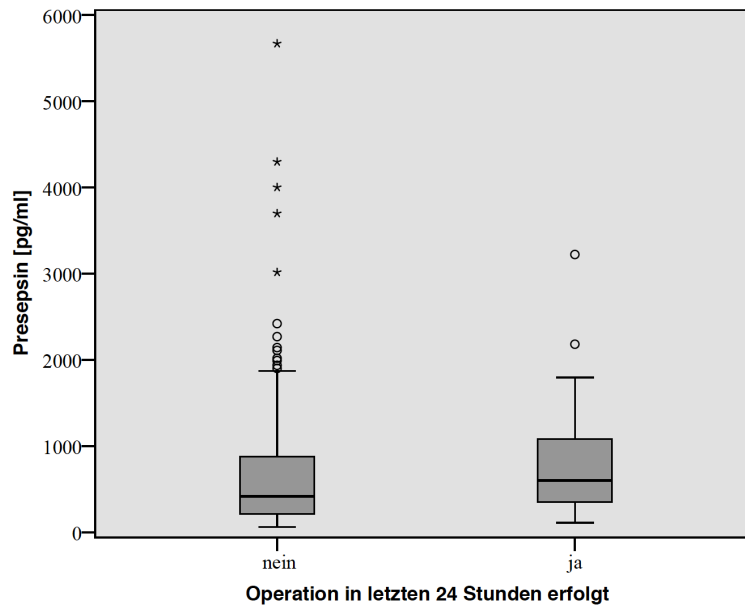


Abbildung 3.21: Presepsin-Vergleich nach Vorhandensein von Operation; Gruppe 1: Operation in letzten 24 h nicht erfolgt, $n = 177$, Gruppe 2: Operation in letzten 24 h erfolgt, $n = 44$; n gibt die Anzahl der betrachteten Presepsin-Werte an

Man sieht einen gering höheren Median und Interquartil-Bereich in Gruppe 2. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht (keine Operation in den letzten 24 Stunden: 416,0 pg/ml [IQR 210,0 – 875,0] vs. Operation in den letzten 24 Stunden: 602,5 pg/ml [IQR 351,0 – 1079,5], $p = 0,055$).

3.2.5 CLI60

Abbildung 3.22. zeigt den Verlauf des CLI60 von Tag 0 bis Tag 7.

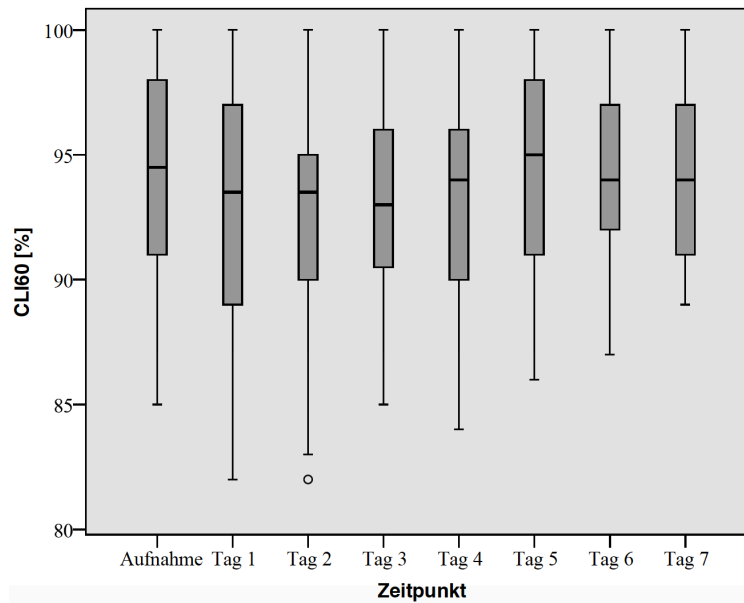


Abbildung 3.22: Verlauf von CLI60 von Tag 0 bis 7, $n(0) = 50$, $n(1) = 46$, $n(2) = 38$, $n(3) = 28$, $n(4) = 26$, $n(5) = 20$, $n(6) = 18$, $n(7) = 13$; $n(0)$ bis $n(7)$ gibt die Anzahl n der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 an

Die Abbildung zeigt eine deutliche Streuung der Werte des CLI60, welche von Tag 0 auf Tag 1 zu- und bis zum Tag 7 abnimmt. Ein initial etwas höherer Median senkt sich am darauffolgenden Tag und bleibt mit Ausnahme von Tag 5 in diesem Bereich. Signifikante Unterschiede zwischen den Tagen fanden sich nicht (Tag 0: 94,5 % [IQR 91,0 – 98,0], Tag 1: 93,5 % [IQR 88,8 – 97,0], Tag 2: 93,5 % [IQR 90,0 – 95,0], Tag 3: 93,0 % [IQR 90,3 – 96,0], Tag 4: 94,0 % [IQR 89,8 – 96,3], Tag 5: 95,0 % [IQR 91,0 – 98,0], Tag 6: 94,0 % [IQR 91,8 – 97,3], Tag 7: 94,0 % [IQR 91,0 – 98,5], $p = 0,48$).

Abbildung 3.23 zeigt den Verlauf des CLI60 gruppiert nach der Verletzungsschwere.

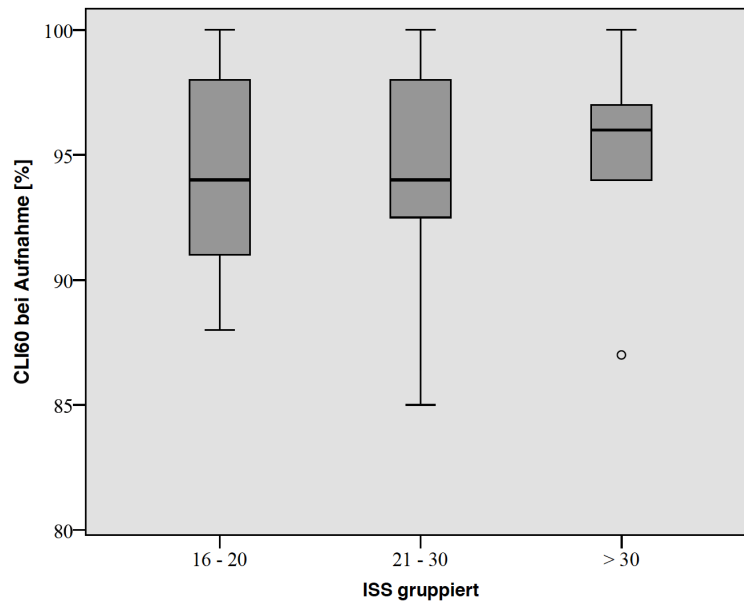


Abbildung 3.23: CLI60 an Tag 0 nach Verletzungsschwere; Gruppe 1: ISS 17 - 20, n = 17; Gruppe 2: ISS 21 - 30, n = 27; Gruppe 3: ISS > 30, n = 6; n gibt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Gruppen an

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (ISS 16 – 20: 94,0 % [IQR 91,0 – 98,0], ISS 21 – 30: 94 % [IQR 92,5 – 98,0], ISS > 30: 96,0 % [IQR 94,5 – 96,8], $p = 0,931$).

In Abbildung 3.24 ist der CLI60 an Tagen ohne und mit SIRS gruppiert.

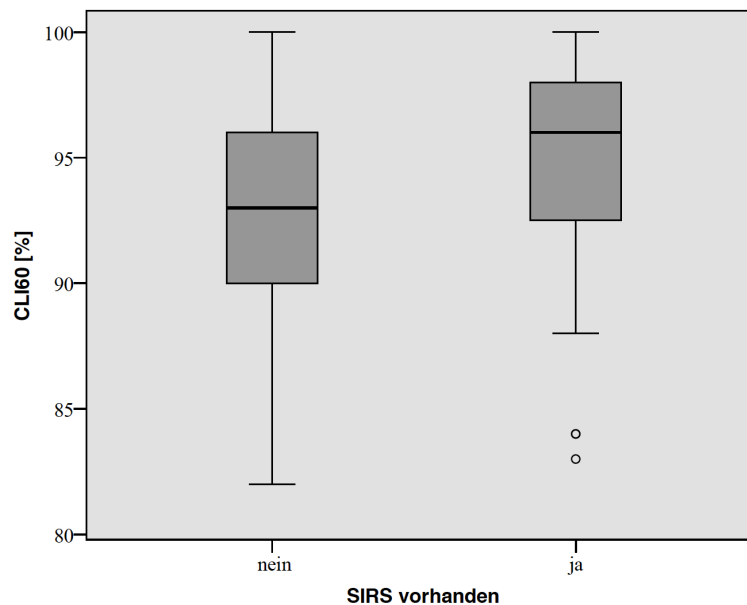


Abbildung 3.24: CLI60-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS; Gruppe 1: SIRS nicht vorhanden, n = 165, Gruppe 2: SIRS vorhanden, n = 56; n gibt die Anzahl der betrachteten CLI60-Werte an

An Tagen mit SIRS ist ein höherer Median und eine geringere Streuung der CLI60-Werte zu erkennen. Es existiert ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (SIRS nicht vorhanden: 94,0 % [IQR 90,0 – 96,0] vs. SIRS vorhanden: 96,0 % [IQR 92,5 – 98,0], $p = 0,003$).

Abbildung 3.25 zeigt CLI60 gruppiert nach dem Vorliegen einer Operation in den vorhergehenden 24 Stunden.

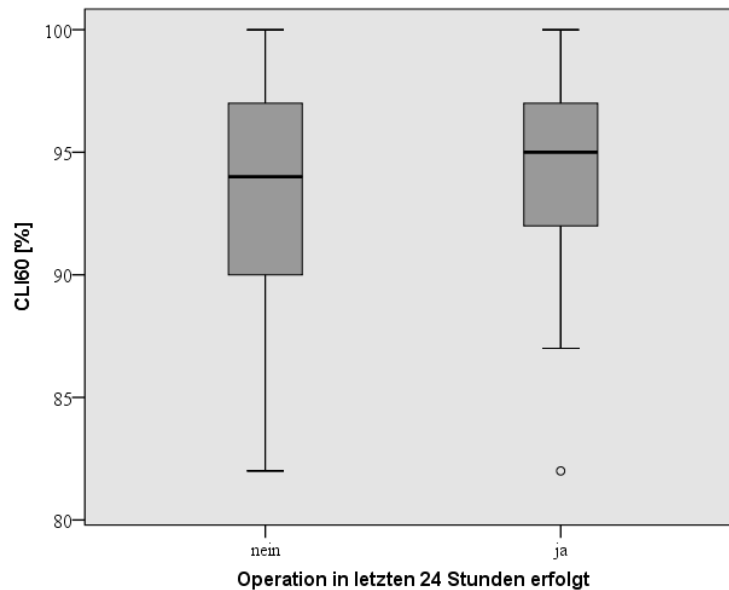


Abbildung 3.25: CLI60-Vergleich nach Vorhandensein von Operation; Gruppe 1: Operation in letzten 24 h nicht erfolgt, $n = 177$, Gruppe 2: Operation in letzten 24 h erfolgt, $n = 44$; n gibt die Anzahl der betrachteten CLI60-Werte an

Ein signifikanter Unterschied besteht nicht (keine Operation in den letzten 24 Stunden: 94,0 % [IQR 90,0 – 97,0] vs. Operation in den letzten 24 Stunden: 95,0 % [IQR 92,0 – 97,0], $p = 0,123$).

3.2.6 Beziehungen der Infektionsparameter untereinander

In den Abbildungen dieses Kapitels sind die verschiedenen Infektionsparameter und ihre Verbindung untereinander anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Daten dargestellt.

In der Tabelle 3.2 sind die Korrelationen aller Infektionsparameter untereinander mit dem entsprechenden Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau zu sehen (aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden Doppelungen und Korrelationen mit den selbigen Parametern verdunkelt).

Tabelle 3.2: Korrelation aller Infektionsparameter; r = Korrelationskoeffizient, n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

	CRP	PCT	IL-6	Presepsin	CLI60
CRP					
PCT	r = 0,220 p = 0,001 n = 235				
IL-6	r = 0,108 p = 0,103 n = 227	r = 0,458 p < 0,001 n = 226			
Presepsin	r = 0,193 p = 0,003 n = 238	r = 0,449 p < 0,001 n = 232	r = 0,479 p < 0,001 n = 224		
CLI60	r = 0,125 p = 0,054 n = 239	r = 0,259 p < 0,001 n = 233	r = 0,297 p < 0,001 n = 225	r = 0,310 p < 0,001 n = 236	

Man sieht positive, moderate Korrelationen zwischen Presepsin und PCT sowie IL-6 und zwischen IL-6 und PCT, welche in den folgenden Abbildungen näher visualisiert werden. Weiterhin erfolgt die visuelle Darstellung der geringen Korrelation von CLI60 zu PCT sowie IL-6. Die übrigen Paarungen weisen ebenfalls eine geringe positive Korrelation auf.

Abbildung 3.26 zeigt Presepsin gruppiert in Abhängigkeit des Blutspiegels des PCT. Dabei wurde PCT in 4 Kategorien eingeteilt (Gruppe 1 < 0,5 µg/l, Gruppe 2 0,5 - < 2 µg/l, Gruppe 3 2 - < 10 µg/l, Gruppe 4 ≥ 10 µg/l [152]).

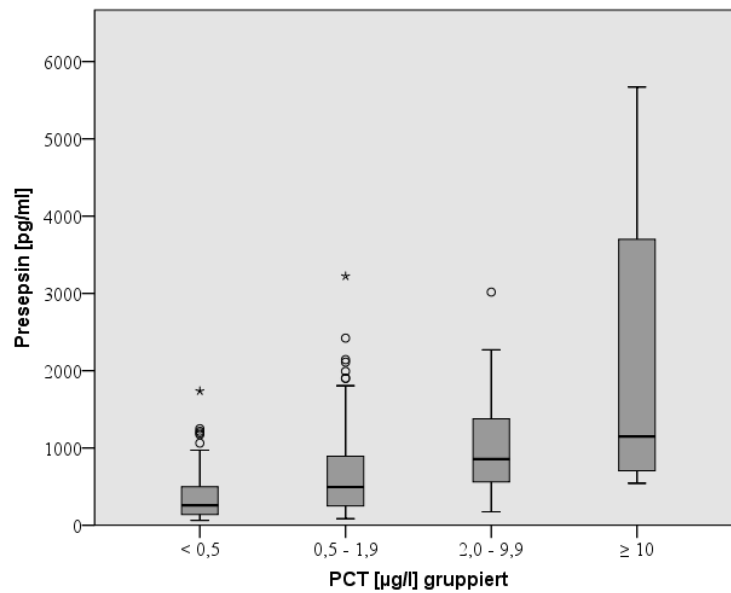


Abbildung 3.26: Presepsin kategorisiert nach PCT; Gruppe 1: < 0,5 µg/l, n = 72, Gruppe 2: 0,5 - < 2 µg/l, n = 111, Gruppe 3: 2 - < 10 µg/l, n = 35, Gruppe 4: ≥ 10 µg/l, n = 14; n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und allen anderen Gruppen (PCT < 0,5 µg/l: 259,0 pg/ml [IQR 138,5 – 499,5], PCT 0,5 - < 2 µg/l: 494 pg/ml [IQR 250,5 – 893,5], PCT 2 - < 10 µg/l: 856,0 pg/ml [IQR 561,5 – 1378,0], PCT ≥ 10 µg/l: 1148,5 pg/ml [IQR 705,0 – 3699,0], jeweils $p < 0,001$). Zudem gab es signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 494 pg/ml [IQR 250,5 – 893,5] vs. PCT 2 - < 10 µg/l: 856,0 pg/ml [IQR 561,5 – 1378,0], $p = 0,001$), Gruppe 2 und Gruppe 4 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 494 pg/ml [IQR 250,5 – 893,5] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 1148,5 pg/ml [IQR 705,0 – 3699,0], $p < 0,001$) sowie Gruppe 3 und Gruppe 4 (PCT 2 - < 10 µg/l: 856,0 pg/ml [IQR 561,5 – 1378,0] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 1148,5 pg/ml [IQR 705,0 – 3699,0], $p = 0,045$).

In Abbildung 3.27 ist IL-6 gruppiert in Abhängigkeit des Blutspiegels des PCT. Dabei wurde PCT in 4 Kategorien eingeteilt (Gruppe 1 < 0,5 µg/l, Gruppe 2 0,5 - < 2 µg/l, Gruppe 3 2 - < 10 µg/l, Gruppe 4 ≥ 10 µg/l [152]).

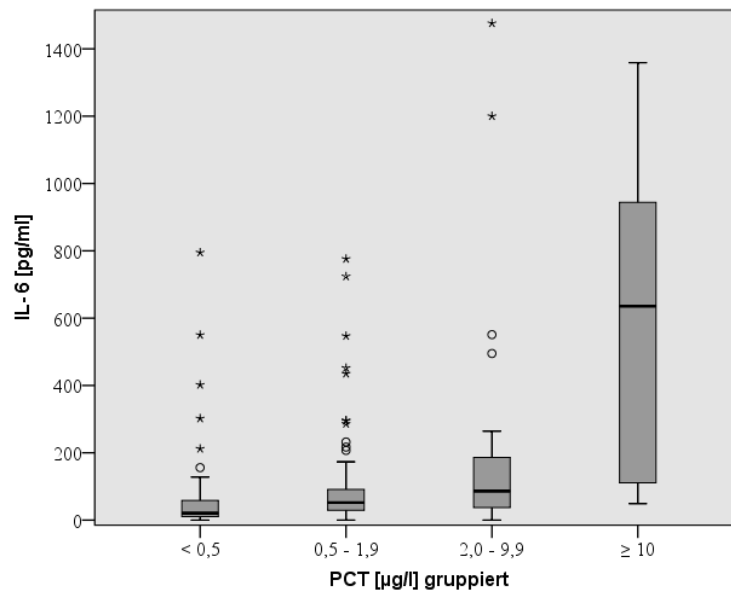


Abbildung 3.27: IL-6 kategorisiert nach PCT; Gruppe 1 <0,5 µg/l, n = 73, Gruppe 2 0,5 - <2 µg/l, n = 106, Gruppe 3 2 - <10 µg/l, n = 33, Gruppe 4 ≥10 µg/l, n = 14; n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

Es existieren signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und allen anderen Gruppen (PCT < 0,5 µg/l: 20,7 pg/ml [IQR 10,4 – 58,2], PCT 0,5 - < 2 µg/l: 52,0 pg/ml [IQR 29,1 – 91,2], PCT 2 - < 10 µg/l: 86,3 pg/ml [IQR 37,5 – 186,0], PCT ≥ 10 µg/l: 635,5 pg/ml [IQR 111,0 – 944,0], jeweils $p < 0,001$) und zudem signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 52,0 pg/ml [IQR 29,1 – 91,2] vs. PCT 2 - < 10 µg/l: 86,3 pg/ml [IQR 37,5 – 186,0], $p = 0,009$), Gruppe 2 und Gruppe 4 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 52,0 pg/ml [IQR 29,1 – 91,2] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 635,5 pg/ml [IQR 111,0 – 944,0], $p < 0,001$) sowie Gruppe 3 und Gruppe 4 (PCT 2 - < 10 µg/l: 86,3 pg/ml [IQR 37,5 – 186,0] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 635,5 pg/ml [IQR 111,0 – 944,0], $p = 0,002$).

In Abbildung 3.28 ist CLI60 gruppiert in Abhängigkeit des Blutspiegels des PCT. Dabei wurde PCT in 4 Kategorien eingeteilt (Gruppe 1 < 0,5 µg/l, Gruppe 2 0,5 - < 2 µg/l, Gruppe 3 2 - < 10 µg/l, Gruppe 4 ≥ 10 µg/l [152]).

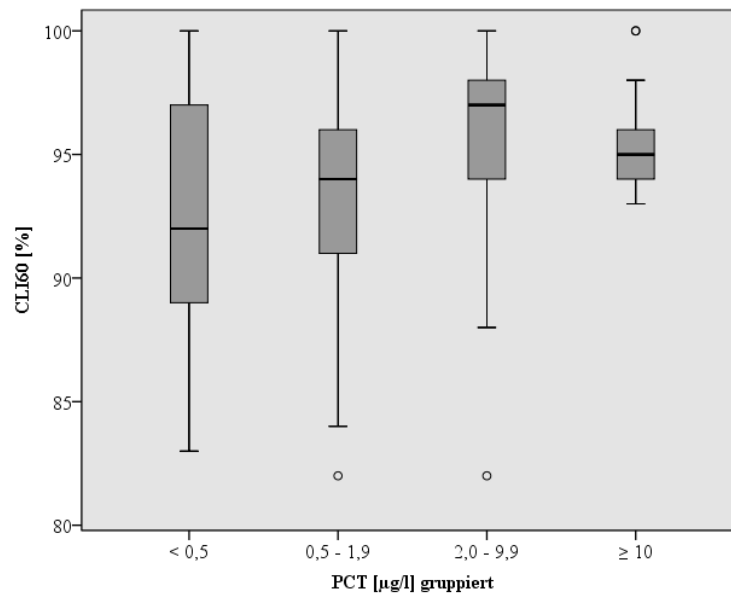


Abbildung 3.28: CLI60 kategorisiert nach PCT; Gruppe 1 <0,5 µg/l, n = 74, Gruppe 2 0,5 - <2 µg/l, n = 110, Gruppe 3 2 - <10 µg/l, n = 35, Gruppe 4 ≥10 µg/l, n = 14; n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

Es existieren signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 (PCT < 0,5 µg/l: 92 % [IQR 89 – 97] vs. PCT 2 - < 10 µg/l: 97 % [IQR 94 – 98], p 0,002), Gruppe 1 und 4 (PCT < 0,5 µg/l: 92 % [IQR 89 – 97] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 95 % [IQR 94 – 96], p 0,012), Gruppe 2 und 3 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 94 % [IQR 91 – 96] vs. PCT 2 - < 10 µg/l: 97 % [IQR 94 – 98], p 0,001) und Gruppe 2 und 4 (PCT 0,5 - < 2 µg/l: 94 % [IQR 91 – 96] vs. PCT ≥ 10 µg/l: 95 % [IQR 94 – 96], p 0,033).

In Abbildung 3.29 ist Presepsin in Abhängigkeit des Blutspiegels von IL-6 dargestellt. Dabei wurde IL-6 in 3 Kategorien eingeteilt (Gruppe 1 < 50 pg/ml, Gruppe 2 50 - < 300 pg/ml, Gruppe 3 ≥ 300 pg/ml).

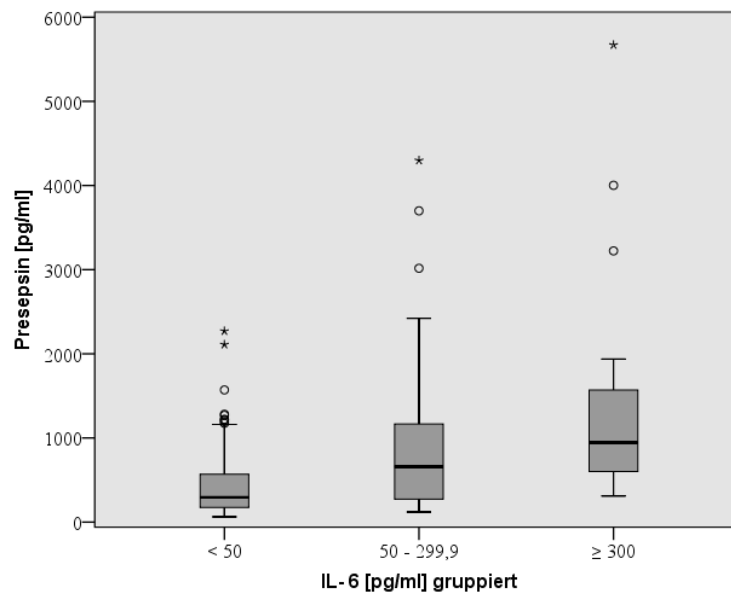


Abbildung 3.29: Presepsin kategorisiert nach IL-6 ; Gruppe 1 < 50 pg/ml, n = 112, Gruppe 2 50 - < 300 pg/ml, n = 89, Gruppe 4 ≥ 300 pg/ml, n = 23; n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und allen weiteren Gruppen (IL-6 < 50 pg/ml: 294,0 pg/ml [IQR 173,5 – 568,5], IL-6 50 - < 300 pg/ml: 659,0 pg/ml [IQR 273,0 – 1166,0], IL-6 ≥ 300 pg/ml: 945,0 pg/ml [IQR 601,0 – 1569], jeweils $p < 0,001$) und weiterhin zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 (IL-6 50 - < 300 pg/ml: 659,0 pg/ml [IQR 273,0 – 1166,0] vs. IL-6 ≥ 300 pg/ml: 945,0 pg/ml [IQR 601,0 – 1569], $p = 0,024$).

In Abbildung 3.30 ist CLI60 in Abhängigkeit des Blutspiegels von IL-6 dargestellt. Dabei wurde IL-6 in 3 Kategorien eingeteilt (Gruppe 1 < 50 pg/ml, Gruppe 2 50 - < 300 pg/ml, Gruppe 3 ≥ 300 pg/ml).

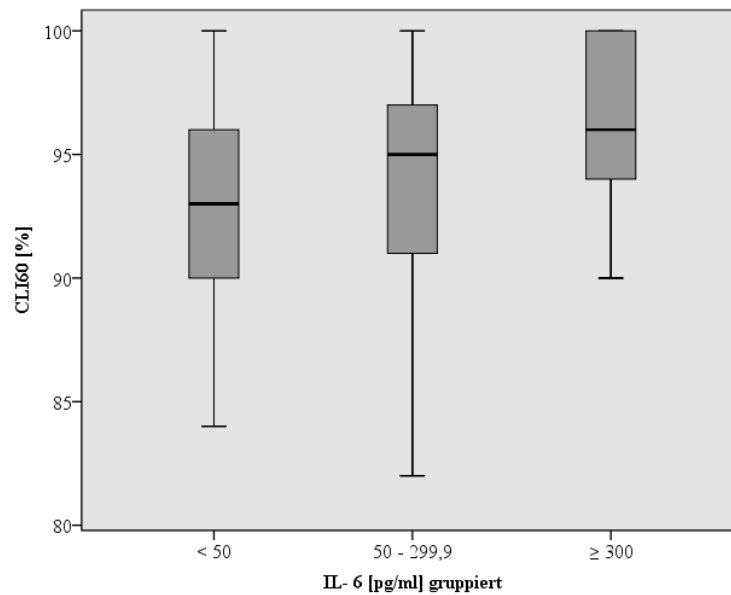


Abbildung 3.30: CLI60 kategorisiert nach IL-6 ; Gruppe 1 < 50 pg/ml, n = 114, Gruppe 2 50 - < 300 pg/ml, n = 88, Gruppe 3 ≥ 300 pg/ml, n = 23; n gibt die Anzahl der betrachteten Werte an

Es fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 (IL-6 < 50 pg/ml: 93 % [IQR 90 – 96] vs. IL-6 ≥ 300 pg/ml: 96 % [IQR 94 – 100], $p = < 0,001$) und Gruppe 2 und 3 (IL-6 50 - < 300 pg/ml: 95 % [IQR 91 – 97] vs. IL-6 ≥ 300 pg/ml: 96 % [IQR 94 – 100], $p = 0,018$).

4 Diskussion

Polytraumatisierte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, jedoch kann die Unterscheidung zwischen einer sterilen posttraumatischen Entzündungsreaktion und einer Infektion erschwert sein [73, 118, 151, 180]. Der frühzeitige Beginn einer antibiotischen Therapie kann darüber hinaus bei Entwicklung einer Sepsis die Sterblichkeit reduzieren, weshalb eine zeitnahe Diagnose wichtig ist [65, 113]. Infektionsparameter können in dieser Situation unterstützend eingesetzt werden [126, 147]. Eine Vielzahl von potenziellen Biomarkern für Infektionen wurden beschrieben [187]. CRP, PCT und IL-6 zählen zu den am häufigsten verwendeten und etabliertesten Infektionsparametern [132, 187]. Sie zeigen jedoch durch das Polytrauma bedingte Veränderungen [44, 139, 141, 151]. Gleichzeitig sind polytraumatisierte Patienten keine in Gänze einheitliche Gruppe von Patienten, sondern weisen, wie auch in dieser Studie zu sehen, unterschiedlichste Verletzungsursachen und -muster auf oder können bereits Vorerkrankungen haben. Um aufzuzeigen, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv zu anderen Polytrauma-Kollektiven vergleichbar ist, erfolgt vor der Betrachtung der Infektionsparameter eine Gegenüberstellung zum TraumaRegister DGU®.

4.1 Einordnung des Patientenkollektivs hinsichtlich dessen Repräsentativität im Vergleich zum TraumaRegister DGU®

Die Geschlechterverteilung zeigte sich mit einem überwiegenden Männeranteil von 72 % vergleichbar mit den 69,2 % in der statistischen Erhebung bei Unfallverletzten im TraumaRegister DGU® im Jahresbericht 2020 [93]. Das mittlere Alter im TraumaRegister DGU® wurde mit 50,1 Jahren angegeben, während in dieser Arbeit das Alter im Median bei 47,5 Jahren liegt. Die Zahlen lassen sich jedoch nicht gänzlich vergleichen, da das Basis-Kollektiv im Trauma-Register abweichend von dieser Arbeit zusammengesetzt ist. Es selektiert nach dem maximalen AIS-Schweregrad (MAIS) und beinhaltet „Patienten mit einem $\text{MAIS} \geq 3$, sowie Patienten mit [einem] MAIS 2, die entweder verstorben sind oder auf Intensivstation waren“ [93]. Von diesem Basiskollektiv sind 53 % (15651 von 29345 Verletzten) als Polytrauma mit einem ISS von mindestens 16 aufgeführt. Aufgrund der hohen Anzahl eingeschlossener Patienten

mit Polytrauma ist eine weitestgehende Vergleichbarkeit dahingehend aber gewährleistet.

Der mittlere ISS ist im Basis-Kollektiv des TraumaRegister DGU® 18,2. In dieser Arbeit liegt der ISS im Median bei 22. Die ICU-Liegedauer im Register ist im Mittel 6,1 Tage und im Vergleich in dieser Studie im Median 6 Tage. Die mittlere Krankenhausverweildauer beträgt im TraumaRegister DGU® 15,3 und in dieser Arbeit im Median 18,5 Tage [93].

Die Unfallmechanismen in dieser Studie sind anteilig etwas unterschiedlich verteilt im Vergleich zum TraumaRegister DGU®. Mit 48 % waren in dieser Studie fast die Hälfte der Polytraumatisierungen durch einen Autounfall bedingt. Im Trauma-Register waren hingegen Stürze mit 41,6 % führend (27,2 % Sturz aus einer Höhe bis zu 3 Meter und 14,4 % Stürze aus über 3 Meter), welche hier nur 20 % der Patienten ausmachten. Ebenso auf einen Anteil von 20 % kamen in dieser Studie Motorradunfälle, welche im Register bei nur 11,8 % lagen. Seltener Ursachen waren Fahrradunfälle mit 6 % in dieser Studie und 10,5 % im Trauma-Register. Sonstige Unfälle, welche sich nicht näher in die schon genannten Kategorien einordnen ließen, waren hier mit 6 % sowie 6,5 % im Trauma-Register vertreten [93]. Ein Grund für die abweichenden Verteilungen liegt in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs im TraumaRegister DGU®, da im Gegensatz zu dieser Studie im Basiskollektiv des TraumaRegister DGU® auch ein großer Teil an Patienten ohne eine Polytraumatisierung eingeschlossen wurden. Nachweislich ist die Verletzungsschwere abhängig von der Sturzhöhe, sodass eine niedrigere Sturzhöhe seltener zu einer Polytraumatisierung führt [96]. Entsprechend sind deutlich mehr Stürze, vor allem aus niedriger Höhe (bis zu 3 Meter), im Basiskollektiv des TraumaRegister DGU® eingeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten, welche direkt nach Schockraumversorgung auf die eigenständige, neurochirurgische Intensivstation verlegt wurden, nicht in die hier diskutierte Studie eingeschlossen. Dadurch sind Verletzungsursachen, welche gehäuft mit Kopfverletzungen einhergehen, wie Fahrradunfälle und Stürze, in dieser Studie unterrepräsentiert.

Auch Gesichtsverletzungen scheinen bei Fahrradunfällen und Stürzen häufiger als bei den anderen Unfallmechanismen vorzukommen. Dies kann mit einem fehlenden Schutz wie bei einem umschließenden Motorradhelm oder einem Airbag in einem Auto zu erklären sein. Als zentrales Körperelement ist der Thorax bei allen Unfallmechanismen sehr häufig betroffen (70% bis 100%, je nach Ursache), was vor allem in Anbetracht der

durch den Brustkorb zu schützenden lebenswichtigen Organe Herz und Lunge für die Atem- und Kreislauffunktion und der häufigen Verletzung dieser Region deutlich macht, wie wichtig Schutzmaßnahmen in dieser Körperregion sind. Abdomenverletzungen sind in dieser Arbeit hingegen etwas weniger häufig und treffen vorzugsweise Polytraumatisierte im Rahmen eines Motorradunfalls (70 %) sowie Stürze (60 %). Etwas geringer fanden sich abdominelle Verletzungen bei Autounfällen (ca. 54 %). Ein Airbag sowie Gurt bieten hier einen begrenzten Schutz [167, 168, 193]. Verletzungen der Extremitäten sind, mit Ausnahme des Unfallmechanismus „Sonstiges“ mit ca. 33 %, aufgrund ihrer exponierten Lage in allen Kategorien fast genauso häufig anzutreffen wie Verletzungen des Thorax (60 bis ca. 83 %). Zusammenfassend ist in dem hier betrachteten Studienkollektiv eine Häufung von Verletzungen bestimmter Körperregionen je nach Unfallmechanismus zu erkennen.

Betrachtet man das hier in dieser Studie erhobene Verletzungsmuster unabhängig von der jeweiligen Ursache, zeigten sich in abfallender Häufigkeit vor allem thorakale und externe Verletzungen sowie Schädigungen von Extremitäten und in etwas mehr als der Hälfte der Fälle Beeinträchtigungen im Kopf/Hals-Bereich und abdominal, ähnliche einer anderen Studie von 2016 aus der Ludwig-Maximilians-Universität München [25]. Dort wurden 81 volljährige Patienten mit einem ISS > 16 eingeschlossen. Es wurde untersucht, wie zuverlässig der ISS anhand des radiologischen Befunds der Ganzkörper-Computertomographie berechnet werden konnte. Es ergaben sich zum Teil deutliche Abweichungen zum tatsächlichen ISS, welcher von vier Unfallchirurgen durch Beurteilung der Ganzkörper-Computertomographie zusammen mit dem dazugehörigen Befund erhoben wurde. Grund dafür sahen die Autoren in der unzureichenden Anwendung des AIS im radiologischen Befund. Eine korrekte ISS-Einteilung der Patienten kann dadurch erschwert sein [25].

4.2 Vergleichende Betrachtung der Bedeutung der untersuchten Infektionsparameter im Kontext von polytraumatisierten Patienten

Infektionsparameter werden bei der Diagnose einer Sepsis unterstützend herangezogen [126, 147]. CRP, PCT und IL-6 werden am häufigsten verwendet, zeigen jedoch durch das Polytrauma bedingte Veränderungen, weshalb ihre Interpretation vor allem in den ersten Tagen nach einem Trauma erschwert ist [44, 132, 139, 141, 151, 187]. Presepsin

und CLI60 gelangten erst in den letzten Jahren in den Fokus der Infektionsforschung und ihr früher Verlauf sowie weitere Einflussfaktoren sollen in den folgenden Kapiteln mit den etablierten Parametern CRP, PCT und IL-6 bei polytraumatisierten Patienten auf einer Intensivstation verglichen werden. Presepsin ist in dieser Arbeit durch das initiale Trauma, dessen Schweregrad sowie durchgeführten Operationen unbeeinflusst und erhöht bei dem Vorhandensein eines SIRS, was Presepsin zu einem aussichtsreichen Infektionsparameter bei diesen Patienten macht.

4.2.1 Presepsin an den ersten Tagen nach dem Trauma

Presepsin zeigt im Gegensatz zum CRP, PCT und IL-6 innerhalb der ersten Tage kein durch das Trauma bedingten Anstieg. Bekannt ist, dass Presepsin schon früh innerhalb von 6 Stunden nach Beginn einer Sepsis ansteigt [242]. Eine genaue Halbwertszeit ist nicht bekannt. Bei Ausbleiben weiterer Stimuli fällt es innerhalb weniger Tage ab [242]. In einer tierexperimentellen Studie an Hasen wurde eine Sepsis nach Ligatur und Punktion des Zäkums induziert und ein Anstieg des Presepsin nach zwei Stunden, ein Maximum nach drei Stunden und ein Abfall nach vier bis acht Stunden bei einer Halbwertszeit von vier bis fünf Stunden beschrieben [62]. Ulla et al. verglichen Presepsin und PCT bei Patienten, welche sich in der Notaufnahme mit dem Verdacht auf eine Sepsis oder septischen Schock vorstellten mit Patienten, welche die SIRS-Kriterien erfüllten, jedoch keine Infektion vorhanden war. Dort wurde gezeigt, dass die höchste Konzentration von Presepsin bereits am Aufnahmetag vorlag, wohingegen PCT erst nach 24 Stunden dies erreichte [222]. In der hier vorliegenden Arbeit ist nach einem Trauma auch ohne das Vorhandensein einer Infektion erkennbar, dass PCT seine höchste Konzentration nach einem Tag erreicht. Bereits 1994 berichteten Dandona et al. über eine maximale Konzentration des PCT infolge eines einmaligen Stimulus nach einem Tag [51]. Es kommt, ähnlich wie in anderen Studien, zu einem zeitnahen Abfall des PCT, sofern weitere Stimuli ausbleiben [39, 141, 150, 196]. Im Gegensatz zum Presepsin bleibt PCT bis einschließlich Tag 4 erhöht. Dennoch wird PCT insgesamt eine verlässliche und relativ schnelle Kinetik, vor allem im Vergleich zu CRP, zugeschrieben, da es früh nach Induktion messbar ist und eine vergleichsweise geringe Plasmahalbwertszeit von 25 – 30 Stunden aufweist, jedoch bei Einschränkungen der Nierenfunktion einen langsameren Abfall zeigt [39, 44, 70, 150, 153]. PCT wurde in einem systematischen Review empfohlen zur Detektion von Infektionen bei Patienten, welche nach einem Trauma gefährdet sind eine Sepsis zu entwickeln [44]. Das liegt

darin begründet, dass PCT in den meisten Arbeiten eine gute Unterscheidung zwischen polytraumatisierten Patienten mit und ohne Sepsis zugesprochen wird, jedoch bestehen Einschränkungen innerhalb der ersten zwei Tage nach Anstieg aufgrund des Traumas [22, 24, 39, 40, 70, 151, 196]. Kang et al. zeigten 2019 ebenfalls, dass Presepsin an den ersten drei Tagen nach einem Trauma im Gegensatz zu PCT und CRP nur bei Patienten mit einer Infektion erhöht war. In der vorgenannten Arbeit hatte Presepsin dabei eine höhere diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Detektion von Infektionen als PCT [106]. Zudem ist zu beachten, dass PCT durch eine Vielzahl von weiteren Ursachen auch ohne das Vorhandensein einer Infektion erhöht sein kann [150]. Presepsin hat sich demgegenüber vor allem in Sepsis-Studien als meist mindestens gleichwertig zum PCT erwiesen [20, 47, 222, 240, 247, 61, 94, 112, 120, 129, 132, 206, 212]. So zeigten Wu et al. in einer Metaanalyse eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit von Presepsin hinsichtlich der Detektion einer Sepsis mit einer gepoolten Sensitivität von 84 % bzw. einer gepoolten Spezifität von 76 %, wohingegen PCT 78 % bzw. 79 % erreichte [240]. Presepsin ist zudem in zwei Metaanalysen PCT und CRP überlegen bezüglich der diagnostischen Genauigkeit bei der Diagnose einer Neugeborenen-Sepsis, da CRP und PCT mehr durch maternale und fetale proinflammatorische Faktoren beeinflusst werden [21, 138, 189]. Auch bei Sepsis bei Kindern und Jugendlichen übertraf Presepsin diese Parameter in einer Metaanalyse [243]. Es besteht in dieser Arbeit außerdem eine moderate Korrelation zwischen Presepsin und PCT und auch in mehreren weiteren Studien ist eine Korrelation ebenfalls nachweisbar [20, 106, 129, 222, 246]. Weiterhin ist ähnlich dem PCT ein Anstieg des Presepsin mit zunehmendem Sepsis-Schweregrad bekannt [20, 40, 102, 129, 151, 206, 212]. Presepsin erscheint allein aufgrund dieser Eigenschaften als ein vielversprechender Infektionsparameter, vor allem bei polytraumatisierten Patienten, da es im Gegensatz zum bisher empfohlenen PCT in den ersten Tagen keine signifikanten Trauma-bedingten Veränderungen aufweist. Weiterhin hat Presepsin den bisher vorhandenen Daten nach auch eine schnellere Kinetik als PCT und kann entsprechend früher eine Infektion zeigen und sich schneller nach einer Infektion normalisieren. Jedoch kann auch Presepsin, neben dem Alter des Patienten, durch eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst sein [41, 153]. Es wurde in mehreren Arbeiten ein ansteigendes Presepsin bei zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben [159, 165]. Vor allem bei dialysepflichtigen Patienten ist Presepsin deutlich erhöht [195]. Nakamura et al. zeigten jedoch keine Verschlechterung der diagnostischen Genauigkeit hinsichtlich der Diagnose einer Sepsis mit Ausnahme

von Patienten mit einem persistierenden, mehr als vier Wochen andauernden, kompletten Verlust der Nierenfunktion [166].

4.2.2 Presepsin im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraums

Auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von sieben Tagen zeigte Presepsin keine signifikanten Veränderungen. Der Median lag zwischen 337 pg/ml [IQR 215,3 – 899,0] an Tag 2 und 802 pg/ml [IQR 250,5 – 1140,0] an Tag 6. Die Konzentration von Presepsin bei Gesunden ohne Infektionen wird im Mittel bei rund 190 pg/ml angegeben [205]. Hinsichtlich eines Grenzwertes zur Erkennung von Sepsis sind in einer Metaanalyse je nach Studie Presepsin-Konzentrationen von 317 – 849 pg/ml angegeben [240]. Auszugsweise lag in der Studie von Ulla et al. zur Unterscheidung von SIRS und Sepsis der optimale Grenzwert bei 600 pg/ml [222], in einer anderen Arbeit bei 317 pg/ml [129], zur Unterscheidung bakterieller von nicht-bakteriellen Infektionen bei 600 pg/ml [61], zur Erkennung lokaler Infektionen und Sepsis bei 721 bzw. 818 pg/ml [206] oder zur Diagnose einer neonatalen Sepsis bei 600 pg/ml [182]. Bei viralen Infektionen scheint Presepsin nicht erhöht zu sein [61]. Bei systemischen Pilzinfektionen ist Presepsin dahingegen erhöht und zeigte sich bei Therapieansprechen rückläufig [14]. Der beste Cut-off zur Erkennung einer Sepsis lag nach zwei Metaanalysen im Bereich 600 – 650 pg/ml [132, 240]. Somit ist Presepsin in den hier erhobenen Daten vor allem am Ende des Beobachtungszeitraums trotz nicht vorhandener Infektion zum Teil höher als die genannten Grenzwerte. Hoshino et al. fanden ebenfalls niedrigere und vom Trauma kaum beeinflusste Presepsin-Werte an den ersten zwei Tagen nach Polytrauma (221 pg/ml □ 261 pg/ml) [94]. Andererseits zeigten Endo et al. eine Verteilung des Presepsin in einem Bereich zwischen 71,2 pg/ml bis 889 pg/ml bei Patienten mit Trauma ohne Infektionen [61]. Lediglich ein Patient hatte in letztgenannter Studie eine Infektion mit einem Presepsin-Anstieg bis 1110 pg/ml. Vorstellbar sind, je nach Ausprägung, vermehrte Einwanderungen von Erregern durch die traumabedingten Gewebsverletzungen. Durch Interaktion mit dem Immunsystem, worin CD14 als Teil des Abwehrmechanismus involviert ist, kommt es auch zur Bildung von Presepsin. Die postulierten Grenzwerte sind daher bei polytraumatisierten Patienten nicht sicher anwendbar. Es ist somit sinnvoll bei Patienten mit einem Polytrauma eigene Grenzwerte zu etablieren bzw. sollte der genannte Grenzwert bei diesen Patienten mit Vorsicht interpretiert werden. Dadurch, dass die Presepsin-Konzentrationen in den hier gewonnenen Daten über den Beobachtungszeitraum keine wesentliche Änderung

zeigen, zum Teil aber über den postulierten Grenzwerten von Patienten ohne Trauma liegen, erscheinen bei polytraumatisierten Patienten serielle Messungen besser als einmalige Messungen mit festem Grenzwert, um das Einsetzen einer Infektion bzw. Sepsis zu entdecken.

4.2.3 CLI60 an den ersten Tagen nach dem Trauma und im Verlauf des Beobachtungszeitraums

Wie Presepsin zeigt auch CLI60 in dieser Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keine traumabedingten Veränderungen. Es existieren einige Studien mit (poly-)traumatisierten Patienten über die beiden viskoelastischen Verfahren ROTEM und die ihr ursprünglich vorausgehende Thromboelastographie (TEG), wobei bei letztgenannter nicht der Stempel sondern die Küvette rotiert (siehe Kapitel 2.5.2) [84]. Diese beschäftigten sich vorrangig mit der Erkennung von Gerinnungsstörungen oder der Notwendigkeit sowie Steuerung von Transfusionen [1, 27, 29, 107, 135, 137, 164, 191, 213, 224]. Gleichzeitig gibt es einige Sepsis-Studien, welche ebenso meist die Detektion von Gerinnungsstörungen und deren Substitution thematisierten [3–5, 30, 52, 53, 163, 176, 209]. ROTEM als auch TEG bieten eine Vielzahl an Parametern, welche die Thrombusbildung beschreiben. Diese wurden in den Studien in verschiedenen Kombinationen und Szenarien untersucht. Meist wurde die INTEM-, EXTEM-, FIBTEM oder HEPTEM-Methode verwendet. Jedoch existiert keine Studie über die Fähigkeit von ROTEM bzw. TEG und deren Parametern, vor allem des hier verwendeten CLI60 in der NATEM-Methode, als Biomarker für die Sepsis-Diagnostik bei Trauma-Patienten. In zwei Studien von Adamzik et al. wurde die Bedeutung des CLI60 in der NATEM-Methode als Marker bei Patienten mit schwerer Sepsis untersucht. Darin war bei diesen Patienten ein signifikanter Anstieg des CLI60 sowie PCT bei besserer diagnostischer Genauigkeit des CLI60 zu verzeichnen. Des Weiteren zeigte CLI60 im Gegensatz zu PCT keine Veränderung im Vergleich zwischen operierten Patienten und gesunden Probanden [4]. Zudem wurde erkannt, dass ein Abweichen eines ROTEM-Parameters vom Referenzwert mit einer besseren und unabhängigen Vorhersage des 30-Tage-Überlebens im Gegensatz zum SAPS-II- oder SOFA-Score einherging [5]. Die NATEM-Methode wurde dort verwendet, da in in-vitro-Untersuchungen festgestellt wurde, dass im Gegensatz zur EXTEM- bzw. INTEM-Methode dort Endotoxin-bedingte Veränderungen detektiert werden konnten. [5]. Da CLI60 wie Presepsin und im Gegensatz zu PCT keine Trauma-bedingten

Veränderungen im Beobachtungszeitraum zeigt, besteht auch beim CLI60 die Möglichkeit schon in den ersten Tagen nach dem Trauma Infektionen anzuzeigen zu können. Weitere Studien zur Entwicklung von Grenzwerten für die Detektion von Infektionen bzw. Sepsis und wie frühzeitig und schnell sich CLI60 in Folge einer Infektion verändert und eine Infektion anzeigen kann sind sinnvoll.

4.2.4 Verlauf der etablierten Infektionsparameter während des Beobachtungszeitraums

CRP zeigt wie PCT einen deutlichen Anstieg in Folge der Polytraumatisierung. Die höchste Konzentration wird im Vergleich zum PCT bei CRP einen Tag später und somit an Tag 2 erreicht mit einem Median von 164,7 mg/l [IQR 136,6 – 199,3]. Dieser im Vergleich zu PCT und IL-6 langsamere Anstieg liegt in der Synthesedynamik begründet. Ein Maximum wird nach einmaligem Stimulus, zum Beispiel wie in dieser Arbeit einem Trauma, üblicherweise nach 24 bis 48 Stunden erreicht [100, 114, 185]. Maier et al. berichteten sogar von einem Höhepunkt der CRP-Konzentration in einem Polytrauma-Kollektiv erst an Tag 3 bis 4 nach Aufnahme (Tag 0) [141]. Giannoudis et al. beschrieben ebenfalls ein Maximum an Tag 3 bei Trauma-Patienten, jedoch fanden an Tag 1 und 2 keine Messungen statt, sodass ein früheres Maximum entgangen sein könnte [77]. In der hier vorliegenden Studie blieb CRP ab Tag 3 bis zum Ende des Beobachtungszeitraums auf ähnlichem Niveau erhöht. Das zeigt die vor allem im Vergleich zu Presepsin, PCT und IL-6 verzögerte, erheblich langsamere Synthese und Abbau des CRP. Zudem ist bekannt, dass die Höhe des CRP allein abhängig von der Syntheserate ist und die Höhe auch Aussagen über die Schwere der zugrundeliegenden Pathologie zulässt [225]. Bleibt bei komplizierteren Verläufen der Stimulus vorhanden oder kommt ein anderer hinzu, so bleibt demzufolge ein Abfall aus. Bei Patienten mit besserem Verlauf ist hingegen ein kontinuierlicher Abfall des CRP zu erwarten, sofern kein erneuter Stimulus auftritt. Da polytraumatisierte Patienten mit schwererem Verlauf, zum Beispiel aufgrund einer notwendigen Beatmung, auch länger auf Intensivstation überwacht werden [161], ist das ein weiterer Grund für die anhaltend hohen CRP-Werte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv. Die im Vergleich zu PCT und Presepsin langsamere Kinetik des CRP erschwert die zeitnahe Diagnose einer Infektion. Zudem ist die Erkennung einer Infektion bei polytraumatisierten Patienten erschwert, wenn CRP vor allem in den ersten Tagen nach dem Trauma bereits durch dieses deutlich erhöht ist. Auch IL-6 zeigte wie PCT und CRP einen durch das

Polytrauma bedingten Anstieg, hat jedoch im Vergleich zu den anderen beiden Parametern seine höchste Konzentration bereits am Aufnahmetag. Ähnlich wie PCT ist im Folgenden bis Tag 4 eine abfallende IL-6-Konzentration zu beobachten. In einer Studie mit polytraumatisierten Patienten sowie Patienten mit schwerer Kopfverletzung zeigten Maier et al. einen ähnlichen Verlauf mit einem nachweisbaren IL-6 am Aufnahmetag, einem Maximum der IL-6-Konzentration an Tag 1 und einem Nadir an Tag 4, sofern kein erneuter Anstieg durch ein Multiorganversagen eintrat [139]. Innerhalb dieser vier Tage ist daher auch beim IL-6 im Vergleich zum Presepsin die Erkennung einer Infektion erschwert.

4.2.5 Einfluss der Verletzungsschwere auf die untersuchten Infektionsparameter

Presepsin ist bei Patienten mit erlittenem Polytrauma nach den hier gewonnenen Daten an Tag 0 nicht höher bei zunehmender Verletzungsschwere. Ob ein Zusammenhang zwischen dem ISS und Presepsin besteht, wurde zuvor noch nicht beschrieben. Auch CLI60 zeigte keine Veränderung mit zunehmendem ISS. Im Gegensatz dazu berichteten drei Studien über häufigere Gerinnungsstörungen bei höherem ISS [27, 103, 107]. Johansson et al. beschrieben in einem Review unterschiedliche Ausprägungen von mittels ROTEM diagnostizierten Gerinnungsstörungen in Abhängigkeit vom ISS [103]. Bei einem ISS zwischen 10 und 20 kam es häufiger zu einer Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität), welche als unterstützend zur Reduzierung von Blutverlusten gewertet wurde. Bei einem ISS von 20 bis 35 war gehäuft eine verminderte Gerinnung (Hypokoagulabilität) in Folge eines Gerinnungsfaktoren-/Thrombozytendefizits zu beobachten und bei einem ISS von über 30 öfters eine gestörte Gerinnung mit Hyperfibrinolyse [103]. Eine Hyperkoagulabilität geht dabei mit einem besseren Überleben und eine Hypokoagulabilität und Hyperfibrinolyse mit einer erhöhten Mortalität einher [27, 29, 103, 164, 224]. PCT zeigte hingegen die höchsten Werte in der Gruppe mit den schwersten Verletzungen, wobei sich aber keine Signifikanz zeigte. In drei Studien sowie in einem systematischen Review wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des ISS und dem PCT beschrieben [44, 141, 158, 197]. Das in dieser Arbeit keine Signifikanz erreicht wurde, könnte in der geringen Patientenzahl begründet sein. Weiterhin ist das Maximum der PCT-Konzentration erst nach 8 - 24 Stunden zu erwarten [51], wodurch sich ein Unterschied in den Gruppen erst später deutlicher zeigen könnte. CRP war ebenfalls nicht unterschiedlich in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Zu beachten ist jedoch auch hier die im Vergleich zu den

anderen untersuchten Infektionsparametern langsamere Synthesedynamik. Auch in anderen Arbeiten gibt es keine Assoziationen zwischen Verletzungsschwere und einem höheren CRP, jedoch existieren auch gegenteilige Untersuchungen [74, 77, 141, 151, 158]. IL-6 hingegen zeigt in dieser Studie einen signifikant höheren Wert bei den schwersten Verletzungen (ISS > 30) im Vergleich zur moderat (ISS 21 – 30) und leichter (ISS 17 – 20) verletzten Gruppe der polytraumatisierten Patienten am Aufnahmetag. Auch andere Studien belegen deutlich den Zusammenhang zwischen der Verletzungsschwere und der IL-6-Konzentration nach Trauma [74, 91, 101, 141, 210]. Die beste Korrelation zwischen dem ISS und IL-6 fanden Gebhard et al. anhand des IL-6 nach sechs Stunden nach Krankenhausaufnahme [74]. Ein verstärkter Anstieg von PCT und IL-6 in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere unterstreicht die eingeschränkte Verwendbarkeit dieser Parameter bei polytraumatisierten Patienten in den ersten Tagen nach dem Trauma und zeigt, dass vor allem Presepsin in diesem Kontext nützlicher sein könnte.

4.2.6 Einfluss vorangegangener Operationen auf die untersuchten Infektionsparameter

IL-6 war in dieser Studie höher, wenn in den 24 Stunden vor der Messung eine Operation erfolgte. Dies zeigte sich auch in einer systematischen Übersichtsarbeit [100]. IL-6 scheint in Abhängigkeit von einem Gewebetrauma vermehrt und unspezifisch ausgeschüttet zu werden um als Entzündungsmediator zu wirken. Presepsin und CLI60 zeigen hingegen keine signifikante Veränderung nach Operationen. Weitere Studien, die den Einfluss von Operationen auf Presepsin bei Patienten mit einem Polytrauma untersuchten, fanden sich nicht. Hinsichtlich des CLI60 zeigten auch Adamzik et al. keine Änderung des mittels NATEM-Methode bestimmten CLI60 nach operativen Eingriffen [4]. PCT war nach Operation ebenfalls nicht erhöht. Meisner et al. zeigten bei elektiven Operationen bei Polytrauma-Patienten ebenfalls keinen weiteren Anstieg des PCT [151]. Jedoch ist bekannt, dass PCT zum Teil unspezifisch freigesetzt wird. So lässt sich in anderen Arbeiten nachweisen, dass es nach Operationen, vor allem nach abdominellen, vaskulären und thorax- bzw. kardiochirurgischen Eingriffen, ansteigt auch wenn keine Infektion vorliegt [133, 160, 181]. Zudem ist es erhöht nach Hitzschlag, Verbrennungen, viralen und fungalen Infektionen, nach kardiogenem Schock oder in den ersten Tagen nach Geburt [10, 38, 42, 170, 236]. Dies kann die Aussagekraft von PCT deutlich einschränken. Entgegen den Erwartungen war CRP

niedriger, wenn in den 24 Stunden vor Erhebung eine Operation stattgefunden hatte. Als unspezifisches Akute Phase Protein ist bekannt, dass CRP nach operativen Eingriffen steigt [100, 185, 220]. Dass hier in dieser Arbeit niedrigere CRP-Werte vorliegen, wenn eine Operation in den vorangegangenen 24 Stunden erfolgte, kann in der Methodik der Erhebung dieser Studie begründet liegen. Wie auch im CRP-Verlauf in Abbildung 3.6 erkennbar ist, erreicht CRP erst nach zwei bis drei Tagen sein Maximum. Nach den hier verwendeten 24 Stunden ist der CRP-Anstieg noch erwartbar gering. Vor allem IL-6, aber auch PCT und CRP, sind daher im Gegensatz zum Presepsin nach Operationen bei polytraumatisierten Patienten eingeschränkt beurteilbar zur Erkennung von Infektionen.

4.2.7 Einfluss des Vorliegens eines SIRS auf die untersuchten Infektionsparameter

Waren die SIRS-Kriterien erfüllt, war bei den hier untersuchten polytraumatisierten Patienten die Presepsin-Konzentration höher. Liu et al. konnten ergänzend zeigen, dass Patienten mit SIRS in der Notaufnahme ein erhöhtes Presepsin aufwiesen [129]. Behnes et al. zeigten erhöhte Presepsin-Konzentrationen auch bei Patienten mit SIRS auf einer Intensivstation [20]. Andererseits waren in der Studie von Shozushima et al. bei Patienten mit SIRS in der Notaufnahme keine erhöhten Presepsin-Werte zu finden [205]. Letztgenannte Studien beschäftigten sich jedoch nicht ausschließlich mit polytraumatisierten Patienten. CLI60 war bei SIRS ebenfalls erhöht. Auch IL-6 war höher, wenn ein SIRS vorlag, was in der Studie von Behnes et al. ebenfalls gezeigt wurde [20]. PCT hingegen war bei Vorhandensein eines SIRS nicht erhöht. Drei weitere Trauma- bzw. Polytrauma-Studien bestätigen dies [22, 151, 196], wohingegen sich PCT in Studien zur Detektion von Sepsis bei vorhandenem SIRS ohne Infektionsnachweis als signifikant erhöht zeigt [40, 70]. CRP war nicht höher, wenn ein SIRS vorlag. Dies bestätigt sich auch in anderen Trauma- und Sepsis-Studien [22, 40, 70, 151]. Grund dafür kann die prolongierte Synthese und lange Halbwertszeit des CRP sein, welches zu erhöhten Werten über viele Tage führt. Bei sehr hohem CRP besteht die Möglichkeit, dass es zu keinem weiteren Anstieg kommen kann, obwohl die Erkrankung sich verschlechtert, weil bereits eine hohe Syntheserate erreicht ist [150]. Ab einem bestimmten Niveau besitzt CRP daher eine deutlich eingeschränkte Aussagekraft. Auch kann es trotz Besserung zu langanhaltend erhöhten Werten bis zu 2 Wochen kommen [100]. Insgesamt ist daher aufgrund der Synthese- und Eliminationskinetik die Interpretation des CRP eingeschränkt. Polytraumatisierte Patienten sind des Weiteren

anfälliger für Infektionen sowie für eine Sepsis aufgrund der gehäuften Entwicklung einer überschießenden, systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) und einem möglicherweise damit einhergehenden MOF [134]. Es ist daher als Vorteil zu sehen, dass Presepsin als auch CLI60 und IL-6 bei SIRS erhöht sind, da sie dadurch auf eine Infektion oder ein erhöhtes Risiko für diese hinweisen.

4.3 Limitationen

Mit 50 Patienten hat diese Studie eine eingeschränkte statistische Aussagekraft. Weiterhin ist es eine monozentrische Studie und somit sind orts- und klinikabhängige, beeinflussende Faktoren nicht auszuschließen.

Der Zeitpunkt bis zur ersten Datenerhebung nach Krankenhausaufnahme (Tag 0) war unterschiedlich zwischen den Patienten und konnte bis zu 15 Stunden betragen. Auch der Zeitraum bis zur zweiten Datenerhebung (Tag 1) war unterschiedlich und betrug zwischen 15 und 24 Stunden. Ein Einfluss auf die Konzentration der Infektionsparameter zu diesen Zeitpunkten ist möglich.

Im Rahmen der Einschlusskriterien nimmt im Verlauf des Beobachtungszeitraums die Anzahl der berücksichtigten Patienten von Tag 0 bis Tag 7 ab (Abbildung 3.5), da stabilere Patienten ohne weitere Komplikationen von der Intensivstation auf eine Normalstation verlegt werden. Es ist vorstellbar, dass zum Ende des Beobachtungszeitraums der Anteil an Patienten mit komplizierterem Verlauf, erhöhter Verletzungsschwere oder Komplikationen steigt und somit die Infektionsparameter gehäuft außerhalb des Referenzbereichs sind im Vergleich zur Beobachtung aller 50 Patienten über den gesamten Zeitraum. Deshalb ist es von Bedeutung die hier gewonnenen Ergebnisse und Verläufe der Infektionsparameter im Sinne der Beschreibung eben jener Parameter bei Patienten zu werten, solange sie innerhalb der ersten 7 Tage auf Intensivstation sind.

Hinsichtlich der Bestimmung des CLI60 in der NATEM-Methode wurden die Gabe und der Zeitpunkt von Medikamenten, welche die Gerinnung beeinflussen, nicht erfasst. Aufgrund eines eher gesünderen Kollektivs mit weniger Komorbiditäten bei lediglich zwei Patienten mit Myokardinfarkt bzw. Herzinsuffizienz, ist eine vorbestehende, die Gerinnung beeinflussende Medikation tendenziell weniger zu erwarten. Auch anderweitige vorbestehende oder im Beobachtungszeitraum neu begonnene Medikamente wurden nicht erfasst.

Im Verlauf der Studie entwickelte lediglich ein Patient eine nachweisbare Sepsis. Schlüsse über den Verlauf der untersuchten Parameter bei Sepsis lassen sich daraus nicht ableiten.

Zum Zeitpunkt des Designs und der Patientenaquisition im Rahmen dieser Studie waren zudem noch die alten Sepsis-Definitionen mit SIRS als Basis-Kriterium gültig (siehe Kapitel 1.2.1). Entsprechend wurden diese Kriterien, welche von 1991 bis Anfang 2016 als Basis zur Sepsis-Diagnose dienten, in dieser Studie erhoben. Die seit 2016 gültigen Sepsis-3-Definitionen kommen hier nicht zum Tragen. Dennoch können die in dieser Arbeit gewonnenen Daten eine wichtige Basis für weitere Forschung sein.

5 Schlussfolgerung

Diese Studie stellt prospektiv den Verlauf von Presepsin und CLI60 im Vergleich zu den etablierten Infektionsparametern CRP, PCT und IL-6 bei polytraumatisierten Patienten innerhalb der ersten 7 Tage nach dem Unfallereignis dar. Presepsin und CLI60 zeigten im Gegensatz zu den anderen Parametern keinen posttraumatischen Anstieg an den ersten Tagen und blieben auch im gesamten Beobachtungszeitraum unbeeinflusst.

Presepsin zeigt im Gegensatz zu PCT und IL-6 in dieser Studie keinen Anstieg bei zunehmender Verletzungsschwere. Der CLI60 ist ebenfalls unverändert, dennoch sind zunehmende Gerinnungsstörungen bei höherem ISS bekannt. CRP steigt in dieser Studie nicht bei zunehmendem ISS, jedoch zeigen andere Studien einen Anstieg in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere.

Hinsichtlich Operationen infolge der Polytraumatisierung sind Presepsin sowie CLI60 im Gegensatz zu IL-6 unverändert. CRP und PCT zeigen in dieser Studie auch infolge Operationen keinen Anstieg. Es existieren dennoch Arbeiten, bei denen CRP nachweislich infolge von Operationen ansteigt und bezüglich PCT ist ein Anstieg vor allem infolge größerer (bspw. abdominalchirurgischer oder thoraxchirurgischer) Operationen bekannt.

Aufgrund des fehlenden Einflusses durch das initiale Trauma oder dessen Verletzungsschwere sowie nachfolgenden Operationen sind Presepsin und CLI60 interessante neue Infektionsparameter bei polytraumatisierten Patienten. Viele Studien zeigen für Presepsin zudem eine zum PCT mindestens vergleichbare diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Diagnose einer Sepsis. Daher bietet Presepsin die Möglichkeit einer potenziell früheren Diagnose einer Infektion bzw. Sepsis in diesem Patientenkollektiv, vor allem an den ersten Tagen nach dem Unfallereignis.

Vor allem Presepsin, aber auch der CLI60, sind daher mögliche neue Infektionsparameter, deren Potenzial weiter untersucht werden sollte.

6 Zusammenfassung

Patienten mit einer Polytraumatisierung sind nicht nur durch die jeweiligen Verletzungen gefährdet, sondern haben auch ein erhöhtes Risiko eine Infektion zu erleiden. Dadurch kann sich die Prognose dieser Patienten weiter verschlechtern, vor allem wenn es zur Entwicklung einer Sepsis kommt. Die zeitnahe Erkennung von Infektionen ist daher von großer Bedeutung, kann jedoch häufig durch die frühe sterile Immunantwort infolge des Traumas erschwert sein. In dieser Studie wurde der frühe Verlauf des löslichen CD14-Subtyps (sCD14-ST, Presepsin) sowie des Clot-Lyse-Index nach 60 Minuten (CLI60) bei polytraumatisierten Patienten bestimmt und mit den etablierten Infektionsparametern C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Interleukin 6 (IL-6) verglichen. Es wurden 50 Patienten mit einer Polytraumatisierung ($ISS \geq 17$) eingeschlossen und täglich über bis zu 7 Tage die genannten Parameter während des Aufenthalts auf einer Intensiv- bzw. IMC-Station des Universitätsklinikums Gießen zwischen Januar 2015 und Februar 2016 bestimmt. Zudem wurden klinische Routinedaten und Zeichen für Infektionen erfasst. Es zeigten sich Trauma-assoziierte Anstiege von CRP (Tag 2: Median 164,7 mg/l, IQR 136,6-199,3), PCT (Tag 1: Median 1,1 $\mu\text{g/l}$, IQR 0,7-2,8) und IL-6 (Tag 0: Median 107,5 ng/ml, IQR 52,2-230,5), wohingegen Presepsin und CLI60 keine Trauma-assoziierten Veränderungen zeigten. Presepsin und CLI60 sowie IL-6 waren im Verlauf höher, wenn eine systemische Entzündungsreaktion („systemic inflammatory response syndrome“, SIRS) vorhanden war (Presepsin: kein SIRS vs. SIRS $p = 0,003$; CLI60: kein SIRS vs. SIRS $p = 0,003$; IL-6: kein SIRS vs. SIRS $p = 0,003$). Presepsin sowie CLI60 zeigten sich von der Verletzungsschwere sowie Operationen unbeeinflusst. Vor allem Presepsin, aber auch der CLI60, sind daher mögliche neue Infektionsparameter, die in weiteren Studien eingehender evaluiert werden sollten.

7 Summary

Patients suffering from multiple trauma are at risk not only by the different injuries but also by the higher risk of infections. As a result, the prognosis of this patients can get worse especially when it comes to sepsis. Therefore, the early detection of infections is important but often complicated by the early sterile, trauma-associated immune response. In this study the early course of soluble CD14-subtype (sCD14-ST, presepsin) and the clot lysis index after 60 minutes (CLI60) is examined and compared with the established biomarkers for infection C-reactive Protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin 6 (IL-6) in patients suffering from multiple trauma. 50 patients with severe trauma ($ISS \geq 17$) were included and the parameters were examined daily until day seven during their stay on the intensive/intermediate care unit of the university hospital Giessen between January 2015 and February 2016. Additional routine clinical data as well as signs of infection were collected. There were trauma-induced increases of CRP (day 2: median 164,7 mg/l, IQR 136,6-199,3), PCT (day 1: median 1,1 μ g/l, IQR 0,7-2,8) and IL-6 (day 0: Median 107,5 ng/ml, IQR 52,2-230,5), whereas presepsin und CLI60 showed no trauma-induced increases. The presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) correlated with elevated plasma concentrations of presepsin and CLI60 as well as IL-6 during the clinical course (Presepsin: no-SIRS vs. SIRS $p = 0,003$; CLI60: no-SIRS vs. SIRS $p = 0,003$; IL-6: no-SIRS vs. SIRS $p = 0,003$). Presepsin and CLI60 were not influenced by surgery or severity of the injury. Therefore, Presepsin, but also CLI60, are potential new biomarkers for infection worth further evaluation.

Teile der vorliegenden Dissertation wurden im Journal Surgical Infections publiziert (Koch et al., 2018).

8 Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physician
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIS	Abbreviated Injury Scale
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AF	Atemfrequenz
ALP	alkalische Phosphatase
APACHE-II-Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ATLS®	Advanced Trauma Life Support®
BCDF	Human B-cell differentiation factor, Humaner B-Zell-Differenzierungsfaktor
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAP	community-acquired pneumonia, eine außerhalb des Krankenhauses/medizinischer Einrichtungen erworbene Pneumonie
CD14	Glykoprotein Cluster of Differentiation 14
CDP-Star™	Disodium 2-chloro-5-(4-methoxy Spiro[1,2-dioxetane-3,2'-(5-chlorotricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan])-4-yl]-1-phenyl phosphate)-Star™
CFT	Clot Formation Time
CLEIA	Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay
CLI	Clot-Lyse-Index
CLI30	Clot-Lyse-Index nach 30 Minuten
CLI60	Clot-Lyse-Index nach 60 Minuten
CO ₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	corona virus disease 2019
CRP	C-reaktives Protein
CT	Clotting Time, Zeit bis zum Beginn der Gerinnung
d	Tag

DAMP	danger-associated molecular pattern, Gefahren-assoziiertes molekulares Muster
DE	Zeitpunkt einer Datenerhebung
DIC	disseminated intravascular coagulopathy, disseminierte intravasale Gerinnung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGDT	Early Goal Directed Therapy
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
G	Giga = 10^9
GCS	Glasgow Coma Scale, Glasgow-Koma-Skala
ggf.	gegebenenfalls
gp130	Glykoprotein 130
GPI-Anker	Glykosylphosphatidylinositol-Anker
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
ICU	Intensive Care Unit
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IMC	Intermediate Care Station
INF- γ	Interferon- γ
INR	International Normalized Ratio
IQR	interquartile range, Interquartilbereich
ISS	Injury Severity Score
ITS	Intensivstation
kg	Kilogramm
l	Liter
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Peptid
LPS	Lipopolysaccharid
m	Meter
MAP	Mean Arterial Pressure
mCD14	membranegebundenes Glykoprotein Cluster of Differentiation 14
MCF	„Maximum Clot Firmness“, maximale Gerinnselfestigkeit

MGI-2A	Macrophage and Granulocyte inducing factor 2A, Makrophagen und Granulozyten induzierender Faktor 2A
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MODS	multiple organ dysfunction syndrome, multiple Organfehlfunktion
MOF	multiple organ failure, Multiorganversagen
MOPS	Morpholinpropansulfonsäure
NET	neutrophil extracellular trap, von neutrophilen Granulozyten freigesetzte, netzartige Struktur aus Nukleinsäuren und antimikrobiellen Proteinen
NISS	New Injury Severity Score
NIV	Non-invasive ventilation, nicht-invasive Beatmung
OP	Operation
P _a CO ₂	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
PAMP	pathogen-associated molecular pattern, Pathogen- assoziiertes molekulares Muster
PCT	Procalcitonin
pg	Pikogramm
PRR	pathogen recognition receptors, Pathogen-erkennende Rezeptoren
PTT	Partial Thromboplastin Time, partielle Thromboplastin- Zeit
PTH	Parathormon
P _v CO ₂	venöser Kohlendioxid-Partialdruck
Ref.	Referenzwert
RISC-Score	Revised Injury Severity Classification Score

ROTEM	Rotationsthromboelastometrie
SCCM	Society of Critical Care Medicine
sCD14	lösliches („soluble“) Glykoprotein Cluster of Differentiation 14
sCD14-ST	lösliches („soluble“) Glykoprotein Cluster of Differentiation 14 Subtyp
sIL-6R	löslicher („soluble“) Interleukin-6-Rezeptor
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SLE	Systemischer Lupus erythematosus
SOFA-Score	Sepsis-related/Sequential Organ Failure Assesment Score
SSC	Surviving Sepsis Campaign
T	Temperatur
TLR4	Toll-like Rezeptor 4
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TraumaRegister DGU®	TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
v.a.	vor allem
z. Bsp.	zum Beispiel

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Entstehung von Presepsin	19
Abbildung 2.1: Pathfast™	31
Abbildung 2.2: Funktionsweise des Pathfast™	32
Abbildung 2.3: ROTEM®	33
Abbildung 2.4: Funktionsweise des ROTEM®	34
Abbildung 2.5: Schematische Darstellung wichtiger ROTEM®-Parameter	34
Abbildung 3.1: Darstellung der Verteilung des Unfallmechanismus	38
Abbildung 3.2: Darstellung der Verteilung der Verletzungen	38
Abbildung 3.3: Verletzungsmuster nach Unfallmechanismus	39
Abbildung 3.4: Anzahl der Patienten gruppiert nach Verletzungsschwere	40
Abbildung 3.5: Anzahl der Patienten nach Untersuchungstag im Verlauf	41
Abbildung 3.6: Verlauf von CRP von Tag 0 bis 7	42
Abbildung 3.7: CRP an Tag 0 nach Verletzungsschwere	43
Abbildung 3.8: CRP-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS	43
Abbildung 3.9: CRP-Vergleich nach Vorhandensein von Operation	44
Abbildung 3.10: Verlauf von PCT von Tag 0 bis 7	45
Abbildung 3.11: PCT an Tag 0 nach Verletzungsschwere	46
Abbildung 3.12: PCT-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS	46
Abbildung 3.13: PCT-Vergleich nach Vorhandensein von Operation	47
Abbildung 3.14: Verlauf von IL-6 von Tag 0 bis 7	48
Abbildung 3.15: IL-6 an Tag 0 nach Verletzungsschwere	49
Abbildung 3.16: IL-6-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS	49
Abbildung 3.17: IL-6-Vergleich nach Vorhandensein von Operation	50
Abbildung 3.18: Verlauf von Presepsin von Tag 0 bis 7	51
Abbildung 3.19: Presepsin an Tag 0 nach Verletzungsschwere	52
Abbildung 3.20: Presepsin-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS	52
Abbildung 3.21: Presepsin-Vergleich nach Vorhandensein von Operation	53
Abbildung 3.22: Verlauf von CLI60 von Tag 0 bis 7	54
Abbildung 3.23: CLI60 an Tag 0 nach Verletzungsschwere	55
Abbildung 3.24: CLI60-Vergleich nach Vorhandensein von SIRS	55
Abbildung 3.25: CLI60-Vergleich nach Vorhandensein von Operation	56
Abbildung 3.26: Presepsin kategorisiert nach PCT	58

Abbildung 3.27: IL-6 kategorisiert nach PCT.....	59
Abbildung 3.28: CLI60 kategorisiert nach PCT	60
Abbildung 3.29: Presepsin kategorisiert nach IL-6.....	61
Abbildung 3.30: CLI60 kategorisiert nach IL-6.....	62

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: SIRS-Kriterien nach Levy et al. [125]	2
Tabelle 1.2: Schweregrade der Sepsis nach Bone et al. [26]	3
Tabelle 1.3: SOFA-Score nach Vincent et al. [229]	4
Tabelle 1.4: Schweregradeinteilung gemäß AIS	9
Tabelle 1.5: Körperregionen des ISS	10
Tabelle 2.1: Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
Tabelle 2.2: Darstellung der Datenerhebungszeitpunkte	25
Tabelle 2.3: Einmalig bestimmte Basisdaten	26
Tabelle 2.4: Täglich erfasste Parameter	27
Tabelle 2.5: Zeichen der Infektion	30
Tabelle 3.1: Darstellung verschiedener Basisdaten.....	37
Tabelle 3.2: Korrelation aller Infektionsparameter	57

11 Literaturverzeichnis

1. Abdelfattah K, Cripps MW (2016) Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry use in trauma. *Int J Surg* 33:196–201. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.09.036>
2. Abernethy TJ, Avery OT (1941) The Occurrence During Acute Infections of a Protein not normally Present in the Blood: I. Distribution of the Reactive Protein in Patients' Sera and the Effect of Calcium on the Flocculation Reaction with C Polysaccharide of Pneumococcus. *J Exp Med* 73:173–182
3. Adamik B, Gozdzik W, Jakubczyk D et al (2016) Coagulation abnormalities identified by thromboelastometry in patients with severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis*:1. <https://doi.org/10.1097/mbc.0000000000000572>
4. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH et al (2010) Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care* 14:R178. <https://doi.org/10.1186/cc9284>
5. Adamzik M, Langemeier T, Frey UH et al (2011) Comparison of Thrombelastometry with Simplified Acute Physiology Score II and Sequential Organ Failure Assessment Scores for the Prediction of 30-Day Survival. *Shock* 35:339–342. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318204bff6>
6. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M (2008) Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 101:36–47. <https://doi.org/10.1160/TH08-07-0421>
7. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108–121. <https://doi.org/10.1007/s00134-001-1143-z>
8. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V et al (2012) A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine* 57:332–336. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.12.002>
9. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>

10. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D et al (1993) High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:515–518. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90277-N](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90277-N)
11. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG et al (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69:89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
12. Baker SP, O'Neill B, Haddon WJR, Long WB (1974) The Injury Severity Score: A Method For Describing Patients with Multiple Injuries and Evaluating Emergency Care. *J Trauma Acute Care Surg* 14:187
13. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E et al (2003) Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 7:85–90. <https://doi.org/10.1186/cc1843>
14. Bamba Y, Moro H, Aoki N et al (2018) Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. *PLoS One* 13:1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206089>
15. Bas S, Gauthier BR, Spenato U et al (2004) CD14 is an acute-phase protein. *J Immunol* 172:4470–4479
16. Baue AE, Durham R, Faist E (1998) Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* 10:79–89
17. Bazil V, Strominger JL (1991) Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *J Immunol* 147:1567–1574
18. Becker KL, Nylén ES, White JC et al (2009) Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1512–1525. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021444>
19. Becker KL, Snider R, Nylén ES (2008) Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 36:941–952. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB>
20. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S (2014) Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care*
21. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V et al (2018) The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 177:625–632.

<https://doi.org/10.1007/s00431-018-3114-1>

22. Benoist JF, Mimoz O, Assicot M, Edouard AR (1998) Serum Procalcitonin, but not C-reactive Protein, identifies Sepsis in Trauma Patients. *Clin Chem*:1778–1779
23. Bianchi ME (2007) DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 81:1–5. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
24. Billeter A, Turina M, Seifert B et al (2009) Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg* 33:558–566. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9896-y>
25. Bogner V, Brumann M, Kusmenkov T et al (2016) Retrospective computation of the ISS in multiple trauma patients : Potential pitfalls and limitations of findings in full body CT scans. *Unfallchirurg* 119:202–208. <https://doi.org/10.1007/s00113-014-2620-5>
26. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. In: *Chest*. S 1644–1655
27. Bonet A, Madrazo Z, Koo M et al (2018) Thromboelastometric Profile and Acute Coagulopathy of the Polytraumatized Patient: Clinical and Prognostic Implications. *Cir Esp*. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.09.012>
28. Bouillon B, Lefering R, Paffrath T et al (2016) Treatment of severely injured patients : Impact of the German Trauma Registry DGU®. *Unfallchirurg* 119:469–474. <https://doi.org/10.1007/s00113-016-0193-1>
29. Branco BC, Inaba K, Ives C et al (2014) Thromboelastogram evaluation of the impact of hypercoagulability in trauma patients. *Shock* 41:200–207. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000109>
30. Brenner T, Schmidt K, Delang M et al (2012) Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* 56:1277–1290. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2012.02750.x>
31. Brilej D, Vlaović M, Komadina R (2010) Improved prediction from revised injury severity classification (RISC) over trauma and injury severity score (TRISS) in an independent evaluation of major trauma patients. *J Int Med Res*

38:1530–1538

32. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T (2003) Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 54:1127–1130. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000069184.82147.06>
33. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T et al (2021) IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Ann Med* 53:410–412. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1840621>
34. Buck C, Bundschuh J, Gallati H et al (1997) Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection. *Shock* 7:121. <https://doi.org/10.1097/00024382-199703001-00489>
35. Bufler P, Gabor S, Schuchmann M et al (2005) Soluble lipopolysaccharide receptor (CD14) is released via two different mechanisms from human monocytes and CD14 transfectants. :1–7
36. Bull JP (1975) The injury severity score of road traffic casualties in relation to mortality, time of death, hospital treatment time and disability. *Accid Anal Prev* 7:249–255. [https://doi.org/10.1016/0001-4575\(75\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0001-4575(75)90026-3)
37. Calandra T, Cohen J (2005) The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. *Crit Care Med* 33:1538–1548. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000168253.91200.83>
38. Carsin H, Assicot M, Feger F et al (1997) Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 23:218–224
39. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Paladini R (2009) Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma. *Crit Care Med* 37:1845–1849. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ffd5b>
40. Castelli GP, Pognani C, Meisner M et al (2004) Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 8:R234--42. <https://doi.org/10.1186/cc2877>
41. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M et al (2013) Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: The need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta* 427:34–36. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.019>
42. Chiesa C, Panero A, Rossi N et al (1998) Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Neonates. *Clin Infect Dis* 26:664–672. <https://doi.org/10.1086/514576>
43. Churpek MM, Snyder A, Han X et al (2017) Quick sepsis-related organ failure

- assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 195:906–911. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0854OC>
44. Ciriello V, Gudipati S, Stavrou PZ et al (2013) Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. *Injury* 44:1680–1692. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2013.09.024>
 45. Claus DR, Siegel J, Petras K et al (1977) Interactions of C-reactive protein with the first component of human complement. *J Immunol* 119:187–192
 46. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885–891. <https://doi.org/10.1038/nature01326>
 47. Contenti J, Julián Jiménez A, Ocelli C et al (2019) Presepsin versus other biomarkers to predict sepsis and septic shock in patients with infection defined by Sepsis-3 criteria: the PREDI study of diagnostic accuracy. *Emergencias* 31:311–317
 48. Coombes RC, Hillyard C, Greenberg PB, MacIntyre I (1974) Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours. *Lancet* 1:1080–1083
 49. Coomes EA, Haghbayan H (2020) Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 30:1–9. <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
 50. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA et al (1962) Evidence for calcitonin--a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 70:638–649. <https://doi.org/10.1210/endo-70-5-638>
 51. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al (1994) Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605–1608. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989463>
 52. Daudel F, Kessler U, Folly H et al (2009) Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: A prospective cohort study. *Crit Care* 13:1–8. <https://doi.org/10.1186/cc7765>
 53. Davies GR, Lawrence M, Pillai S et al (2018) The effect of sepsis and septic shock on the viscoelastic properties of clot quality and mass using rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *J Crit Care* 44:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.183>

54. Debus F, Lefering R, Frink M et al (2015) Numbers of Severely Injured Patients in Germany. A Retrospective Analysis From the DGU (German Society for Trauma Surgery) Trauma Registry. *Dtsch Arztebl Int* 112:823–829. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0823>
55. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 41:580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
56. Deretic V, Saitoh T, Akira S (2013) Autophagy in infection, inflammation, and immunity. *Nat Rev Immunol* 13:722–737. <https://doi.org/10.1038/nri3532>
57. van Deventer SJ, Büller HR, ten Cate JW et al (1990) Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 76:2520–2526
58. Van Ditshuizen JC, Sewalt CA, Palmer CS et al (2021) The definition of major trauma using different revisions of the abbreviated injury scale. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 29:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13049-021-00873-7>
59. Dutton RP, Stansbury LG, Leone S et al (2010) Trauma mortality in mature trauma systems: are we doing better? An analysis of trauma mortality patterns, 1997-2008. *J Trauma* 69:620–626. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181bbfe2a>
60. Endo S, Inada K, Kasai T et al (1994) Soluble CD14 (sCD14) levels in patients with multiple organ failure (MOF). *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 84:17–25
61. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al (2012) Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 18:891–897. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>
62. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al (2012) Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 18:891–897. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>
63. Eva C, Pothmann M, Baumann S et al (2018) Assessment of polytraumatized patients according to the Berlin Definition: Does the addition of physiological data really improve interobserver reliability? <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201818>
64. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

65. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al (2014) Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. *Crit Care Med* 42:1749–1755. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>
66. Fiedel BA, Gewurz H (1976) Effects of C-reactive protein on platelet function. I. Inhibition of platelet aggregation and release reactions. *J Immunol* 116:1289–1294
67. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ et al (2016) Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193:259–272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
68. Fong Y, Moldawer LL, Marano M et al (1989) Endotoxemia elicits increased circulating beta 2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol* 142:2321–2324
69. Fullerton JN, O'Brien AJ, Gilroy DW (2013) Pathways mediating resolution of inflammation: When enough is too much. *J Pathol* 231:8–20. <https://doi.org/10.1002/path.4232>
70. G.P. Castelli, C. Pognani, M. Cita, A. Stuani, L. Sgarbi RP (2006) Procalcitonin, C-Reactive Protein, White Blood Cells and SOFA score in ICU: Diagnosis and Monitoring of Sepsis. *Minerva Anesthesiol* 72:69–80
71. Gaddis ML, Gaddis GM (2021) Detecting Sepsis in an Emergency Department: SIRS vs. qSOFA. *Mo Med* 118:3–253
72. Gauldie J, Richards C, Harnish D et al (1987) Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci* 84:7251–7255. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.20.7251>
73. Gebhard F, Huber-Lang M (2008) Polytrauma--pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surg* 393:825–831. <https://doi.org/10.1007/s00423-008-0334-2>
74. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al (2000) Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.3.291>
75. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB (2000) C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 192:1353–1364.

<https://doi.org/10.1084/jem.192.9.1353>

76. Ghillani PP, Motté P, Troalen F et al (1989) Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 49:6845–6851
77. Giannoudis P V., Smith MR, Evans RT et al (1998) Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients. *Acta Orthop Scand*. <https://doi.org/10.3109/17453679809117625>
78. Gillquist J, Larsson J, Sjö Dahl R (1977) Serum calcitonin in acute pancreatitis in man. *Scand J Gastroenterol* 12:21–25
79. Gleckman R, Hibert D (1982) Afebrile bacteremia. A phenomenon in geriatric patients. *JAMA* 248:1478–1481
80. Gotts JE, Matthay MA (2016) Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 353:i1585. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585>
81. Greenspan L, McLellan BA, Greig H (1985) Abbreviated Injury Scale and Injury Severity Score: a scoring chart. *J Trauma* 25:60–64
82. Haasper C, Junge M, Ernstberger A et al (2010) The Abbreviated Injury Scale (AIS). *Unfallchirurg* 113:366–372. <https://doi.org/10.1007/s00113-010-1778-8>
83. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D (2018) The “Centrality of Sepsis”: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthcare* 6:90. <https://doi.org/10.3390/healthcare6030090>
84. Hartert H (1948) Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* 26:577–583. <https://doi.org/10.1007/BF01697545>
85. Hartert H (1951) Die Thrombelastographie. Eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges. *Z Gesamte Exp Med* 117:189–203. <https://doi.org/10.1007/BF02044776>
86. Haziot A, Chen S, Ferrero E et al (1988) The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage. *J Immunol* 141:547–552
87. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S et al (2003) Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 374:1–20. <https://doi.org/10.1042/bj20030407>
88. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ (2020) Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin*

- Immunol 146:128–136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
89. Herzum I, Renz H (2008) Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 15:581–587
 90. Hirsch PF, Gauthier GF, Munson PL (1963) Thyroid Hypocalcemic Principle and Recurrent Laryngeal Nerve Injury as Factors Affecting the Response to Parathyroidectomy in Rats. *Endocrinology* 73:244–252. <https://doi.org/10.1210/endo-73-2-244>
 91. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T et al (1993) Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 21:839–845. <https://doi.org/10.1097/00003246-199306000-00010>
 92. Höfer C, Lefering R (2018) Jahresbericht 2018 - TraumaRegister DGU®. Jahresbericht 2018 - TraumaRegister DGU®:33
 93. Höfer C, Lefering R (2020) TraumaRegister DGU® Jahresbericht 2020. Jahresbericht 2020 - TraumaRegister DGU®
 94. Hoshino K, Irie Y, Mizunuma M et al (2017) Incidence of elevated procalcitonin and presepsin levels after severe trauma: a pilot cohort study. *Anaesth. Intensive Care*
 95. Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021333>
 96. Hsieh TM, Tsai CH, Liu HT et al (2020) Effect of height of fall on mortality in patients with fall accidents: A retrospective cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 17:1–16. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114163>
 97. Hurlimann J (1966) The Liver as the Site of C-Reactive Protein Formation. *J Exp Med* 123:365–378. <https://doi.org/10.1084/jem.123.2.365>
 98. Hurr H, Hawley HB, Czachor JS et al (1999) APACHE II and ISS scores as predictors of nosocomial infections in trauma patients. *Am J Infect Control* 27:79–83
 99. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1553>
 100. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al (2011) Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and Critical Care Part II: Clinical Implications. *J Intensive Care Med* 26:1–10. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590696.Upper>
 101. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K et al (2011) Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and

- Critical Care: Part I: Basic Science. *J Intensive Care Med* 17:1310–1314.
<https://doi.org/10.1038/nm.2451.A>
102. Jekarl DW, Kim JY, Lee S et al (2015) Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: A multiplex analysis. *Clin Chem Lab Med* 53:575–581. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0607>
 103. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR (2009) Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 17:1–8. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-45>
 104. Jones SA (2005) Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 175:3463–3468
 105. Jones SA, Rose-John S (2002) The role of soluble receptors in cytokine biology: the agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. *Biochim Biophys Acta* 1592:251–263
 106. Kang J, Gong P, Zhang X-D et al (2018) Early Differential Value of Plasma Presepsin on Infection of Trauma Patients. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001269>
 107. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD et al (1997) Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 42:712–716
 108. Keel M, Trentz O (2005) Pathophysiology of polytrauma. *Injury* 36:691–709. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2004.12.037>
 109. Kibe S, Adams K, Barlow G (2011) Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 66 Suppl 2:ii33–40. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq523>
 110. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T (1995) Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 86:1243–1254
 111. Koh H, Hirose A, Okamura H et al (2016) Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother* 22:466–471. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.04.002>
 112. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K et al (2019) Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 7:1–13.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014305>

113. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
114. Kushner I, Feldmann G (1978) Control of the acute phase response. Demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *J Exp Med* 148:466–477
115. Küster H, Weiss M, Willeitner AE et al (1998) Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation. *Lancet* 352:1271–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08148-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08148-3)
116. Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W (1996) Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis* 173:661–668
117. Lang T, Bauters A, Braun SL et al (2005) Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 16:301–310
118. Laupland K, Gregson DB, Kirkpatrick AW et al (2004) Bloodstream infection complicating trauma. *Clin Invest Med* 27:253–258
119. Lee J-W, Paape MJ, Zhao X (2003) Recombinant bovine soluble CD14 reduces severity of experimental *Escherichia coli* mastitis in mice. *Vet Res* 34:307–316. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003006>
120. Lee S, Song J, Park DW et al (2022) Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis* 22:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-07012-8>
121. Lefering R, Paffrath T, Bouamra O et al (2012) Epidemiology of in-hospital trauma deaths. *Eur J Trauma Emerg Surg* 38:3–9. <https://doi.org/10.1007/s00068-011-0168-4>
122. Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM (2014) Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci* 347:282–288. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318295a147>
123. Levi M, Ten Cate H (1999) Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 341:586–592. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908193410807>
124. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis

- Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 38:367–374. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cb0cdc>
125. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. In: *Intensive Care Med*. S 530–538
 126. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA (2012) Predictors of survival in sepsis: What is the best inflammatory marker to measure? *Curr Opin Infect Dis* 25:328–336. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283522038>
 127. Lien E, Aukrust P, Sundan A et al (1998) Elevated levels of serum-soluble CD14 in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: correlation to disease progression and clinical events. *Blood* 92:2084–2092
 128. Liener UC, Rapp U, Lampl L et al (2004) Incidence of severe injuries. *Unfallchirurg* 107:483–490. <https://doi.org/10.1007/s00113-004-0771-5>
 129. Liu B, Chen Y-X, Yin Q et al (2013) Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 17:R244. <https://doi.org/10.1186/cc13070>
 130. Liu B, Yin Q, Chen Y-X et al (2014) Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir Med* 108:1204–1213. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.005>
 131. Liu F, Li L, Xu M et al (2020) Prognostic value of IL-6, CRP, and PCT in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
 132. Liu Y, Hou J huan, Li Q et al (2016) Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3591-5>
 133. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst FM et al (2000) Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery □ first results of the Procalcitonin in Heart Surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med* 26:S193--S198. <https://doi.org/10.1007/s001340051143>
 134. Lord JM, Midwinter MJ, Chen Y-F et al (2014) The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Physiol Behav* 384:1455–1465. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60687-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60687-5)

135. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK et al (2014) Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: Descriptive systematic review. *Crit Care* 18:1–26. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0518-9>
136. MacLeod CM, Avery OT (1941) The Occurrence During Acute Infections of a Protein not normally Present in the Blood: III. Immunological Properties of the C-Reactive Protein and its Differentiation from normal Blood Proteins. *J Exp Med* 73:191–200
137. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG et al (2003) Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 55:39–44. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000075338.21177.EF>
138. Maddaloni C, De Rose DU, Santisi A et al (2021) The emerging role of presepsin (P-sep) in the diagnosis of sepsis in the critically ill infant: A literature review. *Int J Mol Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms222212154>
139. Maier B, Lefering R, Lehnert M et al (2007) Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 28:668–674. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e318123e64e>
140. Maier M, Lehnert M, Geiger E V, Marzi I (2007) Operative secondary interventions during the intensive care of the polytrauma {textendash} what may and what has to be operated? *Intensivmed und Notfallmedizin* 45:70–75. <https://doi.org/10.1007/s00390-007-0784-8>
141. Maier M, Wutzler S, Lehnert M et al (2009) Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 66:243–249. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31817c966f>
142. Marshall JC, Reinhart K (2009) Biomarkers of Sepsis. *Crit Care Med* 37:2290–2298. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a02afc>
143. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>
144. Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006) The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 34:15–21. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194535.82812.BA>

145. Martin TR, Rubenfeld GD, Ruzinski JT et al (1997) Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 155:937–944. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117029>
146. Martinod K, Wagner DD (2014) Thrombosis: Tangled up in NETs. *Blood* 123:2768–2776. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-463646>
147. Mas-Celis F, Olea-López J, Parroquin-Maldonado JA (2021) Sepsis in Trauma: A Deadly Complication. *Arch Med Res* 52:808–816. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.10.007>
148. Mathur P (2008) Infections in traumatised patients: a growing medico-surgical concern. *Indian J Med Microbiol* 26:212–216
149. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA (2012) The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 122:2731–2740. <https://doi.org/10.1172/JCI60331>
150. Meisner M (2002) Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 323:17–29. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00101-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00101-8)
151. Meisner M, Adina H, Schmidt J (2005) Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 10:1. <https://doi.org/10.1186/cc3910>
152. Meisner M, Brunkhorst FM, Reith HB et al (2000) Clinical experiences with a new semi-quantitative solid phase immunoassay for rapid measurement of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med* 38:989–995. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.147>
153. Meisner M, Lohs T, Huettemann E et al (2001) The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 18:79–87. <https://doi.org/10.1046/j.0265-0215.2000.00783.x>
154. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K (2000) The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 26:S212–S216. <https://doi.org/10.1007/s001340051146>
155. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A et al (1998) Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 24:680–684

156. Messer J, Eyer D, Donato L et al (1996) Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 129:574–580
157. Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, Elkon KB (1998) Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 188:2313–2320
158. Mimosz O, Benoist JF, Edouard AR et al (1998) Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 24:185–188
159. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M et al (2019) Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One* 14:1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215791>
160. Molter GP, Soltész S, Kottke R et al (2003) Procalcitoninplasmakonzentration und systemische inflammatorische antwort nach verschiedenen operativen eingriffen. *Anaesthesist* 52:210–217. <https://doi.org/10.1007/s00101-003-0460-8>
161. Moore L, Stelfox HT, Turgeon AF et al (2014) Hospital length of stay after admission for traumatic injury in Canada: A multicenter cohort study. *Ann Surg* 260:179–187. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000624>
162. Mortensen RF, Osmand AP, Gewurz H (1975) Effects on C-reactive protein on the lymphoid system. I. Binding to thymus-dependent lymphocytes and alteration of their functions. *J Exp Med* 141:821–839
163. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, Juffermans NP (2014) Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care* 18:1. <https://doi.org/10.1186/cc13721>
164. Müller MCA, Balvers K, Binnekade JM et al (2014) Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care* 18:120–185. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0687-6>
165. Nagata T, Yasuda Y, Ando M et al (2015) Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One* 10:1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129159>
166. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T et al (2014) Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 14:1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-14-88>
167. Nash NA, Okoye O, Albuz O et al (2016) Seat belt use and its effect on

- abdominal trauma: A national trauma databank study. In: Am. Surg. S 134–139
168. NHTSA NHTSA (1999) Fourth Report to Congress: Effectiveness of Occupant Protection Systems and Their Use. https://books.google.de/books?id=quKJXwAACAAJ&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false. Zugegriffen: 16. Januar 2021
 169. Nockher WA, Wigand R, Schoeppe W, Scherberich JE (1994) Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 96:15–19
 170. Nylen ES, Al Arifi A, Becker KL et al (1997) Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med* 25:1362–1365
 171. Obata K, Segawa O, Yakabe M et al (2001) Development of a novel method for operating magnetic particles, Magtration Technology, and its use for automating nucleic acid purification. *J Biosci Bioeng* 91:500–503
 172. Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N et al (1983) B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. *J Exp Med* 157:583–590
 173. Okamura Y, Yokoi H (2011) Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 49:937–939. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.145>
 174. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR et al (2004) Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 32:2234–2240
 175. Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H et al (1977) Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci* 74:739–743. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.2.739>
 176. Ostrowski SR, Windeløv NA, Ibsen M et al (2013) Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: A prospective study. *J Crit Care* 28:317.e1–317.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.09.003>
 177. Paffrath T, Lefering R, Flohé S, TraumaRegister DGU (2014) How to define severely injured patients? -- an Injury Severity Score (ISS) based approach alone

- is not sufficient. *Injury* 45 Suppl 3:S64--9.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.020>
178. Palmer CS, Gabbe BJ, Cameron PA (2016) Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury* 47:109–115.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.07.003>
 179. Pape H-C, Lefering R, Butcher N et al (2014) The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new „Berlin definition“. *J Trauma Acute Care Surg* 77:780–786.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000453>
 180. Papia G, McLellan BA, El-Helou P et al (1999) Infection in Hospitalized Trauma Patients: Incidence, Risk Factors, and Complications. *J Trauma Inj Infect Crit Care* 47:923. <https://doi.org/10.1097/00005373-199911000-00018>
 181. Parli SE, Trivedi G, Woodworth A, Chang PK (2018) Procalcitonin: Usefulness in Acute Care Surgery and Trauma. *Surg Infect (Larchmt)*.
<https://doi.org/10.1089/sur.2017.307>
 182. Parri N, Trippella G, Lisi C et al (2019) Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1584037>
 183. Patel RT, Deen KI, Youngs D et al (1994) Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 81:1306–1308
 184. Pepys MB, Dash AC, Fletcher TC et al (1978) Analogues in other mammals and in fish of human plasma proteins, C-reactive protein and amyloid P component. *Nature* 273:168–170. <https://doi.org/10.1038/273168a0>
 185. Pepys MB, Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111:1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
 186. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML (1985) C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 27:83–111
 187. Pierrakos C, Vincent JL (2010) Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*.
<https://doi.org/10.1186/cc8872>
 188. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
 189. Ruan L, Chen GY, Liu Z et al (2018) The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of

- neonatal sepsis: A meta-analysis and systematic review. *Crit Care* 22:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>
190. Ruchholtz S, Lefering R, Paffrath T et al (2008) Reduction in mortality of severely injured patients in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 105:225–231. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0225>
 191. Rugeri L, Levrat A, David JS et al (2007) Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. *J Thromb Haemost* 5:289–295. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02319.x>
 192. Russwurm S, Stonans I, Stonane E et al (2001) Procalcitonin and CGRP-I mRNA expression in various human tissues. *Shock*. <https://doi.org/10.1097/00024382-200116020-00004>
 193. Rutledge R, Thomason M, Oller D et al (1991) The spectrum of abdominal injuries associated with the use of seat belts. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* 31:820–826. <https://doi.org/10.1097/00005373-199106000-00013>
 194. Safety KWK for the AMAC on MA of A (1971) Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale. *JAMA* 215:277–280
 195. Saito J, Hashiba E, Kushikata T et al (2016) Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J Anesth* 30:174–177. <https://doi.org/10.1007/s00540-015-2065-1>
 196. Sakran J V., Michetti CP, Sheridan MJ et al (2012) The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg* 73:413–418. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825ff5b7>
 197. Sauerland S, Hensler T, Bouillon B et al (2003) Plasma Levels of Procalcitonin and Neopterin in Multiple Trauma Patients with or without Brain Injury. *J Neurotrauma* 20:953–960. <https://doi.org/10.1089/089771503770195803>
 198. Schlüter B, König B, Bergmann U et al (1991) Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells. *J Trauma* 31:1663–1670
 199. Schmoch T, Bernhard M, Becker-Pennrich A et al (2022) SEPSIS-3.0—Is intensive care medicine ready for ICD-11? *Anaesthesist* 71:104–109. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01012-8>
 200. Schroder K, Tschopp J (2010) The Inflammasomes. *Cell* 140:821–832. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.040>

201. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R (2013) Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediators Inflamm.* <https://doi.org/10.1155/2013/165974>
202. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW et al (1990) Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* (80-) 249:1429–1431
203. Shabo Y, Lotem J, Rubinstein M et al (1988) The myeloid blood cell differentiation-inducing protein MGI-2A is interleukin-6. *Blood* 72:2070–2073
204. Shine B, de Beer FC, Pepys MB (1981) Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 117:13–23. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(81\)90005-X](https://doi.org/10.1016/0009-8981(81)90005-X)
205. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al (2011) Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother* 17:764–769. <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>
206. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al (2011) Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* <https://doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>
207. Silva OL, Becker KL, Shalhoub RJ et al (1977) Calcitonin levels in chronic renal disease. *Nephron* 19:12–18
208. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
209. Sivula M, Pettilä V, Niemi TT et al (2009) Thromboelastometry in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 20:419–426. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32832a76e1>
210. Stensballe J, Christiansen M, Tønnesen E et al (2009) The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:515–521. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01801.x>
211. Su GL, Dorko K, Strom SC et al (1999) CD14 expression and production by human hepatocytes. *J Hepatol* 31:435–442
212. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H et al (2015) Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular

- coagulation. Eur J Anaesthesiol 32:199–206.
<https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000178>
213. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R et al (2011) Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: Results of the „Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study“. Br J Anaesth 107:378–387. <https://doi.org/10.1093/bja/aer158>
 214. Tem Innovations GmbH, München D star-tem, Fachinformation. :1–2
 215. Thompson D, Pepys MB, Wood SP (1999) The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 7:169–177. [https://doi.org/10.1016/S0969-2126\(99\)80023-9](https://doi.org/10.1016/S0969-2126(99)80023-9)
 216. Tillett WS, Francis T (1930) Serological Reactions in Pneumonia with a non-protein somatic Fraction of Pneumococcus. J Exp Med 52:561–571
 217. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E et al (2014) Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. Chest 146:1205–1213. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2618>
 218. Trentz O (2013) Polytrauma: Pathophysiology, Priorities, and Management. In: Gen. Trauma Care Relat. Asp. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 69–76
 219. Triantafilou M, Triantafilou K (2002) Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. Trends Immunol 23:301–304. [https://doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)02233-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02233-0)
 220. Tsalik EL, Woods CW (2009) Sepsis redefined: the search for surrogate markers. Int J Antimicrob Agents 34 Suppl 4:S16--20. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(09\)70560-6](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(09)70560-6)
 221. Tscherne H, Oestern HJ, Sturm JA (1984) Stress tolerance of patients with multiple injuries and its significance for operative care. Langenbecks Arch Chir 364:71–77
 222. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M et al (2013) Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. Crit Care 17:1–8. <https://doi.org/10.1186/cc12847>
 223. Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A et al (2011) Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. Scand J Infect Dis 43:883–890. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.600325>

224. Veigas P V., Callum J, Rizoli S et al (2016) A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 24:1–14. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0308-2>
225. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN (1993) Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 91:1351–1357. <https://doi.org/10.1172/JCI116336>
226. Vincent J-L (1997) Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 25:372–374. <https://doi.org/10.1097/00003246-199702000-00029>
227. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC (2010) Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in our treatment decisions*. *Crit Care Med* 38:283–287. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b785a2>
228. Vincent J-L, Rello J, Marshall J et al (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
229. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. In: *Intensive Care Med*. S 707–710
230. Volanakis JE (1982) Complement Activation by C-reactive Protein Complexes. *Ann N Y Acad Sci* 389:235–250. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22140.x>
231. Volanakis JE, Kaplan MH (1974) Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. II. Consumption of guinea pig complement by CRP complexes: requirement for human C1q. *J Immunol* 113:9–17
232. Volanakis JE, Wirtz KW (1979) Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature* 281:155–157
233. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B et al (2011) Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: An analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med* 39:621–628. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d3df>
234. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R et al (2012) Chronic medical conditions and risk of sepsis. *PLoS One* 7:e48307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048307>

235. Weitzman M (1975) Diagnostic utility of white blood cell and differential cell counts. *Am J Dis Child* 129:1183–1189
236. De Werra I, Jaccard C, Corradin SB et al (1997) Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1097/00003246-199704000-00009>
237. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V. et al (2017) Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest* 151:586–596. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>
238. Williams MD, Braun LA, Cooper LM et al (2004) Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 8:R291--8. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
239. Wright S, Ramos R, Tobias P et al (1990) CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* (80-) 249:1431–1433. <https://doi.org/10.1126/science.1698311>
240. Wu CC, Lan HM, Han ST et al (2017) Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0316-z>
241. Wutzler S, Lustenberger T, Relja B et al (2013) [Pathophysiology of multiple trauma : intensive care medicine and timing of treatment]. *Chirurg* 84:753–758. <https://doi.org/10.1007/s00104-013-2477-0>
242. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N et al (2005) Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 11:234–238. <https://doi.org/10.1007/s10156-005-0400-4>
243. Yoon SH, Kim EH, Kim HY, Ahn JG (2019) Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: A systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4397-1>
244. Yuki K, Murakami N (2015) Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 15:57–69
245. Zemlin M, Berger A, Franz A et al (2019) Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. :1–27
246. Zhang J, Hu Z-D, Song J, Shao J (2015) Diagnostic Value of Presepsin for

Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94:e2158. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>

247. Zhang X, Liu D, Liu Y-N et al (2015) The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care* 19:323. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1032-4>

12 Anhang

12.1 Einverständniserklärung

Prüfstelle: Operative Intensivstation
Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Telefon: 0641/99-44401
Fax: 0641/99-44409

Mitglieder Prüfgruppe: Prof. Dr.med. Markus A. Weigand
Dr. med. Christoph Lichtenstern
Benedikt Siegler

Sepsis-Prädiktion in Traumapatienten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von medizinischen Behandlungsmethoden zu gewinnen oder zu erweitern. Die klinische Studie „Sepsis-Parameter in Patienten mit Trauma“, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet. Diese klinische Prüfung wird in Gießen durchgeführt; es sollen insgesamt ungefähr 100 Personen daran teilnehmen. Die Studie wird veranlasst und organisiert durch Prof. Dr. Markus A. Weigand, Dr. med. Christoph Lichtenstern und Benedikt Siegler. Die Finanzierung der Studie erfolgt durch das Forschungsbudget der Abteilung.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Patienten mit einer schweren, lebensbedrohlichen Verletzung mehrerer Organe und Körperregionen (Polytrauma) sind insbesondere durch eine Störung des Immunsystems gefährdet, welche das Auftreten von Infektionen begünstigt. Diese Infektionen können zu einer sogenannten Sepsis („Blutvergiftung“) führen. Die Sepsis ist mit einer Sterblichkeit von 20-50% vergesellschaftet und stellt in der westlichen Welt die Haupttodesursache auf den meisten Intensivstationen dar. Im Krankheitsverlauf treten Beeinträchtigungen verschiedenster Zell- und Organsysteme, im schlimmsten Fall bis hin zu einem Organversagen, auf.

Die Diagnose der Sepsis ist oft durch unspezifische klinische Zeichen erschwert. Dadurch entstehen zeitliche Verzögerungen bis zu dem Beginn einer adäquaten Therapie. Verschiedene Blutparameter, auch Biomarker genannt, sollen dabei helfen, das Entstehen einer Sepsis früher zu erkennen.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen zu einem tieferen Verständnis der Veränderungen dieser Biomarker im zeitlichen Verlauf beitragen. Perspektivisch soll diese Studie dabei helfen, Patienten mit Polytrauma, welche besonders von der Entwicklung einer Sepsis gefährdet sind, zu identifizieren.

2. Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Zu 11 verschiedenen Zeitpunkten werden Ihnen jeweils 10,2 ml Blut entnommen. In diesen Proben wird die Menge an verschiedenen zirkulierenden Botenstoffen und Entzündungsmediatoren mittels molekularbiologischer Methoden bestimmt. Weiter erfolgt die Messung der Gerinnungseigenschaften, welche im Rahmen der Sepsis verändert sein können.

Ferner werden im Rahmen der Behandlung routinemäßig gewonnene Untersuchungsergebnisse und Laborwerte ausgewertet.

Die Studie hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung auf der Intensivstation.

3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese klinische Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Dazu gehören insbesondere die bei Ihrem Krankheitsbild erforderlichen intensivmedizinischen Maßnahmen. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Die Blutentnahmen erfolgen an den Tagen 0-1-2-3-4-5-6-7.

Die studienbezogene Blutabnahme endet, sobald Sie die Intensivstation verlassen.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Im Rahmen dieser Untersuchung werden neben der oben beschriebenen Studienparameter auch eine Anzahl von klinischen Parametern erhoben, welche Aufschluss über die Funktion des Immunsystems und dem Verlauf der Infektion geben. Das Blut aller Studienpatienten wird nach Einschluss in die Studie zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten umfassend und über das Routinelabor hinaus auf vorliegende Störungen untersucht. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse werden dem behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt.

Die weiteren Ergebnisse der Studie, die mit zeitlicher Latenz erfasst werden, können lediglich dazu beitragen, die Behandlung Ihres Krankheitsbildes zukünftig zu verbessern.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Risiken.

6. Wer darf an dieser klinischen Studie nicht teilnehmen?

Patienten mit bekannten viralen Infektionen mit **HIV, Hepatitis A/B/C**.

7. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Für Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Aufwandsentschädigung.

8. Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Bei der klinischen Studie sind Sie gemäß der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums bei der Allianz Versicherung AG versichert. Der Umfang des Versicherungsschutzes ergibt sich aus den Versicherungsunterlagen, die Sie auf Wunsch ausgehändigt bekommen.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich anzeigen:

bei Sachschäden:

Aus datenschutz- und persönlichkeitsrechtlichen Gründen wurde dieser Abschnitt geschwärzt.

bei Personenschäden:

Aus datenschutz- und persönlichkeitsrechtlichen Gründen wurde dieser Abschnitt geschwärzt.

gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um den Schaden abzuwenden und zu mindern.

Auf Wunsch erhalten Sie ein Exemplar der Versicherungsbedingungen.

Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Prüfstelle nicht unfallversichert sind.

9. Werden mir neue Erkenntnisse während der klinischen Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung überdenken.

10. Wer entscheidet, ob ich aus der klinischen Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt oder der für die Studie Verantwortliche entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Studie ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Studie abgebrochen.

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der klinischen Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem anderen der genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für

Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie sich einer empfohlenen abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Der Prüfarzt wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet.

11. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form zur späteren Auswertung in einer Studiendatenbank. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Nach Beendigung der Studie werden alle Bezüge zwischen Ihrer Patientenakte und der Studiendatenbank vernichtet.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Patienteninformation abgedruckt ist.

12. Was geschieht mit meinen Blutproben?

Die Blutproben werden ausschließlich für diese klinische Studie verwendet. Etwasiges Restmaterial wird bei Abschluss der Prüfung vernichtet.

13. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräche an der Prüfstelle

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit den auf Seite 1 genannten Prüfarzten.

Prüfstelle: Operative Intensivstation
Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35392 Gießen
Telefon: 0641/99-44401
Fax: 0641/99-44409

Mitglieder Prüfgruppe: Prof. Dr.med. Markus A. Weigand
Dr. med. Christoph Lichtenstern
Benedikt Siegler

Sepsis-Prädiktion in Patienten mit Trauma

Einwilligungserklärung

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

geb. am Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über die zu prüfende Behandlungsmethode und die Vergleichsmethode sowie über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden an den Verantwortlichen oder eine von diesen beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Verantwortlichen sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten zu dem vorgenannten Zweck noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

**Ich erkläre mich bereit,
an der oben genannten klinischen Studie
freiwillig teilzunehmen.**

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
.....
.....

Datum

Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

12.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

12.3 Danksagung

Ich danke zunächst Herrn Prof. Dr. med. M. A. Weigand für die Überlassung des Dissertationsthemas. Gleichmaßen danke ich Herrn PD Dr. med. C. Koch für die Korrektur dieser Arbeit sowie die Übernahme der Betreuung als Doktorvater nach Wechsel von Herrn Prof. Dr. med. M. A. Weigand als Chefarzt an die Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Herrn PD Dr. med. C. Koch sowie auch Frau Dr. med. S. Ruhrmann gilt besonderer Dank für die intensive Betreuung und freundliche Unterstützung während der Vorbereitung, der Datenerhebung sowie der schriftlichen Verfassung dieser Arbeit.

Weiterhin danken möchte ich Frau Ilona Magel für ihre tatkräftige Unterstützung im Labor.

Des Weiteren danke ich auch Frau Dr. biol. Melanie Markmann aus der Sektion für medizinische Informatik der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Besonders herzlich danken möchte ich meiner Freundin Antje Wyrwa dafür, dass sie immer hinter mir steht und mich jederzeit unterstützt hat sowie für ihre liebevoll und geduldige Art und das sie mir unseren Sohn Julian und unsere Tochter Elena geschenkt hat.

Einen abschließenden Dank möchte ich aussprechen an alle Patienten, die an dieser Arbeit teilgenommen haben und wünsche ihnen viel Gesundheit.