

Sepsis und Multiorganversagen bei schwerer Mehrfachverletzung
Quantifizierung der Schwere und Prognose mittels Sepsis-Index

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

vorgelegt von Heiko Hübner
aus Mainz

Gießen 2006

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie
Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen

Gutachter: Herr PD Dr. T. Menges

Gutachter: Herr Prof. Dr. A. Sziegoleit

Tag der Disputation: 09.10.2007

Für Frauke, Hannah & Leonard

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	6
1.1.	Einführung in die Thematik.....	6
1.2.	Klassifikation der Schwere eines Polytraumas.....	7
1.2.1.	Der ISS Score.....	7
1.2.2.	Der PTS-Score.....	8
1.2.3.	Der APACHE-II und APACHE-III Score.....	10
1.3.	Vom Polytrauma zum septischen Multiorganversagen.....	13
1.3.1.	Pathophysiologische Kausalkette.....	13
1.3.2.	Immunreaktion nach Polytrauma.....	13
1.3.3.	Posttraumatisches Immundefektsyndrom.....	15
1.4.	Fragestellung.....	16
2.	Material und Methoden.....	17
2.1.	Patienten.....	17
2.2.	Behandlung der Patienten.....	19
2.2.1.	Monitoring.....	19
2.2.2.	Intensivmedizinische Behandlung.....	20
2.2.3.	Labormethodik und Messparameter.....	21
2.2.4.	Gruppeneinteilung der Patienten:.....	24
2.3.	Statistische Analyseverfahren.....	25
2.3.1.	Methodik der univariaten Statistik.....	26
2.3.2.	Methodik der bi- und multivariaten Statistik.....	27
3.	Ergebnisse.....	31
3.1.	Grunddaten.....	31
3.2.	Unfallmechanismus.....	33
3.3.	Verletzungsmuster.....	34
3.4.	Operative Versorgung.....	36
3.5.	Allgemeine klinische Daten.....	38
3.5.1.	Hämodynamik.....	38
3.5.2.	Ventilationsparameter.....	38
3.5.3.	Laborparameter.....	38
3.5.4.	Mikrobiologische Untersuchungen und Befunde.....	38

3.6.	Ergebnisse der immunologischen Messparameter und ihre statistische Bewertung.....	40
3.6.1.	Allgemeine Voraussetzungen	40
3.6.2.	Sepsis-Index – die Diskriminanzfunktionen	40
3.6.3.	Graphische Darstellung der Diskriminanzfunktionen	42
3.6.4.	Graphische Darstellung der Gruppenmittelwerte der Diskriminanzfunktionen.....	44
3.6.5.	Ergebnisse der Scores als prognostische Bewertungsverfahren im Vergleich.....	46
3.6.6.	Vergleich der Scores mit den Ergebnissen des Diskriminanzverfahrens.....	47
4.	Diskussion	50
5.	Zusammenfassung	58
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	61
7.	Anhang.....	64
7.1.	Abbildungen.....	64
7.2.	Tabellen.....	64
8.	Literaturverzeichnis	65
9.	Lebenslauf.....	72
10.	Danksagungen	74

1. Einleitung

1.1. Einführung in die Thematik

Als Polytrauma wird eine gleichzeitige Verletzung mehrerer Körperregionen oder Organsysteme bezeichnet, von denen mindestens eine Verletzung oder die Summe aller Verletzungen für den Patienten vital bedrohlich ist (39,77).

In den letzten Jahren wurde die Gesamtletalität polytraumatisierter Patienten durch Verbesserungen in der präklinischen und klinischen Versorgung gesenkt (31). Dennoch ist das Polytrauma immer noch eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industriestaaten bei Personen zwischen dem 16. und 45. Lebensjahr (75). Die Inzidenz des Polytraumas kann mit 0,5/Million Einwohner/Tag angenommen werden. Die Zahlen schwanken hierbei allerdings erheblich. Die häufigsten Ursachen sind Verkehrsunfälle und Sturz aus großer Höhe (74). Im Jahre 2002 starben 0,8% aller Verstorbenen an sogenannten Transportmittelunfällen, 0,9% an Stürzen (75). Typische Verletzungsmuster bei polytraumatisierten Patienten sind selten, da die Unfallmechanismen, die zu solch schweren Verletzungen führen, sehr vielfältig sind. Von den das initiale Trauma überlebenden Patienten versterben die meisten in der posttraumatischen Phase auf Intensivstationen an den einige Tage nach dem Trauma auftretenden Komplikationen (35). Hierbei stehen das septisch-toxische Multiorganversagen (MOV) oder das Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) ganz im Vordergrund (34). Dieses Krankheitsbild ist heute als häufigste Todesursache bei polytraumatisierten Patienten zu sehen (8,9,84). Es wird deutlich, dass nicht nur die Summe aller Einzelverletzungen an sich entscheidend für die Prognose eines polytraumatisierten Patienten ist, sondern gerade die mit dem schweren Trauma einhergehenden systemischen Reaktionen. Moderne Definitionen des Polytraumas rücken als Kernstück der Pathophysiologie das erworbene Immundefektsyndrom in den Vordergrund (31). Ein Polytrauma liegt demnach vor, bei Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organsystemen, wobei die Komponenten per se überlebbare, in ihrer Kombination oder bei inadäquater Therapie jedoch potentiell tödlich sind, Muster und Ausmaß der Verletzung sekundär ein posttraumatisches Immundefektsyndrom induzieren, und über den entstandenen Immundefekt systemische, zur Defektheilung führende Schäden bis hin zum letalen Multiorganversagen (MOV/MODS) auftreten.

Es muss also das Ziel aller therapeutischen Akut- und Langzeitmassnahmen sein, die direkten und indirekten immunologischen Belastungen des Gesamtorganismus im Hinblick auf eine Abschwächung und Kontrolle der systemischen Entzündungsreaktion zu reduzieren (88). Hierbei ist es von entscheidender Wichtigkeit eben diese immunologischen Belastungen frühzeitig zu erkennen, um die Patienten einer gezielten Therapie zuführen zu können.

1.2. Klassifikation der Schwere eines Polytraumas

Ein Instrument der Früherkennung sich entwickelnder Probleme und Komplikationen sind Scores, die in jüngster Zeit immer häufiger auf Intensivstationen eingesetzt werden. Scores sind standardisierte Bewertungssysteme, denen bisher verschiedene physiologisch-biochemische, anatomisch-morphologische Parameter einzeln oder kombiniert zugrunde liegen. Sie dienen im Wesentlichen der Abschätzung einer individuellen Prognose, als Entscheidungshilfe therapeutischer Weichenstellung und nicht zuletzt der Evaluierung von Behandlungs- und Ergebnisqualität.

1.2.1. Der ISS Score

Im angloamerikanischen Raum wird heute vornehmlich der 1974 von Baker (7) eingeführte und zuletzt 1985 revidierte Injury Severity Score (ISS) zur Erfassung der Verletzungsschwere verwendet. Der ISS ist ein rein anatomischer Score, der gut mit Letalität, Morbidität und der Dauer eines Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes korreliert. Dieser Score berücksichtigt allerdings nicht das Alter der Patienten und wichtet nicht alle verletzten Körperregionen. Die Sensitivität dieses Scores liegt bei 83%, die Spezifität bei 96%. Die Reliabilität wird mit 74 bis 87% angegeben (52,87).

Schweregrad					
	1	2	3	4	5
Allgemein	Kleinere Weichteilverletzung	Verbrennung von 10-20% KO, ausgedehnte Weichteilverletzung an 1 oder 2 Extremitäten	3. gradige Verbrennung von 20-30% KO, ausgedehnte Weichteilverletzung an > 2 Extremitäten	2.-3. gradige Verbrennung von 30-50% KO, ausgedehnte Weichteilverletzung mit bedrohlicher Blutung	2.-3. gradige Verbrennung > 50%
Kopf / Hals	Schädeltrauma ohne Bewußtseinstrübung, HWS-Schleudertrauma ohne path. Röntgenbefund	Schädeltrauma mit Bewußtlosigkeit < 15min, ohne retrograde Amnesie, HWS-Schleudertrauma mit röntgenologischen Zeichen	Schädel-Hirn-Trauma mit Bewußtlosigkeit > 15min, ohne Seitenzeichen, retrograde Amnesie bis 3h, dislozierte Frakturen von Kalotte bis Mittelgesicht, Orbita oder Nasennebenhöhlen, HWS-Fraktur ohne Rückenmarksverletzung, Zerstörung des Auges, Optikusabriß	Schädel-Hirn-Trauma mit Bewußtlosigkeit > 15min oder Seitenzeichen, retrograde Amnesie 3-12h, mehrfache Schädelfrakturen	Schädel-Hirn-Trauma mit Bewußtlosigkeit > 24h, retrograde Amnesie > 12h, intrakranielle Blutung, Hirndruckerhöhung, HWS-Fraktur mit Querschnittsymptomatik
Thorax	Thoraxprellung	Einfache Rippen- / Sternumfraktur, Kontusion ohne Behinderung der Atmung	Mehrfache Rippenfrakturen und Lungenkontusion ohne Behinderung der Atmung, Pneumothorax, Hämatothorax, Zwerchfellruptur	Offenes Thoraxtrauma, instabiler Thorax, Pneumomediastinum, Perikardverletzung, Herzkontusion ohne Kreislaufbeeinträchtigung	Thoraxverletzung mit schwerer Atembehinderung, Trachealabriß, Hämomediastinum, Aortenruptur, Myokardruptur, schwere Herzkontusion
Abdomen	Bauchwandkontusion	Ausgedehnte Kontusion des Abdomens	Kontusion von Bauchorganen, retroperitoneales Hämatom, extraperitoneale Blasenruptur, Ureter- und Urethraverletzung, BWS- oder LWS-Fraktur ohne Neurologie	Weniger schwere Verletzung von Abdominalorganen (Milz- / Nierenruptur, Pankreaschwanzkontusion), intraperitoneale Blasenruptur, Genitalverletzung, BWS- oder LWS-Fraktur mit Querschnittsymptomatik	Ruptur oder Perforation abdominalen Organe außer Milz, Blase und Pankreaschwanz
Extremitäten	Verstauchung, Fraktur von Fingern und Zehen	Geschlossene Frakturen von Becken / Röhrenknochen, Verstauchung großer Gelenke	dislozierte geschlossene oder einfache offene Röhrenknochenfrakturen, dislozierte Beckenfraktur, mehrfache Hand- / Fußfrakturen, Luxation großer Gefäße, Verletzung von großen Extremitätennerven / -gefäßen	Mehrfache Röhrenknochenfrakturen, Gliedmaßenamputation	Mehrfache offene Röhrenknochenfrakturen

Abbildung 1: ISS-Score

1.2.2. Der PTS-Score

In Deutschland wird vielfach zur Klassifizierung von Schwerverletzten der 1985 von Oestern et al erstellte (63) und 1991 überarbeitete (62) Hannoversche Polytrauma-Schlüssel verwendet. Die wesentliche Erweiterung zum ISS ist die Aufnahme der Glasgow Coma Scale (GCS) zur Klassifizierung von Patienten mit Schädel-Hirn-

Trauma (SHT). Weiterhin gehen in den PTS das Basendefizit und der Quotient aus arterieller Sauerstoffsättigung und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) bei Aufnahme des Patienten ein. Die Sensitivität liegt bei 83,1%, die Spezifität bei 83,7%. Damit ist der PTS dem ISS vergleichbar (14,80).

Variable	Punkte	Variable	Punkte
Schädel		Thorax	
GCS 9-12	2	Sternum- / Rippenfrakturen	1
	4	Rippenserienfraktur	4
GCS 6-8			
GCS 3-5	16	Rippenserienfraktur bds.	10
	1	Pneumothorax	2
Mittelgesichtsfraktur			
Schwere Mittelgesichtsfraktur	2	Hämatothorax	1
		Lungenkontusion	3
		Lungenkontusion bds.	5
		Aortenruptur	16
Abdomen			
Milzruptur	5		
Leberruptur	8		
Leberruptur ausgedehnt	10	Becken	
Pankreas	8	Beckenfraktur einfach	2
Magen, Darm, Niere, Mesenterium	5	Beckenfraktur kombiniert	5
		Becken- / Urogenitalverletzung	8
		Beckenquetschung	12
Extremitätenverletzungen		Wirbelbruch	2
Oberschenkeltrümmerfraktur	8	Wirbelbruch mit Querschnitt	8
Oberschenkelfraktur	6		
Oberarm-, Schulterfraktur	4	Alter [Jahre]	
Unterschenkelfraktur	2	0 – 39	0
Patella, OSG, Unterarm, Knieband	1	40 – 54	1
Gefäßverletzung Oberschenkel	5	55 – 59	2
Gefäßverletzung Oberarm	4	60 – 64	3
Gefäßverletzung Unterschenkel / -arm	3	65 – 69	5
2° und 3° offene Fraktur	2	70 – 74	8
Weichteilverletzung	1	≥ 75	17
p_aO₂ / F_iO₂		„base excess“	
≤ 50	22	≤ -16	26
50 – 99	12	-14 bis -15,9	20
100 – 149	8	-12 bis -13,9	14
150 – 199	5	-10 bis -11,9	9
200 – 249	3	-8 bis -9,9	5
250 – 299	2	-6 bis -7,9	3
300 – 349	1	-4 bis -5,9	1
≥ 350	0	> -3,9	0

PTS revidiert = Summe der Punktwerte der Einzelverletzungen

Abbildung 2 : PTS-Score

1.2.3. Der APACHE-II und APACHE-III Score

Der APACHE-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) in seiner Version APACHE-II ist mittlerweile vielfach validiert und zählt zu den Standardverfahren der Patientenbeurteilung auf Intensivstationen (32,41,47,64,71).

Bei der Beurteilung von Polytrauma-Patienten unterschätzt der APACHE-II allerdings die Mortalität, da diese Patienten meist jung und initial gesund sind (46). 1991 wurde der APACHE-III Score vorgestellt, der durch die Berücksichtigung von Stoffwechselfparametern eine bessere Vorhersage ermöglichen soll (48). Die Spezifität liegt bei 96,3%, die Sensitivität bei 50,4% (78).

Laborchemische Daten und Vitalzeichen

Parameter	Einheit	Erhöhte Werte					Erniedrigte Werte			
		4	3	2	1	0	1	2	3	4
Rektaltemperatur	[°C]	> 41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	< 29,9
Art. Mitteldruck	[mmHg]	< 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		< 49
Herzfrequenz		< 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	< 39
Atemfrequenz		< 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		< 5
Oxygenation										
a) FiO ₂ > 0,5 AaDO ₂		> 500	350 - 499	200 - 349		< 200				
b) FiO ₂ < 0,5 PaO ₂						> 70	61 - 70		55 - 60	< 55
Art. PH-Wert		> 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Na ²⁺ im Serum	[mmol/l]	> 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	< 110
K ⁺ im Serum	[mmol/l]	> 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Kreatinin im Serum [bei akutem Nierenversagen x2]	[mg/dl]	< 3,5	2 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit	[%]	< 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozyten	[1.000 mm ³]	> 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
Glasgow Coma Scale										
HCO ₃ ⁻ [venöses Blut, wenn keine BGA]	[mmol/l]	< 52	41 - 51,9		32 - 40,9	22 - 31,9		18 - 21,9	15 - 17,9	< 15

Alterspunkte:	Alter in Jahren	Punkte
	< 44	0
	45 - 54	2
	55 - 64	3
	65 - 74	5
	≥ 75	6

Chronische Punkte:

Für Patienten mit vorbestehenden schweren Insuffizienzen eines Organsystems oder Patienten mit Immunschwäche gelten folgende Punkte:

- a) für nichtoperative Patienten oder Notfalloperationen: 5 Punkte
- b) für Elektivoperationen 2 Punkte

Definition der schweren Organinsuffizienz und Immunschwäche

- Leber: bioptisch gesicherte Zirrhose und nachgewiesene portale Hypertension, stattgehabte Episoden oberer gastrointestinaler Blutungen als Folge portaler Hypertension, frühere Episoden von Leberversagen / hepatische Enzephalopathie / Leberkoma.
 - Kardiovaskulär: Herzinsuffizienz NYHA IV.
 - Respiratorisch: chronisch restriktive, obstruktive oder vaskuläre Lungenerkrankungen mit schwerer Einschränkung der Belastbarkeit oder nachgewiesener chronischer Hypoxie, Hyperkapnie, sekundärer Polyzythämie, schwerer pulmonaler Hypertension [> 40 mmHg] oder Respiratorabhängigkeit.
 - Renal: terminale Niereninsuffizienz mit chronischer Dialysebehandlung.
- Immunschwäche: immunsuppressive Therapie, z.B. Immunsuppressiva, Chemotherapie, Radiatio, Steroidtherapie oder krankheitsbedingte Immunsuppression [Leukämie, AIDS].

Abbildung 3 : Apache II-Score

Punkte für laborchemische Daten und Vitalzeichen

Parameter	Einheit	33,5 - 33,9	34 - 34,9	35 - 35,9	36 - 39,9	< 40,0			
Rektaltemperatur	[°C]	13	8	2	0	4			
Art. Mitteldruck	[mmHg]	40 - 59 15	60 - 69 7	70 - 79 6	80 - 99 0	100 - 119 4	120 - 129 7	130 - 139 9	< 140 10
Herzfrequenz			< 39 8	40 - 49 5	50 - 99 0	100 - 109 1	110 - 119 5	120 - 139 7	>14 13
Atemfrequenz		< 5 17	6 - 11 8	12 - 13 7	14 - 24 0	25 - 34 6	35 - 39 9	40 - 49 11	>50 18
PO ₂	[mmHg]	< 49 15	50 - 69 5	70 - 79 2	> 80 0				
Kreatinin im Serum	[mg/dl]			< 0,4 3	0,5 - 1,4 0	1,5 - 1,94 4	< 1,95 7		
Kreatinin im Serum unter akutem Nierenversagen	[mg/dl]				0 - 1,4 0	> 1,5 10			
Hämatokrit	[%]			< 40,9 3	41 - 49 0	> 50 3			
Leukozyten	[1.000 mm ³]		< 1 19	1 - 2,9 5	3 - 19,9 0	20 - 24,9 1	> 25 5		
24h Sammelurin	[ml]	600 - 800 7	900 - 1499 5	1500 - 1999 4	2000 - 3999 0	> 4000 1			
Harnstoff	[mg/dl]				< 16,9 0	17 - 19 2	20 - 39 7	40 - 79 11	> 80 12
Na ²⁺ im Serum	[mmol/l]		< 119 3	120 - 134 2	134 - 154 0	> 155 4			
Albumin	[g/l]		< 19 11	20 - 24 6	25 - 44 0	> 45 4			
Bilirubin	[mg/dl]				< 1,9 0	2 - 2,9 5	3 - 4,9 6	5 - 7,9 8	> 8 16
Glucose	[mg/dl]	< 39 12	40 - 59 9	60 - 120 0	200 - 349 3	> 350 5			

Alterspunkte: Alter in Jahren Punkte

< 44	0
45 - 59	5
60 - 64	11
65 - 69	13
70 - 74	16
75 - 84	17
> 85	24

Chronische Punkte (wird bei Elektivoperationen nicht berücksichtigt):

Erkrankung	Punkte
AIDS	23
Leberversagen	16
Lymphome	13
Metastasierendes Ca	11
Leukämie	10
Immunsuppression	10
Leberzirrhose	04

Abbildung 4 : Apache III-Score

1.3. Vom Polytrauma zum septischen Multiorganversagen

1.3.1. Pathophysiologische Kausalkette

Der klinische Verlauf nach schwerer Mehrfachverletzung gliedert sich oft in mehrere Phasen (81):

- I. Mehrfachverletzung mit traumatischer Zerstörung von Weichteilgeweben und der Entwicklung eines hämorrhagisch-traumatischen Schockes mit sekundärem Auftreten eines Ischämie- und Reperfusionssyndroms (I/R-Syndrom).
- II. Hypererge Phase mit Ausbildung einer akuten (a)bakteriellen Entzündungsreaktion (Acute Inflammatory Response) unter Rekrutierung aller Komponenten des humoralen und zellulären Immunsystems, initial lokalisiert und kompensiert.
- III. Im Falle einer Dekompensation der Defensivsysteme die systemische Ausbreitung der Entzündungsreaktion mit Entwicklung eines posttraumatischen Immundefektsyndroms, welches mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden ist.
- IV. Auftreten eines hyperdynamen Zustandsbildes aufgrund einer (a)bakteriellen Sepsis und/oder Funktionsstörungen einzelner Organe.
- V. Septisches Multiorganversagen

1.3.2. Immunreaktion nach Polytrauma

Das menschliche Immunsystem lässt sich in zwei zentrale Komponenten gliedern, das spezifische, erworbene zelluläre und humorale Abwehrsystem, sowie das unspezifische, angeborene Abwehrsystem. Die zellvermittelte Immunantwort reguliert über T-Helfer-Lymphozyten (T4-Zellen, CD4⁺-Zellen) die Proliferation und Differenzierung von T-Lymphozyten (T8-Zellen, CD8⁺-Zellen), die spezifische zelluläre Abwehr, und B-Lymphozyten die spezifische humorale Abwehr.

1.3.2.1. Aktivierung der nichtspezifischen Immunsysteme

In der Folge der durch das Trauma entstehenden Gewebe- und Endothelschäden kommt es zu einer Aktivierung der humoralen Kaskadensysteme (42) und einer Freisetzung weiterer Mediatoren aus einer Reihe gewebeständiger Zellen wie

Makrophagen und polymorphkerniger Leukozyten. Alle diese Mediatoren zusammen haben maßgeblichen Einfluss auf die sich entwickelnde lokale inflammatorische Reaktion, die Permeabilitätsstörung der Mikrozirkulation und die fein abgestimmte Balance der Veränderungen des Endothels. Dieses entwickelt sich nach adäquater Stimulation zu einer hochadhäsiven Oberfläche für Thrombozyten und Leukozyten. Das Komplementsystem ist in dieser Phase als Katalysator dieser Reaktionen zu sehen. Es kommt zu einer Erweiterung der Kapillaren, einer Kontraktion von Gefäßmuskelzellen und einer Freisetzung von Histamin aus Makrophagen, welche dann auch durch Komplementspaltprodukte aktiviert werden (44). Weiterhin führen humorale Reaktionsprodukte zur unmittelbaren Aktivierung von gewebeständigen Makrophagen, Monozyten und polymorphkernigen Leukozyten im Blut (13,83). Nur Momente nach dem Erscheinen antigener Substanzen in der Blutbahn lagern sich, angezogen von chemotaktisch wirkenden Komplementfaktoren, polymorphkernige Leukozyten (PMN) in unmittelbarer Nähe an Gefäßendothelzellen an (69). Schliesslich kommt es, gefördert durch Komplementspaltprodukte, Fibronectin und Immunglobulinen zu einem Durchtreten der Leukozyten durch die Gefäßwand (Diapedese) und der Phagozytose der antigenen Substanzen (50).

1.3.2.2. Aktivierung des spezifischen Immunsystems

Parallel zu den Vorgängen der Aktivierung des unspezifischen Immunsystems sind die in die traumatisierte Geweberegion einwandernden PMN und Makrophagen zur Antigenpräsentation befähigt. Sie aktivieren durch proinflammatorische (IL-1, IL-2, IL-6 und $\text{TNF}\alpha$) und proteolytisch wirkende Mediatoren (Elastase) die T-Zellen (17,25). Diese T-Lymphozyten regulieren über positive, negative und autologe Mechanismen die unspezifische sowie die spezifische Immunreaktion. Die T-Lymphozyten lassen sich in antigenspezifische Zellen, die T-Helfer-(TH)Lymphozyten (CD4^+ Zellen), die zytotoxischen (TC)T-Lymphozyten (CD8^+ Zellen) und in antigenunspezifisch reagierende natürliche Killer- (NK)-Zellen unterteilen (56).

Der Kontakt einer TC-Vorläuferzelle mit einem Antigen führt zur Expression von IL-2-Rezeptoren auf aktivierten TC-Zellen. Zugleich sezernieren TC-Zellen IL-2, welches nach Bindung an seinen Rezeptor die Differenzierung von TC-Vorläuferzellen in TC-Effektorzellen induziert. Diese erkennen dann zum einen das Antigen und das Major Histocompatibility Complex (MHC)-Klasse-I-Molekül auf antigenpräsentierenden

Zellen (67). Zum anderen können diese TC-Effektorzellen die Zytolyse und/oder die Apoptose (programmierter Zelltod) der infizierten Zielzelle respektive des Pathogens einleiten (58).

Die TH-Zellen spielen in der zellvermittelten Immunität eine wichtige Rolle. Unter dem Einfluss der Zytokine IL-2, IL-4 und IL-12 differenzieren sich TH-Zellen in zwei unterschiedliche Subpopulationen, die TH1- und TH2-Lymphozyten (57). Typische TH1-Zellen führen durch Freisetzung von $TNF\alpha$, Transforming growth factor beta ($TGF\beta$) und IL-2 zur weiteren Differenzierung von T-Zellpopulationen und NK-Zellen in Richtung gesteigerter Zytotoxizität, sowie zur Förderung von Granulozyten und Monozyten zur Phagozytose von Pathogenen (67). Die zytokinsezernierenden TH2-Zellen sind aufgrund ihres Zytokinmusters unmittelbar mit der humoralen antikörpervermittelten Immunität verbunden. Durch ihre Interaktion mit der Prozessierung der Antigene durch PMN und Makrophagen in Assoziation mit TH-Zellen setzen sie die Aktivierung, Differenzierung und Ausreifung von B-Lymphozyten zu Antikörper produzierenden Plasmazellen in Gang (57).

1.3.3. Posttraumatisches Immundefektsyndrom

Das spezifische Immunsystem des Menschen ist in der Lage, auf eine jede Noxe mit einer individuell angepassten Immunantwort lokal zu reagieren. Das unspezifische Immunsystem dagegen erlaubt eine schnelle direkte, jedoch auch ungerichtete und systemische Reaktion auf fast alle Noxen. Gelingt es dem Organismus mittels der Immunreaktion die pathogenen Noxen lokal zu eliminieren, ohne dass die inflammatorische Reaktion außer Kontrolle gerät, so ist die Entzündungsreaktion auf einzelne Organe oder Kompartimente begrenzt. Es kommt hiernach meist zu einer Regeneration ohne bleibende Schäden für den Organismus.

Sind die Defensivsysteme jedoch durch eine überschießende Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren überfordert, kann es zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion des gesamten Organismus kommen. Dieser Prozess vollzieht sich meist in zwei Phasen. In der Frühphase entsteht die generalisierte Entzündungsreaktion, das „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS)(36). Diese überschießende, autodestruktiv wirkende Reaktion kann innerhalb kurzer Zeit in irreversible Organschäden, (a)bakterielle Sepsis, ein Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom (MODS) und letztlich in ein Multiorganversagen (MOV) münden (73).

Untersuchungen zeigen, dass schon bald nach Beginn der Hyperinflammation Gegenregulationen einsetzen (20,27,28). Etablierte Marker dieser antiinflammatorischen Gegenreaktion sind IL-4, IL-10, IL-13 und TGF β , die zu einer Inaktivierung von Monozyten und Phagozyten führen (29,86). Fasst man die Symptome der inflammatorischen Reaktion als SIRS zusammen, kann man die Vorgänge der Gegenregulation im Sinne von Bone als „Compensatory Anti-Inflammatory-Response-Syndrome“ (CARS) bezeichnen (10,60,65). Bis vor wenigen Jahren glaubte man, dass die Regulation immunkompetenter Zellen allein über proinflammatorische Mediatoren wie TNF α erfolgt und die Deaktivierung im wesentlichen über eine Verminderung dieser Mediatoren. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen allerdings in eine gänzlich andere Richtung (6,12,23,24).

1.4. Fragestellung

Neben der modernen, sich an aktuellen Richtlinien orientierenden Intensivtherapie war es Ziel und Fragestellung dieser Arbeit, inwiefern das immunologische Monitoring mittels statistischer Bewertungsverfahren von Immunparametern hilfreich sein kann, frühzeitig Situationen und Zustandsbilder zu erkennen, die zu Sepsis und Organfunktionsstörungen führen, dessen stärkste Ausprägung in einem septisch toxischen Multiorganversagen liegt. Dazu sollte erfasst werden, welche Wertigkeit im Rahmen des immunologischen Monitorings den entscheidenden pro- und antiinflammatorischen Regelabläufen zukommt. Daneben sollten mittels ausgewählter Parameter der humoralen und zellulären Immunfunktion die Möglichkeit sowie die Sensitivität einer Vorhersage von Sepsis und MODS verglichen werden mit Methoden der Entscheidungsunterstützung in Form von physiologischen Verlaufs- [APACHE II und III] und Multiorganversagensscores [SSS- und MOD-Score]. Einerseits sollte dies eine frühzeitige und richtungweisende Entscheidungshilfe gewähren, potentiell Sepsis und MODS gefährdete polytraumatisierte Patienten frühzeitig zu erkennen. Andererseits sollte geklärt werden, inwieweit das posttraumatische Immundefektsyndrom ursächlich für Sepsis und MODS ist.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Polytraumatisierte Patienten sind für eine solche Untersuchung gut geeignet, da sie im Gegensatz zu anderen Patienten in der Regel jung und frei von schweren Grunderkrankungen sind. Zudem bestehen einigermaßen standardisierte Therapieschemata für diese Patienten, und es steht ein definierter Nullpunkt, der Unfalltag, fest.

Die Untersuchungen wurden an Patienten der Operativen Intensivstation der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Zwischen dem 01.01.1995 und dem 30.06.2000 wurden 201 Patienten mit der Diagnose „schwere Mehrfachverletzung“ erfasst und im Verlauf der Intensivtherapiephase untersucht. Die statistische Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde in den Jahren 2002 bis 2005 durchgeführt.

Die Verteilung der Verletzungsschwere wurde nach dem Hannoverschen Polytraumaschlüssel (PTS) sowie nach dem Injury Severity Score (ISS) erfasst und die mittlere Anzahl der Einzelverletzungen pro Patient aufgelistet (7,62). Daneben wurden die Rettungszeit und das Rettungsmittel dokumentiert.

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- I. Vorliegen einer Einverständniserklärung
- II. Diagnose Polytrauma
- III. PTS-Wert ≥ 30 und/oder ISS-Wert ≥ 25
- IV. Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 65 Jahre
- V. Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation ≤ 12 Stunden nach dem Trauma

Als Ausschlusskriterien galten:

- I. Schwere Einzelverletzung wie Wirbelsäulen- und Beckenverletzung (Barytraumen)
- II. Patienten mit anzunehmendem Hirntod, aber dennoch funktionierendem Kreislauf
- III. Massive ZNS-Schädigung (Patienten mit im Vordergrund stehendem operativ zu versorgendem Schädel-Hirn-Trauma, SHT II°-III°)

- IV. Patienten, die nach dem Unfall sekundär nach Gießen verlegt wurden
- V. Reanimation nach Herzstillstand oder kardiogener Schock
- VI. Verabreichung steroidal und nichtsteroidal Antiphlogistika
- VII. Schwangere Frauen und Frauen in der Stillzeit
- VIII. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- IX. Patienten mit Verbrennungen aller Stadien
- X. Versterben des Patienten innerhalb der ersten 3 Tage auf der Operativen Intensivstation

Von den 201 in der Untersuchung erfassten polytraumatisierten Patienten überlebten 129 (64,2%) das Trauma und seine Folgen langfristig. 72 Patienten (35,8%) verstarben aufgrund ihrer schweren Mehrfachverletzungen.

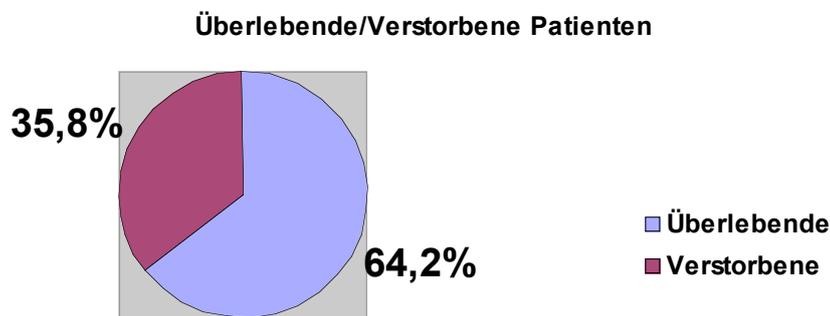


Abbildung 5 : Überlebende/Verstorbene Patienten

Noch vor Aufnahme auf die Intensivstation erlagen 17 Patienten im Reanimationsraum oder während der operativen Erstversorgung ihren Verletzungen. 184 (91,5%) Patienten konnten auf die Operative Intensivstation aufgenommen werden. Während der ersten drei Tage verstarben weitere 26 Patienten. Im weiteren Verlauf der Intensivtherapie erlagen noch 29 Patienten ihren Verletzungen. Die bis zum vierten posttraumatischen Tag frühzeitig verstorbenen 43 Patienten (21,4%) wurden im Gegensatz zu den übrigen 158 (78,6%) Patienten nicht in die prospektive Verlaufsuntersuchung einbezogen.

Die Verletzungsschwere der 158 Patienten betrug im Mittel zum Aufnahmezeitpunkt in der Klinik nach PTS $35,2 \pm 15,1$ Punkte, nach ISS $34,5 \pm 13,6$ Punkte, pro Patient

wurden im Mittel 6,8 Einzelverletzungen gezählt. 85,4% der Patienten waren in Verkehrsunfälle verwickelt.

Pro analysiertem Jahr war die Anzahl der Verletzten konstant. Bei 589 Operationen wurden pro Patient durchschnittlich $5,1 \pm 1,7$ operative Eingriffe durchgeführt.

Die mittlere Rettungszeit der insgesamt 201 zunächst erfassten, primär durch Rettungshubschrauber (RTH) oder Notarztwagen (NAW) versorgten Patienten betrug 55 Minuten.

20,8% dieser Patienten wurden mit dem RTH und 72,8% mit dem NAW eingeliefert. Die übrigen 6,4% der Patienten wurden mit anderen Rettungsmitteln transportiert. Der Altersgipfel umfasste die zweite bis vierte Lebensdekade mit einem mittleren Patientenalter von $39,2 \pm 14,3$ Jahren. Männliche Patienten machten 74,1% (149) der Schwerverletzten aus.

2.2. Behandlung der Patienten

2.2.1. Monitoring

Bei allen Patienten erfolgte das auf der Intensivstation übliche Monitoring. Hierzu zählen EKG-, Puls-, sowie Sauerstoffsättigungsüberwachung, die Messung der Körperkerntemperatur, die Urinausscheidung und hämodynamische Parameter. Diese wurden mittels Pulmonalarterienkatheter, dem zum Zeitpunkt der Untersuchungen etabliertesten Verfahren zur Messung hämodynamischer Parameter, erfasst. Zudem waren alle Patienten mit einem mehrlumigen zentralen Venenkatheter versorgt und mindestens während der ersten Behandlungswoche kontrolliert beatmet. Täglich wurden im Rahmen der Routinelaborkontrollen die üblichen standardisierten Parameter bestimmt, sowie regelmäßige Blutgasanalysen durchgeführt. Weiterhin wurden auch regelmäßig bakteriologische Screenings durchgeführt. Sämtliche Routinelaborparameter wurden täglich für alle Patienten der prospektiven Studie im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Justus-Liebig-Universität erfasst. Die mikrobiologischen Untersuchungen wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Justus-Liebig-Universität durchgeführt. Die immunologischen Parameter wurden an Laborarbeitsplätzen der Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin bestimmt.

2.2.2. Intensivmedizinische Behandlung

Für alle Patienten, die das initiale Trauma überlebten, war eine kontrollierte oder assistierte maschinelle Beatmung bis zur endgültigen Entwöhnung vom Respirator notwendig. Dabei wurden arterielle Sauerstoffpartialdrucke von 100-150 mmHg, sowie Normokapnie (38 – 48 mmHg) angestrebt. Die Patienten bekamen im Normalfall eine kontinuierliche Heparininfusion von 125-500 I.E./h. Vasoaktive Katecholamine wurden bei einem systemischen vaskulären Widerstand von unter $700 \text{ dyn} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{cm}^{-5}$ und einem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) unter 60 mmHg appliziert. Die Antibiotikatherapie war dem täglichen mikrobiologischen Monitoring angepasst. Die Gabe von homologen Erythrozytenkonzentraten erfolgte bedarfsadaptiert, in der Regel bei einem Hb-Wert $< 7 \text{ g/l}$. Modalitäten der Beatmungs-, Ernährungs- und Infusionstherapie bestimmten die behandelnden Ärzte, die nicht in die Studie involviert waren. Patienten mit einem akuten Nierenversagen wurden einer kontinuierlichen Hämodiafiltration zugeführt, wenn trotz intensiver diuretischer Therapie mit Furosemid die Retentionswerte und die Urinausscheidung folgende Grenzen überschritten: Kreatinin im Serum $>3 \text{ mg/dl}$, Harnstoff im Serum $>250 \text{ mg/dl}$, Urinausscheidung $<20 \text{ ml/h}$.

2.2.2.1. Operationen

Die operative Versorgung der schweren Verletzungen erfolgte bei allen Patienten zum frühestmöglichen Zeitpunkt unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patienten und nach vergleichbarem chirurgischen Management.

2.2.2.2. Kontrolle der Organsysteme

Es erfolgte sowohl im Rahmen der Intensivbehandlung als auch im Rahmen der Studie eine engmaschige Kontrolle sämtlicher Organsysteme. Dabei wurde auf folgende Parameter geachtet:

- I. **Herz-Kreislauf-System:** Herzfrequenz, systemischer Blutdruck (sys., diast., MAP), zentraler Venendruck, Herzzeitvolumen, Cardiac Index, pulmonalarterieller Druck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck, systemischer Widerstand, pulmonaler Widerstand, arteriovenöse Sauerstoffpartialdruckdifferenz.

- II. Lunge und Beatmung:** arterielle Blutgase: Sauerstoffpartialdruck ($p\text{aO}_2$), Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), pH-Wert, Base Excess, arterielle Sauerstoffsättigung, gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck ($p\text{vO}_2$), gemischtvenöser Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{vCO}_2$), gemischtvenöse O_2 -Sättigung, Röntgenthorax, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, Atemzeitverhältnis (I:E), inspiratorische Sauerstoffkonzentration, positiv endexpiratorischer Druck (PEEP), statische Compliance, Resistance, Beatmungsdrucke.
- III. Niere und Elektrolyte:** Urin- und Flüssigkeitsbilanz, Serum-Werte von Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin und Harnstoff.
- IV. Leber und Pankreas:** Serum-Werte von Bilirubin, Albumin, Cholinesterase, Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Kreatinin-Kinase (CK), alkalische Phosphatase (APH), Amylase, Lipase.
- V. Blutbild und Blutgerinnung:** Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild, Thromboplastinzeit (TPZ, Quickwert), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Plasmathrombinzeit (PTZ), Fibrinogen, Antithrombin III (AT III).
- VI. Infektiologische Parameter:** Mikrobiologisches Probenmaterial, C-reaktives Protein (CRP), Blutkulturen.

2.2.3. Labormethodik und Messparameter

Sämtliche o.g. Routinelaborparameter wurden täglich für alle Patienten der Studie im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Justus-Liebig-Universität erfasst.

Das mikrobiologische Monitoring der Patienten umfasste den Nachweis von grampositiven und gramnegativen Bakterien, von Pilzspezies und den Nachweis von atypischen Erregern wie Mykoplasmen und Chlamydien aus aeroben und anaeroben Abstrichen sowie aus Blutproben. Die Untersuchungen wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Justus-Liebig-Universität durchgeführt. Als immunologische Messparameter wurden die nachfolgend angeführten Mediatoren an Laborarbeitsplätzen der Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin bestimmt.

2.2.3.1. Allgemeines Prinzip der Nephelometrie

Bei der Immunpräzipitation von Antikörpern und Antigenen in flüssiger Phase entstehen Immunkomplexe, deren Bildung durch synthetische Makromoleküle wie Polyethylenglykol (PEG) beschleunigt wird. Die entstandenen Immunkomplexe streuen einen durch die Küvette geschickten Lichtstrahl. Über ein Linsensystem wird das Streulicht auf einen Photodetektor fokussiert. Das entstandene Signal ist direkt proportional der Intensität des gestrahlten Lichtes und dient zur Ermittlung der Antigenkonzentration über eine Referenzkurve (19).

Mit dem Nephelometrieverfahren wurden folgende Parameter erfaßt:

Fibrinogen, Normalwert im Plasma 300mg/dl

Plasminogen, Normalwert im Plasma 10mg/dl

Komplementspaltprodukt C3c, Normalwert im Plasma 90 – 180mg/dl

Komplementfaktor C4, Normalwert im Plasma 20mg/dl

2.2.3.2. Allgemeines Prinzip des Radioimmunosassays (RIA)

Die von Yalow und Berson 1958 entwickelten Radioimmunoassays sind sogenannte kompetitive Assays (90). Dabei konkurrieren variable Mengen der zu bestimmenden Substanz (Antigen) mit dem in konstanter Konzentration vorliegenden radioaktiv markierten Antigen (Tracer) um Bindungsplätze am Antikörper, die im Unterschuß vorliegen. Diese Assays erfordern nur einen Antikörper in geringen Mengen (Unterschußprinzip). Je höher die Konzentration des zu bestimmenden Antigens ist, desto niedriger wird die gebundene Radioaktivität sein. Die Auswertung erfolgt über eine Referenzkurve.

Mit dem RIA wurden folgende Parameter erfasst:

Komplementspaltprodukt C3a, Normalbereich im Plasma 0,5 ng/ml

Fibrinopeptid B beta 15-42 (FPB β 15-42), Normalbereich im Plasma <5 ng/ml

2.2.3.3. Allgemeines Prinzip des Enzym Linked Immunosorbend Assay (ELISA)

Beim ELISA wird entweder das Antigen oder der Antikörper kovalent mit einem Enzym verknüpft, diese Verbindung bezeichnet man als Konjugat. Nach der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen folgt in allen Fällen ein Trennschritt. Dieser trennt freie Reaktionspartner vom Immunkomplex. Der Trennschritt wird sehr oft mit Hilfe von Festphase-Techniken durchgeführt. Nach der Trennung bestimmt man die Aktivität des Markierungsenzyms in der freien oder gebundenen Phase. Die

Enzymreaktion wird durch Zugabe eines Substrates gestartet und das entstehende Reaktionsprodukt photometrisch gemessen. Über Referenzkurven mit Standard-Seren wird die Konzentration der zu messenden Substanz berechnet.

In dieser Studie kamen zwei unterschiedliche Verfahren des ELISA zur Anwendung:

- Der quantitative „Sandwich“ – ELISA (18)

In einem ersten Reaktionsschritt bindet sich das Antigen an einen Festphase-Antikörper. Im zweiten Schritt werden die noch freien Antigen-Determinanten mit enzymmarkierten Antikörpern besetzt. Man erhält eine direkte Proportionalität zwischen Antigenkonzentration und Messsignal.

- Der quantitative kompetitive ELISA (18)

Enzymmarkiertes und freies Antigen konkurrieren um einen korrespondierenden Antikörper, der an eine Festphase gebunden ist. Nach Abtrennen der flüssigen Phase wird die Enzymaktivität der festen Phase bestimmt. Man erhält eine inverse Beziehung zwischen Antigenkonzentration und Messsignal.

Mit dem ELISA wurden folgende Parameter bestimmt:

I. Variablen der plasmatischen Gerinnung

Thrombin-Antithrombin III (TAT), Normalbereich im Plasma <3 ng/ml

Protein C %, Normalbereich im Plasma 70-140 % der Norm

Freies Protein S%, Normalbereich im Plasma <40 % der Norm

Thrombomodulin (TM), Normalbereich im Plasma <10 ng/ml

II. Komplementspaltprodukte

Komplementspaltprodukt C5a, Normalbereich im Plasma <10 ng/ml

Terminaler Komplementkomplex (TCC), Normalbereich im Plasma <5 µg/ml

III. Variablen der Fibrinolyse

Gewebe-Plasminogenaktivator-Antigen (t-PA-Ag), Normalbereich im Plasma <5 pg/ml

Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1), Normalbereich im Plasma <5 pg/ml

D-Dimer, Normalbereich im Plasma <5 µg/ml

IV. Variablen der Adhäsionsmoleküle

Endothelial leucocyte adhesion molecule (sELAM), Normalbereich im Plasma <60 ng/ml

Endothelial cell adhesion molecule (sICAM-1), Normalbereich im Plasma <300 ng/ml

Vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), Normalbereich im Plasma <700 ng/ml

Soluble granule membrane protein-140 (sGMP-140), Normalbereich im Plasma <480 ng/ml

V. Variablen der Immunologie

Tumour necrosis factor alpha (TNF α), Normalbereich im Plasma <10 pg/ml

Tumour necrosis factor alpha Rezeptor I (TNF α rI), Normalbereich im Plasma <2 ng/ml

Tumour necrosis factor alpha Rezeptor II (TNF α rII), Normalbereich im Plasma <5 ng/ml

Interleukin 1 beta (IL-1 β), Normalbereich im Plasma <3,9 pg/ml

Interleukin 2 (IL-2), Normalbereich im Plasma <1,1 U/ml

Interleukin 2 Rezeptor (IL-2r), Normalbereich im Plasma <650 U/ml

Interleukin 6 (IL-6), Normalbereich im Plasma <300 ng/ml

Interleukin 8 (IL-8), Normalbereich im Plasma <10 pg/ml

Interleukin 10 (IL-10), Normalbereich im Plasma <50 pg/ml

Transforming growth factor beta (TGF- β), Normalbereich im Plasma <10 ng/ml

Prostaglandin 2 alpha (PGE $_2\alpha$), Normalbereich im Plasma <1,5 pg/ml

Elastase, Normalbereich im Plasma <20 ng/ml

Neopterin, Normalbereich im Serum <10 nmol/l

2.2.4. Gruppeneinteilung der Patienten:

Von den während des Beobachtungszeitraumes initial 201 mit der Diagnose „schwere Mehrfachverletzung“ in unserer Klinik aufgenommenen Patienten wurden 158 in die Studie eingeschlossen, und nach klinischem Bild und Verlauf in die folgenden Gruppen eingeteilt:

- I. Gruppe 1 (n=94) – polytraumatisierte Patienten ohne weitergehende Komplikationen im Sinne der zugrundeliegenden Definitionen für Verletzungsscores, Polytrauma, Organdysfunktionen, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Sepsis und MODS, nicht verstorben
- II. Gruppe 2 (n=35) – polytraumatisierte Patienten mit Sepsis und/oder MODS entsprechend den zugrundeliegenden Definitionen, nicht verstorben

III. Gruppe 3 (n=29) – polytraumatisierte Patienten mit Sepsis und/oder MODS entsprechend den zugrundeliegenden Definitionen, verstorben

Da alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die verstarben an septischen Komplikationen starben, gab es keine Gruppe – polytraumatisierte Patienten ohne Sepsis und/oder MODS entsprechend den zugrundeliegenden Definitionen, verstorben

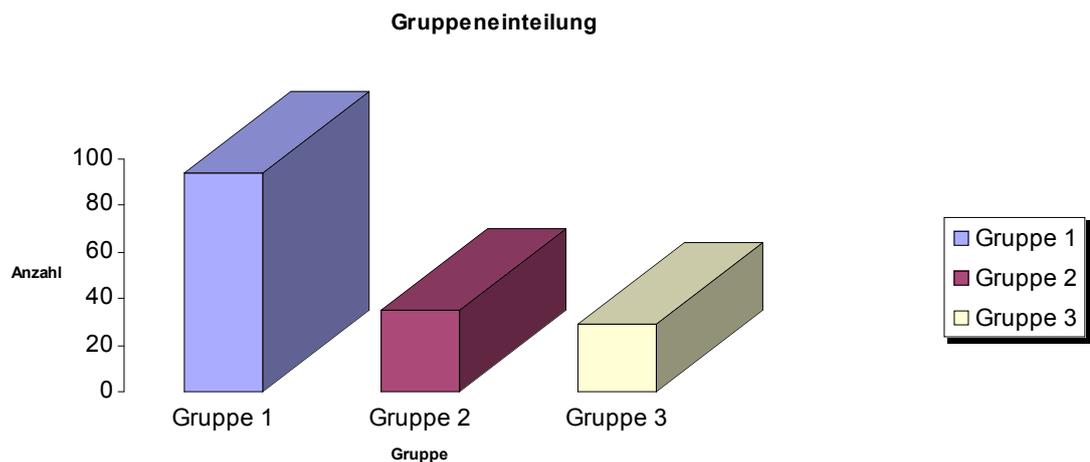


Abbildung 6 : Gruppeneinteilung der Patienten

2.3. Statistische Analyseverfahren

Alle Daten (1.800 Parameter pro Patient und Zeitpunkt, insgesamt ca. 50.000 Daten pro Patient) wurden in Datenbanken eingelesen. Mit dem Programmpaket SPSS für Windows (Statistical Package of Social Sciences) in der Version 6.1.3 erfolgte die statistische Auswertung (15). Signifikante Unterschiede wurden mit einem $p < 0,05$ erfasst, hochsignifikante Unterschiede mit einem $p < 0,01$ (d.h. 1% Fehlerwahrscheinlichkeit). Für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität der Scores wurde der χ^2 -Quadrat-Test nach Pearson verwendet (43). Durch geeignete biometrische Verfahren wurde der Versuch unternommen, die septische Reaktion durch Auswahl und Wichtung verschiedener Parameter zu bestimmen. Dadurch sollte eine quantitative Zustandsbeschreibung der septischen Reaktion

erreicht werden. Die zur Analyse eingesetzten Verfahren werden im Folgenden kurz erläutert. Auf eine Darstellung der dabei verwendeten Formeln und des mathematischen Hintergrundes wird verzichtet.

2.3.1. Methodik der univariaten Statistik

2.3.1.1. Deskriptive Statistik und Häufigkeitsverteilung

Um einen Parametervergleich zu ermöglichen und neben dieser anfänglichen Ordnung zugleich einen Überblick über das Datenmaterial zu geben, wurde eine Reihe deskriptiver Statistiken erstellt. Als Kennzeichnungszahlen gelten hierbei die Mittelwerte (\bar{x}) und die Standardabweichung (s) der Untersuchungsvariablen, jeweils getrennt für die einzelnen Untersuchungsgruppen und Variablen.

Von den maximal 1.800 Parametern, die pro Patient und Zeitpunkt anfielen, waren ca. 600 für eine Auswertung relevant. Nach dem Stand der aktuellen Literatur schienen 200 Variablen davon einen Bezug zum Multiorganversagen und/oder zur Sepsis zu haben. Um die Wertigkeit des immunologischen Monitorings von schwerverletzten Patienten zu erfassen, lag ein Schwerpunkt in der Auswertung der immunologischen Parameter. In die Analyse gingen 158 Patienten ein, von denen in neun thematischen Variablenblöcken insgesamt 51 immunologische Variablen über einen Zeitraum von maximal 15 Tagen gemessen wurden. Weiterhin wurden die Variablen ISS, PTS und KG einmalig gemessen. Zusätzlich wurden die demographischen Merkmale wie Alter und Geschlecht bewertet.

2.3.1.2. Test auf Normalverteilung der untersuchten Variablen

Für die weiteren Analysemethoden wie die Diskriminanzanalyse, die normalverteilte Variablen voraussetzt, wurden die Variablen auf Normalverteilung untersucht. Der hierbei verwendete Test ist der von Lilliefors modifizierte Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von $p=0,05$. Dabei wurden die nach diesem Test nicht normalverteilten Variablen zu allen Zeitpunkten einer logarithmischen Transformation unterzogen und erneut getestet.

2.3.2. Methodik der bi- und multivariaten Statistik

2.3.2.1. Kreuztabellen

Bei Untersuchungen von nichtmetrisch skalierten Variablen wurde der CHI (χ^2)-Quadrat-Test nach Pearson benutzt (43). Dieser prüft die Unabhängigkeit der jeweiligen Variablen und damit indirekt den Zusammenhang der beiden Merkmale. Die tabellarische Darstellung erfolgt in Kontingenztafeln oder Kreuztabellen und zeigt für die Merkmalskombinationen deren absolute und prozentuale Häufigkeit. Zwei Variablen einer Kontingenztafel gelten dann als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten mit denen unter der H_0 -Hypothese zu erwartenden Größe übereinstimmen. In der Version SPSS 6.1.3 ist durch das Modul „Exact Test“ auch ein exakter Test für Kontingenztafeln mit mehr als zwei Zeilen oder Spaltenmerkmalen verfügbar. Wurde dieser exakte Test angewendet, so steht hinter dem p-Wert das Kürzel „exakt“. Der exakte Test benutzt nicht mehr die asymptotische CHI (χ^2)-Quadrat-Verteilung der Testgröße.

2.3.2.2. Diskriminanzanalyse

Ein wichtiges Ergebnis der Arbeit ist die frühzeitige Erkennung der sepsisgefährdeten und damit hochgradig in ihrem Leben bedrohten Patienten anhand der Entwicklung der verschiedenen immunologischen Parameterverläufe. Hierzu wurde die Diskriminanzanalyse verwendet. Sie ist eine Sonderform der Regressionsanalyse. Im Unterschied zur Regressionsanalyse muß die abhängige Variable lediglich nominal oder ordinal skaliert sein (76). Da eine große Variablenzahl ebenso wie ein kleiner Stichprobenumfang die Trennschärfe einer Diskriminanzfunktion überschätzen würde, sollte sie mit den Variablen durchgeführt werden, welche die beste Trennung zwischen den zu bildenden Gruppen ermöglichen. Für jede gemessene Variable und jeden Zeitpunkt wird dazu als Kennzeichnungsmaßzahl zunächst der Diskriminanzkoeffizient (D) ermittelt, der Aufschluß darüber gibt, wie der Einfluß dieses Präkursors zu gewichten ist. Durch Standardisierung der Variablen macht man sie vergleichbar. Betragsmäßig hohe Werte dieses Koeffizienten tragen mehr zur Trennung bei. Die hohe Anzahl an diskriminierenden Variablen und Merkmalen, die zunächst in diese Funktion eingehen, wird dann im nächsten Schritt reduziert. Die endgültige Rangfolge und die Variablenauswahl erfolgten nach der Prüfgröße Wilks-Lambda, einer sogenannten U-Statistik. Diese Prüfgrößen machen die Variablen vergleichbar. Kleine Dezimalwerte weisen auf deutliche Unterschiede der

Gruppenmittelwerte hin und sind für die Diskriminierung am besten geeignet. Die Variablenreduzierung erfolgt schließlich in einem schrittweisen Verfahren, dem „Wilks-stepwise“. Dabei wird wie folgt verfahren: die Variable mit dem kleinsten Lambdawert wird in die Diskriminanzfunktion aufgenommen und in die gemeinsame Varianz aus den übrigen Variablen herauspartialisiert. Dadurch nimmt man gemeinsame Informationen aus den Prädiktoren. Danach werden die Lambdawerte erneut berechnet. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis keine deutliche Verbesserung der Trennschärfe mehr erreicht wird.

Die so entwickelten Trennfunktionen, deren Anzahl jeweils um 1 geringer ist als die Zahl der Kriterienstufen, erlauben schließlich die Berechnung eines individuellen Diskriminanzscores (DS). Anhand der Bayes'schen Formel läßt sich daraus bei der späteren Anwendung die wahrscheinliche Gruppenzugehörigkeit eines Individuums bestimmen. Der Eigenwert einer Funktion, dessen theoretisches Maximum bei 1 liegt, gibt entsprechend seiner Größe an, wie gut die Diskriminanzfunktion und damit die Trennung zwischen den Gruppen ist. In diese Formel geht außerdem die sogenannte „a priori Wahrscheinlichkeit“ der jeweiligen Gruppenzugehörigkeit ein. Die Güte der Funktion ergibt sich letztlich aus einer Gegenüberstellung von prognostizierter und tatsächlicher Gruppenzugehörigkeit.

Die Trennschärfe der so ermittelten Diskriminanzfunktion läßt sich tabellarisch in einer Klassifikationstafel oder –matrix darstellen, welche die korrekten Gruppenzuordnungen und als Durchschnitt daraus die Gesamttrefferquote angibt. Die graphische Darstellung erfolgt mittels Diskriminierungsgraphik.

Das Ziel einer solchen Diskriminanzberechnung sollte sein, eine möglichst hohe Zuverlässigkeit bei der späteren Anwendung auf ein weiteres unabhängiges Untersuchungsmaterial zu erzielen. So sollten für eine annähernd unverzerrte Schätzung der Trennschärfe die Klassifikationsergebnisse mittels einer zweiten Stichprobe kontrolliert werden. Dazu ist es notwendig, die Diskriminanzfunktion an einer Gruppe von schwerverletzten Patienten zu überprüfen, deren Individuen nicht zur Entwicklung der Funktion herangezogen worden sind.

In einem ersten Schritt wurde daher in jedem der acht Blöcke eine Diskriminanzanalyse nach dem oben beschriebenen schrittweisen Verfahren durchgeführt. Mit den vier Variablen aus den Blöcken, die qualitativ am besten die Gruppen diskriminierten, wurde in einem zweiten Schritt eine weitere schrittweise Diskriminanzanalyse errechnet. Diese Ergebnisse wurden an einer neuen Gruppe

von 15 Patienten, von denen ebenfalls sämtliche klinische Parameter bestimmt wurden, überprüft. Während also die erste Gruppe der 158 Patienten dazu diente, die diskriminierenden Parameter zu konzentrieren, wurde die zweite Gruppe der 15 Patienten dazu benötigt, dieses Ergebnis zu validieren.

2.3.2.3. Messwiederholungsanalyse

Werden mehrere Messungen an der gleichen experimentellen Einheit (Person) durchgeführt, so tendieren die erhobenen Messungen dazu, untereinander korreliert zu sein. Repräsentieren die Messungen qualitativ unterschiedliche Dinge, wie etwa Gewicht, Größe und Alter, so wird dieser Korrelation qualitativ mit multivariaten Methoden, wie der multivariaten Varianzanalyse, Rechnung getragen. Können die Messungen hingegen als Stufe eines experimentellen Faktors wie Zeit, Behandlung oder Dosis aufgefaßt werden, so wird die bestehende Korrelation mit der Durchführung einer Varianzanalyse mit Messwiederholung berücksichtigt. In der in dieser Arbeit erstellten Analyse sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

- I. Unterscheiden sich die beobachteten Daten zwischen den betrachteten Gruppen im zeitlichen Durchschnitt?
- II. Unterscheiden sich die beobachteten Daten zwischen den betrachteten Gruppen im zeitlichen Verlauf?
- III. Ist der Verlauf der betrachteten Messzeitpunkte im zeitlichen Verlauf konstant?

Um die Einflüsse der Gruppenzugehörigkeit auf den zeitlichen Durchschnitt der untersuchten Parameter zu analysieren, wurde eine einfaktorische Varianzanalyse durchgeführt.

Weiterhin wurde geprüft, wie sich die Werte der zu analysierenden Parameter im zeitlichen Verlauf verändern. Zur Analyse solcher Messwiederholungsdesigns kann sowohl ein univariater als auch ein multivariater Ansatz verwendet werden (43). Welches der beiden Verfahren zur Analyse herangezogen wurde, basiert auf einer Empfehlung von Maxwell und Delaney (55). Der multivariate Ansatz sollte demnach bei einer Stichprobengröße von $n < k + 10$ vermieden werden (k = Anzahl der Messwiederholungsstufen). In diesem Fall ist der univariate Ansatz trennschärfer. In dieser Arbeit fand somit das univariate Verfahren Anwendung. Dazu wurden im Hinblick auf die eben gemachten Bemerkungen die notwendigen Voraussetzungen zur Anwendung des univariaten Verfahrens überprüft. Zunächst ist es notwendig, die Sphärität zu prüfen. Diesem Zweck dient der Test von Mauchly (55). War die

Voraussetzung der Sphärität nicht gewährleistet, wurde alternativ eine modifizierte Form des univariaten Ansatzes verwendet, die auf der Multiplikation der Zähler und Nennerfreiheitsgrade mit Korrekturfaktoren (Epsilon) basiert. Dabei tendiert das Greenhouse-Geisser-Epsilon, dazu das wahre „ ϵ “ zu überschätzen (55). Für den Fall, dass die Voraussetzungen der Sphärität nicht erfüllt waren, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur verwandt. Sind, wie in dieser Studie, mehrere Gruppen involviert, kommt eine weitere Voraussetzung zur Durchführung des univariaten Verfahrens hinzu. Diese verlangt die Gleichheit aller Varianz-Kovarianz-Matrizen der Gruppen. Diese Voraussetzung wurde mit dem Box-M-Test überprüft. Handelt es sich um balancierte Daten, ist die Verletzung gleicher Varianz-Kovarianz-Matrizen nicht schwerwiegend, d. h. die verwendete univariate Teststatistik ist robust (76).

Bei der Interpretation muss zwischen einer horizontalen (Veränderung im Zeitverlauf) und einer vertikalen Betrachtung (Unterschiede zwischen den Gruppen) unterschieden werden. Die drei oben angeführten Fragestellungen lassen sich unterscheiden in eine horizontale Betrachtung (Unterschiede im zeitlichen Mittel, Frage 1), in eine vertikale Betrachtung (Unterschiede im Gruppenmittel, Frage 3) und in eine gemischte Betrachtung (Profilanalyse, Frage 2). Die anschließend durchgeführten Einzelbetrachtungen zu den einzelnen Zeitpunkten und in den einzelnen Gruppen blenden einen der anderen Faktoren vollständig aus und können daher auch, auf den ersten Blick, zu widersprüchlichen Ergebnissen führen. Daher wurde z. B. bei der Analyse auf eine Einzelbetrachtung zu den Zeitpunkten verzichtet, wenn in der ersten Fragestellung keine signifikanten Unterschiede vorkamen. Die Einzelbetrachtung in den Gruppen ist aber allein deshalb schon interessant, da sie als „Post Hoc Analyse“ in der Messwiederholungsanalyse selbst durchgeführt wird (Testen von Kontrasten) (53).

3. Ergebnisse

3.1. Grunddaten

Die in die Studie aufgenommenen 158 Patienten wurden nach klinischem Bild und Verlauf den folgenden Gruppen zugeordnet:

- I. Gruppe 1 (n=94) – polytraumatisierte Patienten ohne weitergehende Komplikationen im Sinne der zugrundeliegenden Definition für Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 2.2.3), **nicht verstorben**
- II. Gruppe 2 (n=35) – polytraumatisierte septische Patienten mit/ohne MODS entsprechend den zugrundeliegenden Definitionen, **nicht verstorben**
- III. Gruppe 3 (n=29) – polytraumatisierte septische Patienten mit/ohne MODS entsprechend den zugrundeliegenden Definitionen, **verstorben**

Eine Gruppe polytraumatisierter nichtseptischer Patienten, **verstorben** war nicht existent. Alle verstorbenen Patienten erlagen der Sepsis, bzw. deren Komplikationen wie MODS/MOV.

Enteilung nach klinischem Zustandsbild

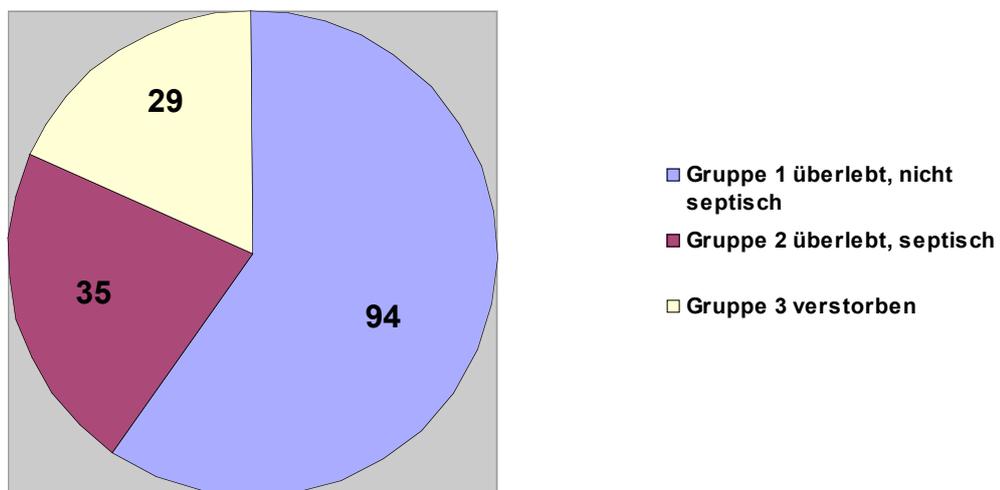


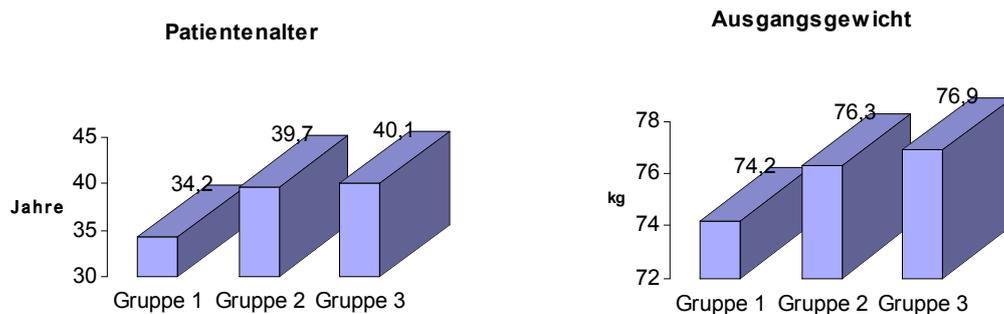
Abbildung 7 : Einteilung nach klinischem Zustandsbild

Nach der zugrundeliegenden Definition war in der Regel davon auszugehen, dass mit Entwicklung einer Sepsis bei einem Patienten dieses die Dysfunktion zumindest eines Organs oder eines MODS beinhaltet.

Die Grundstruktur der Gruppen 1 (überlebt, nicht septisch) und 2 (überlebt, septisch), sowie 3 (verstorben) zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die präklinischen Daten wie Rettungszeit, therapiefreies Intervall sowie präklinische Therapie waren identisch. Die Verletzungsschwere nach ISS und PTS war vergleichbar, der Einsatz von Blutprodukten zur Substitution war innerhalb der ersten 24h nicht signifikant unterschiedlich.

	Überlebende nicht septische Patienten Gruppe 1 n = 94	Überlebende septische Patienten Gruppe 2 n = 35	Verstorbene septische Patienten Gruppe 3 n = 29
Patientenalter [Jahre]	34,2 ± 8,4	39,7 ± 9,6	40,1 ± 9,1
Ausgangsgewicht [kg]	74,2 ± 4,9	76,3 ± 5,1	76,9 ± 5
Körperoberfläche [m ²]	1,88 ± 0,05	1,89 ± 0,07	1,89 ± 0,06
Rettungszeit [min]	56 ± 8,9	60 ± 7,4	61 ± 8,1
Therapiefreies Intervall [min]	16 ± 4,2	17 ± 4,8	17 ± 5,1
Präklinische Volumentherapie [ml]	3000 ± 1150	3250 ± 1200	3500 ± 1250
PTS-Punkte	37 ± 8,6	41 ± 7,9	42 ± 8,1
ISS-Punkte	28 ± 5,2	29 ± 3,5	31 ± 5,5
Blutersatz erste 24 h [EK]	5,8 ± 1,9	8,8 ± 2,7	9,2 ± 3,1
Kristalloide erste 24 h [l]	12,7 ± 2,7	14,3 ± 2,9	16,7 ± 1,9
Beatmungsdauer [Tage]	7,8 ± 3,4	9,9 ± 5,2	14,2 ± 6,1

Tabelle 1: Vergleich der morphometrischen und allgemeinen klinischen Daten der Gruppen 1, 2 und 3.



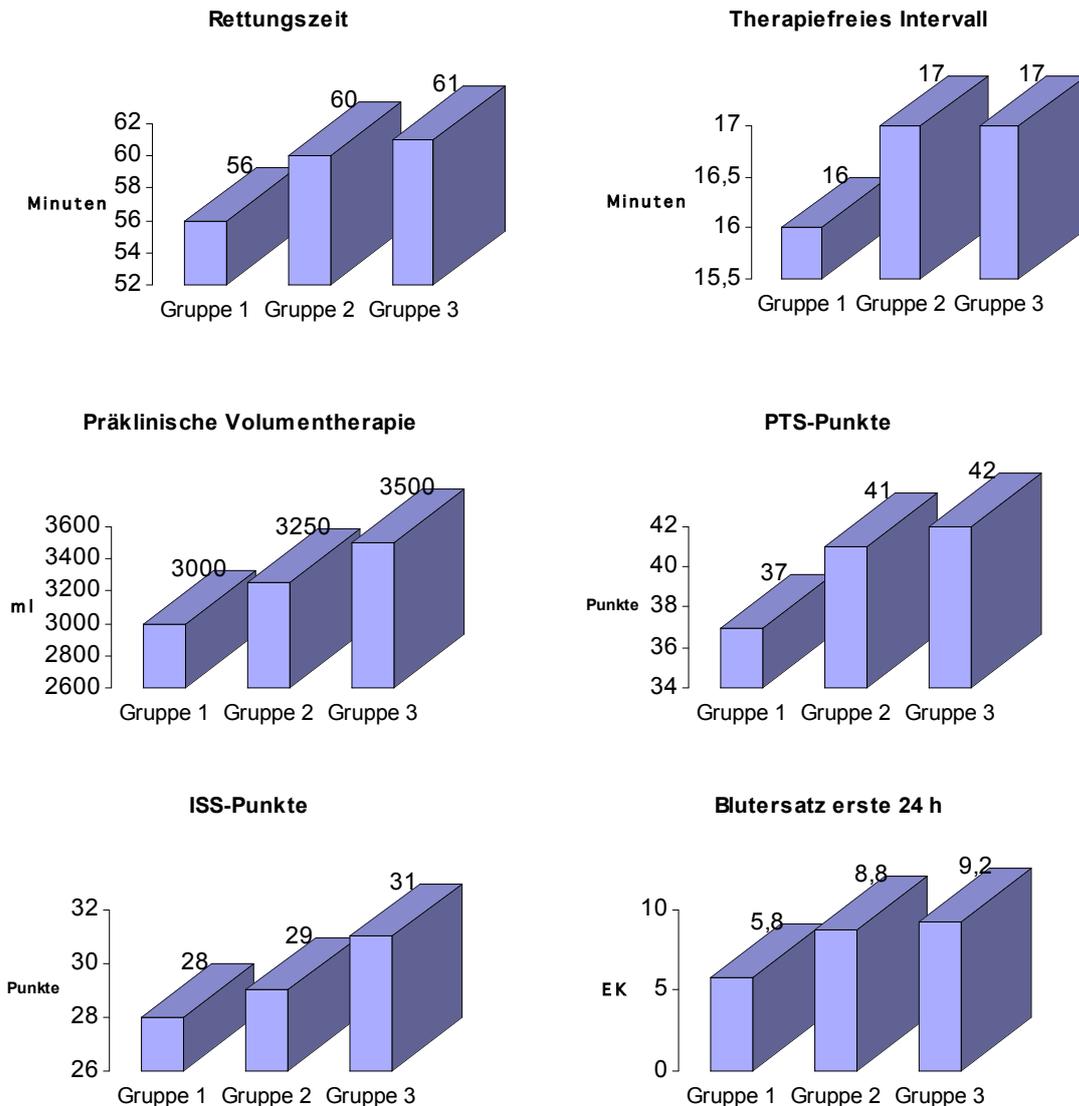


Abbildung 8 : Vergleich der morphometrischen und allgemeinen klinischen Daten der Gruppen 1, 2 und 3

3.2. Unfallmechanismus

Der Unfallmechanismus spielt für die Definition des Polytraumas oder auch für die Entwicklung posttraumatischer Komplikationen wie SIRS oder MODS/MOV keine Rolle. Dennoch soll er eine Berücksichtigung finden. Analysiert wurde, auf welche Weise Patienten der einzelnen Gruppe verunfallt sind. Die Verteilung innerhalb jeder Gruppe ist prozentual dargestellt.

	Überlebende nicht septische Patienten Gruppe 1 n = 94	Überlebende septische Patienten Gruppe 2 n = 35	Verstorbene septische Patienten Gruppe 3 n = 29
Schuß- und Stichverletzungen	5	0	2
Motorradunfall	26	31	34
Autounfall	45	39	42
Fußgänger-/Fahrradunfall	7	24	12
Sturz aus großer Höhe	12	4	7
Sonstige	5	2	3

Tabelle 2: Verteilung der Unfallmechanismen in (%).

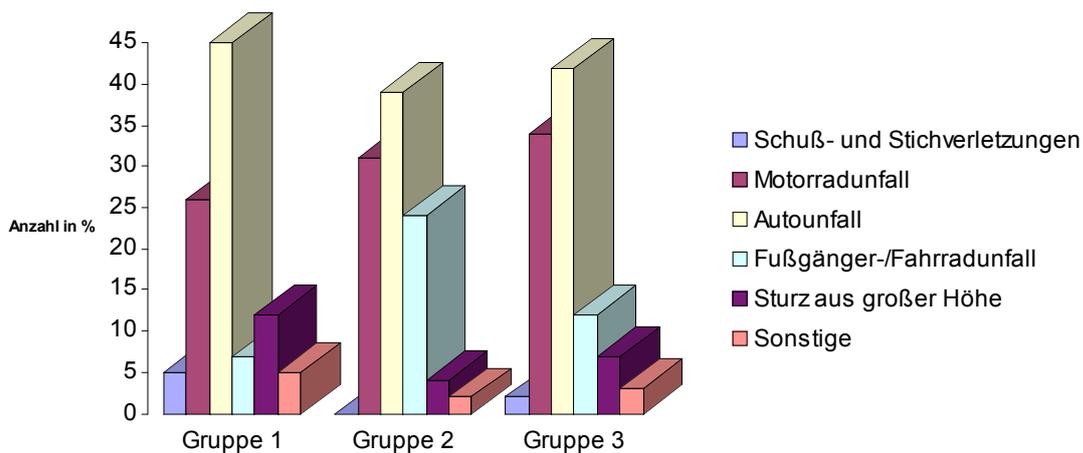


Abbildung 9 : Verteilung der Unfallmechanismen in (%)

In allen Gruppen waren Autounfälle am häufigsten, vor Unfällen als Motorrad-, bzw. Fahrradfahrer oder Fußgänger. Eine weitere große Gruppe von Patienten, besonders in Gruppe 1, verunfallte durch einen Sturz aus großer Höhe.

3.3. Verletzungsmuster

Bei der Untersuchung des Verletzungsmusters wurden sämtliche Einzeldiagnosen zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten auf die Operative Intensivstation einer der folgenden sechs Kategorien zugeordnet:

- Schädelverletzungen
- Thoraxverletzungen

- Abdomenverletzungen
- Becken-/Wirbelsäulenverletzungen
- Extremitätenverletzungen
- Weichteilverletzungen.

Zu den Schädelverletzungen zählten Mittelgesichtsverletzungen und Gesichtsfrakturen. Den Thoraxverletzungen wurde neben Rippenserienfrakturen, Pneumo- und Hämato-pneumothorax auch eine röntgenologisch und bronchoskopisch gesicherte Lungenkontusion zugeordnet. Unter den Abdominalverletzungen waren Milz- und Leberrupturen, Nieren- und Pankreasverletzungen und penetrierende Intestinalverletzungen. Beckenverletzungen bestanden aus Beckenschaufel- und Beckenringfrakturen mit und ohne Beteiligung der Organe des kleinen Beckens. Mit Ausnahme von Wirbelsäulen- und Beckenfrakturen wurden sämtliche den Bewegungsapparat betreffende Läsionen zu den Extremitätenverletzungen gezählt, hierunter fielen ausgeprägte Decollements, zweit- und drittgradig offene Frakturen und Subamputationen. Mehrfache Verletzungen in einer Untergruppe, z. B. mehrfache Knochenfrakturen, wurden lediglich einmal berücksichtigt. Die Prozentzahl bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe.

Verletzungen	Überlebende nicht septische Patienten Gruppe 1 n = 94	Überlebende septische Patienten Gruppe 2 n = 35	Verstorbene septische Patienten Gruppe 3 n = 29
Schädel	32	29	32
Thorax	34	64	88
Abdomen	41	52	57
Becken/Wirbelsäule	73	63	75
Extremitäten	87	71	82
Weichteile	24	25	37

Tabelle 3: Verteilung der Einzelverletzungen (in %)

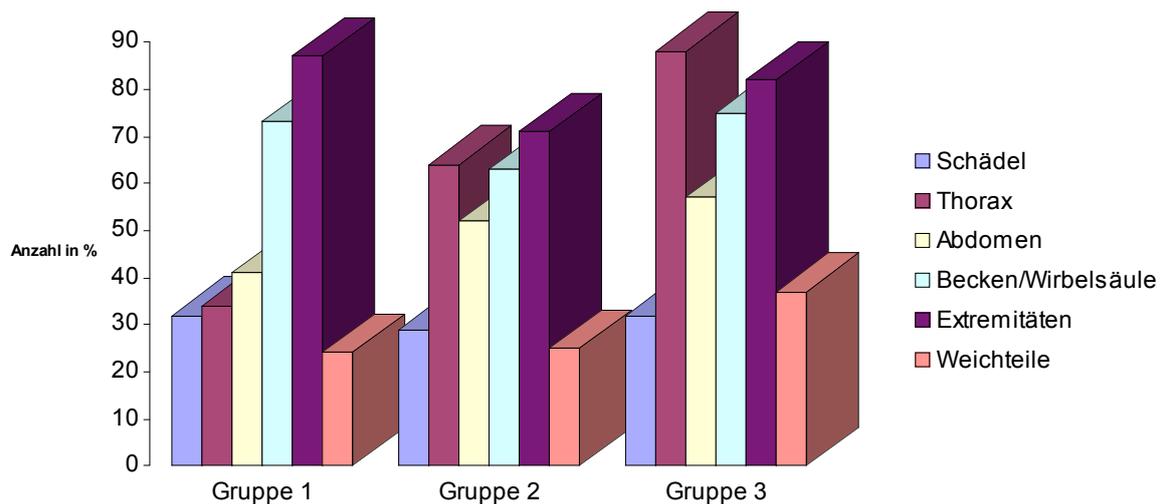


Abbildung 10 : Verteilung der Einzelverletzungen in (%)

3.4. Operative Versorgung

Die weitere operative Versorgung eines polytraumatisierten Patienten während der vulnerablen Phase nach einem Trauma, also innerhalb der ersten fünf Tage, kann als „second hit“ bezeichnet werden. Deshalb interessieren bei der Beurteilung der operativen Versorgung vor allem der Zeitpunkt und die Art der Operation.

Die durchgeführten Operationen wurden vier verschiedenen Gruppen zugeordnet. Einige der Patienten mussten sich im Untersuchungszeitraum mehreren Operationen unterziehen. Deshalb wurde jede einzelne Operation gezählt. Das Ergebnis in Prozent bezieht sich demnach auf die Gesamtzahl der Operationen. Zur Osteosynthese wurden alle frakturstabilisierenden operativen Maßnahmen gezählt. Abdominelle Operationen umfassten alle Operationen im Abdomen wie Übernähungen von Milz- und Leberrupturen, Milzexstirpationen, Nekrosektomien nach traumatischer Pankreasruptur, Lavagen, Nephrektomien und Darmteilresektionen. Unter Wundrevisionen wurden ausgedehnte Nekrosenabtragungen, Hautdeckungen, Wunddeckungen und Debridements zusammengefasst.

	Überlebende nicht septische Patienten Gruppe 1 n = 94	Überlebende septische Patienten Gruppe 2 n = 35	Verstorbene septische Patienten Gruppe 3 n = 29
Thoraxoperation	0	5	15
Abdominaloperation	22	29	31
Osteosynthesen	69	52	49
Wundrevisionen	9	13	5
Keine Operationen	0	1	0

Tabelle 4 : Operationen

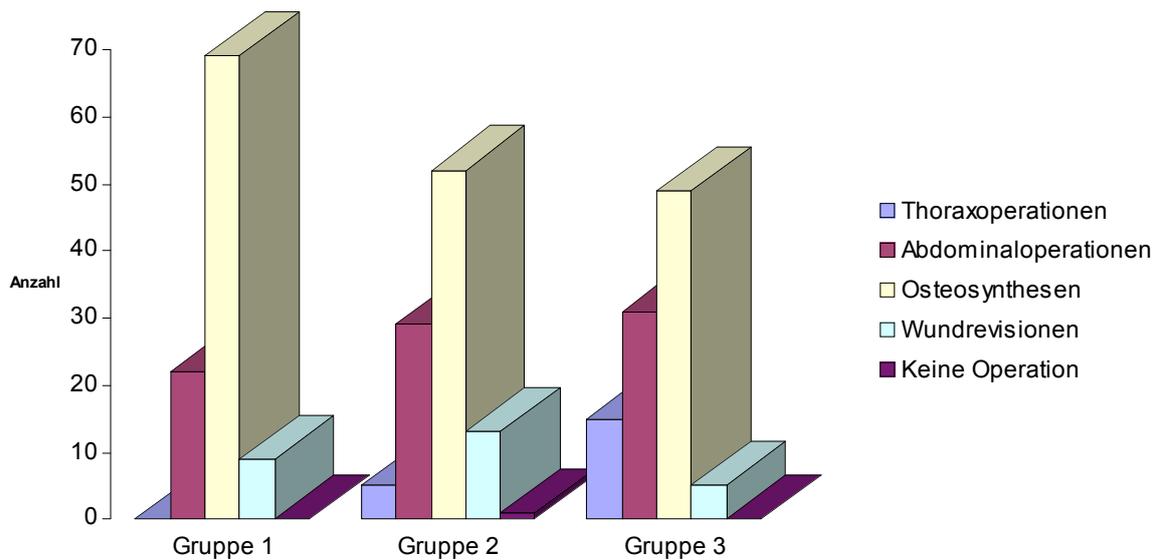


Abbildung 11 : Operationen

Am Tag des Traumas wurden mit 49,4% fast die Hälfte aller Operationen durchgeführt. Der Rest verteilte sich auf die folgenden Tage. Bei etwa 35% der Patienten wurden in der vulnerablen Phase zwischen dem zweiten und fünften Tag nach dem Trauma Operationen durchgeführt. Eine Häufung bei den verstorbenen Patienten konnte allerdings nicht beobachtet werden.

3.5. Allgemeine klinische Daten

In der Verlaufsbeobachtung entwickelten sich eine Reihe von klinischen Parametern der Patienten im Gruppenvergleich sehr unterschiedlich.

3.5.1. Hämodynamik

Für einzelne Parameter der Hämodynamik fielen gehäuft hoch signifikante Unterschiede zwischen dem 4. und 10. Tag auf.

3.5.2. Ventilationsparameter

Die meisten Unterschiede waren hinsichtlich der respiratorischen Parameter nachweisbar. So lagen der arterielle Sauerstoffpartialdruck und die Sauerstoffsättigung sowie der arterielle pH-Wert ab dem vierten Tag nach dem Trauma bei Patienten, die nachfolgend verstarben, signifikant niedriger. Neben diesen Parametern der Oxygenierung zeigten auch die Parameter der Ventilation signifikante Gruppenunterschiede.

3.5.3. Laborparameter

Bei den Laborparametern im Serum bzw. Plasma inklusive der Thrombozytenzahl zeigten sich zumeist auch ab dem vierten Tag nach dem Trauma die ersten Gruppenunterschiede.

Die Körpertemperatur war nach initialer traumabedingter Hypothermie konstant im subfebrilen Bereich. Die Unterschiede waren bei diesem klassischen Sepsisparameter ab dem fünften oder sechsten Tag zwischen der Gruppe 1 und 3 signifikant, lagen aber auch bei den nicht septischen Patienten über 38°C.

3.5.4. Mikrobiologische Untersuchungen und Befunde

An 1.537 Untersuchungstagen wurden 3.821 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt, pro Patient durchschnittlich 24,1 Abstriche. Etwas mehr als die Hälfte war positiv (2.083 = 54,5%).

Am häufigsten untersucht wurde Trachealsekret, das regelmäßig aus dem Bereich der unteren Luftwege durch Absaugen über einen steril eingeführten Katheter gewonnen wurde. Der Vergleich der unterschiedlichen Keimbesiedlung der

Lokalisationen zeigt zwischen den nicht septischen, den septischen und den verstorbenen Patienten keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt wurden 457 Blutkulturen abgenommen, 189 bei später verstorbenen Patienten, 227 bei septischen und 41 bei nicht septischen Patienten. Dabei fiel auf, dass nur bei 17 Patienten einmalig eine positive Blutkultur nachzuweisen war, obwohl die Kulturen immer bei septischen Temperaturanstiegen gewonnen wurden.

Das Spektrum der bei der mechanischen Beatmung von besonderer Bedeutung erscheinenden Keime, die aus dem Oropharynx in den Trachealbereich eindringen, zeigte keine Unterschiede für alle drei Patientengruppen. Auch die Resistenzlagen wiesen keine Unterschiede in den drei untersuchten Gruppen auf. Betrachtet man die Zahl der positiven Trachealabstriche, so findet man selbst bei differenzierter Betrachtung keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die keine Infektion hatten, denen die eine Pneumonie bekamen und solchen, die eine Sepsis entwickelten. Die Häufigkeit positiver Trachealabstriche ist in allen Patientengruppen gleich, also auch bei den klinisch unauffällig und als nicht infiziert eingestuft Patienten. Die Trachealabstriche wurden bei den septischen, wie auch bei den nicht septischen Patienten ab dem 3. bis 5. Tag positiv, entsprechend erfolgte eine Keimbesiedlung im Sinne einer Kolonisation in allen drei Untersuchungsgruppen gleich schnell. Dies bedeutet, dass eine Kolonisation der Luftwege nicht gleichzusetzen ist mit einer manifesten Pneumonie, oder sogar nur des höheren Risikos eine Pneumonie zu entwickeln. Dieses Ergebnis relativiert die Rolle des mikrobiologischen Keimbefundes bei Bronchial- und Trachealabstrichen. Die Definition der Sepsis als septische Reaktion auf einen positiven Herdbefund bei Bronchial- und Trachealabstrichen muss als fragwürdig angesehen werden, da positive Befunde bei Patienten auch ohne jegliche klinische Infektion nachweisbar sind.

Die bakteriologischen Untersuchungen zeigen insgesamt keinen Unterschied zwischen septischen und nicht septischen Patienten. Die Keimbesiedlung ist in allen Gruppen gleich ausgeprägt, wobei es sich meist wohl nur um eine Kolonisation ohne klinische Relevanz handelt.

3.6. Ergebnisse der immunologischen Messparameter und ihre statistische Bewertung

3.6.1. Allgemeine Voraussetzungen

Bisherige Studien verglichen hauptsächlich Patienten mit oder ohne SIRS/Sepsis bzw. mit oder ohne MODS/MOV. In dieser Arbeit betrachten wir die systemische Entzündungsreaktion als Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung nach Polytrauma. Zunächst verglichen wir polytraumatisierte Patienten, die während ihrer stationären Behandlung keine nennenswerten Komplikationen entwickelten (Gruppe 1) mit Patienten, die im Verlauf eine Sepsis und Organfunktionsstörungen entwickelten, diese aber überlebten (Gruppe 2), und mit Patienten die verstarben (Gruppe 3). Daneben wurden die überlebenden septischen den verstorbenen septischen Patienten gegenübergestellt.

Polytraumatisierte Patienten sind für eine solche Untersuchung sehr gut geeignet, da sie in der Regel jung, ohne nennenswerte Vorerkrankungen, also im Zustand vollständiger Gesundheit sind. Außerdem steht ein definierter Nullpunkt, das Unfallereignis, fest. Zudem bestehen für die Versorgung von polytraumatisierten Patienten einigermaßen standardisierte Therapieschemata in der präklinischen sowie auch in der klinischen Versorgung. Ausgehend von diesen bei allen Patienten annähernd gleichen Voraussetzungen können Veränderungen im Verlauf anhand festgelegter Begriffsdefinitionen frühzeitig charakterisiert werden.

Unter Berücksichtigung der morphometrischen und prästationären Daten kann für diese Studie von einem sehr homogenen Klientel ausgegangen werden, welches 158 Patienten umfasste. Wichtig war entsprechend der Zielsetzung der Studie eine Betrachtung der Messparameter im zeitlichen Verlauf. Dies bedeutete, dass die individuellen Schwankungen des einzelnen Patienten als Variable geringer gewichtet waren. Das jeweilige für den Patienten spezifische Ausgangsniveau des einzelnen Parameters und die Entwicklung im zeitlichen Verlauf zum Ende der Untersuchungsphase stellten als Variable den wichtigsten Einflussfaktor für die beiden Diskriminanzgleichungen der Diskriminanzanalyse.

3.6.2. Sepsis-Index – die Diskriminanzfunktionen

Die Diskriminanzanalyse ergab aus der Gesamtzahl aller untersuchten Immunparameter eine Reihe von Faktoren, die durch hohe Koeffizienten beschrieben wurden. Diese, durch das Diskriminanzverfahren herausgearbeiteten Faktoren,

stellten die Parameter mit dem schärfsten Trennvermögen innerhalb der Parametergesamtheit dar.

Funktion 1 Tag [i]	Parameter				Konstante [k _{1i}]
	IL-6 [a _{1i}]	IL-8 [b _{1i}]	TGF-Beta [c _{1i}]	D-Dimer [d _{1i}]	
1	0,654	0,844	0,406	2,61	-28,151
2	0,672	0,708	0,682	2,319	-27,698
3	0,845	0,619	0,589	2,063	-26,196
4	0,824	0,725	0,621	1,585	-23,563
5	0,803	0,886	0,633	1,805	-26,074
6	0,865	0,982	0,417	2,169	-28,149
7	0,872	1,123	0,357	1,748	-25,263
8	1,117	1,05	0,404	1,8	-26,598
9	0,739	0,998	0,396	1,811	-23,932
10	0,784	0,82	0,45	1,663	-22,061
11	0,553	1,138	0,317	1,775	-21,89
12	0,738	1,019	0,445	1,707	-21,15
13	0,673	1,056	0,372	1,736	-20,212
14	0,766	0,994	0,469	1,73	-20,127

Funktion 2 Tag [i]	Parameter				Konstante [k _{2i}]
	IL-6 [a _{2i}]	IL-8 [b _{2i}]	TGF-Beta [c _{2i}]	D-Dimer [d _{2i}]	
1	-0,671	-0,397	-0,46	2,641	-9,526
2	-0,736	-0,513	-0,116	2,912	-12,941
3	-0,683	-0,487	-0,187	2,712	-12,011
4	-0,48	-0,355	-0,478	2,525	-11,25
5	-0,671	0,145	-0,444	1,929	-8,467
6	-0,746	0,276	-0,599	1,973	-8,129
7	-0,713	0,492	-0,869	1,799	-6,597
8	-0,564	0,495	-0,96	1,571	-5,372
9	-0,527	0,485	-1,023	1,498	-4,683
10	-0,597	0,519	-1,118	1,709	-5,478
11	-0,588	0,747	-1,206	1,259	-3,144
12	-0,571	0,709	-1,059	1,227	-3,513
13	-0,495	0,913	-1,123	1,066	-3,497
14	-0,442	0,267	-1,058	1,919	-7,183

Tabelle 5: Koeffizienten der beiden Diskriminanzfunktionen.

Die Diskriminanzanalyse ermöglichte die Formulierung einer Diskriminanzgleichung mit den vier Variablen IL-6, IL-8, TGF- β und D-Dimer. Diese Variablen ermöglichen, eingesetzt in die Diskriminanzgleichung, als gewichtete Summe die schärfste Unterscheidung zwischen nicht septischen Patienten, septischen Patienten, die überlebten, und septischen Patienten, die verstarben.

Die Positionierung eines Patienten zum Tag i ($1 \leq i \leq 15$) in einem Koordinatensystem erfolgt anhand der an diesem Tage gemessenen Parameter IL-6 $_i$, IL-8 $_i$, TGF- β_i und D-Dimer $_i$ wie folgt:

mit der Diskriminanzgleichung werden die beiden Funktionswerte Funktionswert $_1$ $_i$ (Unterscheidung zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten) und Funktionswert $_2$ $_i$ (Unterscheidung zwischen überlebenden septischen Patienten und verstorbenen septischen Patienten) berechnet

$$\text{Funktionswert}_1 \mathbf{}_i = \text{IL-6}_i * a1_i + \text{IL-8}_i * b1_i + \text{TGF-}\beta_i * c1_i + \text{D-Dimer}_i * d1_i + k1_i$$

$$\text{Funktionswert}_2 \mathbf{}_i = \text{IL-6}_i * a2_i + \text{IL-8}_i * b2_i + \text{TGF-}\beta_i * c2_i + \text{D-Dimer}_i * d2_i + k2_i$$

3.6.3. Graphische Darstellung der Diskriminanzfunktionen

Diese für jeden einzelnen Patienten für jeden einzelnen Tag errechneten Funktionswerte beider Funktionsgleichungen werden dann jeweils in ein Koordinatensystem (Abbildung 12 und 13) aufgezeichnet. Dies ermöglicht dann mittels der ersten Funktionsgleichung eine Zuordnung des Patienten in die Kategorien „nicht septisch überlebend“ (Gruppe 1), „septisch überlebend“ (Gruppe 2) oder „septisch verstorben“ (Gruppe 3) in der Abbildung 12.

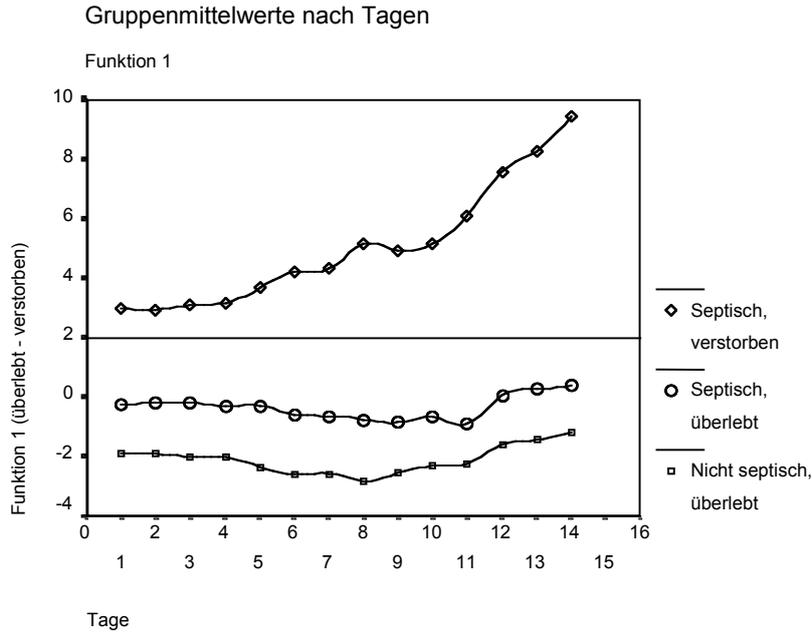


Abbildung 12: Vergleich der Gruppenmittelwerte im Verlauf der ersten Diskriminanzfunktion der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), der Gruppe 2 (septisch, überlebend) und der Gruppe 3 (septisch, verstorben).

Die zweite Funktionsgleichung erlaubt dann in einem weiteren Koordinatensystem (Abbildung 13) die spezielle Zuordnung der überlebenden Patienten in nicht septische (Gruppe 1) und septische Patienten (Gruppe 2).

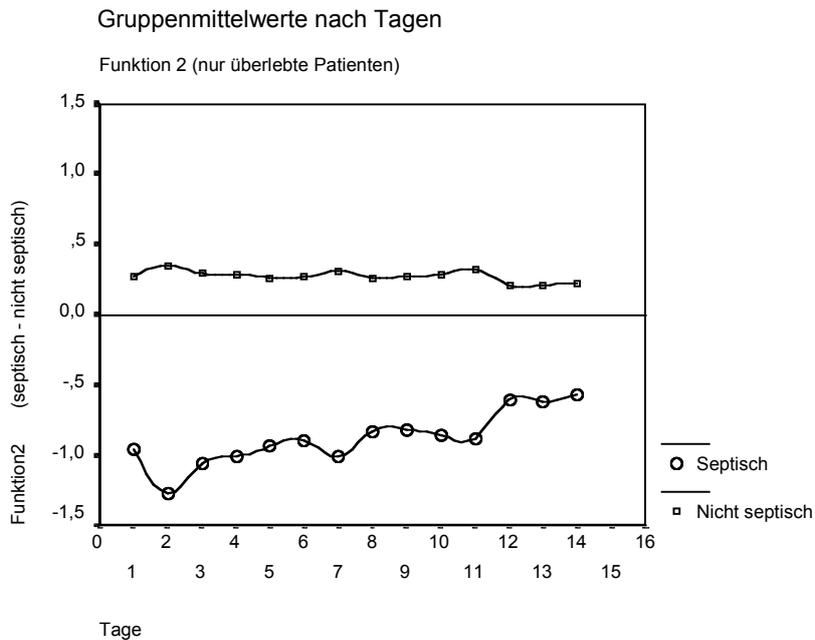


Abbildung 13: Vergleich der Gruppenmittelwerte im Verlauf der zweiten Diskriminanzfunktion der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend) und der Gruppe 2 (septisch, überlebend).

Eine graphische Darstellung dieser Rechenoperation zeigt die Entwicklung der Diskriminanzkoordinaten für die drei Untersuchungsgruppen entsprechend den errechneten Werten aus der Diskriminanzgleichung. Die Abbildung 12 (Funktion 1) veranschaulicht, dass sich die Werte für die Gruppen 1 und 2, trotz des deutlichen Unterschiedes, im Verlauf aufeinander zu bewegen. Dies ist besonders in der Abbildung 13 zu sehen, die speziell nochmals zwischen überlebenden nicht septischen und überlebenden septischen Patienten diskriminiert. Würde man die beiden Kurven der Gruppen 1 und 2 über die Zeit weiterentwickeln, so käme es nach 87 Tagen zu einer Überlappung. Dies zeigt anschaulich, dass sich die Unterschiede der Gruppen 1 und 2 über den Beobachtungszeitraum hinaus mehr und mehr angleichen, d. h. diese Patienten nehmen eine vergleichbar positive Entwicklung. Völlig anders ist dazu die Entwicklung der Patienten zu sehen, die versterben. Die Werte der später versterbenden Patienten entfernen sich in die entgegengesetzte Richtung und damit mehr und mehr von beiden anderen Patientengruppen (Abbildung 12).

3.6.4. Graphische Darstellung der Gruppenmittelwerte der Diskriminanzfunktionen

Der Mittelwert beider Funktionsgleichungen für alle Patienten einer Gruppe kann ebenfalls in der zeitlichen Abfolge für jeden Tag einzeln berechnet werden. Die graphische Darstellung erfolgt wiederum in einem Koordinatensystem, wobei die Mittelwerte der drei Gruppen als Punkte in der zeitlichen Abfolge aufgezeichnet sind (Abbildung 14).

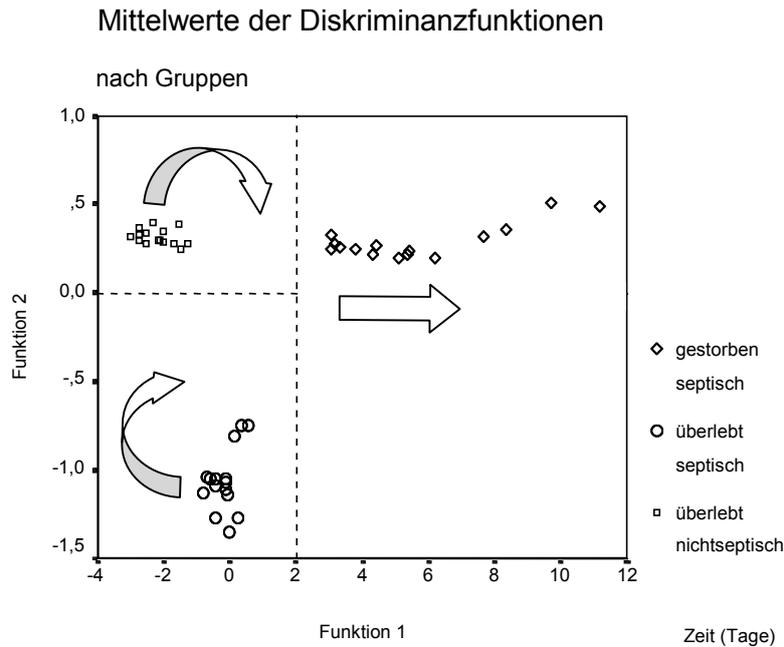


Abbildung 14: Entwicklung des Mittelwertes beider Diskriminanzgleichungen für die Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), die Gruppe 2 (septisch, überlebend) und die Gruppe 3 (septisch, verstorben) in der zeitlichen Abfolge für jeden einzelnen Tag.

Die graphische Darstellung lässt erkennen, dass sich die Gruppenmittelwerte der Gruppe 1 (überlebend, nicht septisch) und der Gruppe 2 (überlebend, septisch) im Verlauf einander annähern, ohne dass aber die senkrechte Trennungslinie zwischen einerseits den überlebenden nicht septischen und septischen Patienten und andererseits den verstorbenen septischen Patienten überschritten wird. Dies erklärt bildhaft die klinische Entwicklung dieser beiden Patientengruppen, die das Trauma letztlich größtenteils ohne schwerwiegende Beeinträchtigungen überlebten. Aus der graphischen Präsentation ist dagegen für die dritte Patientengruppe (septisch, verstorben) zu entnehmen, dass ihre Entwicklung in eine ganz andere Richtung verlief.

Die für jeden Patienten für jeden Tag errechneten gewichteten Funktionswerte beider Funktionsgleichungen können als Mittelwerte ebenfalls in ein Koordinatensystem aufgezeichnet werden. Damit werden drei Graphiken erstellt, welche die Entwicklung der Funktionswerte für alle drei diskriminierten Gruppen im zeitlichen Verlauf verdeutlichen. Dies ermöglicht dann unter Berücksichtigung beider Diskriminanzgleichungen eine Zuordnung des Patienten in die Kategorien „nicht

septisch, überlebend“ (Gruppe 1), „septisch, überlebend“ (Gruppe 2) und „septisch, verstorben“ (Gruppe 3) in einer Graphik (Abbildung 8).

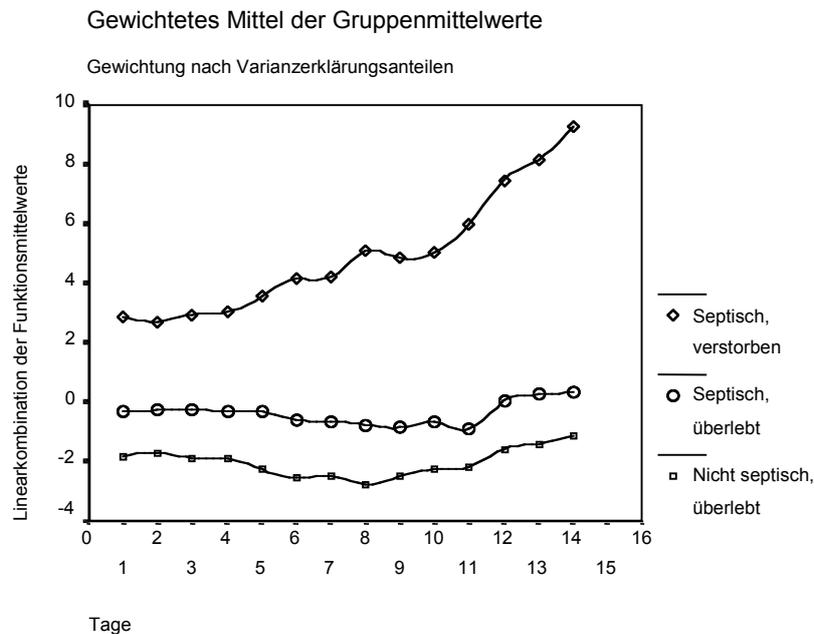


Abbildung 15: Vergleich der gewichteten Gruppenmittelwerte im Verlauf der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), der Gruppe 2 (septisch, überlebend) und der Gruppe 3 (septisch, verstorben).

3.6.5. Ergebnisse der Scores als prognostische Bewertungsverfahren im Vergleich

Die verwendeten Scores zeigten über den Beobachtungszeitraum signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen auf. Die Diskriminanzanalyse zeigt dies sowohl bei der Einteilung der Patienten in Überlebende und Verstorbene als auch in der Einteilung nach dem Kriterium „nicht septisch“ und „septisch“. Die APACHE II- und III- Scores zeigten schon sehr früh signifikante Unterschiede zwischen nicht septischen und septischen Patienten auf (zum 96-Stunden-Zeitpunkt der APACHE II-Score und zum 72-Stunden-Zeitpunkt der APACHE III-Score). Der Sepsis-Severity-Score deutete ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen nicht septischen und septischen Patienten an. Die Entwicklung der Sepsis mit ansteigenden Punktwerten im Zeitverlauf kommt in diesem Score besonders gut zum Ausdruck. Es muß allerdings für alle drei Scores berücksichtigt werden, dass die

Gruppe der septischen Patienten auch die Patienten repräsentiert, die im Verlauf an ihren Komplikationen versterben.

Nach dem Trauma zeigt sich bei den Patienten oftmals zunächst eine Normalisierungstendenz, was sich in einem Abfall der MOD-Punktzahl ausdrückt. Entwickelt sich dann jedoch eine Sepsis, steigt diese Punktzahl wieder an.

Der MOD-Score zeigt graduiert auch das Ausmaß des Versagens einzelner Bereiche wie des Herz-Kreislauf-Systems, der Niere oder der Leber. Das Ausmaß des Einzelorganversagens ist zunächst in allen drei Gruppen beträchtlich und bis zum vierten posttraumatischen Tag rückläufig. Danach ist für die Patienten der Gruppe 1 ein nochmaliger leichter Anstieg der Punktzahl festzustellen, der sich im weiteren Verlauf aber als Ausdruck des komplikationslosen klinischen Verlaufs normalisiert. Für die Patienten der Gruppe 2 ist nach dem vierten Tag ein merklicher Anstieg zu erfassen, der sicherlich durch eine Verschiebung des Patientenkollektivs der überlebenden Patienten bedingt ist. Das Bild der überlebenden septischen Patienten wird daher durch Patienten bestimmt, die einen sehr protrahierten Verlauf haben und bis zur endgültigen Besserung teils gravierende Organfunktionsstörungen bis zum Multiorganversagen überstehen müssen. Bei Patienten der Gruppe 3 entwickeln sich die Punktwerte dagegen vom vierten Tag an kontinuierlich vom Nullpunkt weg, was sich klinisch letztlich im Versterben dieser Patienten zeigt.

3.6.6. Vergleich der Scores mit den Ergebnissen des Diskriminanzverfahrens

Das Diskriminanzverfahren zeigt sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Vergleich der Ergebnisse mit den anderen vier Scores überlegen. Die Diskriminanzanalyse der Immunparameter ergab im Vergleich mit dem APACHE II-, dem APACHE III-, dem SSS-, und MOD-Score die höchsten prozentualen Zahlenwerte hinsichtlich der richtigen Zuordnung. Die Funktionsgleichungen des Diskriminanzverfahrens vermieden am genauesten eine falsch positive oder falsch negative Klassifizierung der Patienten. Das Diskriminanzverfahren gewährleistete als prognostisches Bewertungsverfahren im Vergleich mit den anderen Scores früher als diese eine Zuordnung der Patienten. Die Diskriminanzanalyse zeigt schon vom ersten posttraumatischen Tag an Unterschiede für die einzelnen Patientengruppen auf.

Bezüglich der vier ausgesuchten Variablen der Diskriminanzanalyse haben die Parameter im Gruppenvergleich zu jedem der 14 Zeitpunkte signifikant unterschiedliche Mittelwerte.

Mit den Bezeichnungen: nv, ns = nicht verstorben, nicht septisch;

nv, s = nicht verstorben, septisch; und

v, s = verstorben, septisch,

zeigen sich in den Anschlusstests zu folgenden Zeitpunkten signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Gruppen:

Parameter	Tag						
	1	2	3	4	5	6	7
IL-6	alle Gruppen						
IL-8	alle Gruppen						
TGF-Beta	alle Gruppen						
D-Dimer	v,s/nv,ns v,s/nv,ns						

Parameter	Tag						
	8	9	10	11	12	13	14
IL-6	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen
IL-8	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen
TGF-Beta	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen	alle Gruppen
D-Dimer	v,s/nv,ns v,s/nv,ns	alle Gruppen	alle Gruppen	v,s/nv,ns v,s/nv,ns	alle Gruppen	alle Gruppen	v,s/nv,ns v,s/nv,ns

Tabelle 6: Vergleich der Mittelwertsunterschiede der Diskriminanzanalyse. Der Terminus „alle Gruppen“ bedeutet dabei, dass die Mittelwerte aller drei Gruppen signifikant voneinander abweichen.

Zum Vergleich der Parameterblöcke Block 1 (IL-6, IL-8, TGF- β und D-Dimer) und Block 2 (APACHE II, APACHE III, SSS und MOD) wurden wegen der im zweiten Block fehlenden Voraussetzung der Normalverteilung eine Diskriminanzanalyse (Block 1) und eine logistische Regressionsanalyse (Block 2) zur Vorhersage berechnet.

Um die Parameter Spezifität und Sensitivität zu errechnen, wurde jeweils nur ein Merkmal (Sepsis bzw. verstorben / nicht verstorben) an den Tagen 3 und 5 des Beobachtungszeitraumes prognostiziert. In einem ersten Schritt wurde daher als Zielvariable die Gruppenvariable „Sepsis“ prognostiziert, und in einem zweiten Schritt wurde nur von den septischen Patienten die Zielvariable „Outcome“ prognostiziert.

Block / Tag	Prozentsatz der richtigen Vorhersage	Sensitivität	Spezifität
Block I / Tag 3	92,10%	87,70%	96,70%
Block II / Tag 3	67,50%	60,00%	75,40%
Block I / Tag 5	92,90%	89,20%	96,70%
Block II / Tag 5	69,10%	66,20%	72,10%

Tabelle 7: Schritt 1: Prognose der Sepsis (alle Patienten, n = 158).

Block / Tag	Prozentsatz der richtigen Vorhersage	Sensitivität	Spezifität
Block I / Tag 3	95,40%	97,50%	92,00%
Block II / Tag 3	76,90%	80,00%	72,00%
Block I / Tag 5	98,50%	97,50%	100,00%
Block II / Tag 5	73,80%	80,00%	64,00%

Tabelle 8: Schritt 2: Prognose des Outcomes (septische Patienten, n = 64)

Die Auswertung ergab für das Gesamtkollektiv der 158 Patienten, dass die Diskriminanzanalyse die genaueste Klassifizierung in nicht-septische und septische Patienten ermöglichte. Sowohl der Prozentsatz der richtigen Vorhersage als auch die Sensitivität und die Spezifität dieses Verfahrens waren im Vergleich mit den vier untersuchten Score-Systemen am höchsten. Auch in der Prognose des Outcomes der Patienten, hier am Beispiel der septischen Patienten gezeigt, trennte das Diskriminanzverfahren am schärfsten. In den beiden Tabellen ist dieses am Beispiel des Tages 3 (Phase der Rekonstitution der physiologischen Verhältnisse) und des Tages 5 (Phase des Beginns septisch-toxischer Komplikationen) nach Trauma exemplarisch gezeigt.

Da die in der Diskriminanzanalyse angegebenen Parameter nicht in die klinische oder die retrospektive Sepsisbeurteilung eingingen, konnte daher unabhängig davon durch die Diskriminanzgleichung ein quantitativ fassbares Korrelat des septischen Zustandes, bestehend aus unabhängigen Parametern erstellt werden. Der Sepsis-Index zeigt, im zeitlichen Verlauf und im Gruppenvergleich angewandt, signifikante Unterschiede bereits vor klinischer Sepsis-Manifestation. Dem Sepsis-Index kommt dementsprechend ein prädiktiver Wert zu. Die positiven Werte vor klinischer Sepsis-Manifestation sprechen entweder für eine größere Sensitivität der gewichteten Parameter im Vergleich zur Sepsis-Beurteilung (Bewertung durch Scores wie APACHE II und III, SSS), oder sie erfassen ein Phänomen, welches bereits vor dem septischen Insult auftritt.

4. Diskussion

Schwere Verletzungen führen zu einer tiefgreifenden Funktionsstörung der körpereigenen humoralen und zellulären Abwehrmechanismen. Die Ursachen für dieses Phänomen finden sich in der ausgeprägten Gewebeerstörung mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, im Durchlaufen eines hämorrhagischen Schocks und in der früh einsetzenden aggressiven Endotoxämie, welche überwiegend durch Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt hervorgerufen wird. Sind alle diese Effekte auf das Immunsystem größer als die hemmende Potenz des Abwehrsystems, kommt es zu einer Verbrauchsimmunopathie mit Versagen der Defensivsysteme, welche dann in eine Sepsis mit MODS/MOV übergeht. Die Sepsis ist weltweit einer der Hauptgründe für Mortalität und Morbidität (1). Angus et al zeigten, dass die Sepsis in den Vereinigten Staaten von Amerika eine vergleichbare Mortalitätsrate derer des akuten Myokardinfarktes hat (4). Ein Ziel der modernen Intensivtherapie muss es deshalb sein, möglichst die Patienten frühzeitig zu erkennen, welche ein gegenüber anderen Patienten erhöhtes Risiko haben, im Verlauf der Erkrankung diese Komplikationen zu entwickeln. Sehr gute Instrumente hierfür sind die seit Jahren eingesetzten Scores zur Beurteilung polytraumatisierter Patienten.

Eine Schwierigkeit besteht in der Begriffsdefinition der Sepsis. So ist zum Beispiel oftmals kein bakteriologischer Fokus nachweisbar, obwohl die Patienten nach klinischen Gesichtspunkten eine Sepsis aufweisen. Ebenfalls ist das Auftreten einer bakteriellen Besiedlung nicht gleichbedeutend mit einer Sepsis. Unsere Untersuchung zeigte keinen signifikanten Einfluss mikrobiologischer Befunde auf das Entstehen von Sepsis oder MODS/MOV. In allen drei Patientengruppen, den Überlebenden ohne Sepsis, den Überlebenden mit Sepsis und den Verstorbenen, waren positive mikrobiologische Befunde gleich häufig vertreten. Der Einschluss bakteriologischer Befunde in Kriterien zur Sepsisdefinition darf daher stark angezweifelt werden. Dennoch wird die Sepsis nach wie vor definiert als das Vorhandensein eines SIRS und einer offensichtlichen Infektionsquelle (11). Das SIRS wird definiert als das Vorhandensein mindestens zweier der folgenden Symptome: Körperkerntemperatur $>38^{\circ}\text{C}$ oder $<36^{\circ}\text{C}$, Leukozytenzahlen $>12.000/\text{mm}^3$ oder $<4000/\text{mm}^3$, oder 10% unreife Zellen, Herzfrequenz >90 Schläge/min oder Atemfrequenz >20 /min. Die Infektion wird definiert als eine klinisch offensichtliche Infektionsquelle oder eine positive Blutkultur (66).

Ein Ziel der Studie war es, die subjektive klinische Einschätzung und die herkömmliche retrospektive Sepsiseinteilung durch Parameter zu ergänzen, die nicht in die üblichen Sepsisdefinitionsgrößen eingehen. Das Vorgehen bestand in der Einteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen mittels Parametern, die durch unabhängige andere Variablen möglichst gut beschrieben werden sollten. Dies konnte durch Erstellung einer Diskriminanzanalyse durchgeführt werden. Die in die Diskriminanzanalyse eingebrachten Variablen waren nicht bereits vorher bei der herkömmlichen Sepsiseinteilung verwendet worden. Die durch statistische Verfahren mathematisch ausgesuchten vier Variablen sind auch medizinisch durchaus sinnvoll, wenn auch durch das Überwiegen der antiinflammatorischen Komponenten (IL-8, TGF- β , D-Dimer) zum Teil überraschend. So zeigen diese Parameter die außergewöhnlich wichtige Bedeutung des antiinflammatorischen Systems in der Entstehung der Sepsis. Gogos et al zeigten in ihrer Arbeit den Zusammenhang zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen (33). Sie konnten nachweisen, dass ein hoher Quotient aus anti- und proinflammatorischen Zytokinen, in diesem Falle der Quotient aus IL-10 zu TNF- α Patienten mit schwerer Sepsis und schlechtem Outcome anzeigt. Eine frühe hyperinflammatorische Antwort, durch hohe Spiegel an TNF- α und IL-6 kann bereits ein Hinweis auf bevorstehende septische Komplikationen sein. Aber auch initial, bei Aufnahme eines Patienten ins Krankenhaus oder auf die Intensivstation, bestehende hohe Spiegel an IL-10, als anti-inflammatorisches Zytokin, wurde mit schlechtem Outcome korreliert. Überlebende Patienten zeigten in der Arbeit von Gogos et al einen deutlich abfallenden Spiegel an IL-10. Die in den von uns generierten Sepsis-Index eingehenden Parameter sind zu $\frac{3}{4}$ antiinflammatorische Mediatoren. Das IL-6, als einziger proinflammatorischer Parameter ist als Alarm-Hormon zu verstehen (37,59) und reflektiert die Magnitude der inflammatorischen Antwort. Die anderen Parameter als antiinflammatorische Parameter zeigen die Rolle des Regulationsmechanismus in der Infektabwehr. Diese Parameter sind in der Lage, das inflammatorische Geschehen auf das Notwendige zu begrenzen. Bei Entstehen einer Imbalance zwischen den beiden Systemen ist eine Gefährdung des Patienten anzunehmen. Unser Sepsis-Index stellt als gewichtete Summe der Einzelfaktoren kein Verhältnis der antiinflammatorischen zu den proinflammatorischen Zytokinen dar. Hierdurch wird klar, dass beide Systeme in der Entstehung der Sepsis eine große Bedeutung haben. Bei Überwiegen der antiinflammatorischen Zytokine wird die Summe im

Sepsis-Index um einen höheren Betrag größer, als bei Ansteigen der proinflammatorischen Zytokine. Dies spiegelt die Wichtung der beiden Systeme innerhalb des Index wider. Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen einer hohen antiinflammatorischen Zytokin-Antwort und schlechtem Outcome. Es gibt jedoch auch Studien, die zeigen, dass ein hoher Spiegel an IL-10 einen protektiven Effekt bei schwerer Krankheit hat (5,21). Taniguchi et al (79) zeigten in ihrer Arbeit einen höheren Quotienten aus IL-6 zu IL-10 bei nicht überlebenden Patienten, und sie schlossen daraus, dass ein Versagen der protektiven antiinflammatorischen Mechanismen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis spielt. Die in der vorliegenden Arbeit durch die Diskriminanzanalyse erarbeiteten Parameter zeigen ebenfalls eine Gewichtung in Richtung des anti-inflammatorischen Systems. Hierdurch wird ebenfalls deutlich, dass das anti-inflammatorische System eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Sepsis zu spielen scheint.

Mittels der aufgestellten Diskriminanzgleichung ließen sich die drei Patientengruppen unseres Kollektivs eindeutig definieren. In ihrer Treffsicherheit war die Diskriminanzanalyse hinsichtlich des Vorliegens einer Sepsis der klinischen Einschätzung den untersuchten Scores überlegen. Die Wertigkeit der verschiedenen Scores ist unterschiedlich, jeder Score besitzt hinsichtlich einer speziellen Fragestellung seine Stärken oder Schwächen (80). Der APACHE II-Score weist bereits frühzeitig auf eine Divergenz in Bezug auf septische und nicht septische Patienten hin, der durch die Anwendung des APACHE III-Scores zwar nicht früher anzeigt, aber doch deutlich präzisiert wird (45,48). Der MOD-Score trennt am schärfsten zwischen Überlebenden und Verstorbenen (54). Im SSS kommt der Punkteanstieg der septischen Patienten am deutlichsten zum Ausdruck (76). Der Vorteil des Einsatzes von Scores ist, dass damit ein wissenschaftlich anwendbares Instrument existiert, das verschiedene Patientenkollektive vergleichbar macht.

Keiner der bisher verwendeten Scores beinhaltet das Immunsystem als Organsystem. Zwar sind alle Scores gut geeignet, die Schwere der Verletzungen eines Polytraumatisierten zu quantifizieren und eine Prognose bezüglich des Überlebens des Patienten zu treffen, jedoch beruhen diese Fähigkeiten auf der Beurteilung der konventionell hierfür herangezogenen Organsysteme wie Lungenfunktion, Nierenfunktion, Herz-Kreislauf-Funktion, der Blutgerinnung sowie Leukozytenzahlen und des ZNS. Auch in neueren Studien werden weiterhin die

klassischen Scores zur Abschätzung der Mortalität und der Bewertung der Erkrankungsschwere kritisch kranker Patienten auf Intensivstationen verwendet (22,70,82,85). Das Immunsystem, welches maßgeblich bei der Entstehung von Sepsis und Multiorganversagen beteiligt ist, wird in den Scores wie Apache II und III, oder SSS nicht repräsentiert. Es werden lediglich Symptome der Sepsis, wie Hypotonie und Verschlechterung der Lungenfunktion erfasst, und gehen in die Bewertung ein. Dies sind jedoch Parameter, die erst nach Entstehung der Sepsis eine Beurteilung der Veränderungen des Schweregrades und der Prognose erlauben. Sämtliche, in der Regel auf physiologischen Parametern beruhende Scores, erfassen somit eine Sepsis erst nach klinischer Manifestation. Einige Studien weisen explizit auf veränderte Plasmaspiegel von Interleukinen bei Patienten nach Trauma hin. So beschrieben Schinkel et al gegenüber gesunden Probanden signifikant gesteigerte Spiegel von IL-11. Außerdem fanden sie in überlebenden Patienten gegenüber Patienten, die nicht überlebten, signifikant höhere IL-11 Spiegel (72). Hierbei war interessant, dass es einen späten Anstieg von IL-11 bei nicht überlebenden Patienten gab, wohingegen bei Überlebenden IL-11 bereits initial stark anstieg. IL-11 als antiinflammatorisches Zytokin spiegelt ebenfalls die Immunsituation nach einem schweren Trauma wider. Nach einem schweren Trauma steigen die Spiegel der antiinflammatorischen Zytokine massiv an. Zahlreiche Studien beschreiben eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Störung des Immunsystems und den Parametern wie Interleukin-6, CRP und Interleukin-10 im Serum. So beschrieben Young-Joo Lee et al (51) den Zusammenhang zwischen Procalcitonin (PCT) und Sepsis und verglichen unter anderem diesen immunologischen Parameter mit den klinischen Scores Apache III und dem Multiple Organ Dysfunction Score (MODS). Procalcitonin reflektiert die Existenz einer systemischen Inflammation durch Infektion, prolongierten Schock nichtseptischer Genese, wie hämorrhagischem oder kardiogenem Schock, Trauma, postoperativer Phase nach ausgedehnten Eingriffen und Pankreatitis. Lee beschrieb eine positive Korrelation der Procalcitoninspiegel im Serum mit der Erkrankungsschwere und der Überlebenschancen. In dieser Studie war jedoch der Parameter Procalcitonin der Vorhersage durch den APACHE III Score unterlegen. Castelli et al (16) untersuchten unter anderem den Zusammenhang zwischen Procalcitonin mit systemischer Inflammation mit und ohne Infektion, sowie Multiorganversagen. Sie fanden hohe Werte von Procalcitonin bei Traumapatienten zum Zeitpunkt der Aufnahme. Hierbei waren die PCT-Werte von

Patienten, die im Verlauf septische Komplikationen entwickelten, signifikant höher. Wunder et al (89) untersuchten die Zuverlässigkeit der Plasmaspiegel von IL-6, IL-10 und PCT zur Vorhersage des Outcomes bei schwerer Sepsis und verglichen dieses mit dem APACHE III und Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II. IL-6 Spiegel zeigten in dieser Arbeit keine Unterschiede zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten. Nicht überlebende Patienten hatten erhöhte PCT- und IL-10 Spiegel. Allein APACHE III und PCT Plasmaspiegel korrelierten mit schlechtem Outcome. Harbarth et al beschrieben den diagnostischen Wert von PCT, IL-6 und IL-8 bei kritisch kranken Patienten. PCT ist nach dieser Arbeit nicht nur hilfreich in der Diagnose der Sepsis, sondern auch in der Einteilung des Schweregrades (38). Auch IL-8 konnte in dieser Arbeit zwischen Patienten mit SIRS und solchen mit manifester Sepsis unterscheiden. Pettilä et al fanden eine signifikante Differenz zwischen D-Dimer Werten überlebender septischer Patienten und nicht überlebenden Patienten (68). Dieser Marker reflektiert die Aktivierung des Gerinnungssystems als Ausdruck einer pro-thrombotischen Situation in septischen Patienten. Die Tatsache, dass D-Dimer-Werte sich signifikant zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden unterscheiden, steht in Übereinstimmung mit einer Studie von Kollef et al (49), welche einen Zusammenhang zwischen D-Dimer und Sepsis, sowie einen Zusammenhang zwischen hohem D-Dimer und Mortalität unter kritisch Kranken sahen.

Es herrscht Unklarheit darüber, welche Grenzwerte für immunologische Parameter zu definieren sind, und welche Werte als noch physiologisch oder bereits pathologisch angesehen werden müssen. Ursachen hierfür können geschlechtsspezifische Unterschiede oder Genpolymorphismen sein (3,53).

Es wird deutlich, dass bisher noch kein verlässliches Instrument bestand, um hochspezifisch und sensibel das Outcome von Patienten mit Sepsis vorherzusagen.

Der von uns generierte Sepsis-Index beschreibt das Patientenkollektiv hinsichtlich des septischen Insultes jedoch sehr präzise und ermöglicht so eine sehr frühe präzise Diskriminierung der Patienten. Die Patienten lassen sich dabei bereits vor Vorliegen der klinischen Manifestation von Sepsis und MODS/MOV in eine der drei von uns untersuchten Gruppen einteilen. Es zeigen sich in der vorliegenden Arbeit keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede oder extreme interindividuelle Unterschiede. Die durch die Diskriminanzanalyse gefundenen Parameter sind offensichtlich gegenüber Störfaktoren wie Genpolymorphismen

weitgehend inert. Bemerkenswert ist, dass sich drei der vier den Sepsis-Index repräsentierenden Faktoren als antiinflammatorische immunologische Mediatoren charakterisieren lassen. Dies spiegelt die quantitativ sehr deutlich ausgeprägten Unterschiede dieser Mediatoren während des immunologischen Geschehens für die von diesem Index diskriminierten drei Patientenkollektive wider. Zudem verdeutlicht es, dass überlebende septische Patienten und solche, die versterben, einen viel ausgeprägter supprimierten Immunstatus entwickeln als Patienten ohne septische Komplikationen. Im Ergebnis des immunologischen Monitorings erbringt diese Studie damit einen plausiblen Hinweis, warum von 158 polytraumatisierten Patienten mit vergleichbarer Verletzungsschwere 64 eine Sepsis entwickeln. Der Sepsis-Index bestätigte also quantitativ die Aussagen der klinischen Einschätzung und ließ als zweites Ergebnis nach dem Trauma eine massive Beeinträchtigung der regelrechten Reaktionsabfolgen der Immunfunktion (Immunmechanistik) eines Organismus belegen (30).

Die Begriffs- und Inhaltspräzisierung von Sepsis und MODS/MOV durch den Vergleich von klinischer Einschätzung, retrospektiver Sepsiseinteilung, Erstellung von Scores und dem Aufbau eines Sepsis-Index ermöglicht die Charakterisierung eines Patientenkollektivs. 40,5% der Patienten entwickelten zwischen dem vierten und achten posttraumatischen Tag ein septisches Zustandsbild mit einer Gesamtletalität von 45,3%.

Während die Korrelation der bakteriologischen Befunde mit der klinischen Situation bei Wunden und Wundinfektionen gut war, bestand kein Zusammenhang zwischen einem Infektionsnachweis in der Lunge, d.h. einer Pneumonie, und dem Ausmaß der Keimbesiedlung. Der ausgeprägte septische Insult mit septischer Reaktion hatte kein positives Korrelat in den bakteriologischen Befunden. Die Analysen der bakteriologischen Untersuchungen fanden keine Differenz zwischen den septischen und nicht septischen Patienten hinsichtlich der Keimzahl, des Keimspektrums und der Resistenzlage, wohl aber eine sehr frühe, teils ausgeprägte Kolonisation. Die pathologische Relevanz der gefundenen Keime muss also sehr in Frage gestellt werden.

Kommt es im Verlauf einer schweren Mehrfachverletzung zu einer hochgradig konsumptiven Erschöpfung des Immunsystems, so besteht eine erhöhte Sensitivität des Organismus für bakterielle Produkte wie Exo- und Endotoxine sowie Bakterien selbst. Diese können als Trigger einen auslösenden oder verstärkenden Effekt für die

sich systemisch ausbreitende Infektion im traumatisch vorgeschädigten Organismus haben. Entsprechend unseren Ergebnissen sind die endogenen Vorsorgemaßnahmen des Organismus nach ausgeprägtem Trauma sehr häufig nicht ausreichend. Oberstes Ziel muss es sein, zu verhindern, dass der Zustand einer systemischen inflammatorischen Reaktion bei einem immunsupprimierten Patienten in einen Zustand der bakteriellen Sepsis übergeht (26,91). Die wirkungsvollste oder vielleicht auch einzige Maßnahme zur Vorbeugung bakterieller Infektionen besteht darin, den Reaktionsbeginn der inflammatorischen Regelabläufe als Folge der Gewebeerstörung mit und ohne bakterieller Komponente zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu blockieren (61). Im Idealfall sollten die immunstärkenden Interventionen verhindern, dass die posttraumatische systemische Hyperinflammation in eine irreversible autodestruktive Entzündung mit und ohne Infektion übergeht. Diese Interventionen sollten kontrolliert und präventiv so früh wie möglich nach dem Trauma zum Einsatz kommen. Sie sollten verschiedenste Zellsysteme schützen (Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten, Endothelzellen), und sie sollten den verletzten Patienten vor der zellulären Hyperaktivierung, aber auch vor einer zellulären Erschöpfung bewahren (40). Verschiedene Ansätze erscheinen geeignet, den überschießenden inflammatorischen Regelabläufen des geschädigten Organismus zu begegnen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte keine einzige klinische Studie bei septischen Patienten mit grampositiven und gramnegativen Infektionen allgemein gültige, klinisch relevante und reproduzierbare therapeutische Vorteile aufzeigen, unabhängig davon, ob monoklonale Anti-LPS-Antikörper (AK), lösliche TNF-Rezeptor-AK, IL-1 β -Rezeptorantagonisten oder aber, wie in von unseren Arbeitsgruppen durchgeführten Therapiestudien, Anti-TNF-AK (MAK 195F) und PF-Antagonisten (Ginkolipid B), verabreicht wurden (2).

Innerhalb des komplexen Gebiets der präventiven Immunmodulation und im Hinblick auf die Kontrolle der autoaggressiven Immunfehlfunktionen sind einige wichtige Aspekte zu berücksichtigen. Die präventiven Interventionen sollten kontrolliert verschiedenste Zellsysteme schützen und auf diese Weise den verletzten Patienten sowohl vor der zellulären Hyperaktivierung, als auch vor einer zellulären Erschöpfung bewahren (26). Dazu gehören die Auswahl des geeigneten Patienten und des optimalen Zeitpunktes, an dem die Therapie beginnen sollte. Daneben sollte ein vollständiges Abschalten der inflammatorischen Reaktion vermieden werden, da die Freisetzung pro- und antiinflammatorischer Zytokine und Serinproteasen für eine

adäquate Auseinandersetzung des Organismus mit einer Noxe notwendig ist (2). Auffällig ist, dass das Immunsystem des einzelnen Patienten sehr unterschiedlich auf ein Trauma reagiert. Es ist somit die Frage zu diskutieren, inwiefern die für einzelne Patienten existierende gesteigerte immunologische Reaktivität auf ein Trauma als eine überschießende, unkontrolliert imponierende Entzündungsreaktion unabhängig von einzelnen Erkrankungen zu werten ist.

Neueste Studien zur Beurteilung und Entstehung von Sepsis und MOV/MODS untersuchen den Einfluss der genetischen Ausstattung der Patienten. Hierin können die Gründe zu finden sein, warum eine Gruppe von Patienten bereits unmittelbar nach dem Trauma mittels des Sepsis-Index als hochgradig sepsisgefährdet eingestuft werden muss, und andere bei vergleichbaren Traumatisierungen als nicht sepsisgefährdet eingestuft werden können. Der Sepsis-Index liefert ein zuverlässiges Instrument, die Patienten so frühzeitig in eine der Gruppen einteilen zu können. Es existieren dann zwei Instrumente, einen Patienten zuverlässig einer bestimmten Risikogruppe zuteilen zu können. Patienten ohne genetischen Hinweis auf eine mögliche ungünstige immunologische Situation in Bezug auf die Entstehung einer Sepsis mit positivem Sepsis-Index können frühzeitig einer konventionellen Therapie zugeführt werden. Patienten mit genetischem Hinweis auf eine mögliche ungünstige Situation in Bezug auf die Entstehung einer Sepsis ohne positiven Sepsis-Index, müssen engermaschiger immunologisch überwacht werden, Patienten mit einem entsprechenden genetischem Hinweis und einem positivem Sepsis-Index können so frühzeitig einer spezifischen Therapie, in Zukunft möglicherweise sogar einer spezifischen immunmodulatorischen Therapie zugeführt werden, wodurch bereits unmittelbar nach dem Trauma eine ursächliche Therapie der Sepsis und dem konsekutivem Multiorganversagen erfolgen kann. Hierdurch könnte eine effektive Senkung der Mortalität von polytraumatisierten, in der Regel jungen, erwerbstätigen Patienten erfolgen, welches volkswirtschaftlich sicher die Kosten einer solchen Diagnostik und Therapie rechtfertigen würde.

5. Zusammenfassung

Die Sepsis, bzw. das septisch-toxische Multiorganversagen oder das Multiple Organ Dysfunction Syndrome ist in den westlichen Industriestaaten die häufigste Todesursache schwerstverletzter Patienten. Nach einem schweren Trauma kommt es in Folge von Gewebsverletzung, mit Zerstörung von Weichteilgewebe und Ausbildung eines hämorrhagischen Schocks, zu einer hyperergen Phase mit Entstehung einer akuten, zunächst lokal begrenzten Entzündungsreaktion unter Rekrutierung aller Komponenten des humoralen und zellulären Abwehrsystems. Kommt es in der weiteren Folge zu einer Dekompensation der Defensivsysteme imponiert die Ausbreitung der Inflammation als posttraumatisches Immundefektsyndrom. Hieran anschließend kann es zur Ausbildung eines hyperdynamen Zustandsbildes in Sinne einer Sepsis mit Funktionsstörungen einzelner Organsysteme kommen. Dieses hyperdynamen Zustandsbild mündet dann häufig in ein Multiorganversagen.

Eine zentrale Rolle spielt hierbei das Immunsystem des Patienten. Ist es in der Lage die akute posttraumatische Entzündungsreaktion lokal zu begrenzen, und die pathogenen Noxen lokal zu eliminieren, kann die Entstehung einer Sepsis verhindert werden. Sind die Defensivsysteme jedoch durch eine überschießende Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren überfordert, kann es zu einer generalisierten inflammatorischen Reaktion des gesamten Organismus kommen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es möglich ist, mittels statistischer Verfahren immunologische Parameter zu isolieren, die es ermöglichen frühzeitig Situationen und Zustandbilder zu erkennen, die zu Sepsis und Multiorganversagen führen. Schließlich sollen die gefundenen Parameter mit den etablierten Methoden der Entscheidungsunterstützung in Form von physiologischen Verlaufs- (APACHE II und III) und Multiorganversagensscores (SSS- und MOD-Score) verglichen werden. Für diese Untersuchung wurden Patienten der Operativen Intensivstation der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen untersucht, die mit der Diagnose „schwere Mehrfachverletzung“ zwischen dem 01.01.1995 und dem 30.06.2000 aufgenommen wurden. Die Patienten wurden nach klinischem Bild und Verlauf in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 umfasste polytraumatisierte Patienten ohne weitere Komplikationen im Sinne einer Sepsis, die nicht verstarben. Die Gruppe 2 umfasste polytraumatisierte

Patienten mit Entwicklung einer Sepsis, die überlebten. Die Gruppe 3 umfasste die polytraumatisierten Patienten mit Entwicklung einer Sepsis, die im Verlauf an den Komplikationen verstarben. Da alle verstorbenen Patienten an der Sepsis bzw. deren Komplikationen verstarben, gab es keine vierte Gruppe von Patienten, die verstarben, ohne eine Sepsis entwickelt zu haben. Die Patienten, die vor der Entwicklung einer Sepsis verstarben, starben bereits im Schockraum, oder innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme und erfüllten damit nicht die Einschlusskriterien in die Studie.

Polytraumatisierte Patienten eignen sich im besonderen Maße für eine solche Untersuchung, da sie im Gegensatz zu vielen anderen Patienten jung und frei von schweren Grunderkrankungen sind. Zudem besteht für die Untersuchungen ein definierter Nullpunkt, der Unfalltag. Die während der Untersuchungen erhobenen Daten, ca. 1800 Parameter pro Patient und Messzeitpunkt, also etwa 50.000 Daten pro Patient, wurden statistisch ausgewertet. Zur Anwendung kam neben verschiedener statistischer Testverfahren die Diskriminanzanalyse. Dieses Verfahren als Sonderform der Regressionsanalyse erlaubt die Regression von lediglich ordinal oder nominal skalierten Variablen. Die Diskriminanzanalyse ergab aus der Gesamtanzahl aller untersuchten Immunparameter vier Parameter, welche die Formulierung einer Diskriminanzgleichung ermöglichte. Die Variablen IL-6, IL-8, TGF- β und D-Dimer erlauben, eingesetzt in eine Diskriminanzgleichung, als gewichtete Summe die schärfste Unterscheidung zwischen nicht septischen Patienten, septischen Patienten die überlebten, und septischen Patienten die verstarben. Das Diskriminanzverfahren zeigt sich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit den anderen vier Scores überlegen. So erreichte der Sepsis-Index in der Prognose des Outcomes an Tag 3 der Untersuchungen eine Sensitivität von 97,5% und eine Spezifität von 92%. Demgegenüber steht eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 72% der herkömmlichen Bewertungsscores. Die Auswertung ergab für das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten, dass die Diskriminanzanalyse die genaueste Klassifizierung in nicht-septische und septische Patienten ermöglichte. Sowohl der Prozentsatz der richtigen Vorhersage als auch die Sensitivität und die Spezifität dieses Verfahrens waren im Vergleich mit den vier untersuchten Score-Systemen am höchsten. Auch in der Prognose des Outcomes der Patienten, hier am Beispiel der septischen Patienten gezeigt, trennte das Diskriminanzverfahren am schärfsten. Die in die

Diskriminanzanalyse eingehenden Parameter gingen nicht in die klinische oder retrospektive Sepsisbeurteilung ein. Hierdurch konnte unabhängig davon ein quantitativ fassbares Korrelat des septischen Zustandes, bestehend aus unabhängigen Variablen erstellt werden. Der Sepsis-Index zeigt im zeitlichen Verlauf signifikante Unterschiede bereits vor klinischer Sepsis-Manifestation. Dem Sepsis-Index kommt somit ein prädiktiver Wert zu.

6. Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
AK	Antikörper
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
APH	alkalische Phosphatase
AT III	Antithrombin III
BWS	Brustwirbelsäule
C3c	Komplementspaltprodukt 3
C4	Komplementfaktor 4
C5a	Komplementfaktor 5 aktiviert
CARS	Compensatory Anti-Inflammatory-Response-Syndrome
CK	Kreatinin-Kinase
CRP	C-reaktives Protein
D	Diskriminanzkoeffizient
DS	Diskriminanzscores
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzym Linked Immunosorbend Assay
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HWS	Halswirbelsäule
I.E.	Internationale Einheiten
I/R	Ischämie/Reperfusion
I:E	Inspirations-Expirationsverhältnis
IL	Interleukin
ISS	Injury Severity Score
KO	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LWS	Lendenwirbelsäule

MAP	Mittlerer Arterieller Blutdruck
MHC	Major Histocompatibility Complex
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
MOV	Multiorganversagen
NAW	Notarzwagen
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck
PEG	Polyethylenglykol
PGE	Prostaglandin
PMN	Polymorphnuklear leukocyte
PTS	Polytrauma-Schlüssel
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Plasmathrombinzeit
pvCO ₂	gemischtvenöser Kohlendioxydpartialdruck
pvO ₂	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck
RIA	Radioimmunosassay
RTH	Rettungstransporthubschrauber
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
sELAM	Endothelial leucocyte adhesion molecule
sGMP-140	Soluble granule membrane protein-140
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
sICAM-1	Endothelial cell adhesion molecule
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
SSS	Sepsis Severity Score
sVCAM-1	Vascular cell adhesion molecule
TAT	Thrombin-Antithrombin III-Komplex
TCC	Terminaler Komplementkomplex
TGF	Transforming growth factor
TM	Thrombomodulin
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor

t-PA-Ag	Gewebe-Plasminogenaktivator-Antigen
TPZ	Thromboplastinzeit
ZNS	Zentral-Nerven System
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

7. Anhang

7.1. Abbildungen

Abbildung 1: ISS-Score.....	8
Abbildung 2 : PTS-Score.....	9
Abbildung 3 : Apache II-Score.....	11
Abbildung 4 : Apache III-Score.....	12
Abbildung 5 : Überlebende/Verstorbene Patienten	18
Abbildung 6 : Gruppeneinteilung der Patienten.....	25
Abbildung 7 : Einteilung nach klinischem Zustandsbild.....	31
Abbildung 8 : Vergleich der morphometrischen und allgemeinen klinischen Daten der Gruppen 1, 2 und 3	33
Abbildung 9 : Verteilung der Unfallmechanismen in (%)	34
Abbildung 10 : Verteilung der Einzelverletzungen in (%)	36
Abbildung 11 : Operationen.....	37
Abbildung 12: Vergleich der Gruppenmittelwerte im Verlauf der ersten Diskriminanzfunktion der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), der Gruppe 2 (septisch, überlebend) und der Gruppe 3 (septisch, verstorben).....	43
Abbildung 13: Vergleich der Gruppenmittelwerte im Verlauf der zweiten Diskriminanzfunktion der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend) und der Gruppe 2 (septisch, überlebend).....	43
Abbildung 14: Entwicklung des Mittelwertes beider Diskriminanzgleichungen für die Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), die Gruppe 2 (septisch, überlebend) und die Gruppe 3 (septisch, verstorben) in der zeitlichen Abfolge für jeden einzelnen Tag.....	45
Abbildung 15: Vergleich der gewichteten Gruppenmittelwerte im Verlauf der Gruppe 1 (nicht septisch, überlebend), der Gruppe 2 (septisch, überlebend) und der Gruppe 3 (septisch, verstorben).....	46

7.2. Tabellen

Tabelle 1: Vergleich der morphometrischen und allgemeinen klinischen Daten der Gruppen 1, 2 und 3.....	32
Tabelle 2: Verteilung der Unfallmechanismen in (%).....	34
Tabelle 3: Verteilung der Einzelverletzungen (in %).....	35
Tabelle 4 : Operationen.....	37
Tabelle 5: Koeffizienten der beiden Diskriminanzfunktionen.	41
Tabelle 6: Vergleich der Mittelwertsunterschiede der Diskriminanzanalyse. Der Terminus „alle Gruppen“ bedeutet dabei, dass die Mittelwerte aller drei Gruppen signifikant voneinander abweichen.	48
Tabelle 7: Schritt 1: Prognose der Sepsis (alle Patienten, n = 158).....	49
Tabelle 8: Schritt 2: Prognose des Outcomes (septische Patienten, n = 64).....	49

8. Literaturverzeichnis

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20: 864-74, 1992.
2. Abraham E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis. *Intensive Care Med* 25: 556-66, 1999.
3. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 14: 81-90, 2000.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29: 1303-10, 2001.
5. Armstrong L, Millar AB. Relative production of tumour necrosis factor and interleukin-10 in adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 52: 442-6, 1997.
6. Ayala A, Meldrum DR, Perrin MM, Chaudry IH. The release of transforming growth factor-beta following haemorrhage: its role as a mediator of host immunosuppression. *Immunology* 79: 479-84, 1993.
7. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 14: 187-96, 1974.
8. Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? *Arch Surg* 132: 703-7, 1997.
9. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* 10: 79-89, 1998.
10. Bone RC. Sir Isaac Newton, Sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24: 1125-8, 1996.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. 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. *Chest* 101: 1644-55, 1992.
12. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112: 235-43, 1997.
13. Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Kim FJ, Banerjee A, Peterson VM. Early neutrophil sequestration after injury: a pathogenetic mechanism for multiple organ failure. *J Trauma* 39: 411-7, 1995.

14. Bouillon B, Kramer M, Tiling T, Neugebauer E. Trauma-Score-Systeme als Instrument der Qualitätskontrolle. Eine prospektive Studie zur Validierung von 7 Trauma-Score-Systemen an 612 Traumapatienten. *Unfallchirurg* 96: 55-61, 1993.
15. Bühl A, Zöffel P. SPSS für Windows. Addison-Wesley GmbH, 1994; p. 157-178.
16. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care* 8: 234-42, 2004.
17. Chen X, Christou NV. Protective effect of plasma in polymorphonuclear neutrophil-mediated cytotoxicity of endothelial cells in the systemic inflammatory response syndrome. *J Leukoc Biol* 63: 68-74, 1998.
18. Crowther JR. ELISA. Theory and practice. *Methods Mol Biol* 42: 1-218, 1995.
19. Dati F. Grundprinzipien der Nephelometrie. *Lab Med* 13: 87-90, 1989.
20. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 3: 678-81, 1997.
21. Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, et al. The association between mortality rates and decreased concentrations in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Int Med* 125: 191-6, 1996.
22. Durham R, Moran J, Mazuski J, Shapiro M, Baue AE, Flint L. Multiple Organ Failure in Trauma Patients. *J Trauma* 55: 608-16, 2003.
23. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U, Gallati H, Kenney JS, Trentz O. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma* 39: 879-85, 1995.
24. Ertel W, Keel M, Infanger M, Ungethüm U, Steckholzer U, Trentz O. Circulating mediators in serum of injured patients with septic complications inhibit neutrophil apoptosis through up-regulation of protein-tyrosine phosphorylation. *J Trauma* 44: 767-75, 1998.
25. Ertel W, Morrison MH, Ayla A, Chaudry IH. Insights into mechanisms of defective antigen presentation after hemorrhage. *Surgery* 110: 440-5, 1991.
26. Faist E, Hartl WH, Baue AE. Immunmechanistik der posttraumatischen Hyperinflammation und Sepsis. *Immun Infekt* 22: 203-13, 1994.
27. Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its removal with immunomodulation. *Arch Surg* 121: 1000-5, 1986.

28. Faist E, Mewes A, Baker CC, Strasser T, Walz A, Alkan SS, Rieber P, Heberer G. Prostaglandin E2 (PGE₂)-dependent suppression of interleukin alpha (IL-2) production in patients with major trauma. *J Trauma* 27: 837-48, 1988.
29. Faist E, Mewes A, Strasser T, Walz A, Alkan S, Baker C, Ertel W. Alteration of monocyte function following major surgery. *Arch Surg* 123: 287-92, 1988.
30. Faist E, Schinkel C, Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J Surg* 20: 454-9, 1996.
31. Friedl HP TO. Polytrauma: Definition, Schock, Multiorganversagen. *Unfallchirurgie* 18: 64-8, 1992.
32. Giangiuliani G, Mancini A, Gui D. Validation of a severity of illness score (APACHE II) in a surgical intensive care unit. *Intensive Care Med* 15: 519-22, 1989.
33. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus Anti-inflammatory Cytokine Profile in Patients with Severe Sepsis: A Marker for Prognosis and Future Therapeutic Options. *J Infect Dis* 181: 176-80, 2000.
34. Goris RJ. Multiple-organ-failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 120: 1109-15, 1985.
35. Goris RJ. Conclusions of the workshop held during the Second International Congress on The Integrated Approach to Trauma Care, Nijmegen, May 1995. *Eur J Emerg Med* 2: 236-8, 1995.
36. Goris RJ. MODS/SIRS Conditions. *World J Surg* 21: 344, 1997.
37. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* 66: 101-95, 1997.
38. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 396-402, 2001.
39. Heiss M, Madler C, Jauch KW. Polytrauma. In: Madler C, Jauch KW, Werdan K, eds. *Das NAW Buch*. München;Wien;Baltimore: Urban&Schwarzenberg, 1994.
40. Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM* 91: 265-77, 1998.
41. Jacobs S, Chang RW, Lee B. One year's experience with the APACHE II severity of diseases classification system in a general intensive care unit. *Anaesthesia* 42: 738-44, 1987.
42. Kienast J, Ostermann H. Koagulation und Fibrinolyse. *Z Kardiol* 82: 65-9, 1993.

43. Kirk R.E. Experimental Design p. 29. 1982. Monterey CA, Brooks Cole.
44. Kirschfink M. Controlling the complement system in inflammation. *Immunopharmacology* 38: 51-62, 1997.
45. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-29, 1985.
46. Knaus WA, Wagner DP. Acute physiology and chronic health evaluation and Glasgow coma scores. *Crit Care Med* 20: 1736-8, 1992.
47. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA. The development of APACHE. *Crit Care Med* 17: 181-5, 1989.
48. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmermann JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 100: 1619-36, 1991.
49. Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating D-Dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med* 26: 1054-60, 1998.
50. Kuijpers TW, Roos D. Leukocyte extravasation: mechanisms and consequences. *Behring Inst Mitt* 107-37, 1993.
51. Lee YJ, Park CH, Yun JW, Lee YS. Predictive Comparisons of Procalcitonin (PCT) Level, Arterial Ketone Body Ratio (AKBR), APACHE III Score and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) in Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Yonsei Med J* 45: 29-37, 2004.
52. MacKenzie EJ. Injury severity scales: overview and directions for future research. *Am J Emerg Med* 2: 537-49, 1984.
53. Majetschak M, Flohe S, Obertacke U, Schröder J, Staubach K, Nast-Kolb D, Schade FU, Stüber F. Relation of TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg* 230: 207-14, 1999.
54. Marshall JC, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23: 1638-52, 1995.
55. Maxwell S, Delany H. Designing experiments and analyzing data. Belmont CA: Wadsworth, 1990.
56. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 27: 733-40, 1999.
57. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: TH1, TH2 and more. *Immunol Today* 17: 138-46, 1996.

58. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 88: 355-65, 1997.
59. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 2: 921, 1987.
60. Nyström PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *J Antimicrob Chemother* 41: 1-7, 1998.
61. Oda S, Hirasawa H, Sugai T, Shiga H, Matsuda K, Ueno H. Cellular injury score for multiple organ failure severity scoring system. *J Trauma* 45: 304-10, 1998.
62. Oestern HJ, Kabus K, Neumann G. Der Hannoversche Polytraumaschlüssel. *Hefte Unfallheilkunde* 97: 210-5, 1991.
63. Oestern HJ, Tscherne H, Sturm J. Klassifizierung der Verletzungsschwere. *Unfallchirurg* 88: 465-72, 1985.
64. Oh TE, Hutchinson R, Short S, Buckley T, Lin E, Leung D. Verification of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scoring system in a Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med* 21: 698-705, 1993.
65. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Chest* 113: 1442-3, 1998.
66. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 32: 2234-40, 2004.
67. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 76: 241-51, 1994.
68. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 28: 1220-5, 2002.
69. Redl H, Schlag G, Kneidinger R, Ohlinger W, Davies J. Response of the endothelium to trauma and sepsis. Adherence, cytokine effects and procoagulatory response. *Arzneimittelforschung* 44: 443-6, 1994.
70. Rucker G, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 32: 1149-54, 2004.
71. Rutledge R, Fakhry SM, Rutherford EJ, Muakkassa F, Baker CC, Koruda M, Meyer AA. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) score and outcome in the surgical intensive care unit: an analysis of multiple intervention on outcome variables in 1,238 patients. *Crit Care Med* 19: 1048-53, 1991.
72. Schinkel C, Wick M, Muhr G, Köller M. Analysis of Systemic Interleukin-11 After Major Trauma. *Shock* 23: 30-4, 2005.

73. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 20: 406-10, 1996.
74. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. 1999. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
75. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Statistisches Bundesamt . 2002.
76. Stevens J. Applied multivariate statistics for the social science. New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1992.
77. Sturm J, Tscherne H. Polytrauma. In: Benzer H, Burchardi H, Larsen R, Suter P, eds. *Intensivmedizin*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1993.
78. Suter P, Armaganidis A, Beaufils F, Bonfill H, Burchardi H, Cook D, Fagot-Largeault A, Thijs LG, Vesconi S, Williams A. Consensus Conference organized by the ESIM and SRLF: Predicting outcome in ICU patients. *Intensive Care Med* 20: 390-7, 1994.
79. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurkawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 27: 1262-4, 1999.
80. Tejjink JA, Dwars BJ, Patka P, Haarman HJ. Scoring multitrauma patients: which scoring system? *Injury* 24: 13-6, 1993.
81. Trentz O, Friedl HP. Multiorganversagen und Sepsis nach Polytrauma. In: Deutsch E, Kleinberger G, Lenz K, Ritz B, Schneeweiss B, Schuster HP, Simbruner G, Slany J, eds. *Multiorganversagen*. Wien-New York: Springer, p. 9-16, 1992.
82. Tsai MH, Chen YC, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Chiu CT, Liu NJ, Chen PC. Organ System Failure Scoring System Can Predict Hospital Mortality in Critically Ill Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol* 37: 251-7, 2003.
83. Vedder NB, Winn RK, Rice CL, Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury in shock and multiple organ failure. *Prog Clin Biol Res* 174: 806-11, 1989.
84. Vincent JL. Prevention and therapy of multiple organ failure. *World J Surg* 465-70, 1996.
85. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Sequential Organ Failure Assessment Score as the Determinant of Outcome for Patients with Severe Sepsis. *Croatian Medical Journal* 45: 715-20, 2004.
86. Wahl SM. Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 12: 61-74, 1992.
87. Waydhas C, Nast KD, Ruchholtz S, Schweiberer L. Praktische und theoretische Grenzen von Scoresystemen. *Unfallchirurg* 97: 185-90, 1994.

88. Woltmann A, Kress HG. Prognostischer Wert der verzögerten kutanen Immunreaktion nach Polytrauma im Vergleich mit anderen klinischen Parametern. *Anaesthesist* 40: 276-81, 1991.
89. Wunder C, Eichelbrönner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res* 53: 158-63, 2004.
90. Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *Obes Res* 4: 583-600, 1996.
91. Zimmermann JE, Shortell SM, Rousseau DM, Duffy J, Gillies RR, Knaus WA, Devers K, Wagner DP, Draper EA. Improving intensive care: observations based on organizational case studies in nine intensive care units: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 21: 1443-51, 1993.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

geboren am 01.05.1972 in Mainz
Staatsangehörigkeit deutsch
Eltern Dr. Jürgen E. Hübner
Doris B.E. Hübner

Ausbildungsdaten

Schulbildung 1978 – 1982 Grundschule Ober-Mörlen
1982 – 1991 Ernst-Ludwig-Schule Bad Nauheim,
Gymnasium, Abschluss: Abitur

Studium 1991 – 1993 Studium der Physik an der Johannes-
Gutenberg-Universität Mainz
1993 – 1998 Studium der Humanmedizin an der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
1998 – 1999 Praktisches Jahr am Stadtkrankenhaus
Worms

Berufstätigkeit 1999 – 2001 Arzt im Praktikum in der Abteilung für
Anaesthesiologie am Hochwaldkrankenhaus Bad
Nauheim
2001 – 2002 Assistenzarzt in der Abteilung für
Anaesthesiologie im Hochwaldkrankenhaus Bad
Nauheim
2002 Assistenzarzt in der Abteilung für
Anaesthesiologie der Asklepiosklinik Lich

2002 – 2006 Assistenzarzt in der Abteilung für
Anaesthesiologie, Intensivmedizin,
Schmerztherapie und Palliativmedizin am
Universitätsklinikum Gießen

seit April 2006 Facharzt für Anaesthesiologie in der
Abteilung für Anaesthesiologie, Intensivmedizin,
Schmerztherapie und Palliativmedizin am
Universitätsklinikum Gießen

10. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn PD Dr. T. Menges,

für die ausgesprochen engagierte Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann,

danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in der Abteilung und die großzügige Unterstützung.

Frau Dr. Barbara Dahlbokum,

(Chefärztin für Anästhesie Hochwaldkrankenhaus Bad Nauheim)

danke ich für die Begleitung meiner ersten beruflichen Schritte mit Rat und Tat.

Frau Dr. Sabine Ulrich

(Oberärztin der Abteilung für Anästhesie Hochwaldkrankenhaus Bad Nauheim)

danke ich ebenfalls für die tatkräftige Unterstützung meiner ersten anästhesiologischen Gehversuche.

meiner Familie, insbesondere meiner lieben **Frau Frauke**, meiner **Tochter Hannah** und meinem **Sohn Leonard**, die durch ihre Geduld und Anteilnahme diese Arbeit mit ermöglichten.