

Das intrazelluläre Zytokinmuster bei kritisch Kranken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von: Jiu-hong Liu
aus: Wuhan, China

Gießen 2003

Aus der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Hempelmann
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann

Gutachter: Prof. Dr. G. Bein

Tag der Disputation: 02.03.2004

Meinem Mann
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis	8
2. Einleitung	11
2.1. Der historische Kontext von Traumen und deren Behandlung	11
2.2. Definition des Begriffes „Polytrauma“	13
2.3. Der polytraumatisierte Patient und seine Bedeutung in der Klinik	13
2.4. Pathophysiologie des Polytraumas	14
2.5. Trauma – Infektion – Entzündungsreaktion – Sepsis	15
2.6. Die Aktivierung der verschiedenen Immunsysteme	17
2.7. Zytokine	20
2.8. Fragestellung	25
3. Material und Methodik	26
3.1. Patienten	26
3.2. Studiendesign	29
3.3. Testprinzip der Markierung von intrazellulären Zytokinen	29
3.4. Laborprotokoll über die Markierung der intrazellulären Zytokine	31
3.4.1. Vorbereitung der Reagenzien	31
3.4.2. Aktivierung des heparinisierten Vollblutes von Probanden und Patienten	32
3.4.3. Färbung mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper	32
3.4.4. Kontrolle zur optimalen Einstellung des Fluoreszenzdurchflusszytometers	35
3.5. Prinzip der Messung am Durchflusszytometer	36
3.6. Prinzip der Messung von intrazellulären Zytokinen	39
3.7. Laborprotokoll über die durchflusszytometrische Messung der intrazellulären Zytokine	42
3.7.1. Geräteeinstellung	42
3.7.2. Aktivierungskontrolle	44
3.7.3. Permeabilitätskontrolle	44
3.7.4. Probenmessung	44
3.8. Datenanalyse der am Durchflusszytometer gewonnenen Daten	45
3.9. Verbrauchsmaterialien	51
3.9.1. Verbrauchsmaterialien zur Geräteeinstellung	51

3.9.2.	Verbrauchsmaterialien für den Testansatz	53
3.9.3.	Verbrauchsmaterialien für das Durchflusszytometer	58
4.	Statistische Auswertung	59
4.1.	Grunddaten	59
4.2.	Statistische Auswertung des APACHE-II-Scores	65
4.3.	Statistische Auswertung des APACHE-III-Scores	66
4.4.	Statistische Auswertung des PIMOF-Scores	67
4.5.	Statistische Auswertung des MOD-Scores	67
4.6.	Statistische Auswertung des SAPS-II-Scores	68
4.7.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α	69
4.8.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α	70
4.9.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2	71
4.10.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2	72
4.11.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3	73
4.12.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3	74
4.13.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4	75
4.14.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4	76
4.15.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6	77
4.16.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6	78
4.17.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8	79
4.18.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8	80
4.19.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10	81
4.20.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10	82
4.21.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13	83
4.22.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13	84
4.23.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α	85
4.24.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α	86
4.25.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β	87
4.26.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β	88
4.27.	Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ	89
4.28.	Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ	90

5.	Graphische Darstellung der Ergebnisse	91
5.1.	APACHE-II-Score	91
5.2.	APACHE-III-Score	92
5.3.	PIMOF-Score	93
5.4.	MOD-Score	94
5.5.	SAPS-II-Score	95
5.6.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α	96
5.7.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α	97
5.8.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2	98
5.9.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2	99
5.10.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3	100
5.11.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3	101
5.12.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4	102
5.13.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4	103
5.14.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6	104
5.15.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6	105
5.16.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8	106
5.17.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8	107
5.18.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10	108
5.19.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10	109
5.20.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13	110
5.21.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13	111
5.22.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α	112
5.23.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α	113
5.24.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β	114
5.25.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β	115
5.26.	Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ	116
5.27.	Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ	117
6.	Diskussion	118
6.1.	Grunddaten	118
6.2.	Methodik zur laborchemischen Erfassung von Zytokinen	119
6.3.	Zytokinmuster während eines Polytraumas oder einer Sepsis	120
6.4.	Resümee	131

7.	Literaturverzeichnis	133
8.	Anhang	142
8.1.	ISS-Score	142
8.2.	PTS-Score	143
8.3.	APACHE-II-Score	144
8.4.	APACHE-III-Score	145
8.5.	PIMOF-Score	146
8.6.	MOD-Score	146
8.7.	SAPS-II-Score	147
9.	Danksagung	148
10.	Curriculum vitae	149
11.	Zusammenfassung	151

1. Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
APACHE	Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (Sepsisscore)
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATP	Adenosine Triphosphate
BD	Becton & Dickinson
BFA	Brefeldin A
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Differenzierungscluster (Zelloberflächenantigene)
ConA	Concanavalin A
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnungsstörung
DMSO	Dimethylsulfoxid
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FACS	Fluorescence-activated Cell Sorter
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FITC	Fluoresceinisothiocyanate
FL	Fluoreszenz
FSC	Forward Scatter
GAS	Streptococcus Gruppe A
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
ICAM-1	Interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICC	Intrazelluläre Zytokine
ICU	Intensive care unit
IFN	Interferon
IκB-Kinase	I-kappa-B-Kinase
IL	Interleukin
ISS	Injury severity score (Polytraumascore)
LBP	Lipopolysaccharid-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
LTA	Lipoteichoidsäure
MAP	Mittlerer arterieller Druck

MARS	Mixed Antigen Response Syndrome
MHC	Major-Histokompatibilitäts-Komplex
MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom
MOF	Multiorganversagen
MOV	Multiorganversagen
NF-kB	Nuklease-Factor-kappa B
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffoxid
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PbS	Phosphate buffered Saline
PDGF	Platelet-Derived-Growth-Factor
PE	Phycoerythrocin
PerCP	Peridinin Chlorophyll Protein
PGE ₂	Prostaglandin E2
PHA	Phytohaemagglutinin
PMA	Phorbol 12-myristat 13-acetat
PTS	Polytraumaschlüssel
RIA	Radioimmunoassay
RPA	Ribonuclease Protection Assay
RT	Raumtemperatur
RT-PCR	Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SEB	Staphylococcus Endotoxin B
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SPEA	Streptococcus pyrogenes Endotoxin A
SPGN	Lösliches Peptidoglycan

SSC	Side Scatter
SSS	Simplified Severity Score
Stat	Signal transducer and activator of transcription
TC-Zellen	Zytotoxische T-Lymphozyten
TCR	T-Zell-Rezeptor
TGF- β	Transforming-Growth-Factor-beta
TH-Zellen	T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNP-OVA	2,4,6-Trinitrophenyl-Hapten-Ovalbumin
TSS	Toxisches Schock Syndrom
TSST	Toxisches Schock Syndrom-Toxin
VCAM-1	Vaskuläres Adhäsionsmolekül-1

2. Einleitung

2.1. Der historische Kontext von Traumen und deren Behandlung

Schon im alten Ägypten gab es eine Beschreibung unterschiedlicher Traumen. Sie sind im *Edwin Smith Papyrus* zusammengefasst. Dieses Papyrus entstand zwischen 3.000 und 1.600 v. Chr. und beinhaltet unter anderem eine Aufstellung von 48 verschiedenen Traumen, die den Körper von Kopf bis Fuß umfassen können (Breasted JH 1930). Es ist bekannt, dass ägyptische Chirurgen schon Amputationen, Lithotomien, Extraktionen von Fremdkörpern und die Behandlung von Wunden durchführten (Davies NH 1907).

Im antiken Indien (2.500 bis 1.500 v. Chr.) sind von dem führenden Chirurgen Sushruta bereits über 100 chirurgische Instrumente beschrieben worden. Es scheint, dass die plastische Chirurgie hier ihren Ursprung hat, da es aus dieser Zeit auch Darstellungen zur Korrektur von Ohrläppchen und Rekonstruktionen von Nasen gibt (Davies NH 1907).

Im ältesten, bekannten chinesischen Textbuch der Medizin, dem *Nei Ching* (Kanon der Medizin), geschrieben von Yu Hsiung um 2.600 v. Chr., findet sich schon das Debridement von verunreinigten Ulcera (Lyons AS, Petrucelli RJ 1978).

Der Begriff "Trauma" stammt aus dem Griechischen (Coar T 1822). In der hippokratischen Schule wurden Traumen aller Art und deren Behandlung aufgezeichnet (Coar T 1822).

Während der römischen Zeit wurden verletzte Soldaten zunächst in den Häusern römischer Patrizier versorgt. Dann erfolgte die Errichtung von Zelten und abgetrennten Einrichtungen für die Kriegsverletzten. Daraus entstand später die Errichtung von Hospitälern mit chirurgischen Instrumenten und Medikamenten. Das Bereitstellen von Hospitälern für Zivilisten geschah erst im 5. Jh. n. Chr. (Lyons AS, Petrucelli RJ 1978). Im späten römischen Reich lehrte Theodrie, Bischof von Cervia, das Trocknen von Wunden und forderte, dass Eiter aus den Wunden entfernt werden müsse. Auch ist sein Name mit der Anaesthesie assoziiert. Er beschrieb Medikamente, die Patienten schlafen lassen (Zimmermann LM, Veith I 1961). Gesundheitliche Zentren und Hospitäler entstanden zunächst nur im byzantinischen Reich und in den Asklepiostempeln in Griechenland und Rom.

Im Rahmen der Christianisierung erfuhr die Entwicklung der Hospitäler und der Krankenpflege einen Aufschwung. Der christliche Glaube lehrte eine neue Sichtweise von Verletzung und Krankheit. In ganz Europa wurden Hospitäler gegründet (Davies JH 1988). Während des Mittelalters erfuhr die Ausbildung von Medizinern bzw. Chirurgen eine Vereinheitlichung, und es wurden Examina zur Leistungskontrolle eingeführt.

In der Renaissance begann sich dann trotz Aberglaube und Mystifizierung eine medizinische Wissenschaft herauszubilden, die auf Beobachtung und Experimentieren beruhte (Keynes G 1951).

Das 17. Jahrhundert wird als das Zeitalter der wissenschaftlichen Revolution bezeichnet. Wissenschaftler begannen nicht zu fragen, warum etwas geschieht, sondern wie. William Harvey, der Verfasser des Buches *De motu cordis et sanguinis in animalibus*, beschrieb als Erster die Zirkulation von Blut und schaffte damit die Basis zum Verstehen von Traumen und ihrer Wirkung auf den menschlichen Körper (Harvey W 1628).

Im 18. Jahrhundert korrelierte zum ersten Mal der Italiener Giovanni Battista Morgagni post-mortale Auffälligkeiten mit klinischen Symptomen in etwa 500 Fällen. Damit begründete er die Basis für wissenschaftliche, medizinische Studien (Castiglioni A 1941). Sir John Pringle – ein General der englischen Armee von 1742 bis 1758 und ausgebildeter Chirurg – war der Begründer der Militärmedizin und hatte die ursächliche Idee zur Gründung des Roten Kreuzes (Davies JH 1988).

Im 19. Jahrhundert bewirkte die Arbeit von Louis Pasteur in Frankreich durch seine Entdeckung von Bakterien als Ursache von Infektionen eine entscheidende Wandlung in der Traumaversorgung (Metter CC, Mettler FA 1947). Die Theorie der Asepsis wurde entwickelt und blieb bis heute Standard der Wundversorgung.

Bis in das 20. Jahrhundert hinein blieben Traumen eng mit Kriegen verknüpft. Mit steigendem Grad der Mobilisierung (Auto, Motorrad etc.) rückten andere Ursachen für die Entstehung von Traumen in den Vordergrund, wie zum Beispiel Verkehrsunfälle. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der Behandlung von polytraumatisierten Patienten zu.



Abb 1: ägyptische Darstellung chirurgischer Instrumente



Abb. 2: mittelalterliches Hospital

2.2. Definition des Begriffes „Polytrauma“

Als Polytrauma bezeichnet man eine gleichzeitige Verletzung mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, von denen mindestens eine Verletzung oder die Summe aller Verletzungen für den Patienten vital bedrohlich ist (Trentz OA, Hempelmann G, Trentz O et al. 1980).

Die Begriffsdefinition des Polytraumas von Friedl stellt die Folgen bzw. die Komplikationen des vorangegangenen Traumas in den Vordergrund:

Ein Polytrauma liegt bei Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organsystemen vor, wobei

1. die Komponenten per se überlebar sind, in ihrer Kombination oder bei inadäquater Therapie jedoch potentiell tödlich sind,
2. Muster und Ausmaß der Verletzungen sekundär ein posttraumatisches Immundefektsyndrom induzieren und
3. über den entstandenen Immundefekt systemische, zur Defektheilung führende Schäden bis hin zum letalen Multiorganversagen (MOV/MODS) auftreten.
(Friedl HP, Trentz O 1992).

2.3. Der polytraumatisierte Patient und seine Bedeutung in der Klinik

In den Industriestaaten sind Unfälle bei Menschen zwischen dem 16. und dem 45. Lebensjahr die häufigste Todesursache (Tscherne H, Trentz O, Sturm, J 1986). Dabei ist die Ursache für die Todesfälle nach Unfällen in etwa ein Drittel das Polytrauma. Etwa zwei Drittel der verunfallten Patienten versterben an einem isolierten Schädelhirntrauma (SHT) oder aufgrund ihres hohen Lebensalters an kardialen Versagen nach einfachen Verletzungen. Die häufigsten Ursachen eines Polytraumas sind Verkehrsunfälle und Stürze aus größerer Höhe (Statistisches Bundesamt 1999).

Traumatisch bedingte Mehrfachverletzungen (Polytrauma) stellen für den betroffenen Menschen eine lebensbedrohliche Situation dar (Faist E, Hartl WH, Baue AE 1994). Der Tod tritt bei einem polytraumatisierten Patienten häufig erst nach einigen Tagen auf und wird meist durch posttraumatische Komplikationen verursacht (Goris RJ 1990). Dabei nimmt das progressive, septisch-toxische Multiorganversagen (MOV) eine Schlüsselposition ein (Goris RJ, te-Boekhorst TP, Nuytinck JK et al. 1985). Es ist heutzutage die häufigste Todesursache polytraumatisierter Patienten auf den operativen Intensivstationen (Baue AE 1997; Vincent LJ 1996).

In der Klinik zeigen polytraumatisierte Patienten häufig einen phasenhaften Verlauf (Yao YM, Redl H, Bakrami S et al. 1998). Während oder nach einer Stabilisierung der Vitalparameter auf der Intensivstation kann es zu einer übersteigerten Immunreaktion des Körpers kommen, die sich in einer umfassenden Entzündungsreaktion zeigt. Diese Reaktion des Körpers kann zu einer Erschöpfung des gesamten Immunsystems führen, die letztendlich in eine generalisierte Immunsuppression münden kann (Waxmann K 1996). Entscheidend für die Intensivtherapie und letztendlich für die Prognose des traumatisierten Patienten ist das Auftreten von Funktionseinschränkungen oder Funktionsversagen einzelner Organsysteme während der unkontrollierten Immunreaktionen. Entwickelt sich aus den Beeinträchtigungen einzelner Organsysteme ein Multiorganversagen, kann dieses einen therapeutisch nicht mehr beeinflussbaren, foudroyant septisch-toxischen Verlauf nehmen (Hoyt DB, Ozkan AN 1991). Auch das Auftreten von Infektionen im Zustand einer Immunsuppression nach Polytrauma kann das Auftreten von Funktionseinschränkungen einzelner oder mehrerer Organsysteme begünstigen, z.B. das Auftreten eines ARDS (Akute Respiratory Distress Syndrome) nach Lungenkontusion und / oder Pneumonie oder die Entwicklung einer Peritonitis infolge eines ischämischen Darms.

2.4. Pathophysiologie des Polytraumas

In der Zeitphase kurz nach einem Polytrauma stehen die hämodynamischen, respiratorischen und metabolischen Störungen und die damit verbundenen akuten Einschränkungen bzw. das Versagen von Vitalfunktionen im Vordergrund. Das Ausmaß der Störungen korreliert mit der Art und der Anzahl der Verletzungen sowie der Zeitdauer des Schockgeschehens. Dabei handelt es sich in erster Linie um einen hypovolämisch-hämorrhagischen Schock (Sturm J, Tscherne H 1993; Zenker D, Havemann D, Besch L 1992). Der hypovolämisch-hämorrhagischen Schock ist gekennzeichnet durch

1. einen intravasalen Volumenmangel
2. einen erniedrigten venösen Rückstrom
3. ein reduziertes Herzzeitvolumen und
4. eine Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve.

Der Körper reagiert mit einer durch Vasokonstriktion hervorgerufenen Zentralisierung und verteilt das Herzzeitvolumen in die lebenswichtigen Organe Gehirn, Herz und Lunge um. Die Vasokonstriktion bewirkt eine Minderperfusion des Gastro-Intestinaltraktes und verstärkt dort die schon durch den Volumenmangel hervorgerufene Gewebsminderperfusion (Roumen RM, Hendriks T, Wevers RA et al. 1993; Rush BF et al. 1988). Als Folge kommt es zu ischämiebedingten, funktionellen und strukturellen Gewebsschäden (Nieuwenhuijzen GA, Deitch EA,

Goris RJ 1996). Dabei ist die Ischämie im Gewebe nicht überall gleich ausgeprägt. Neben minderperfundierten Arealen existieren von der Durchblutung abgeschaltete Gebiete und sogar hyperperfundierte Gewebsgebiete.

Die Ischämie und die damit verbundene Gewebshypoxie bewirken eine Umstellung des betroffenen Gewebes auf die anaerobe Glycolyse und führen damit zu einer Laktat-Acidose. Physiologisch bewirkt dies eine Vasodilatation mit dem Ziel einer verbesserten Perfusion, was das Problem aber durch Steal-Effekte verschlimmert.

Gelingt es hier nicht, den Kreislauf zu stabilisieren und damit die Minderperfusion und Hypoxie aufzuheben, sistieren die Zell- bzw. Organfunktionen in den ischämischen Gewebsarealen (Chaudry ICH, Ayala A, Ertel W et al. 1990).

Werden die ischämischen Gewebe wieder mit Sauerstoff versorgt, kann dies eine gefäßendothelvermittelte Bildung von gewebsschädigenden Sauerstoffmetaboliten (Sauerstoffradikale) nach sich ziehen. Diese bewirken eine Entzündungsreaktion im Gewebe, durch die das unspezifische und das spezifische Immunsystem aktiviert werden. Man spricht hier von dem Ischämie- und Reperfusionssyndrom (Lucchesi BR 1994). Der Umfang des Reperfusionsschadens hängt zum einen von dem Ausmaß der Ischämie und zum anderen von der Dauer der Reperfusion ab. Je schneller die Ischämie beseitigt wird, um so kürzer gestaltet sich die Reperfusionsphase. Damit wird die Wahrscheinlichkeit von langfristigen Traumafolgen wie Organfunktionstörungen bzw. Organversagen geringer (Aasen AO, Buo L 1993).

Infolge des Traumas entwickelt sich entsprechend dem oben Erwähnten eine Entzündungsreaktion, die von den individuellen Faktoren und der Ausprägung des Traumas abhängig ist. Diese Entzündungsreaktion stellt zunächst eine lokale Reaktion in Lunge, Abdomen oder Extremitäten dar. Lokal sezernierte Entzündungsmediatoren können in die systemische Zirkulation gelangen. Dies kann zum einen keine weitere Konsequenz haben. Zum anderen können sie zu einer Schädigung von primär nicht betroffenen Organsystemen führen und damit ein Multiorgan dysfunktionssyndrom einleiten, das wiederum zu einem letalen Multiorganversagen führen kann (Goris RJ 1997).

2.5. Trauma – Infektion – Entzündungsreaktion – Sepsis

Patienten nach einem Trauma mit hämorrhagischem Schock entwickeln, wie oben schon erwähnt, in den während des Schocks weniger gut durchbluteten Organen, z.B. im Darm, eine Ischämie und nachfolgend einen Reperfusionsschaden (Souza AL jr., Poggetti RS, Fontes S et al. 2000).

Ein auf Grund der Ischämie niedriger Adenosin-Triphosphat-Gehalt (ATP) des Gewebes trägt zur funktionellen Störung der intestinalen Epithelbarriere bei. Der Reperfusionsschaden

tritt in Verbindung mit pathobiochemischen Reaktionen des ATP-Abbaus zu Hypoxanthin auf. Das Xanthin-Oxidase-System führt zur Bildung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten. Diese Metabolite zerstören das Endothel und die epithelialen Mukosazellen durch Lipidperoxidation (Haglund U 1994; Ketai LH, Grum CH, Supinski GS 1990; van Wa CW, Dhar A, Reddy R et al. 1996). Daraus kann eine Translokation von Bakterien zum Beispiel aus dem Darm resultieren, und es können septische Komplikationen auftreten (O'Boyle CJ 1998). Es gibt zwei Wege für Bakterien und ihre Toxine nach einer Translokation. Zum einen können sie über den Ductus thoracicus in das lymphatische System eindringen und das Lungenendothel direkt beeinflussen (Lemarie LC, van Wagenfeld BA, van Gulik TM et al. 1999). Zum anderen können Bakterien, deren DNA und ihre Toxine in die Pfortader eingeschwemmt werden und so in die Leber gelangen (Kucukaydin M, Kucaoglu C, Koksall F et al. 2000; Sun Z, Wang X, Deng F et al. 2000). So wird z.B. das Lipopolysaccharid (LPS), ein Bestandteil der äußeren Zellwand gram-negativer Bakterien an das LPS-bindende Protein (LBP) gebunden und in die Leber transportiert. Lebermakrophagen (Kupfer-Zellen) und Monozyten werden aktiviert und setzen Entzündungsmediatoren frei (Souza Al jr., Poggetti RS, Fontes S et al. 2000; Usui M, Kawarada Y 1998).

LPS kann die Funktionsstörung der intestinalen Barriere auch über einen weiteren Mechanismus bewirken. In hohen Konzentrationen aktiviert LPS direkt die nicht-CD14-positiven Endothelzellen des Darms (CD = Cluster of Differentiation). Die Folge ist der Verlust der Integrität des Endothels (Bannerman DD, Goldblum SE 1999).

Im Pfortaderblut ist LPS an das LPS-bindende Protein (LBP) gebunden. Gelangt der LPS-LBP-Komplex in die Lebersinoide, bindet er an CD14, einen LPS-Rezeptor auf der Oberfläche der Makrophagen (Usui M, Kawarada Y 1998). Da CD14 keine intrazelluläre Signaldomäne besitzt, ist die Zellantwort auf das bakterielle LPS von dem transmembranen Toll-like-Rezeptor (TLR) abhängig. Der TLR induziert eine Signalübertragung, die zur Synthese und Freisetzung von Zytokinen und anderen Mediatoren führt (Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ 1999).

Der TLR aktiviert das Zytosol-Enzym I-kappa-B-Kinase (I κ B-Kinase), welches durch Inaktivierung des Inhibitors I κ B zur Aktivierung von dem Nuklease-Faktor-kappa-B (NF- κ B) führt. Anschließend wandern p50 und p65, die zwei Untereinheiten von NF- κ B, in den Zellkern des Makrophagen. Dort lösen sie die Transkription zur Zytokinsynthese aus.

Auch Makrophagen werden durch bakterielle Toxine wie LPS von gram-negativen Bakterien aktiviert und setzen pro-inflammatorische Zytokine und andere Mediatoren frei. Auch bakterielle DNA ist in der Lage, die Mediatorenfreisetzung zu induzieren (Sparwasser T, Mietke T, Lipford G et al 1997; Stacey KJ, Sweet MJ, Hume DA 1996).

Die Infektion des Körpers, ausgelöst durch z. B. eine Translokation von Bakterien und deren Toxine, kann für den polytraumatisierten Patienten schwerwiegende, pathophysiologische Folgen haben. Der Patient kann unter anderem eine Sepsis entwickeln.

Die Sepsishäufigkeit bei polytraumatisierten Patienten wird zwischen 3,3 und 19% angegeben (Rixen D, Siegel JH, Friedmann HP 1996).

Klinisch gesehen, kommt es infolge einer generalisierten Infektion / Sepsis zu einer erhöhten kapillären Permeabilität mit Ödembildung, Vasodilatation und Hypotonie. Es kommt zu einem sich massiv ausweitenden Entzündungsgeschehen mit einer daraus sich ergebenden katabolen Stoffwechsellage. Weiterhin kann es zu einer disseminierten, intravaskulären Gerinnungsstörung (DIC) kommen. Beide Störungen führen zu einer refraktären Hypotension und zu Mikrozirkulationsstörungen. Diese münden in das Versagen einzelner Organsysteme, wie Lunge, Niere, Herz, Leber und Gehirn. Wenn dieses Versagen nicht therapeutisch beherrscht wird, kann daraus ein tödliches Multiorganversagen resultieren.

Die klinische Begriffsbestimmung der Sepsis ist auf eine Definition von Schottmüller aus dem Jahr 1914 zurückzuführen (Schottmüller H 1914). Die Sepsis ist demnach ein komplexes Krankheitsgeschehen von allgemeiner medizinischer Bedeutung, die einen von der Grundkrankheit des Patienten und der zugrundeliegenden Infektion unabhängigen Beitrag zur Letalität bringt.

Heute steht nicht die Infektion sondern die inflammatorisch-immunologische Komponente des Patienten als wesentlicher Mechanismus eines septischen Geschehens im Vordergrund (Friedl HP, Trentz O 1992; Marshall J, Sweeney D 1990). Diese Sichtweise hat insbesondere die Rolle der Zytokine als Signalproteine der inflammatorischen Zellinteraktion in den Mittelpunkt des septischen Geschehens gerückt.

2.6. Die Aktivierung der verschiedenen Immunsysteme

Die Immunabwehr kann in zwei verschiedene Bereiche unterteilt werden: das nicht-spezifische und das spezifische Immunsystem. Das nicht spezifische Immunsystem beinhaltet:

1. Oberflächenbarrieren (Haut, Schleimhaut)
2. Abwehrmechanismen gegen Mikroorganismen (physiologische Flora, antimikrobielle Substanzen, wie Lysozyme, Akut-Phase-Proteine)
3. Mediatoren der Entzündungsreaktion (Komplementfaktoren, Fibronektin, Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor, Zytokine)
4. Phagozytose und oxidativer Burst (Granulozyten, Makrophagen)

Die spezifische Immunabwehr besteht aus:

1. Zellulärer Abwehr (Makro- und Mikrophagen, T- und B-Zellen, Natural Killer (NK)-Zellen)
2. antigenspezifischen Antikörper

(Hoyt DB, Ozkan AN 1991).

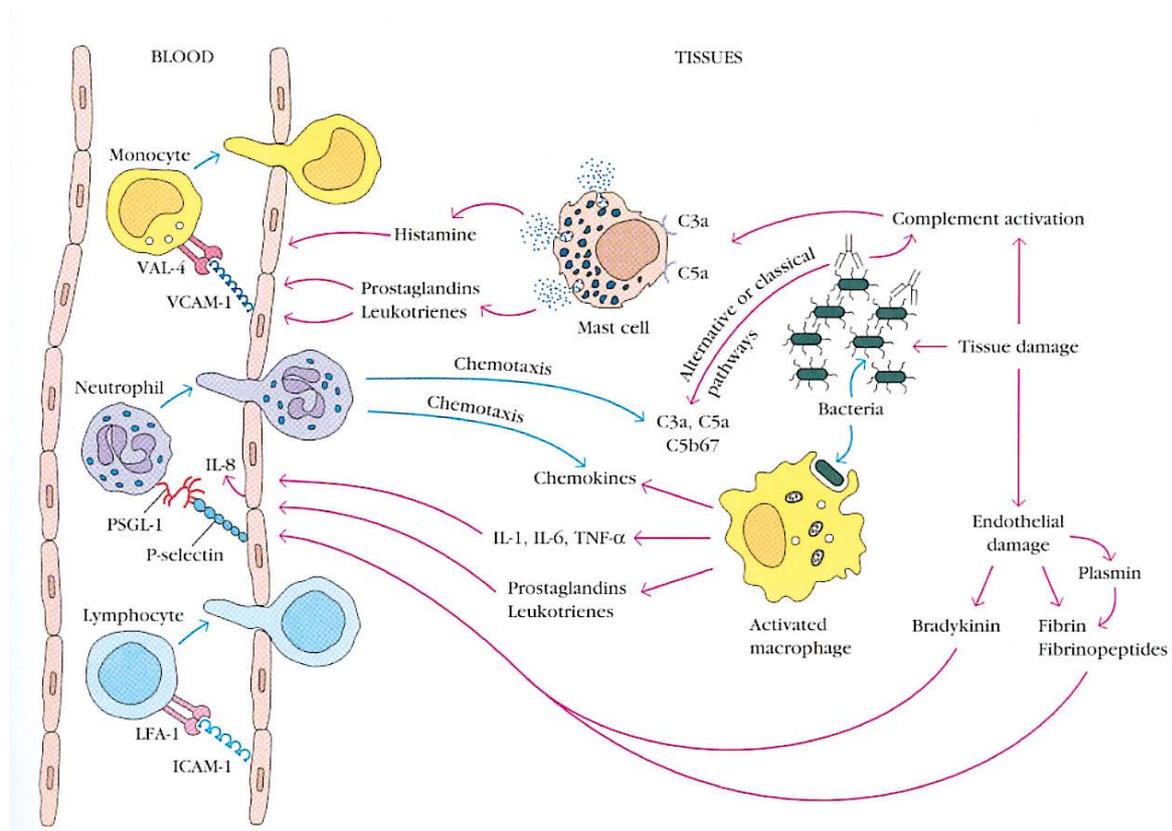


Abb. 3: Immunabwehr auf einen bakteriellen Reiz (Kuby J 2000)

In die traumatisierten und damit ischämischen Gewebsareale wandern aktivierte Mikro- und Makrophagen ein, die inflammatorische Mediatoren wie Interleukin-1(IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α) und proteolytisch wirkende Mediatoren, wie Elastase sezernieren. Diese Mediatoren aktivieren die T-Lymphozyten.

Die T-Lymphozyten nehmen in der Immunabwehr eine zentrale Stellung ein. Sie regulieren sowohl das spezifische als auch das unspezifische Immunsystem. Die T-Lymphozyten bestehen aus 3 Subpopulationen:

1. antigenspezifische T-Helfer (TH)-Zellen (CD 4+Zellen)
2. zytotoxische T(TC)-Zellen (CD 8+Zellen)
3. antigenunspezifische natürliche T-Killer (NK)-Zellen

(Menges T, Engel J, Welters I et al. 1999).

Nicht aktivierte, d.h. ruhende T-Helfer-Zellen können sich bei Stimulation durch bestimmte Zytokine in drei Subtypen differenzieren:

1. T-Helfer-Zellen vom Typ 1 (Th-1-Zellen)
2. T-Helfer-Zellen vom Typ 2 (Th-2-Zellen)
3. T-Helfer-Zellen vom Typ 3 (Th-3-Zellen)

TH1-Zellen sezernieren ihrerseits IL-2, TNF- α , Tumor-Nekrose-Faktor-beta (TNF- β) und Interferon-Gamma (IFN- γ). TH2-Zellen sind durch die Freisetzung von Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-5 (IL-5), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-10 (IL-10) und Interleukin-13 (IL-13) charakterisiert. Einige weitere Zytokine können von beiden Subtypen sezerniert werden. TH3-Zellen produzieren als Leitzytokin den Transforming-Growth-Factor-beta (TGF- β), der sowohl die Entwicklung von TH1- als auch von TH2-Zellen hemmen kann (Mosmann TR, Sad S 1996).

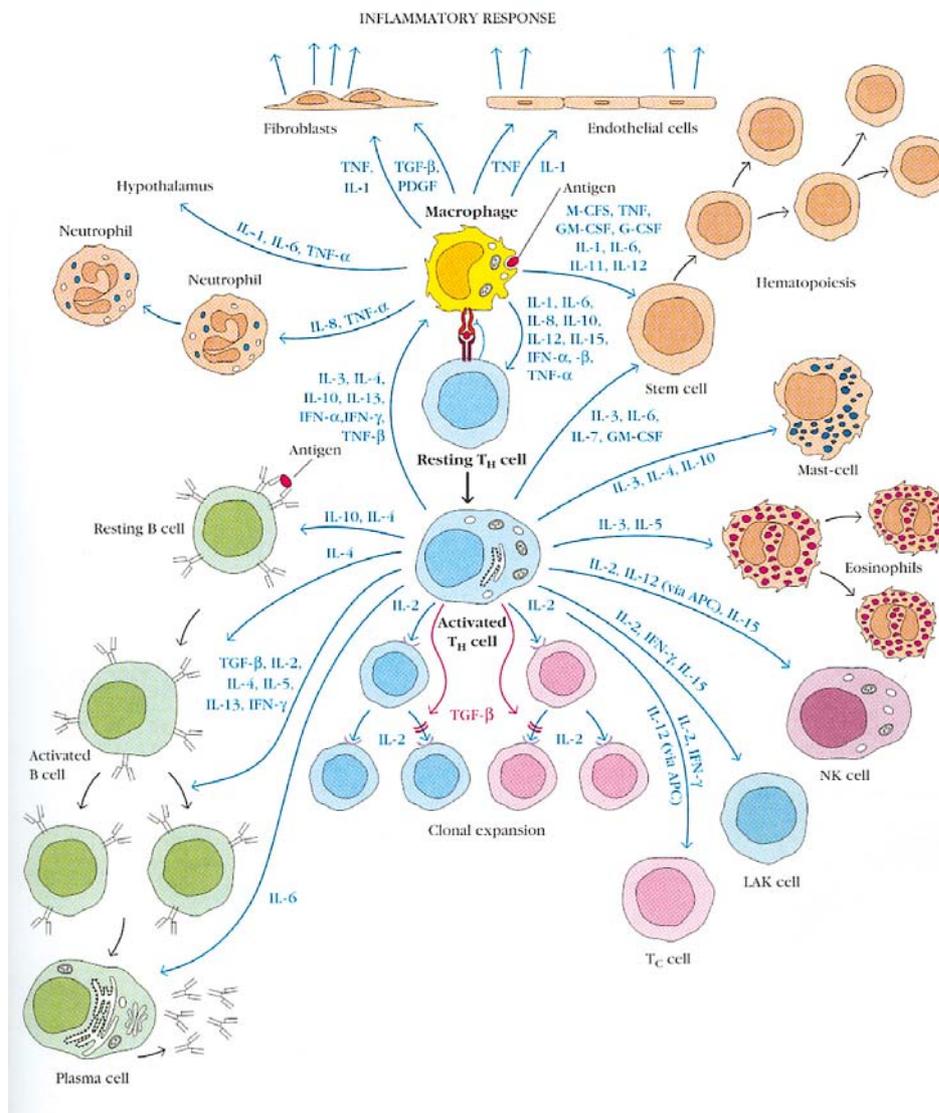


Abb. 4: Sezernierungsschema der Zytokine (Kuby J 2000)

2.7. Zytokine

Der Begriff Zytokine steht für eine heterogene Gruppe von kleinen Proteinen oder Glycoproteinen (ca. 5-30 kDa), die eine wichtige Rolle in der Zell-zu-Zell-Kommunikation spielen, und die in nano- bis picomolaren Konzentrationen wirken. Sie werden von Leukozyten und verschiedenen anderen Zellen als humorale Regulatorsubstanzen sezerniert, um die Immunantwort zu koordinieren (Kuby J 2000). Zytokine regulieren die Intensität und Dauer der Immunantwort durch Stimulation oder Inhibition der Aktivierung, Proliferation und / oder Differenzierung von verschiedenen Zellen. Sie regulieren die Sekretion von Antikörpern oder anderen Zytokinen. Man kann je nach Zytokinsekretionszelle Lymphokine und Monokine unterscheiden. Als Interleukine werden Zytokine bezeichnet, die von Leukozyten sezerniert

werden und die Aktionen von Leukozyten untereinander regeln. Chemokine ist der Begriff für Mediatoren, die u.a. die Chemotaxis von Zellen beeinflussen (Kuby J 2000).

Die meisten Zytokine gehören zu den löslichen Glykoproteinen. Membranständige und matrix-assoziierte Formen sind ebenfalls beschrieben worden. Die Umschaltung zwischen löslichen und membranständigen Formen scheint ein wichtiger Regelungsmechanismus der Bioaktivität zu sein. In manchen Fällen ist die membranständige Form unabdingbar für die normale Zellentwicklung und kann nicht vollständig durch lösliche Varianten des Zytokins ersetzt werden. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass diverse Faktoren, die klassischerweise als membranständig betrachtet werden (z. B. CD23), in löslichen bioaktiven Varianten vorkommen, wodurch sich die Grenzen zwischen den einzelnen Faktorklassen vollständig verwischen (Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp Korstanje JA et al. 1997).

Die Wirkung einzelner Zytokine ist häufig lokal begrenzt, obwohl manche dieser Faktoren auch systemisch wirksam werden. Die meisten Zytokine werden normalerweise in den Zellen nicht gespeichert. Ausnahmen sind unter anderem TGF- β und der Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF), die in den Blutplättchen gespeichert werden. Die Expression der meisten Zytokine unterliegt einer strikten Kontrolle, d. h., dass diese Faktoren gewöhnlich nur von aktivierten Zellen als Antwort auf ein Induktionssignal gebildet werden. Die Bildung und Sekretion ist normalerweise vorübergehend und kann auf allen Ebenen der Genexpression geregelt werden. Manche Zytokine werden von manchen Zelltypen jedoch auch konstitutiv gebildet. Die Expression vieler Zytokine unterliegt darüber hinaus einer differenzierten Regulation, d. h. es gibt Expressionsunterschiede je nach Zelltyp oder Entwicklungsstadium. Einige Zytokine werden grundsätzlich als latente Zytokine gebildet, die auf komplexe Art und Weise extrazellulär durch proteolytische Spaltung aktiviert werden (Ibelgaufts H 2000).

Die biologischen Aktivitäten der Zytokine werden durch spezifische Membranrezeptoren vermittelt, die praktisch auf allen bekannten Zelltypen exprimiert werden können. Die Expression dieser Rezeptoren unterliegen ebenfalls zahlreichen Kontrollen, obwohl manche Rezeptoren auch konstitutiv exprimiert werden.

Zytokin-Rezeptoren zeigen untereinander eine Reihe von charakteristischen Ähnlichkeiten. Viele gehören in die sogenannte Zytokin-Rezeptor-Superfamilie. Die Rezeptoren bestehen häufig aus mehreren Untereinheiten, von denen einige die ligandenbildende Funktion übernehmen, während andere an intrazellulären Signalübertragungsprozessen beteiligt sind. Eine ganze Reihe von diesen Rezeptoren besitzen in ihrem zytoplasmatischen Anteil die Funktion einer Proteintyrosin-Kinase (Ibelgaufts H 2000).

Von vielen Zytokinen ist inzwischen bekannt, dass ihre Rezeptoren Untereinheiten enthalten, die auch Bestandteil von Rezeptoren anderer Zytokine sind. Dies erklärt zum Teil die Beobachtung, dass unterschiedliche Zytokine die gleichen biologischen Wirkungen hervorrufen und daher funktionell redundant sind.

Viele Rezeptoren sind mit spezifischen signalübertragenden Proteinen im zytoplasmatischen Teil des Rezeptors assoziiert. Einige Rezeptoren können mehr als ein Zytokin binden. Von einigen Zytokin-Rezeptoren ist bekannt, dass von ihnen auch lösliche Varianten existieren. Der Prozess, der zur Ausbildung löslicher Rezeptoren führt, kann ganz gezielt ausgenutzt werden, um die Bioverfügbarkeit eines Zytokins für eine Zelle zu regulieren (Ibelgaufts H 2000).

Auf der folgenden Seite findet sich eine Tabelle mit den für diese Dissertation wichtigen Zytokinen, ihrer Produktionszellen und ihrer Funktion. Es handelt sich dabei um Zytokine, die von T-Lymphozyten produziert werden. T-Lymphozyten nehmen innerhalb der spezifischen Immunabwehr eine zentrale Rolle ein. Funktionseinschränkungen dieser Zellpopulation – sichtbar an einer zum Beispiel verminderten Produktion von intrazellulären Zytokinen – kann zu Komplikationen bei polytraumatisierten Patienten und bei Patienten mit einer Sepsis führen.

Kürzel	weitere Bezeichnungen	Quelle	Zielzellen	Biologische Aktivität
IL-1	lymphocyte activating factor, endogenous pyrogen, leucocyte endogenous mediator, mononuclear cell factor, catabolin	Monozyten, Makrophagen, dentr. Zellen (DC), Astrozyten, NK-Zellen, B-Zellen, Endothelzellen (E), Fibroblasten	T-Zellen, B-Zellen, EC, Hepatozyten, Knochenzellen	Proinflammatorische Wirkung Lymphozyten-Aktivierung, Makrophagen-Aktivierung, Erhöhung der Zelladhäsion, Fieber, Gewichtsverlust Hypotonie, Kachexie Akutphase-Reaktion
IL-2	T-cell growth factor (TCGF)	T-Zellen	T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Oligodendrozyten	Autokriner und parakriner Wachstumsfaktor für T-Zellen, B-Zell-Proliferation und Differenzierung, Monozyten und NK-Zellen Aktivierung, Förderung der Produktion anderer Zytokine, z.B. von IFN- γ
IL-3	Multi-colony stimulating factor(MCGF), eosinophil-CSF(E-CSF), hematopoietic cell growth factor (HCGF), burst-promoting activity(BPA)	akt. T-Zellen, Mast-Zellen, eosinophile Granulozyten	alle KM-Vorläuferzellen	Wachstumsfaktor für KM-Vorläuferzellen, B-Zellen, Monozyten
IL-4	B-cell stimulating factor 1 (BSF-1)	Mastzellen, T-Zellen, KM-Stromazellen	T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, EC, Fibroblasten	Isotyp-Switch von B-Zellen, Förderung der Sekretion von IgG4 und IgE von B-Zellen, Förderung der Differenzierung von T-Helferzellen zum TH2-Phänotyp
IL-6	Interferon- γ 2, B-cell stimulatory factor 2 (BSF-2), plasmacytoma growth factor, hepatocyte differentiation factor (HSF), monocyte granulocyte inducer type 2 (MGI-2)	T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, KM-Stromazellen, Fibroblasten, EC	B-Zellen, Plasmazellen, T-Zellen, Hepatozyten, KM-Zellen	B-Zell-Wachstum und Differenzierung, T-Zell-Proliferation, Akutphase-Reaktion
IL-8	Neutrophil attractant/activating protein (NAP-1), neutrophil activating factor(NAF), leucocyte adhesion inhibitor (LAI), Granulocyte chemotatic protein (GCP)	Epithelzellen, EC, Lymphozyten, Monozyten, DC	neutrophile Granulozyten, kapillare EC	Chemotaxis und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten: Rekrutierung von Entzündungszellen an dem Ort einer Entzündung, Angiogenese
IL-10	Cytokine synthesis inhibitory factor (CSIF)	TH0- und TH2-Zellen, akt. CD4+ und CD8+ T-Zellen, Monozyten, Makrophagen, DC	B-Zellen, Thymozyten, TH1-Zellen, Monozyten, NK-Zellen	Aktivierung und Proliferation von B-Zellen, Thymozyten, Mastzellen
IL-13	p600	Aktivierte T-Zellen	B-Zellen, Monozyten	B-Zell-Proliferation und Differenzierung, IgE-Sekretion
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha, Cachektin, Nekrosin, hemorrhagic factor, macrophage cytotoxin	akt. Monozyten und Makrophagen, dendritische Zellen, B-Lymphozyten, T-Zellen, Fibroblasten	nahezu alle Körperzellen	proinflammatorisches Zytokin. Wachstums- und Differenzierungsfaktor für viele Zellen. Fieber, Produktion von Akutphaseprotein, Kachexie Zytotoxisch für viele transformierte Zellen

TNF- β	Tumor necrosis factor beta, Lymphotoxin, Cytotoxin	aktivierte T-Zellen und B- Zellen	nahezu alle Körperzellen	Wachstumsfaktor und Differenzierungsfaktor für viele Zellen.
IFN- γ	Interferon- γ , Immuninterferon oder Typ-II-Interferon, T-Zellen-Interferon	CD8+ und CD4+ T- Zellen, NK-Zellen	Hämatopoetische Zellen, Epithelzellen und EC, viele Tumorzellen	Aktivierung, Wachstum und Differenzierung von T-zellen, B-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen, EC verstärken antivirale Wirkung von IFN- γ

Tab. 1: Übersicht über Zytokine

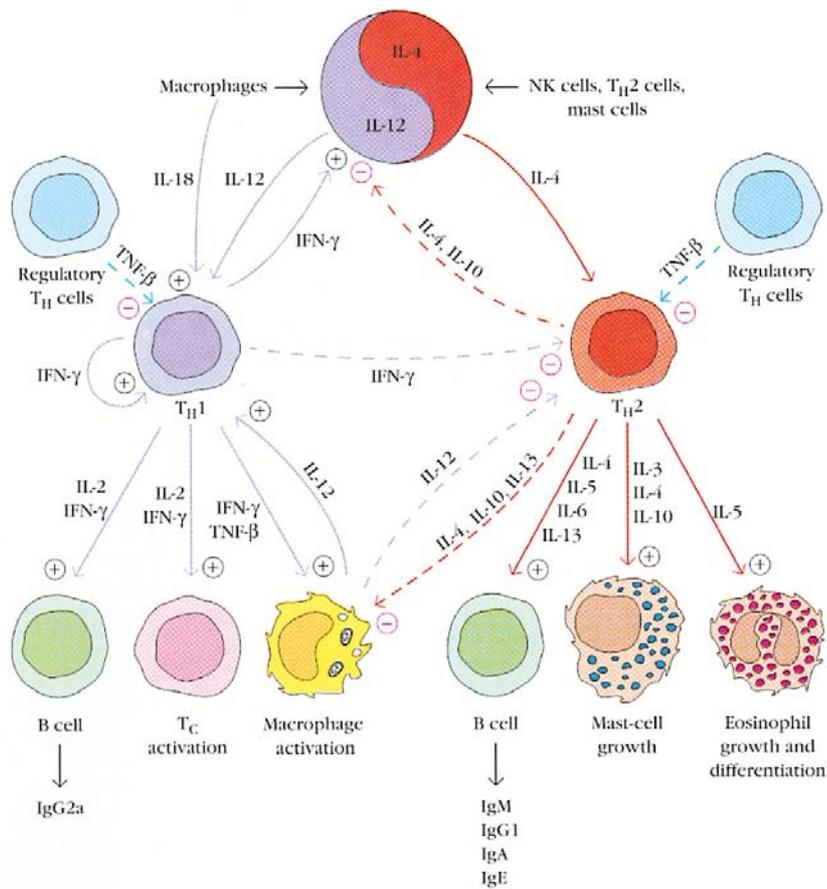


Abb. 5: Sekretion von Interleukinen durch Th-1- und Th-2-Zellen

2.8. Fragestellung

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Immunantwort des menschlichen Körpers und sind somit maßgeblich an der Entwicklung einer proinflammatorischen Entzündungsreaktion des Körpers und der möglichen darauf folgenden Immunsuppression beteiligt. Das Vorhandensein eines bestimmten Zytokinmusters könnte letztendlich das Outcome der polytraumatisierten Patienten beeinflussen. Aus diesem Grund sollte in der vorliegenden Dissertation folgender Frage nachgegangen werden:

- Gibt es für polytraumatisierte oder septische Patienten ein bestimmtes intrazelluläres Zytokinmuster und/oder eine bestimmte, zeitlich geregelte Zytokinverteilung?

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

Nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission wurde die prospektive Studie an Patienten der Operativen Intensivstation der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie am Universitätsklinikum Gießen durchgeführt. Während eines Zeitraumes von einem Jahr (01.01.2002 bis 31.12.2002) wurden 20 polytraumatisierte und 15 septische Patienten untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 10 gesunde, freiwillige Probanden.

Grundvoraussetzung für die Klassifizierung der Verletzung eines Patienten als Polytrauma war die Erfüllung der Definitionskriterien nach Hempelmann et al 1981, Trentz et al 1984 und Tscherne et al 1986. Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Einschlusskriterien für einen polytraumatisierten Patienten in die Studie:

1. Diagnose Polytrauma
2. Alter > 18 und < 65 Jahre
3. Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation < 12 Stunden nach dem Trauma

Ausschlusskriterien für einen polytraumatisierten Patienten:

1. Schwere Einzelverletzungen wie Wirbelsäulen- und Beckenverletzungen
2. Patienten mit anzunehmendem Hirntod
3. Massive ZNS-Schädigung
4. Patienten, die nach dem Unfall sekundär nach Gießen verlegt wurden
5. Reanimation nach Herzstillstand oder schwerer kardiogener Schock
6. Verabreichung steroidaler oder nicht steroidaler Antiphlogistika
7. Schwangere Frauen oder Frauen in der Stillzeit
8. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
9. Patienten mit allen Stadien einer Verbrennung

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 (Anhang). Die für die Festlegung der Organfunktionen notwendigen hämodynamischen, respiratorischen, laborchemischen und mikrobiologischen Befunde wurden über ein Computer-gestütztes Patienten-Daten-Management-System (ICU-Data) online erfaßt.

Für septische Patienten galten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien für einen septischen Patienten in die Studie:

1. Alter > 18 und < 65 Jahre
2. Aufnahme des Patienten auf der Intensivstation < 12 Stunden nach dem Trauma
3. Infektionszeichen
 - Kultur oder Gramfärbung von Blut oder anderen, normalerweise sterilen Körperflüssigkeiten (Urin, Liquor, Bronchialsekret) fällt positiv für einen pathogenen Mikroorganismus aus, welcher der Grund für eine systemische antiinfektiöse Therapie ist.
 - Thoraxröntgenbild stimmt mit der Diagnose einer Pneumonie überein, die der Grund für eine systematische Antibiotikatherapie ist.
 - Es wurde ein eindeutiger Infektionsherd identifiziert, z.B. perforierter Darm mit freier Luft oder Darminhalt im Abdomen bei der Operation; Wunde mit eitrigem Ausfluss
4. Zeichen des "Systemic Inflammatory Response Syndromes" (SIRS)
Der Patient muß innerhalb der letzten 24 Stunden dokumentierte klinische Hinweise von mindestens zwei der folgenden SIRS-Zeichen aufweisen:
 - rektale, axilläre oder tympanische Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oder sonstige ungeklärte Rektaltemperatur $\leq 36^{\circ}\text{C}$
 - Herzfrequenz > 90 pro Minute
 - Atemfrequenz > 20 pro Minute oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$, oder der Patient wird künstlich beatmet
 - Weiße Blutzellen > $12.000/\text{mm}^3$ oder < $4.000/\text{mm}^3$ oder > 10% unreife (Band-) Formen
5. Organdysfunktion und Hypoperfusionszeichen

Lungendysfunktion

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, oder < 200 bei Vorliegen einer Pneumonie oder einer anderen lokalisierten Lungenerkrankung

Metabolische Azidose

- $\text{pH} \leq 7,30$ oder Basendefizit $\geq 5,0\text{ mEq/l}$ ($\geq 5,0\text{ mmol/l}$), das vermutlich auf einer Laktatazidose beruht; oder
- erhöhte Laktatkonzentration

Oligurie

- Urinausscheidung $\leq 0,5\text{ ml/kg/h}$ über mindestens zwei aufeinanderfolgende Stunden bei Vorliegen von adäquater Flüssigkeitsaufnahme (kein gültiges Organdysfunktion-Kriterium, wenn der Patient dialysiert wird)

Thrombozytopenie

- Ungeklärte Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $\leq 100.000\text{ Zellen/mm}^3$), die vermutlich nicht durch Medikamente induziert wurde. Dieses Kriterium kann bei

Patienten, die eine wahrscheinlich für die Thrombozytopenie ursächliche Behandlung erhalten haben, nicht als eines der notwendigen Zeichen für Organ dysfunction oder Hypoperfusion verwendet werden.

Hypotension

- Katecholamine, die an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Stunden in therapeutischen Dosierungen (z.B. Dopamin > 5 µg/kg/min oder jegliche Dosierung von Adrenalin, Noradrenalin oder Phenylephrin) eingesetzt wurden, um einen systolischen Blutdruck von > 90 mm Hg aufrechtzuerhalten.

Ausschlusskriterien für einen septischen Patienten in die Studie:

1. Refraktäre Hypotension
 - Adrenalin, Noradrenalin oder Phenylephrin in Dosen > 1µg/kg/min, und/oder
 - Dopamin in Dosen > 20 µg/kg/min
2. Als Ursprung der Sepsis ausgeschlossene Infektionsquellen
 - Bekannte oder vermutete Endokarditis
3. Kriterien im Zusammenhang mit Blutungskomplikationen
 - Intrakranielle Blutung in der Anamnese innerhalb von 6 Monaten oder geschlossenes Schädeltrauma oder Schlaganfall innerhalb eines Monats oder andere neurologische Erkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko
 - Thrombozytenzahl $\leq 20.000/\text{mm}^3$
4. Begleitende Umstände oder Erkrankungen
 - Durch Urin- oder Serumtest bestätigte Schwangerschaft
 - Gewicht > 150 kg
 - Signifikante Lebererkrankung (Child-Pugh Grad C) und/oder bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen
 - Bestätigte, klinisch evidente akute Pankreatitis
 - Chronische Dialyse
 - Herz-Lungen-Versagen innerhalb von 72 Stunden vor Eintritt in die Studie
 - Hinweise auf akute oder chronische Transplantatabstoßung
 - Verbrennungen zweiten oder dritten Grades auf > 10% der Körperoberfläche
5. Neue Prüfmedikamente
 - Erhalt eines neuen Prüfmedikamentes oder einer biologischen Prüfsubstanz innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie

Die Schwere des Organversagens wurde nach dem APACHE-II- und dem APACHE-III-Score erfasst und die Schwere eines Multiorganversagens mit den Scores PIMOF, MOD und SAPS-II dokumentiert (Anhang). Die für die Festlegung der Organfunktionen notwendigen

hämodynamischen, respiratorischen, laborchemischen und mikrobiologischen Befunde wurden über ein Computer-gestütztes Patienten-Daten-Management-System (ICU-Data) online erfaßt.

3.2. Studiendesign

Zehn männlichen, gesunden Probanden zwischen 20 und 45 Jahren wurde Vollblut abgenommen und folgende Parameter bestimmt:

Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-3 (IL-3), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-13 (IL-13), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α), Tumor-Nekrose-Faktor-beta (TNF- β) und Interferon-gamma (IFN- γ). Daraus rekrutierten sich die Normalwerte der Zytokine.

Den in die Studie eingeschlossenen 35 Patienten wurde alle 24 h über einen Zeitraum von 14 Tagen Vollblut abgenommen. Daraus wurden folgende, intrazelluläre Zytokine bestimmt: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , TNF- β und IFN- γ .

3.3. Testprinzip der Markierung von intrazellulären Zytokinen

Die Markierung und die Messung von intrazellulären Zytokinen gliedert sich in mehrere Schritte:

1. Stimulation der T-Lymphozyten
2. Blockierung der intrazellulären Zytokine am Golgi-Apparat durch einen Proteinblocker
3. Markierung von Oberflächenantigenen der T-Lymphozyten mittels fluoreszierender Antikörper
4. Leukozytenfixierung
5. Permeabilisierung der T-Zellen
6. Markierung der intrazellulären Zytokine mittels fluoreszierender Antikörper
7. Messung und Auswertung der T-Zellen und deren intrazellulärer Zytokine

Unter physiologischen Verhältnissen produzieren oder setzen Lymphozyten nur sehr wenige oder gar keine Zytokine frei. Daher müssen sie aktiviert werden. So kann eine unkontrollierte Immunreaktion vom Körper durch Regelmechanismen verhindert werden.

Eine in-vitro-Aktivierung kann durch viele Stimulantien erreicht werden. In dem hier vorliegenden Messprotokoll wird diese Aktivierung durch Ionomycin und Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA) erreicht. Beide Stoffe setzen eine intrazelluläre, signalinduzierte Kaskade in Gang und fördern damit die Produktion der intrazellulären Zytokine im Golgiapparat der Zellen.

Im Anschluß daran werden die Lymphozyten mit Brefeldin A versetzt. Dies ist ein Proteininhibitor, er verhindert die Freisetzung der intrazellulären Zytokine aus dem Golgiapparat der T-Lymphozyten. Der Proteininhibitor hält die Zytokine an ihrem Entstehungsort in der Zelle fest. Die gebildeten Zytokine können von der Zelle nicht mehr freigesetzt werden.

In einem nächsten Schritt werden die Lymphozyten mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper typisiert, um sie hinterher von anderen Leukozyten oder von Zelldebris unterscheiden zu können. Man setzt zum einem fluoreszenzmarkiertes Anti-CD3 ein. CD3 ist ein Rezeptor, den man auf der Oberfläche von T-Lymphozyten findet. Man selektioniert also zuerst die T-Zellen. In einem weiteren Schritt erfolgt die Markierung der T-Lymphozyten mit fluoreszenzmarkiertem Anti-CD69. Der CD69-Rezeptor wird nur bei der Aktivierung der T-Zelle exprimiert. Durch die Betrachtung der CD69-positiven T-Zellen analysiert man also nur aktivierte T-Zellen.

Anschließend werden die Proben mit einer Lyselösung behandelt. Unter leicht hypotonen Bedingungen kommt es dabei zu einer Lysierung der Erythrozyten, während die Leukozyten unversehrt bleiben.

Danach werden die Lymphozyten mit Paraformaldehyd fixiert. Das bedeutet, die Lymphozyten werden in ihrem jetzigen Ist-Zustand festgehalten und unterliegen keinem Stoffwechsel mehr. Sie können also keine weiteren Zytokine produzieren oder abbauen.

Danach werden die Zellen mit einer Permeabilisierungslösung (Saponin) versetzt. Dieser Schritt bewirkt die Entstehung von Löchern in den Zellwänden. Damit können in einem letzten Schritt fluoreszenzmarkierte Antikörper gegen die entsprechenden intrazellulären Zytokine in die Zelle eindringen und in der Zelle die Zytokine markieren.

Zum Schluß erfolgt die Messung aktivierter T-Lymphozyten und die Auswertung der intrazellulären Zytokine am Fluoreszenzdurchflusssystem.

3.4. Laborprotokoll über die Markierung der intrazellulären Zytokine

3.4.1. Vorbereitung der Reagenzien

Phorbol-12-Myristat-13-Acetat (PMA)

Das PMA liegt als Pulver (1mg) vor und wird mit 10 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) auf eine Konzentration von 0,1mg/ml gelöst. Diese Lösung wird in 25 µl Aliquots bei -20°C aufbewahrt. Für den Gebrauch verdünnt man das aufgetaute PMA 1:100 mit dem Puffer PBS (= Phosphate Buffered Saline). Das PMA wird in einer Endkonzentration von 10 ng/ml Vollblut benutzt, das heißt 10 µl pro ml Blut.

Ionomycin

Das Ionomycin liegt als Pulver (1 mg) vor und wird mit 2 ml Äthanol auf eine Konzentration von 0,5 mg/ml gelöst. Diese Lösung kann bei -20°C aufbewahrt werden. Für den Gebrauch verdünnt man das aufgetaute Ionomycin 1:10 mit PBS. Nun hat man eine Konzentration von 0,05 µg/µl. Das Ionomycin wird in einer Endkonzentration von 1 µg/ml Vollblut benutzt. das bedeutet 20 µl Ionomycin pro ml Blut.

Brefeldin-A (BFA)

Das BFA liegt als Pulver (5 mg) vor und wird mit 1 ml DMSO auf eine Konzentration von 5 mg/ml gelöst. Diese Lösung wird in 25 µl Aliquots bei -20°C aufbewahrt. Für den Gebrauch verdünnt man das aufgetaute BFA 1:10 mit PBS (Stock 1-Lösung). Nun hat man eine Konzentration von 0,5 µg/µl. BFA wird in einer Endkonzentration von 10 µg/ml Vollblut benutzt, so das man 20 µl/ml Blut einsetzt.

RPMI-1640

Das RPMI-1640 wird bei 2-4°C gelagert.

Phosphate buffered Saline (PBS)

PBS ohne NaN₃, steril gefiltert wird bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Dimethylsulfoxid (DMSO)

DMSO wird bei 2-4°C gelagert.

Äthanol

Äthanol wird bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Monoklonale Antikörper, fluoreszenzmarkiert

Die Antikörper werden bei 2-4°C gelagert.

Facs-Lysing-Solution

Die Facs-Lysing-Solution wird bei Raumtemperatur gelagert und zum Gebrauch 1:10 mit Aqua bidest. verdünnt.

Facs-Permeabilizing-Solution

Die Facs-Permeabilizing-Solution wird bei Raumtemperatur gelagert und zum Gebrauch 1:10 mit Aqua bidest. verdünnt.

3.4.2. Aktivierung des heparinisierten Vollblutes von Probanden und Patienten

- 5 ml heparinisiertes Vollblut wird mit 5ml RPMI-1640 1:1 verdünnt
- unstimulierte Kontrolle: 2 ml des verdünnten Vollblutes wird mit 40 µl BFA versetzt
Aktivierungskontrolle: 1 ml des verdünnten Vollblutes wird mit 10 µl PMA und 20 µl Ionomycin versetzt
Stimulierte Probe: 2 ml des verdünnten Vollblutes wird mit 40 µl BFA, 20 µl PMA und 40 µl Ionomycin versetzt
- Die Proben werden vorsichtig gemischt und 4 Stunden lang bei 37°C und 5% CO₂ im Dunkeln (Brutschrank) inkubiert

3.4.3. Färbung mittels fluoreszenzmarkierter Antikörper

- Aktivierungskontrolle
 - 100 µl aus der Aktivierungskontrolle in ein Falconröhrchen (12x75mm) pipettieren
 - zu diesem Ansatz 10 µl CD69PE und 10 µl CD3PerCP pipettieren
 - den Ansatz vorsichtig mischen und 15 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - anschließend 2 ml Facs-Lysing-Solution in das Röhrchen pipettieren
 - den Ansatz vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - der Ansatz wird 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - anschließend 2 ml PBS in das Röhrchen pipettieren

- der Ansatz wird 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - zum Schluß werden 500 µl PBS in das Falconröhrchen pipettiert und der Ansatz bis zur Messung im Dunkeln aufbewahrt
- Permeabilisierungskontrolle
 - 100 µl unstimuliertes und stimuliertes Blut werden jeweils in ein Falcon-Röhrchen (12x75 mm) pipettiert
 - anschließend 2 ml Facs-Lysing-Solution in das Röhrchen pipettieren
 - die Ansätze vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - anschließend 500 µl Facs-Permeabilizing-Solution in die Röhrchen pipettieren
 - die Ansätze vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - zu jedem der zwei Ansätze 10 µl CD69PE und 10 µl CD3PerCP pipettieren
 - die Ansätze vorsichtig vortexen und 30 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - anschließend 2 ml PBS in jedes Röhrchen pipettieren
 - die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - zum Schluß werden 500 µl PBS in jeweils ein Falconröhrchen pipettiert und die Ansätze bis zur Messung im Dunkeln aufbewahrt
 - Eigentliche Probanden- oder Patientenprobe
 - 100 µl unstimuliertes und stimuliertes Blut werden in jeweils 12 Falcon-Röhrchen (12x75 mm) pipettiert (insgesamt 24 Röhrchen)
 - zu jedem Ansatz 10 µl CD3PerCP pipettieren
 - die Ansätze vorsichtig mischen und 15 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - anschließend 2 ml Facs-Lysing-Solution in jedes der 24 Röhrchen pipettieren
 - die Ansätze vorsichtig mischen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
 - die Röhrchen werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
 - anschließend 500 µl Facs-Permeabilizing-Solution zu jeden Ansatz pipettieren

- die Ansätze vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
- anschließend 2 ml PBS in jedes Röhrchen pipettieren
- die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
- in die unstimulierten Ansätze wird pipettiert:
 1. Rö: 10 μ l γ 2aFITC/ γ 1PE
 2. Rö: 0,5 μ l IL-1 α PE
 3. Rö: 10 μ l IL-2PE
 4. Rö: 0,5 μ l IL-3PE
 5. Rö: 0,5 μ l IL-4PE
 6. Rö: 0,5 μ l IL-6PE
 7. Rö: 10 μ l IL-8PE
 8. Rö: 10 μ l IL-10PE
 9. Rö: 10 μ l IL-13 PE
 10. Rö: 10 μ l TNF- α PE
 11. Rö: 0,5 μ l TNF- β PE
 12. Rö: 2 μ l IFN- γ PE
- in die stimulierten Ansätze wird pipettiert:
 1. Rö: 10 μ l γ 2aFITC/ γ 1PE
 2. Rö: 0,5 μ l IL-1 α PE
 3. Rö: 10 μ l IL-2PE
 4. Rö: 0,5 μ l IL-3PE
 5. Rö: 0,5 μ l IL-4PE
 6. Rö: 0,5 μ l IL-6PE
 7. Rö: 10 μ l IL-8PE
 8. Rö: 10 μ l IL-10PE
 9. Rö: 10 μ l IL-13 PE
 10. Rö: 10 μ l TNF- α PE
 11. Rö: 0,5 μ l TNF- β PE
 12. Rö: 2 μ l IFN- γ PE
- die 24 Röhrchen werden vorsichtig gemischt und 30 min bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert
- anschließend 2 ml PBS in jedes Röhrchen pipettieren
- die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
- zum Schluß werden 500 μ l PBS in jeweils ein Falconröhrchen pipettiert und die Ansätze bis zur Messung im Dunkeln aufbewahrt

3.4.4. Kontrollen zur optimalen Einstellung des Fluoreszenzdurchflusszytometers

- man nimmt 5 Falcon-Röhrchen (12x75mm) und pipettiert in das
 1. Rö: 100 µl Vollblut
 2. Rö: 100 µl Vollblut, 10 µl γ 2aFITC/ γ 1PE und 10µl CD3PerCP
 3. Rö: 100 µl Vollblut und 10 µl CD3FITC
 4. Rö: 100 µl Vollblut und 10 µl CD3PE
 5. Rö: 100 µl Vollblut und 10 µl CD3PerCP
- die Ansätze werden vorsichtig gemischt und 15 min bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert
- anschließend 2 ml Facs-Lysing-Solution in jedes Röhrchen pipettieren
- die Ansätze vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
- die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
- anschließend 500 µl Facs-Permeabilizing-Solution zu jeden Ansatz pipettieren
- die Ansätze vorsichtig vortexen und 10 min bei Raumtemperatur und im Dunkeln inkubieren
- anschließend 2 ml PBS in jedes Röhrchen pipettieren
- die Ansätze werden 5 min bei 500 g zentrifugiert und der Überstand verworfen
- zum Schluß werden 500 µl PBS in jeweils ein Falconröhrchen pipettiert und die Ansätze bis zur Messung im Dunkeln aufbewahrt

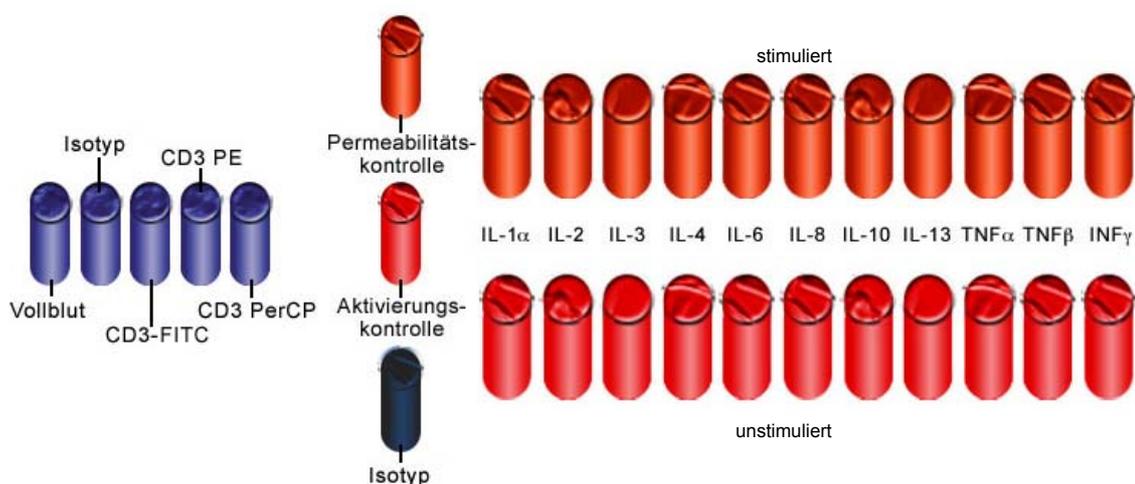


Abb. 6: Pipettierschema

3.5. Prinzip der Messung am Durchflusszytometer

Die Messung des prozentualen Anteils an T-Lymphozyten, die intrazelluläre Zytokine produzieren, erfolgte am Durchflusszytometer „FACSCalibur“ der Firma Becton & Dickinson. Das Kürzel FACS bedeutet „fluorescent activated cell sorter“, d.h. mit diesem Gerät werden Zellen gemessen und analysiert, die vorher mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert wurden. Voraussetzung für die Messung und Analyse mit dem Durchflusszytometer ist, dass die zu analysierende Probe in Form einer Einzelzellsuspension mit einer Konzentration von 0,5 bis 20 Millionen Zellen pro Milliliter Lösung vorliegt (Produktinformation Becton & Dickinson). Die Messlösung wird über ein spezielles Messröhrchen (Falconröhrchen) an die Messkapillare gebracht. Durch Überdruck wird die Messlösung aufgesaugt, die Zellen passieren dabei einzeln und nacheinander in einem Hüllstrom eingebettet die Meßkammer. Diesen Vorgang bezeichnet man als „hydrodynamische Fokussierung“.

Prinzip der Fluoreszenzdurchflußzytometrie

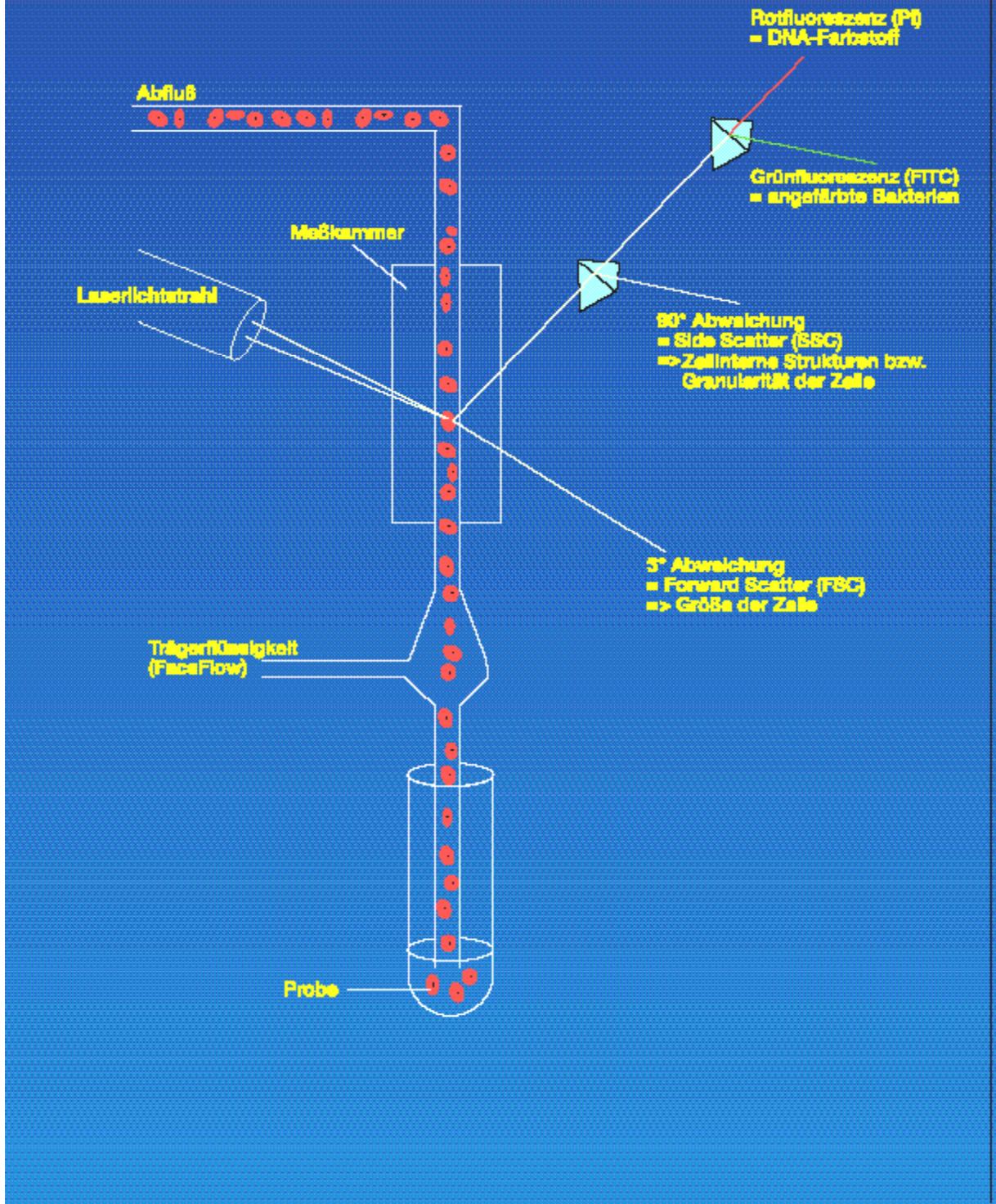


Abb. 7: Darstellung eines Durchflußzytometers (Langefeld TW 2000)

Trifft der vom Laser ausgehende, geradlinige Lichtstrahl auf eine zu analysierende Zelle, wird der Lichtstrahl abgelenkt. Die Wellenlänge (= Farbe) des Lichtes dagegen verändert sich nicht. Die Lichtstreuung ist abhängig von der Größe der zu messenden Zelle und von ihren inneren Strukturen wie Zellkern, Vakuolen und inkorporierten Fremdpartikeln, da auch diese den auftreffenden Lichtstrahl streuen können. Im Allgemeinen wird dies als die Granularität der Zellen (= innere Strukturen) bezeichnet, so dass dieser Begriff im Weiteren auch verwendet wird.

Jede Störung des vom Laser ausgehenden Lichtstrahls wird in der Durchflusszytometrie als „event“ bezeichnet. Demnach ist jede gemessene Zelle ein „event“. Das auf die Zelle auftreffende Licht wird nicht in alle Richtungen gleich gestreut. Der größte Anteil an Streulicht verläuft in Vorwärtsrichtung, d.h. entlang des einfallenden Laserlichtstrahls. Dieses Streulicht wird als Vorwärtstreulicht bzw. in der Durchflusszytometrie als „forward scatter“ oder kurz als „FSC“ bezeichnet. Es ist ein Maß für die Größe der zu analysierenden Zellen. Wird der auf die Zelle auftreffende Laserlichtstrahl um 90° abgelenkt oder gestreut hängt dies hauptsächlich von der Granularität, sprich den inneren Strukturen der Zelle, ab. Diese Art von Seitstreulicht wird in der Zytometrie „side scatter“ oder kurz als „SSC“ genannt. Damit sind die ersten zwei Meßparameter, anhand derer die zu analysierenden Zellen identifiziert werden, definiert.



Abb. 8: Streulicht am Durchflusszytometer

Am FACSCalibur gibt es noch drei weitere Meßparameter. Fluoreszierende Stoffe absorbieren Lichtenergie in einem für sie charakteristischen Wellenlängenbereich, dem sog. Absorptionsspektrum, und emittieren wiederum langwelliges Licht (sog. Emissionsspektrum). In der analytischen Durchflusszytometrie werden vorwiegend Argonlaser mit einer Lichtwellenlänge von 488 nm verwendet. Es können also bei diesen Zytometern Fluoreszenzfarbstoffe eingesetzt werden, die bei einer Wellenlänge von 488 nm angeregt werden. Diese Farbstoffe werden als Messparameter benutzt.

Es wurden folgende Fluoreszenzfarbstoffe verwendet:

- Fluorescein-Isothiocyanat (FITC)
- Phycoerythrin (PE)
- Peridin Chlorophyll Protein (PerCP)

Wenn eine Zelle die Meßkammer passiert, trifft der Laserstrahl auf sie, der Lichtstrahl wird auf zwei Arten gestreut. Einmal als „Vorwärtstreulicht“ (Größe der Zelle) und einmal als „Seitstreulicht“ (Granularität). Außerdem wird das emittierte Licht, ausgehend von fluoreszierenden Verbindungen an oder in der Zelle, abgeben. Das Streulicht und das emittierte Licht werden im Zytometer mittels Detektoren erfaßt, in elektronische Signale umgewandelt, verstärkt und am Analyse-Computer sichtbar gemacht.

3.6. Prinzip der Messung von intrazellulären Zytokinen

Bei der Messung von intrazellulären Zytokinen am Fluoreszenzdurchflusszytometer mißt man keine Zytokinspiegel wie bei ELISA oder RIA. Man erfaßt den prozentualen Anteil an T-Lymphozyten, die entsprechende intrazelluläre Zytokine produzieren.

Das Durchflusszytometer erfaßt alle Leukozyten, die Erythrozyten wurden während des Versuchsansatzes lysiert. Die Leukozyten werden graphisch mit Hilfe eines sog. Dot Plots dargestellt. Das Dot Plot ist eine Graphik, bei der sich die einzelnen Zellen als einzelne Punkte darstellen. Auf der Abszisse ist der „forward scatter“ (FSC) aufgetragen und auf der Ordinate der „side scatter“ (SSC). Um die Population der Lymphozyten wird eine Markierung gezogen, das sog. Gate.

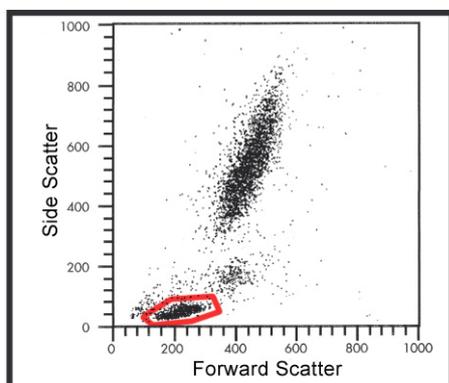


Abb. 9: Dot Plot der Leukozyten

Nun werden vom Durchflusszytometer nur noch die Lymphozyten gemessen und hinterher analysiert. Monozyten und Granulozyten fallen aus der Messung heraus.

In einem zweiten Schritt werden die mit einem CD3PerCP-Antikörper (AK) markierten T-Lymphozyten betrachtet. CD3 ist ein spezifischer T-Zell-Rezeptor, der nur auf der Oberfläche von T-Lymphozyten zu finden ist. Durch diesen Rezeptor sind die T-Zellen identifizierbar. Das Dot Plot für die T-Lymphozyten zeigt auf der Abszisse die Fluoreszenzintensität von CD3-PerCP und auf der Ordinate den side scatter. Das bedeutet, die T-Lymphozyten werden aufgrund ihrer Granularität und der auf ihrer Oberfläche am T-Zell-Rezeptor sitzenden AK identifiziert.

Durch erneutes Setzen eines Gates werden diese Zellen von den anderen Lymphozyten abgetrennt und im weiteren Verlauf der Analyse nur noch die T-Zellen betrachtet. Mitgemessene B-Zellen finden keine Berücksichtigung mehr (Abbildungen siehe im Kapitel 3.8. Datenanalyse der am Durchflusszytometer gewonnenen Daten).

Bei den im Versuchsansatz eingesetzten Antikörpern handelt es sich um monoklonale Mausantikörper. Diese können auch unspezifische Fluoreszenzfärbungen aufweisen. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, werden Isotypkontrollen benutzt. Isotypkontrollen sind bestimmte, mit genau definierten Fluoreszenzfarbstoffen beladene, monoklonale Antikörper, die als Standards eingesetzt werden. In dieser Studie handelt es sich um eine γ 2aFITC/ γ 1PE Isotypkontrolle. FITC ist ein grüner Fluoreszenzfarbstoff, PE ein roter Farbstoff. In diesem Versuchsansatz kamen vorwiegend PE-markierte Antikörper zur Anwendung, weshalb die Analyse der Isotypkontrolle anhand des PE-Farbstoffes erläutert wird. Auf der Abszisse des Dot Plots für die Isotypkontrolle ist die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP abgetragen. Auf der Ordinate findet sich die Fluoreszenzintensität von γ 1PE.

Bei der Zellpopulation handelt es sich um T-Lymphozyten, identifiziert mit CD3PerCP, die zusätzlich mit γ 1PE markiert sind. Wenn die Zellpopulation als dichter Zellball im Messfeld erscheint, ist der Fluoreszenzkanal für die rote Fluoreszenz, sprich PE, optimal eingestellt und diese Messung wird als Standard genommen, an dem sich alle Proben anlehnen. Wenn man täglich mit der Isotypkontrolle arbeitet, kann man diese auch zur Überprüfung des Durchflusszytometers benutzen. Wenn sie sich von einem Tag auf den anderen stark verändert, kann das z.B. ein Hinweis auf einen nachlassenden Laser sein.

Nach der Kontrolle der eingesetzten Fluoreszenzfarbstoffe muss überprüft werden, ob die T-Lymphozyten während des Versuchsansatzes korrekt stimuliert wurden, und die intrazellulären Zytokine auch wirklich von den AK markiert wurden. Dies wird mit der Aktivierungs- und der Permeabilitätskontrolle getestet.

Die korrekte Stimulation oder Aktivierung der T-Zellen wird mit einem fluoreszenzmarkierten Antikörper gegen den T-Lymphozyten-Rezeptor CD69 überprüft. Der Rezeptor CD69 ist bei

normalen „ruhenden“ T-Lymphozyten nicht auf der lymphozytären Oberfläche nachweisbar. Er erscheint erst nach Aktivierung der T-Zelle auf deren Oberfläche.

Wenn die Versuchsansätze ohne Brefeldin A stimuliert werden, erscheint CD69 auf der Oberfläche und ist dort nachweisbar. Brefeldin A ist ein Proteininhibitor, der Proteine – Rezeptoren oder Zytokine – im endoplasmatischen Retikulum, sprich intrazellulär, hält. Der CD69-Rezeptor wird mit einem PE-markierten Antikörper angefärbt. Die T-Lymphozyten, die diesen Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen, werden daher in einem Dot Plot zur Darstellung gebracht, auf dessen Abszisse die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP und auf der Ordinate die Fluoreszenzintensität von CD69PE dargestellt sind. Im Messfeld sieht man einen Zellball vieler CD69-positiver T-Lymphozyten und einige wenige CD69-negative T-Zellen. Wenn der Anteil an CD69-positiven T-Lymphozyten höher als 90% ist, ist die Aktivierung oder Stimulation der Zellen korrekt durchgeführt worden.

Bei der Permeabilitätskontrolle verhält es sich etwas anders. Hier wird in dem Versuchsansatz Brefeldin A eingesetzt, um die Proteine im endoplasmatischen Retikulum zu halten - auch den CD69-Rezeptor. Man gibt dem Ansatz die Permeabilisierungslösung zu, die Löcher in die Zellwand der T-Lymphozyten reißt, und es so den fluoreszenzmarkierten Antikörpern erlaubt, in das Zellinnere zu gelangen, um die intrazellulären Proteine oder Interleukine anzufärben. Auch in dieser Kontrolle setzt man Anti-CD69PE ein. Nur markiert der Antikörper jetzt den intrazellulär gelegen Rezeptor CD69. Das Dot Plot zur Analyse der Permeabilitätskontrolle sieht genauso aus wie bei der Aktivierungskontrolle und auch hier gilt, wenn mehr als 90% der T-Lymphozyten CD69 positiv sind, ist die Permeabilitätskontrolle in Ordnung.

Nachdem die Kontrollen zur Geräteeinstellung und zur Überprüfung der eingesetzten Reagenzien abgeschlossen sind, kommt die eigentliche Analyse der Patientenproben.

Die Messung und Analyse erfolgt in zwei Schritten. Zuerst wird die unstimulierte Patientenkontrolle ausgewertet, die den Ist-Zustand der T-Lymphozyten darstellt.

Im zweiten Schritt wird die stimulierte Patientenprobe analysiert, die zeigt, wie viele der T-Lymphozyten in der Patientenprobe zur Produktion von intrazellulären Zytokinen stimuliert werden können. Auch hier kommt wieder das Dot Plot zur Darstellung. Auf der Abszisse ist die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP abgetragen, auf der Ordinate die Fluoreszenzintensität des Antikörpers gegen das entsprechende Zytokin, z.B. Anti-IL1PE, Anti-IL2PE etc. Das bedeutet, für jedes Zytokin gibt es bei einem Patienten zwei Dot Plots: die unstimulierte Kontrolle und die stimulierte Probe.

3.7. Laborprotokoll über die durchflusszytometrische Messung der intrazellulären Zytokine

Die Messung des prozentualen Anteils an T-Lymphozyten, die intrazelluläre Zytokine inkorporiert haben, erfolgte mit dem Software-Programm „Cellquest“ der Firma Becton & Dickinson. Es wurden von jeder zu analysierenden Probe 5.000 T-Lymphozyten ausgewertet.

3.7.1. Geräteeinstellung

1. Öffnen des Softwareprogramms *Cellquest*
2. Wählen der Darstellungsgraphik *Dot Plot*
3. Es werden insgesamt 5 Dot Plots aufgebaut.

Die Dot Plots werden folgendermaßen definiert:

	X-Achse	Y-Achse
1 Dot Plot	FSC	SSC
2 Dot Plot	FL3	SSC
3 Dot Plot	FL1	FL2
4 Dot Plot	FL1	FL3
5 Dot Plot	FL2	FL3

4. In die Dot Plots 3 bis 5 wird jeweils ein Marker gelegt. Dadurch erfolgt eine Aufteilung der Meßgraphik in vier Quadranten
5. Unter der Menüleiste geht man in das Feld *Acquire* und legt in dem Unterfeld *Parameter Description* den Dateinamen und das Speichermedium fest
6. Anschließend erstellt man unter der Menüleiste *Acquire* und dem Feld *Edit Panel* ein festgelegtes Meßprogramm. Folgende Proben werden bei jeder Geräteeinstellung immer in der gleichen Reihenfolge gemessen:

	Name	P1	P2	P3	P4	P5
1 Tube	Blut	FSC	SSC			
2 Tube	Isotyp	FSC	SSC	IgG γ 2aFITC	IgG γ 1PE	CD3 PerCP
3 Tube	CD3 FITC	FSC	SSC	CD3 FITC	CD3 PE	CD3 PerCP
4 Tube	CD3 PE	FSC	SSC	CD3 FITC	CD3 PE	CD3 PerCP
5 Tube	CD3 PerCP	FSC	SSC	CD3 FITC	CD3 PE	CD3 PerCP

7. Nun wird unter der Menüleiste *Acquire* das Feld *Connect to Cytometer* angewählt. Erst jetzt nimmt der Analysecomputer die Verbindung zum Durchflusszytometer auf.

8. Auf der Menüleiste wählt man das Feld *Cytometer* und geht in das Unterfeld *Detectors/Amps*. Hierunter verstecken sich die Detektoren, die das Lichtsignal des Lasers in ein elektronisches Signal umwandeln und verstärken. Diese Detektoren werden mittels der Software optimal eingestellt. Für unsere Messung ergab sich daraus folgende Einstellung:

Parameter	Detector	Voltage	AmpGain	Mode
P1	FSC	E00	2.63	Lin
P2	SSC	534	1.00	Lin
P3	FL1	831	1.00	Log
P4	FL2	818	1.00	Log
P5	FL3	821	1.00	Log

9. Anschließend wird im Cytometerfeld der Unterbereich *Threshold* gewählt und der Thresholdwert 52 eingegeben. Der *Threshold* ist ein Schwellenwert, mit dessen Hilfe man Zelltrümmer und Verunreinigungen wie Kristalle ausblendet, die so nicht mit gemessen werden
10. Unter Cytometer wird anschließend das Unterfeld *Compensation* angewählt. Bei dem Einsatz von zwei Fluoreszenzfarbstoffen mit überlappenden Wellenlängenspektren können sich die Fluoreszenzen gegenseitig verstärken und zu falsch positiven Ergebnissen führen. Daher werden die Fluoreszenzen voneinander abgezogen. In der vorliegenden Studie sah das folgendermaßen aus:
- FL1 – 1.0% FL2
 FL2 – 21.6% FL1
 FL2 – 0.0% FL3
 FL3 – 23.8% FL2
11. Nun wird die erste Probe (nur Vollblut, siehe Panel Punkt 6) unter dem Ansaugstutzen positioniert und die Messung gestartet. Im ersten Dot Plot erscheinen alle Leukozyten als Zellhaufen. Um die Lymphozyten wird ein *Gate* gesetzt, nur diese werden jetzt gemessen. Dies dient zur richtigen Lymphozyteneinstellung
12. Anschließend wird die Isotypkontrolle gemessen, um Streufluoreszenzen von Seiten der eingesetzten Antikörper zu verhindern. Sie finden ihre Darstellung im zweiten Dot Plot
13. Als Drittes werden nacheinander die drei Fluoreszenzen gemessen (s. Panel), um die Fluoreszenzkanäle zu optimieren
14. Zum Schluß wird abgespeichert

3.7.2. Aktivierungskontrolle

1. Im laufenden Meßprogramm wird ein Dot Plot mit Marker erstellt
2. Es wird ein Panel für die Aktivierungskontrolle erstellt, das folgendermaßen aussieht:

	Name	P1	P2	P3	P4	P5
1 Tube	Aktivierungskontrolle	FSC	SSC	FL1	CD69PE	CD3PerCP

3. Die Aktivierungskontrolle wird gemessen und abgespeichert

3.7.3. Permeabilitätskontrolle

1. Im laufenden Meßprogramm werden für die Permeabilitätskontrolle zwei Dot Plots mit jeweils einem Marker erstellt
2. Anschließend wird ein Panel für die Permeabilitätskontrolle aufgebaut, das folgendermaßen aussieht:

	Name	P1	P2	P3	P4	P5
1 Tube	unstimuliert	FSC	SSC	FL1	CD69PE	CD3PerCP
2 Tube	stimuliert	FSC	SSC	FL1	CD69PE	CD3PerCP

3. Beide Permeabilitätskontrollen (unstimuliert und stimuliert) werden nacheinander gemessen und gespeichert

3.7.4. Probenmessung

1. Im laufenden Cellquestprogramm werden vier Dot Plots aufgebaut:
 - ein Dot Plot zur Lymphozytenkontrolle
 - ein Dot Plot zur T-Zell-Kontrolle
 - ein Dot Plot zur Messung der unstimulierten Probe
 - ein Dot Plot zur Messung der stimulierten Probe

2. Es wird ein entsprechendes Panel erstellt, das folgendermaßen aussieht:

	Name	P1	P2	P3	P4	P5
1 Tube	Isotyp	FSC	SSC	IgG γ 2aFITC	IgG γ 1PE	CD3PerCP
2 Tube	IL-1 α	FSC	SSC		IL-1 α PE	CD3PerCP
3 Tube	IL-2	FSC	SSC		IL-2 PE	CD3PerCP
...
12 Tube	IFN γ	FSC	SSC		IFN γ PE	CD3PerCP

3. Nun werden die Proben mit den einzelnen Zytokinen hintereinander gemessen und gespeichert.

3.8. Datenanalyse der am Durchflusszytometer gewonnenen Daten

Bei der Analyse der am Durchflusszytometer gemessenen Proben wird die prozentuale Anzahl an Lymphozyten ausgewertet, die intrazelluläre Zytokine produziert haben.

Das Durchflusszytometer misst alle Leukozyten, die Erythrozyten wurden während des Versuchansatzes lysiert. Die Lymphozyten werden wie oben schon erwähnt mit Hilfe eines Dot Plots dargestellt. Auf der Abszisse ist der forward scatter (FSC) aufgetragen, d.h. die Zellgröße, auf der Ordinate der side scatter (SSC). SSC steht für die Granularität der Zellen. So werden die unterschiedlichen Subpopulationen der Leukozyten wie Monozyten, Lymphozyten und Granulozyten identifiziert und in unterschiedlichen Punktwolken zur Darstellung gebracht.

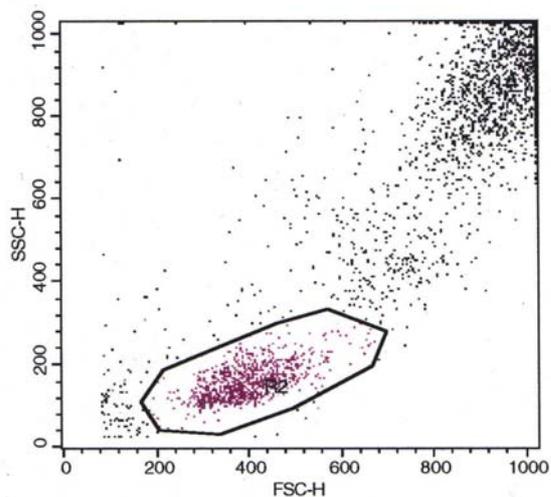


Abb. 10: FSC/SSC Dot Plot

In einem zweiten Schritt werden die mit einem CD3PerCP-Antikörper markierten T-Lymphozyten betrachtet. CD3 ist ein spezifischer T-Zell-Rezeptor, der nur auf der Oberfläche von T-Lymphozyten zu finden ist. Durch diesen Rezeptor sind die T-Zellen identifizierbar. PerCP ist ein Fluoreszenzfarbstoff, mit dem der Antikörper (AK) gegen den CD3-Rezeptor markiert ist. Das Dot Plot für die T-Lymphozyten zeigt auf der Abzisse die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP und auf der Ordinate den side scatter. Das bedeutet, die T-Lymphozyten werden aufgrund ihrer Granularität und der auf ihrer Oberfläche am T-Zell-Rezeptor sitzenden AK identifiziert.

Durch das Setzen des *Gates* werden diese Zellen von den anderen Leukozyten abgetrennt und im weiteren Verlauf der Analyse nur noch die T-Zellen betrachtet. Mitgemessene B-Zellen oder Monozyten und Granulozyten finden keine Berücksichtigung mehr, da sie nicht mit einem AK markiert wurden.

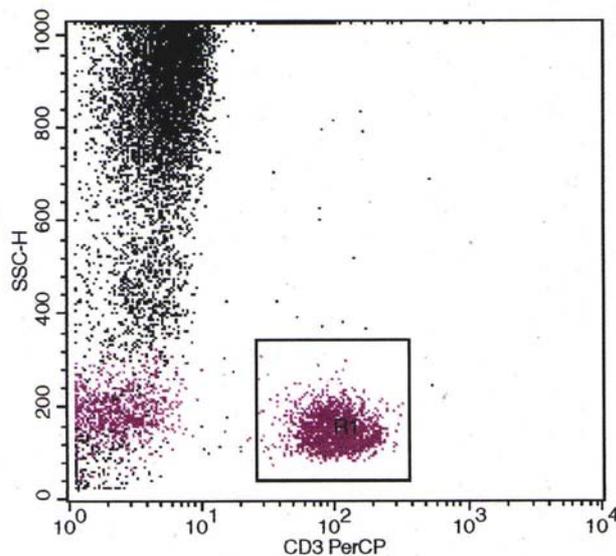


Abb. 11: CD3PerCP/SSC Dot Plot zur Identifizierung der T-Lymphozyten

Bei den im Versuchsansatz eingesetzten Antikörpern handelt es sich um monoklonale Mausantikörper. Diese können auch unspezifische Fluoreszenzfärbungen aufweisen. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden, werden Isotypkontrollen benutzt. Isotypkontrollen sind bestimmte, mit genau definierten Fluoreszenzfarbstoffen beladene, monoklonale Antikörper, die als Standards eingesetzt werden. In diesem Fall handelt es sich um $\gamma 2a$ FITC/ $\gamma 1$ PE Isotypkontrolle. FITC ist ein grüner Fluoreszenzfarbstoff, PE ein roter Farbstoff. In diesem Versuchsansatz kamen vorwiegend PE-markierte Antikörper zur Anwendung, deshalb wird die Analyse der Isotypkontrolle anhand des PE-Farbstoffes erläutert. Auf der Abzisse des nächsten Dot Plots für die Isotypkontrolle ist die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP abgetragen. Auf der Ordinate findet sich die Fluoreszenzintensität von $\gamma 1$ PE.

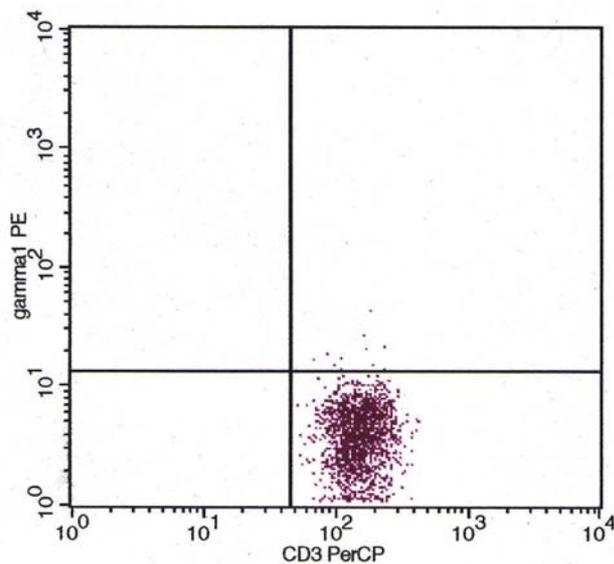


Abb. 12: CD3PerCP/ γ 1PE Dot Plot zur Fluoreszenzeinstellung der Isotypkontrolle

Bei der Zellpopulation handelt es sich um T-Lymphozyten, identifiziert mit CD3PerCP, die zusätzlich mit γ 1PE markiert sind. Wenn die Zellpopulation als dichter Zellball im rechten unteren Feld erscheint, ist der Fluoreszenzkanal für die rote Fluoreszenz, sprich PE, optimal eingestellt, diese Messung wird als Standard genommen, an dem sich alle Proben anlehnen. Das in der Abbildung eingezeichnete Kreuz ist der sog. Marker. Er teilt das Messfeld in vier Quadranten:

1. UR = upper right, das Feld oben rechts
2. LR = lower right, das Feld unten rechts
3. UL = upper left, das Feld oben links
4. LL = lower left, das Feld unten links

Der Marker trennt fluoreszenzpositive von fluoreszenznegativen Zellen.

Wenn der prozentuale Anteil an γ 1PE-T-Lymphozyten in dem Quadranten UR kleiner als 5% ist, findet sich definitionsgemäß keine unspezifische Fluoreszenzfärbung, dann kann man die Proben messen, ohne falsch positive Ergebnisse befürchten zu müssen.

Quad	% Gated
UL	0.00
UR	0.61
LL	0.00
LR	99.39

Abb. 13: Auswertung der Quadranten der Isotypkontrolle

Nach der Kontrolle der eingesetzten Fluoreszenzfarbstoffe muss überprüft werden, ob die T-Lymphozyten während des Versuchsansatzes korrekt stimuliert wurden, die intrazellulären Zytokine auch wirklich von den AK markiert wurden. Dies wird mit der Aktivierungs- und der Permeabilitätskontrolle getestet.

Die korrekte Stimulation oder Aktivierung der T-Zellen wird mit einem fluoreszenzmarkierten Antikörper gegen den T-Lymphozyten-Rezeptor CD69 überprüft. Der Rezeptor CD69 ist bei normalen „ruhenden“ T-Lymphozyten nicht auf der lymphozytären Oberfläche nachweisbar. Er erscheint erst nach Aktivierung der T-Zelle auf deren Oberfläche (Testi R, Phillips JH, Lanier LL et al. 1989). Wenn die Versuchsansätze ohne Brefeldin A stimuliert werden, erscheint CD69 auf der Oberfläche und ist dort nachweisbar. Brefeldin A ist ein Proteininhibitor, der Proteine – Rezeptoren oder Zytokine – im endoplasmatischen Retikulum, sprich intra-zellulär, hält. Der CD69-Rezeptor wird mit einem PE-markiertem Antikörper angefärbt. Die T-Lymphozyten, die diesen Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen, werden daher in einem Dot Plot zur Darstellung gebracht, auf dessen Abszisse die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP und auf der Ordinate die Fluoreszenzintensität von CD69PE dargestellt sind.

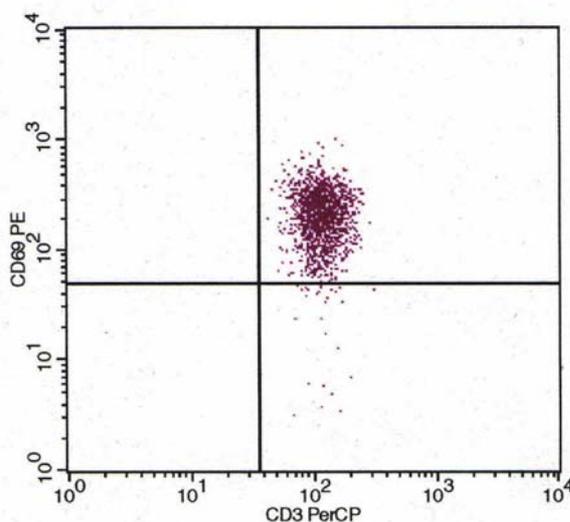


Abb. 14: Aktivierungskontrolle mittels CD69-Antikörper

Im oberen, rechten Quadranten sieht man viele CD69-positive T-Lymphozyten. Im rechten unteren Quadranten dagegen nur wenig CD69-negative T-Zellen. Wenn der Anteil an CD69-positiven T-Lymphozyten höher als 90% ist, ist die Aktivierung oder Stimulation der Zellen korrekt durchgeführt worden. Die statistische Auswertung zu diesem Versuch sieht dann folgendermaßen aus

<u>Quad</u>	<u>% Gated</u>
UL	0.17
UR	96.76
LL	0.00
LR	3.07

Abb. 15: Statistische Auswertung der Aktivierungskontrolle

Bei der Permeabilitätskontrolle verhält es sich etwas anders. Hier wird im Versuchsansatz Brefeldin A eingesetzt, um die Proteine im endoplasmatischen Retikulum zu halten - auch den CD69-Rezeptor. Man gibt dem Ansatz die Permeabilisierungslösung zu, die Löcher in die Zellwand der T-Lymphozyten reißt, es so den fluoreszenzmarkierten Antikörpern erlaubt, in das Zellinnere zu gelangen und die intrazellulären Proteine anzufärben. Auch in dieser Kontrolle setzt man Anti-CD69PE ein. Nur markiert der Antikörper jetzt den intrazellulär gelegenen Rezeptor CD69. Das Dot Plot zur Analyse der Permeabilitätskontrolle sieht genauso aus wie bei der Aktivierungskontrolle, auch hier gilt: sind mehr als 90% der T-Lymphozyten CD69 positiv, ist die Permeabilitätskontrolle in Ordnung.

Nachdem die Kontrollen zur Geräteeinstellung und zur Überprüfung der eingesetzten Reagenzien abgeschlossen sind, kommt die eigentliche Analyse der Patientenproben.

Die Messung und Analyse erfolgt in zwei Schritten. Zuerst wird die unstimulierte Patientenkontrolle ausgewertet, die den IST-Zustand der T-Lymphozyten darstellt.

Im zweiten Schritt wird die stimulierte Patientenprobe analysiert, die zeigt, wie viele der T-Lymphozyten in der Patientenprobe zur Produktion von intrazellulären Zytokinen

stimuliert werden können. Auch hier kommt wieder das Dot Plot zur Darstellung. Auf der Abszisse ist die Fluoreszenzintensität von CD3PerCP aufgetragen, auf der Ordinate die Fluoreszenzintensität des Antikörpers gegen das entsprechende Zytokin, z.B. Anti-IL1 α PE, Anti-IL2PE etc. Das bedeutet, für jedes Zytokin gibt es bei einem Patienten zwei Dot Plots: die unstimulierte Kontrolle und die stimulierte Probe.

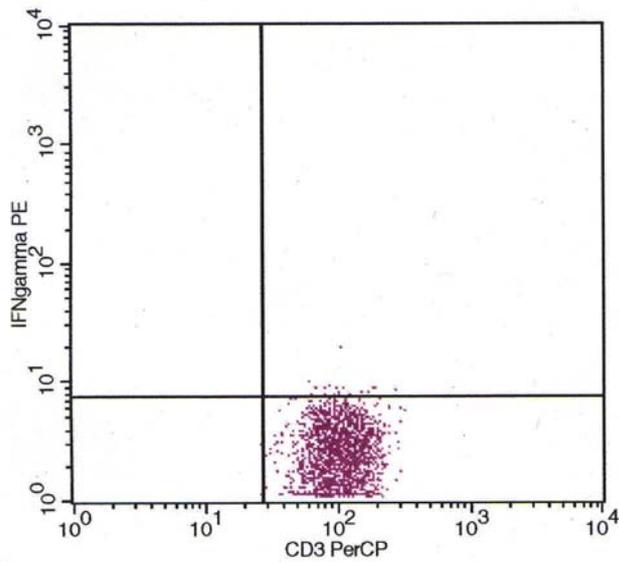


Abb. 16: Unstimulierte Patientenkontrolle am Beispiel des Interferon- γ (IFN- γ)

Quad	% Gated
UL	0.00
UR	0.68
LL	0.00
LR	99.32

Abb. 17: Statistische Auswertung der unstimulierten Patientenkontrolle (IFN- γ)

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen, dass bei der unstimulierten Patientenkontrolle 99,32% der gemessenen T-Lymphozyten kein intrazelluläres IFN- γ produziert haben. Stimuliert man die Patientenprobe, ändert sich das Ergebnis.

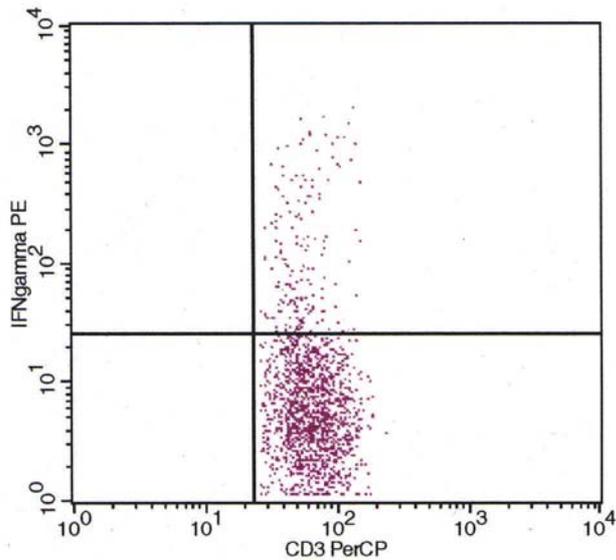


Abb. 18: Stimulierte Patientenprobe am Beispiel des IFN- γ

Quad	% Gated
UL	0.00
UR	27.17
LL	0.00
LR	72.83

Abb. 19: Statistische Auswertung der stimulierten Patientenprobe (IFN- γ)

Bei der stimulierten Patientenprobe sieht man jetzt 27,17 % der gemessenen T-Zellen, die intrazelluläres IFN- γ produzieren.

3.9. Verbrauchsmaterialien

3.9.1. Verbrauchsmaterialien zur Geräteeinstellung

1. Primavette[®] S mit Natrium-Heparin Gel 7,5 ml Bestellnr. 09592700
KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Elsenroth
2. Polystyrol-Röhrchen 10 ml Bestellnr. 55.468
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth

3. RPMI-1640 Medium 100 ml Bestellnr. R-0883
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
4. Vortexer REAX 2000 Bestellnr. 541.19000.00
Heidolph Instruments, Schwabach
5. Falcon Polystyrol-Röhrchen mit Deckel 12 x 75 mm 5 ml Bestellnr. 352054
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
6. Laborzentrifuge Universal/K2S Werknr. 39366
Hettich Zentrifugen, Tuttlingen
7. Variable Mikroliterpipette 0.5-10 µl Bestellnr. 4910 000.018
Fa. Eppendorf, Hamburg
8. Variable Mikroliterpipette 10-100 µl Bestellnr. 4910 000.042
Fa. Eppendorf, Hamburg
9. Variable Mikroliterpipette 100-1000 µl Bestellnr. 4910 000.069
Fa. Eppendorf, Hamburg
10. Spitzen für Mikroliterpipette farblos 0.5-10 µl Bestellnr. 70.1115
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth
11. Spitzen für Mikroliterpipette gelb 10-100 µl Bestellnr. 70.760.002
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth
12. Spitzen für Mikroliterpipette blau 100-1000 µl Bestellnr. 70.762
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth
13. Facs-Lysing-Solution 10-fach konzentriert - 100 ml Katalognr. 349202
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
1:10 mit Aqua dest. verdünnen, im Glas bei Zimmertemperatur
aufbewahren

14. Facs-Permeabilizing-Solution 2 10-fach konzentriert - 500 Tests
Katalognr. 340973
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
1:10 mit Aqua dest. verdünnen, im Glas bei Zimmertemperatur aufbewahren

15. FastImmune γ 2aFITC/ γ 1PE Isotypekontrolle (Intrazelluläre) - 50 Tests
Katalognr. 340458
bei 4°C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

16. CD3 FITC 50 Tests Katalognr. 345763
CD3 PE 100 Tests Katalognr. 345765
CD3 PerCP 100 Tests Katalognr. 345766
bei 2 bis 8 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

17. Durchflußzytometer FACSCalibur
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

18. FacsFlow Bestellnr. 342003
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

19. Stoppuhr Modelnr. 336/0001
Eurochron GmbH, Seebach/Thüringen

20. Aqua dest. Bestellnr. 001428
Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleissheim

21. PbS-Puffer (Phosphate Puffered Saline) 500 ml Best.-Nr.:3613
bei Raumtemperatur aufbewahren
Fa. BAG, Lich

3.9.2. Verbrauchsmaterialien für den Testansatz

1. Primavette[®] S mit Natrium-Heparin Gel 7,5 ml Bestellnr. 09592700
KABE Labortechnik GmbH, Nümbrecht-Elsenroth

2. Polystyrol-Röhrchen 10 ml Bestellnr. 55.468
Fa. Sarstedt, Nümbrecht- Elsenroth
3. RPMI-1640 Medium 100 ml Bestellnr. R-0883
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen
4. Falcon Polypropylen-Röhrchen 50 ml Bestellnr. 352070
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
5. PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate) 5 mg Katalognr. P-8139
bei 2 bis 8 °C aufbewahren, mit DMSO zur Konzentration von 0.1 mg/ml
auflösen und bei -20°C in 25 µl-Portionen aufbewahren
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
6. DMSO (Dimethylsulfoxid) 500 ml Katalognr. D-8779
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
7. BFA (Brefeldin A) 5 mg Katalognr. B-7651
bei 2 bis 8 °C aufbewahren, mit DMSO zur Konzentration von 5 mg/ml
auflösen und bei -20 °C in 25 µl-Portionen aufbewahren
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
8. Ionomycin 1mg Katalognr. I-0634
bei 2 bis 8 °C aufbewahren, mit Ethanol zur Konzentration von 0.5 mg/ml
auflösen und bei -20°C aufbewahren
Fa. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim
9. E_tOH (Äthanol) Bestellnr. 32205
Fa. Riedel-de Haën AG, Seelze
10. Vortexer REAX 2000 Bestellnr. 541.19000.00
Heidolph Instruments, Schwabach
11. Brutschrank BB 16 Bestellnr. 51010689
Heraeus Instruments, Hanau

12. Falcon Polystyrol-Röhrchen mit Deckel 12 x 75 mm 5 ml
Bestellnr. 352054
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
13. Laborzentrifuge Universal/K2S Werknr. 39366
Hettich Zentrifugen, Tuttlingen
14. Variable Mikroliterpipette 0.5-10 µl Bestellnr. 4910 000.018
Fa. Eppendorf, Hamburg
15. Variable Mikroliterpipette 10-100 µl Bestellnr. 4910 000.042
Fa. Eppendorf, Hamburg
16. Variable Mikroliterpipette 100-1000 µl Bestellnr. 4910 000.069
Fa. Eppendorf, Hamburg
17. Spitzen für Mikroliterpipette farblos 0.5-10 µl Bestellnr. 70.1115
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth
18. Spitzen für Mikroliterpipette gelb 10-100 µl Bestellnr. 70.760.002
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Elsenroth
19. Spitzen für Mikroliterpipette blau 100-1000 µl Bestellnr. 70.762
Fa. Sarstedt, Nümbrech-Elsenroth
20. Facs-Lysing-Solution 10-fach konzentriert - 100 ml Katalognr. 349202
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
1:10 mit Aqua dest. verdünnen, im Glas bei Zimmertemperatur
aufbewahren
21. Facs-Permeabilizing-Solution 2 10-fach konzentriert - 500 Tests
Katalognr. 340973
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
1:10 mit Aqua dest. verdünnen, im Glas bei Zimmertemperatur
aufbewahren

22. FastImmune γ 2aFITC/ γ 1PE Isotypkontrolle (Intrazelluläre) - 50 Tests
Katalognr. 340458
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
23. CD3PerCP 100 Tests Katalognr. 345766
bei 2 bis 8 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
24. CD69PE 50 Tests Katalognr. 341652
bei 2 bis 8 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
25. Durchfluscytometer FACSCalibur
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
26. FacsFlow Bestellnr. 342003
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
27. Stoppuhr Modelnr. 336/0001
Eurochron GmbH, Seebach/Thüringen
28. Aqua dest. Bestellnr. 001428
Fa. Baxter Deutschland GmbH, Unterschleissheim
29. PbS-Puffer (Phosphate Puffered Saline) 500 ml Bestellnr. 3613
bei Raumtemperatur aufbewahren
Fa. BAG, Lich
30. IL-1 α PE 0,1 mg Katalognr. 554561
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
31. IL-2 PE 100 Tests Katalognr. 559334
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

32. IL-3 PE 0,1 mg Katalognr. 554676
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
33. IL-4 PE 0,1 mg Katalognr. 554485
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
34. IL-6 PE 0,1 mg Katalognr. 554545
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
35. IL-8 PE 100 Tests Katalognr. 559336
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
36. IL-10 PE 100 Tests Katalognr. 559337
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
37. IL-13 PE 100 Tests Katalognr. 559328
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
38. TNF- α PE 100 Tests Katalognr. 559321
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
39. TNF- β PE 0,1 mg Katalognr. 554556
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
40. IFN- γ PE 50 Tests Katalognr. 340452
bei 4 °C im Dunkeln aufbewahren
BD PharMingen, BD Biosciences, Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

41. Reagiergefäße 1,5 ml, 39 x 10,8mm Ø Bestellnr. 72.690
Fa. Sarstedt, Nümbrecht-Eisenroth

3.9.3. Verbrauchsmaterialien für das Durchflusszytometer

1. FacsFlow Katalognr. 342003
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
2. FacsRinse Katalognr. 340346
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg
3. FacsClean Katalognr. 340345
Fa. Becton & Dickinson, Heidelberg

4. Statistische Auswertung

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und eines Konfidenzintervalls für den Mittelwert. Als alternative Lage- und Streuungsmasse sind der Median (50%-Quartil) und die Streubreite, d.h. das Intervall des 25% und 75% Quartils, angegeben. Kategoriale Parameter werden in Kontingenztafeln dargestellt.

Die Fragestellung, ob Unterschiede zwischen definierten Gruppen (Sepsis / Polytrauma bzw. Outcome) in Abhängigkeit von metrischen Parametern bestehen, wurde mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben analysiert (Sachs L 1997). Fragestellungen, die Veränderungen im zeitlichen Verlauf untersuchen (Vergleich zur Kontrolle), wurden mit dem nichtparametrischen Friedman-Test für verbundene Stichproben getestet (Sachs L 1997). Als multipler Anschlussstest für paarweise Vergleiche zur Kontrolle wurde der Wilcoxon-Wilcox-Test verwendet (Sachs L 1997).

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei $p=0,05$. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows Version 11.0.1 und BIAS für Windows Version 7.0.3.

4.1 Grunddaten

Die in unsere Studie aufgenommenen 35 Patienten wurden aufgrund ihrer Krankheit den folgenden zwei Gruppen zugeordnet:

Gruppe I: polytraumatisierte Patienten (n=20)

Gruppe II: septische Patienten (n=15)

In diesem Abschnitt werden die Grunddaten dieser Patienten tabellarisch dargestellt.

Gruppe	Alter	Geschlecht	Polytraumascore		Sepsisscore				Verletzungsmuster	Mikrobiologische Befunde		Sepsis	Outcome	
			ISS	PTS	APACHIII	APACHIII	PIMOF	MOD		SAPSII	Ja/nein		Verstorben	Überlebt
I	32	m	12	19	6	44	0	0	10	Schädel-hirn, Extremität, Thorax	Nein	Nein		x
I	64	m	3	18	24	87	5	10	32	Thorax, Zungen	Nein	Ja	x	
I	41	m	11	15	9	48	0	2	16	Wirbelsäule, Thorax, Abdomen, Extremität	Nein	Nein		x
I	19	m	7	5	10	43	0	0	10	Schädel-hirn, Extremität	Nein	Nein		x
I	53	w	7	11	20	63	0	5	23	Wirbelsäule, Becken, Unterschenkel	Ja	Nein		x
I	25	m	13	14	12	32	0	1	6	Schädel-hirn, Wirbelsäule, Thorax, Abdomen, Oberschenkel, Becken	Ja	Nein		x
I	59	m	11	44	13	56	1	5	25	Thorax, Abdomen, Harnröhre, Oberschenkel, Wirbelsäule	Ja	Nein		x
I	21	m	16	31	14	60	0	9	14	Thorax, Abdomen, Schädel-hirn, Extremität	Ja	Nein		x
I	38	m	22	41	15	58	3	6	14	Schädel-hirn, Gesicht, Wirbelsäule, Thorax, Abdomen, Extremität, Becken	Ja	Nein		x
I	21	w	5	23	12	55	0	4	15	Femur, Knie, Tibial	Nein	Nein		x
I	43	m	7	17	14	63	0	3	17	Abdomen, Hand	Nein	Nein		x
I	51	m	12	11	14	63	3	6	23	Schädel-hirn, Gesicht, Thorax, Hand, Wirbelsäule	Nein	Ja		x
I	21	m	9	9	11	42	3	1	16	Schädel-hirn, Extremitäten	Nein	Nein		x
I	17	m	10	22	12	52	0	4	9	Thorax, Becken, Extremitäten	Ja	Nein		x
I	35	w	13	43	9	42	3	6	21	Schädel-hirn, Thorax, Abdomen	Nein	Nein	x	
I	22	m	10	28	15	66	5	10	18	Abdomen, Thorax, Fuß	Ja	Nein		x
I	26	m	13	17	6	35	3	3	6	Schädel-hirn, Thorax, Femur	Ja	Nein		x
I	18	m	13	27	11	57	1	7	12	Abdomen, Extremität, Thorax, Schädel	Ja	Nein		x
I	50	w	10	27	21	65	1	4	31	Thorax, Extremität, Wirbelsäule	Ja	Nein		x
I	51	m	9	20	19	59	1	7	17	Wirbelsäule, Thorax	Ja	Nein		x

Tab. 2: Grunddaten bei den eingeschlossenen polytraumatisierten Patienten

Gruppe	Alter	Geschlecht	Sepsisscore					Grunderkrankungen	Mikrobiologische Befunde		Sepsis	Outcome	
			APACHII	APACHIII	PIMOF	MOD	SAPSI		Ja/nein	Überlebt		Verstorben	Überlebt
II	62	m	25	71	5	4	32	Peritonitis	Ja	Ja	x		
II	77	w	27	89	4	8	43	akute kotige Peritonitis	Ja	Ja		x	
II	54	w	16	62	3	3	19	Pleuraempyem rechts	Ja	Ja		x	
II	87	m	32	96	5	1	42	Dünndarmileus	Ja	Ja	x		
II	44	m	13	61	4	5	27	Gangrän linkes Skrotum und linke Oberschenkel-Innen-seite	Ja	Ja		x	
II	63	m	13	58	0	2	26	Sepsis nach Knie-TEP-Implantation beider Seite	Ja	Ja		x	
II	35	m	17	63	5	9	19	Abszess der linken Thoraxhälfte mit diffuser Abszedierung	Ja	Ja		x	
II	68	m	19	71	4	6	3	Peritonitis	Ja	Ja		x	
II	24	w	28	11	5	8	34	Sepsis nach Entbindung	Ja	Ja	x		
II	67	m	24	94	7	11	43	Wundinfektion nach auswärtiger lumbaler Spondylodese	Ja	Ja		x	
II	44	m	8	37	0	4	19	Perianalabszess mit epifaszialer und subperitonealer	Ja	Ja		x	
II	47	m	22	82	6	11	35	Fasziitis	Ja	Ja	x		
II	40	m	2	77	4	6	29	Phlegmone an der unteren Extremität rechts	Ja	Ja		x	
II	79	w	29	12	5	11	47	Peritonitis	Ja	Ja	x		
II	81	m	3	91	1	7	35	intestinale Adhäsion mit Bridenileus	Ja	Ja	x		

Tab. 3: Grunddaten bei den eingeschlossenen septischen Patient

In den Tabellen 2 und 3 wurden die allgemeinen Daten (Alter, Geschlecht, Polytraumascor, Verletzungsmuster, positive mikrobiologische Befunde, Patient mit oder ohne Sepsis und das Outcome sowie für die Sepsisgruppe die Grunderkrankung) für die Studienpatienten nach Gruppenverteilung beschrieben. Gruppe I stellt die Daten bei polytraumatisierten Patienten dar, Gruppe II zeigt die gleichen Parameter für septische Patienten.

Gruppe	Geschlecht (m:w)	mit Sepsis (n)	Outcome (n) (überlebt:verstorben)	positive mikrobiologische Befunde (n)
Polytrauma	16:4	2	18:2	11
Sepsis	11:4	15	9:6	15
Normalkollektiv	10:0	/	/	/

Tab. 4: Vergleich der morphometrischen Daten zwischen den Gruppen Polytrauma, Sepsis und Normalkollektiv

Tabelle 4 zeigt die demographische Auswertung der morphometrischen Daten (Geschlecht, Patienten mit oder ohne Sepsis, das Outcome und positive mikrobiologische Befunde) für die untersuchten Patientengruppen.

	N	MW	SD	Minimum	Maximum
ISS	20	10.65	4.107	3.00	22.00
PTS	20	22.10	11.111	5.00	44.00

Tab. 5: Statistische Auswertung der Polytraumascor für die polytraumatisierten Patienten zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses

Die Tabelle 5 zeigt die statistische Auswertung des bei der Klinikaufnahme erhobenen Scores ISS und PTS für die polytraumatisierten Patienten.

Die obere Teiltabelle stellt den ISS-Score dar. **N** ist die Anzahl der untersuchten Patienten. **MW** bedeutet arithmetischer Mittelwert, **SD** ist die Standardabweichung von dem arithmetischen Mittelwert. **Minimum** bedeutet den niedrigste Punktwert des ISS-Score, **Maximum** den höchsten Punktwert.

Die untere Teiltabelle zeigt genau die gleichen Parameter für den PTS-Score.

Variablen	Sepsis						Polytrauma					
	N	MW	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	SD	X _{0,5}	Range	CI
APACHEII	15	21,5	7,2	22	(16:28)	(17,6:25,5)	20	13,4	4,7	12,5	(10,3 : 15)	(11,1 : 15,6)
APACHEIII	15	77	18,8	77	(62:94)	(66,6:87,4)	20	54,4	12,7	56,5	(43,3:63)	(48,5:60,5)
PIMOF	15	3,9	2,1	4	(3 : 5)	(2,7 : 5)	20	1,5	1,7	1	(0 : 3)	(0,6 : 2,3)
MOD	15	7	3	7	(4 : 19)	(5,3 : 8,7)	20	4,7	3	4,5	(2,3 : 6,8)	(3,2 : 6,1)
SAPSII	15	32	9,1	32	(26:42)	(26,9:37,1)	20	16,8	7,3	16	(10,5:22,5)	(13,3:20,2)

Tab. 6: Statistische Auswertung des Sepsisscores für die Sepsis- und Polytrauma-Patienten zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses

Die Tabelle 6 zeigt die statistische Auswertung der bei der Klinikaufnahme erhobenen Scores APACHE-II, APACHE-III, PIMOF, MOD und SAPS-II für die septischen und die polytraumatisierten Patienten.

Die linke Teiltabelle stellt die Scores für die Sepsispatienten dar. Analog der Tabelle 5 ist **N** die Anzahl der untersuchten Patienten. **MW** bedeutet arithmetischer Mittelwert, **SD** ist die Standardabweichung von dem arithmetischen Mittelwert. **X_{0,5}** ist der Median, **Range** bedeutet die Streubreite und **CI** steht für das Konfidenzintervall.

Die rechte Teiltabelle zeigt genau die gleichen Parameter für die polytraumatisierten Patienten.

4.2 Statistische Auswertung des APACHE-II-Scores

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	
APII_1	15	21.5	±	7.2	22	[16 ; 28]	[17,6 ; 25,5]	20	13.4	±	4.7	12.5	[10,3 ; 15]	[11,1 ; 15,6]	p < 0.01
APII_2	15	20.5	±	7.5	20	[15 ; 28]	[16,3 ; 24,6]	20	11.5	±	5.9	11	[8 ; 13,8]	[8,8 ; 14,2]	p < 0.01
APII_3	13	21.5	±	7	20	[17,5 ; 25,5]	[17,3 ; 25,8]	19	12.3	±	5.4	11	[10 ; 15]	[9,7 ; 14,9]	p < 0.01
APII_4	12	18.1	±	6.1	18,5	[11,3 ; 22,5]	[14,2 ; 22]	16	13	±	5.7	11,5	[9 ; 16,5]	[10 ; 16]	p = 0,041
APII_5	11	19.6	±	6.92	18	[16 ; 25]	[14,989 ; 24,284]	14	12.4	±	5.96	11,5	[7,8 ; 15,3]	[8,989 ; 15,868]	p < 0.01
APII_6	11	17.8	±	5.86	19	[12 ; 24]	[13,88 ; 21,756]	12	14	±	4.57	14.5	[10,3 ; 15,8]	[11,095 ; 16,905]	p = 0,174
APII_7	9	20.4	±	5.98	18	[16,5 ; 27]	[15,847 ; 25,042]	9	12.8	±	4.21	11	[9 ; 16,5]	[9,544 ; 16,011]	p = 0,01
APII_8	8	18.9	±	6.6	17,5	[13,3 ; 24,8]	[13,4 ; 24,4]	7	12.7	±	3.3	14	[11 ; 15]	[9,7 ; 15,8]	p = 0,071
APII_9	7	19.4	±	7.4	16	[14 ; 21]	[12,6 ; 26,3]	7	13.3	±	3.9	13	[10 ; 15]	[9,7 ; 16,9]	p = 0,04
APII_10	6	20.3	±	5.6	20,5	[14,5 ; 26,3]	[14,4 ; 26,3]	6	15	±	3.6	14	[12,8 ; 16,8]	[11,2 ; 18,8]	p = 0,107
APII_11	6	17.2	±	5.7	17	[12,3 ; 21,5]	[11,2 ; 23,2]	6	10.5	±	3.2	10,5	[7,5 ; 14]	[7,1 ; 13,9]	p = 0,045
APII_12	4	14.8	±	4.1	14,5	[11 ; 18,8]	[8,2 ; 21,3]	5	10.6	±	4.3	9	[8 ; 14]	[5,3 ; 15,9]	p = 0,108
APII_13	3	14.3	±	3.1	15	#VALUE!	[6,7 ; 21,9]	5	14.2	±	5.4	17	[8,5 ; 18,5]	[7,5 ; 20,9]	p = 0,879
APII_14	3	14	±	3.6	15	#VALUE!	[5 ; 23]	4	17.3	±	6.9	17	[11 ; 23,8]	[6,2 ; 28,3]	p = 0,463

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}] , CI: confidence interval

Tab. 7: Statistische Auswertung des APACHE-II-Scores der beiden Patientengruppen über den gesamten Untersuchungszeitraum

Tabelle 7 stellt die statistische Auswertung des APACHE-II-Scores für die Studienpatienten dar.

Die Variablen bezeichnen den APACHE-II-Score an den Tagen 1 bis 14. An diesen Tagen wurde der APACHE-II-Score bei den Patienten einmal erhoben (alle 24 Stunden über 14 Tage).

Die linke Teiltabelle zeigt die septischen Patienten (hellgrau unterlegt).

N ist die Anzahl der untersuchten Patienten, diese vermindert sich innerhalb der 14 Tage durch z.B. Verlegen der Patienten auf die periphere Normalstation oder durch Versterben. **MW** bedeutet arithmetischer Mittelwert, **SD** ist die Standardabweichung von dem arithmetischen Mittelwert. **X 0,5** stellt den Medianwert dar. **Range** ist die Spannweite der Meßwerte, angegeben in dem kleinsten und dem größten Wert. **CI** stellt das Konfidenzintervall dar. **#Value!** bedeutet eine zu geringe Fallzahl, um diese noch statistisch auswerten zu können. Diese Ausdünnung gegen Ende der Messperiode ist durch das oben schon erwähnte Verlegen der Patienten auf die Normalstation oder dem Versterben von Patienten erklärbar.

Die rechte Teiltabelle zeigt genau die gleichen Parameter für polytraumatisierte Patienten (mittelgrau unterlegt).

P ist das Signifikanzniveau und liegt in der vorliegenden Studie bei p<0,05. Verglichen wurden die septischen Patienten mit den polytraumatisierten Patienten hinsichtlich signifikanter Unterschiede des APACHE-II-Scores.

4.3 Statistische Auswertung des APACHE-III-Scores

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	
APIII_1	15	77	±	18.8	77	[62 ; 94]	[66,6 ; 87,4]	20	54.5	±	12.7	56.5	[43,3 ; 63]	[48,5 ; 60,5]	p < 0.01
APIII_2	15	67.5	±	17.9	74	[47 ; 81]	[57,6 ; 77,4]	20	45.2	±	15.2	45	[32 ; 54,5]	[38,1 ; 52,3]	p < 0.01
APIII_3	13	76.8	±	18.9	74	[60 ; 93,5]	[65,4 ; 88,3]	19	55.5	±	13.2	50	[47 ; 63]	[49,1 ; 61,9]	p < 0.01
APIII_4	12	65.8	±	13.3	71.5	[49,8 ; 75,3]	[57,3 ; 74,2]	16	51.3	±	17.8	50	[40 ; 66,3]	[41,8 ; 60,7]	p = 0,039
APIII_5	11	68.1	±	15.9	71	[55 ; 82]	[57,407 ; 78,774]	14	48.6	±	18.8	46.5	[33,3 ; 59,8]	[37,778 ; 59,508]	p = 0,012
APIII_6	11	68.4	±	18.2	68	[49 ; 85]	[56,155 ; 80,572]	12	49.8	±	12.6	47	[39,3 ; 61,3]	[41,717 ; 57,783]	p = 0,016
APIII_7	9	69.2	±	16.9	73	[53 ; 83]	[56,23 ; 82,215]	9	48.2	±	14.6	42	[35,5 ; 64]	[37,019 ; 59,426]	p = 0,015
APIII_8	8	70	±	16.8	65	[54,5 ; 88,3]	[55,9 ; 84,1]	7	53.7	±	11.2	51	[47 ; 60]	[43,4 ; 64,1]	p = 0,037
APIII_9	7	73.6	±	21.4	72	[53 ; 91]	[53,8 ; 93,4]	7	59.1	±	14.1	61	[43 ; 67]	[46,1 ; 72,1]	p = 0,306
APIII_10	6	67.3	±	19.2	63	[51,8 ; 88,3]	[47,2 ; 87,5]	6	55.2	±	14.1	53	[43 ; 70,3]	[40,3 ; 70]	p = 0,261
APIII_11	6	72.2	±	14	69.5	[60,5 ; 84,5]	[57,5 ; 86,9]	6	49.2	±	4.8	50.5	[44,3 ; 53,3]	[44,1 ; 54,2]	p < 0.01
APIII_12	4	64.5	±	14.5	63.5	[51 ; 79]	[41,4 ; 87,6]	5	53.4	±	14	49	[41,5 ; 67,5]	[36 ; 70,8]	p = 0,268
APIII_13	3	64	±	9.5	69	#VALUE!	[40,3 ; 87,7]	5	54.4	±	8.4	54	[47,5 ; 61,5]	[44 ; 64,8]	p = 0,18
APIII_14	3	58.7	±	11	58	#VALUE!	[31,3 ; 86]	4	57.3	±	14.1	52	[48 ; 71,8]	[34,9 ; 79,6]	p = 0,724

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}] , CI: confidence interval

Tab. 8: Statistische Auswertung des APACHE-III-Scores

Tabelle 8 repräsentiert die statistische Auswertung des APACHE-III-Scores für die Studienpatienten. Der APACHE-III-Score wurde alle 24 Stunden über 14 Tage bei allen Patienten erhoben. Die Beschriftung der Tabelle ist analog der Tabelle 7 und gilt auch für die noch folgenden Score-Tabellen.

4.4. Statistische Auswertung des PIMOF-Scores

Variablen	Sepsis						Polytrauma						p		
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}		Range	CI
PIMOF_1	15	3.9	±	2.1	4	[3 ; 5]	[2,7 ; 5]	20	1.5	±	1.7	1	[0 ; 3]	[0,6 ; 2,3]	p < 0.01
PIMOF_2	15	3.7	±	2.2	4	[3 ; 5]	[2,5 ; 4,9]	20	1.5	±	1.8	0	[0 ; 3]	[0,6 ; 2,3]	p < 0.01
PIMOF_3	13	3.9	±	1.9	4	[3,5 ; 5]	[2,8 ; 5,1]	19	1.3	±	1.9	0	[0 ; 3]	[0,4 ; 2,2]	p < 0.01
PIMOF_4	12	3.1	±	2.2	3.5	[0,5 ; 5]	[1,7 ; 4,5]	16	1.5	±	2.4	0	[0 ; 3]	[0,2 ; 2,8]	p = 0,052
PIMOF_5	11	3.09	±	2.02	3	[1 ; 5]	[1,732 ; 4,45]	14	1.14	±	1.75	0	[0 ; 2,3]	[0,134 ; 2,152]	p = 0,017
PIMOF_6	11	2.46	±	2.62	1	[0 ; 5]	[0,693 ; 4,216]	12	1.25	±	1.82	0	[0 ; 2,8]	[0,097 ; 2,403]	p = 0,214
PIMOF_7	9	2.78	±	2.59	3	[0 ; 5,5]	[0,789 ; 4,767]	9	1	±	1.32	0	[0 ; 2,5]	[-0,017 ; 2,017]	p = 0,126
PIMOF_8	8	3.4	±	2.6	3	[0,8 ; 5,8]	[1,2 ; 5,5]	7	1.4	±	1.6	1	[0 ; 3]	[-0,1 ; 2,9]	p = 0,137
PIMOF_9	7	3.3	±	2.7	3	[0 ; 6]	[0,8 ; 5,8]	7	1.6	±	1.9	1	[0 ; 3]	[-0,2 ; 3,3]	p = 0,212
PIMOF_10	6	3	±	3.3	2	[0 ; 7]	[-0,4 ; 6,4]	6	2.3	±	2.4	2	[0 ; 4,5]	[-0,2 ; 4,9]	p = 0,743
PIMOF_11	6	2.5	±	3	1.5	[0 ; 5,5]	[-0,7 ; 5,7]	6	1.3	±	1.5	1	[0 ; 3]	[-0,2 ; 2,9]	p = 0,546
PIMOF_12	4	1.3	±	2.5	0	[0 ; 3,8]	[-2,7 ; 5,2]	5	1.6	±	1.5	2	[0 ; 3]	[-0,3 ; 3,5]	p = 0,59
PIMOF_13	3	0.3	±	0.6	0	#VALUE!	[-1,1 ; 1,8]	5	1	±	1.4	0	[0 ; 2,5]	[-0,8 ; 2,8]	p = 0,608
PIMOF_14	3	0.3	±	0.6	0	#VALUE!	[-1,1 ; 1,8]	4	1.3	±	1.9	0.5	[0 ; 3,3]	[-1,8 ; 4,3]	p = 0,554

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}], CI: confidence interval

Tab. 9: Statistische Auswertung des PIMOF-Scores

Tabelle 9 zeigt die statistische Auswertung des PIMOF-Scores.

Der PIMOF-Score wurde alle 24 Stunden über 14 Tage bei allen Patienten erhoben.

4.5. Statistische Auswertung des MOD-Scores

Variablen	Sepsis						Polytrauma						p		
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}		Range	CI
MOD_1	15	7	±	3	7	[4 ; 10]	[5,3 ; 8,7]	20	4.7	±	3	4.5	[2,3 ; 6,8]	[3,2 ; 6,1]	p = 0,038
MOD_2	15	6.8	±	3.7	7	[5 ; 10]	[4,7 ; 8,9]	20	3.9	±	3.4	3.5	[1 ; 7,5]	[2,3 ; 5,5]	p = 0,026
MOD_3	13	7.1	±	3.3	6	[5 ; 10]	[5,1 ; 9]	19	3.7	±	2.8	4	[1 ; 5]	[2,3 ; 5]	p < 0.01
MOD_4	12	6	±	3.6	5.5	[2,5 ; 9,5]	[3,7 ; 8,3]	16	4.1	±	3.2	3	[2 ; 7,5]	[2,4 ; 5,9]	p = 0,191
MOD_5	11	6.27	±	2.76	6	[4 ; 8]	[4,418 ; 8,127]	14	3.79	±	3.24	4	[0,8 ; 5,3]	[1,916 ; 5,656]	p = 0,057
MOD_6	11	5.73	±	3.41	6	[3 ; 9]	[3,437 ; 8,017]	12	3.5	±	3.21	3	[2 ; 4,8]	[1,464 ; 5,536]	p = 0,083
MOD_7	9	4.56	±	3.25	4	[2 ; 7]	[2,061 ; 7,05]	9	3	±	2.12	4	[0,5 ; 5]	[1,369 ; 4,631]	p = 0,449
MOD_8	8	5.6	±	3.6	5.5	[2,5 ; 9]	[2,6 ; 8,6]	7	3.6	±	1.3	3	[3 ; 4]	[2,4 ; 4,7]	p = 0,199
MOD_9	7	4.3	±	3.8	4	[1 ; 7]	[0,8 ; 7,8]	7	3.7	±	1.5	4	[2 ; 5]	[2,3 ; 5,1]	p = 1
MOD_10	6	5	±	4.6	4	[1,5 ; 8,5]	[0,2 ; 9,8]	6	3.5	±	2.7	3.5	[1,5 ; 5]	[0,7 ; 6,3]	p = 0,687
MOD_11	6	5	±	5.1	4	[0,8 ; 8,8]	[-0,3 ; 10,3]	6	2.7	±	1.9	3	[0,8 ; 4,3]	[0,7 ; 4,6]	p = 0,418
MOD_12	4	3.8	±	3.1	3	[1,3 ; 7]	[-1,2 ; 8,7]	5	2.2	±	2.4	1	[0,5 ; 4,5]	[-0,8 ; 5,2]	p = 0,319
MOD_13	3	3	±	2	3	#VALUE!	[-2 ; 8]	5	3.6	±	2.1	4	[1,5 ; 5,5]	[1 ; 6,2]	p = 0,651
MOD_14	3	4.3	±	3.1	5	#VALUE!	[-3,3 ; 11,9]	4	3.5	±	2.1	3.5	[1,5 ; 5,5]	[0,2 ; 6,8]	p = 0,593

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}], CI: confidence interval

Tab. 10: Statistische Auswertung des MOD-Scores

Tabelle 10 stellt die statistische Auswertung des MOD-Scores bei den Studienpatienten dar.

Der MOD-Score wurde alle 24 Stunden über 14 Tage bei allen Patienten erhoben.

4.6. Statistische Auswertung des SAPS-II-Scores

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	
SAPII_1	15	32	±	9.1	32	[26 ; 42]	[26,9 ; 37,1]	20	16.8	±	7.3	16	[10,5 ; 22,5]	[13,3; 20,2]	p < 0.01
SAPII_2	15	30.7	±	8.7	32	[22 ; 40]	[25,9 ; 35,5]	20	15.9	±	9.3	13.5	[10 ; 18]	[11,5 ; 20,3]	p < 0.01
SAPII_3	13	30.5	±	11.7	28	[20 ; 40,5]	[23,5 ; 37,6]	19	14.7	±	8.6	13	[10 ; 18]	[10,6 ; 18,9]	p < 0.01
SAPII_4	12	29.1	±	10.5	28	[20 ; 40,5]	[22,4 ; 35,8]	16	14.7	±	8.7	14.5	[7 ; 16,8]	[10,1 ; 19,3]	p < 0.01
SAPII_5	11	30.6	±	11.7	28	[20 ; 42]	[22,754 ; 38,518]	14	16.6	±	8.27	15.5	[9,5 ; 21,3]	[11,868 ; 21,418]	p < 0.01
SAPII_6	11	31.5	±	10.7	31	[20 ; 42]	[24,351 ; 38,74]	12	18.8	±	8.38	19	[13 ; 22]	[13,512 ; 24,155]	p < 0.01
SAPII_7	9	32.4	±	14	36	[20,5 ; 42]	[21,71 ; 43,179]	9	18.1	±	8.92	20	[8 ; 26]	[11,253 ; 24,97]	p = 0,015
SAPII_8	8	35.4	±	13.7	32.5	[27,3 ; 48,8]	[23,9 ; 46,8]	7	18.6	±	8.6	17	[16 ; 20]	[10,6; 26,5]	p = 0,037
SAPII_9	7	32.9	±	17.4	31	[16 ; 48]	[16,8 ; 49]	7	19.4	±	6	20	[15 ; 23]	[13,9; 24,9]	p = 0,141
SAPII_10	6	31.7	±	18	29	[16,8 ; 47,8]	[12,8 ; 50,5]	6	21	±	8.3	19.5	[16 ; 24,3]	[12,3; 29,7]	p = 0,296
SAPII_11	6	30.2	±	18.2	25.5	[14 ; 52]	[11,1 ; 49,3]	6	15.3	±	3.1	15.5	[12,5 ; 17,8]	[12; 18,6]	p = 0,17
SAPII_12	4	28.5	±	12.2	27	[17,8 ; 40,8]	[9,1 ; 47,9]	5	13	±	6.6	15	[6 ; 19]	[4,8; 21,2]	p = 0,064
SAPII_13	3	21.3	±	5.1	20	#VALUE!	[8,6 ; 34,1]	5	18.4	±	8.5	19	[10,5 ; 26]	[7,8; 29]	p = 0,655
SAPII_14	3	20.3	±	4.9	18	#VALUE!	[8,1 ; 32,6]	4	17.8	±	7	17	[11,8 ; 24,5]	[6,6; 28,9]	p = 0,463

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}] , CI: confidence interval

Tab. 11: Statistische Auswertung des SAPS-II-Scores

Tabelle 11 repräsentiert die statistische Auswertung des SAPS-II-Scores für die Studienpatienten. Der SAPS-II-Score wurde alle 24 Stunden über 14 Tage bei allen Patienten erhoben.

4.7. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1 α

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis p-Normwert	Polytr. p-Normwert
	N	MW	\pm	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	\pm	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL1U_1	15	0.9	\pm	1.1	0.6	[0,2 ; 1,5]	[0,3 ; 1,5]	20	0.6	\pm	0.9	0.2	[0,1 ; 0,7]	[0,2; 1,1]	p = 0,186	p = 0,008	p = 0,018
IL1U_2	15	0.8	\pm	0.8	0.5	[0,2 ; 1,8]	[0,3 ; 1,2]	20	0.7	\pm	0.7	0.6	[0,2 ; 0,9]	[0,4 ; 1]	p = 0,841	p = 0,033	p = 0,001
IL1U_3	13	0.7	\pm	0.7	0.5	[0,1 ; 1]	[0,3 ; 1]	19	0.8	\pm	1.2	0.3	[0,1 ; 0,6]	[0,2 ; 1,3]	p = 0,672	p = 0,031	p = 0,008
IL1U_4	12	0.6	\pm	0.5	0.5	[0,1 ; 1,1]	[0,3 ; 1]	16	0.6	\pm	0.8	0.2	[0,2 ; 1]	[0,2 ; 1]	p = 0,674	p = 0,009	p = 0,001
IL1U_5	11	0.84	\pm	1.34	0.3	[0,1 ; 1,2]	[-0,055 ; 1,739]	15	0.64	\pm	0.71	0.34	[0,1 ; 0,9]	[0,249 ; 1,03]	p = 0,584	p = 0,502	p = 0,001
IL1U_6	11	0.47	\pm	0.57	0.3	[0,1 ; 0,6]	[0,082 ; 0,854]	12	0.71	\pm	0.73	0.375	[0,1 ; 1,5]	[0,247 ; 1,178]	p = 0,556	p = 0,016	p = 0,019
IL1U_7	9	0.76	\pm	0.77	0.4	[0,2 ; 1,4]	[0,165 ; 1,355]	9	0.89	\pm	1	0.34	[0,1 ; 2]	[0,122 ; 1,654]	p = 0,93	p = 0,125	p = 0,134
IL1U_8	8	0.6	\pm	0.6	0.6	[0 ; 1,1]	[0,1 ; 1,1]	7	0.6	\pm	0.8	0.2	[0,1 ; 1,2]	[-0,2; 1,3]	p = 0,953	p = 0,064	p = 0,001
IL1U_9	7	0.4	\pm	0.4	0.5	[0 ; 0,9]	[0 ; 0,8]	7	0.8	\pm	1	0.3	[0,1 ; 1,7]	[-0,2; 1,7]	p = 0,608	p = 0,002	p = 0,001
IL1U_10	6	0.3	\pm	0.4	0.1	[0,1 ; 0,6]	[-0,1 ; 0,8]	6	1.2	\pm	1.5	0.4	[0,1 ; 3,1]	[-0,4; 2,8]	p = 0,333	p = 0,001	p = 0,004
IL1U_11	6	0.2	\pm	0.3	0.1	[0,1 ; 0,5]	[-0,1 ; 0,5]	6	0.8	\pm	1.2	0.2	[0,1 ; 1,8]	[-0,4; 2,1]	p = 0,258	p = 0,001	p = 0,001
IL1U_12	4	0.2	\pm	0.2	0.1	[0 ; 0,4]	[-0,2 ; 0,6]	5	0.5	\pm	0.8	0.2	[0,1 ; 1,1]	[-0,5; 1,5]	p = 0,387	p = 0,004	p = 0,001
IL1U_13	3	0.2	\pm	0.1	0.2	#VALUE! E!	[0 ; 0,4]	5	0.8	\pm	1.1	0.5	[0,1 ; 1,7]	[-0,6; 2,2]	p = 0,368	p = 0,002	p = 0,005
IL1U_14	3	0.2	\pm	0.3	0.1	#VALUE! E!	[-0,5 ; 1]	4	0.8	\pm	1.1	0.2	[0,1 ; 1,9]	[-1; 2,6]	p = 0,285	p = 0,039	p = 0,005
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}], CI: confidence interval																	
Normwert	10	1.7	\pm	1.5	1.5	[0,5 ; 2]	[0,6 ; 2,7]										

Tab. 12: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1 α

Tabelle 12 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1 α bei den Studienpatienten.

Die Variablen bezeichnen das intrazelluläre nicht stimulierte Interleukin-1 α an den Tagen 1 bis 14.

An diesen Tagen wurde das unstimulierte Interleukin-1 α bei den Patienten einmal gemessen (alle 24 Stunden über 14 Tage).

Die linke Teiltabelle stellt die septischen Patienten dar (hellgrau unterlegt). **N** ist die Anzahl der untersuchten Patienten, diese vermindert sich innerhalb der 14 Tage durch Verlegen der Patienten auf die periphere Normalstation oder durch Versterben. **MW** bedeutet arithmetischer Mittelwert, **SD** ist die Standardabweichung von dem arithmetischen Mittelwert. **X 0,5** stellt den Medianwert dar. **Range** ist die Spannweite der Meßwerte, angegeben in dem kleinsten und dem größten Wert.

CI stellt das Konfidenzintervall dar. **#Value!** bedeutet eine zu geringe Fallzahl, um diese noch statistisch auswerten zu können. Diese Ausdünnung gegen Ende der Messperiode ist durch das oben

schon erwähnte Verlegen der Patienten auf die Normalstation oder dem Versterben von Patienten erklärbar.

Die rechte Teiltabelle zeigt genau die gleichen Parameter für polytraumatisierte Patienten (mittelgrau unterlegt).

P bedeutet das Signifikanzniveau zwischen der Polytrauma- und der Sepsisgruppe. Die Spalte Sepsis / p-Normwert bezeichnet das Signifikanzniveau zwischen dem Normkollektiv und der Sepsisgruppe. Entsprechendes gilt für die Spalte Polytrauma / p-Normwert.

4.8 Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1a

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL1S_1	15	2.3	±	2.4	1.6	[0,8 ; 2,9]	[0,9 ; 3,6]	20	1.7	±	2.1	1.1	[0,3 ; 2,3]	[0,7 ; 2,6]	p = 0,199	p = 0,194	p = 0,417
IL1S_2	15	2.4	±	1.8	2.1	[1,3 ; 2,8]	[1,4 ; 3,4]	20	1.6	±	1.5	1.2	[0,3 ; 2,9]	[0,9 ; 2,3]	p = 0,109	p = 0,086	p = 0,646
IL1S_3	13	2.3	±	2.9	1.5	[0,5 ; 3,1]	[0,6 ; 4,1]	19	1.8	±	2.5	0.9	[0,3 ; 2,5]	[0,6 ; 3]	p = 0,454	p = 0,205	p = 0,777
IL1S_4	12	2.8	±	2.8	1.8	[1,1 ; 4,5]	[1 ; 4,5]	16	1.9	±	2.5	0.7	[0,4 ; 2,5]	[0,5 ; 3,2]	p = 0,265	p = 0,163	p = 0,518
IL1S_5	11	1.37	±	1.34	0.8	[0,5 ; 2,4]	[0,467 ; 2,27]	15	1.39	±	1.41	0.88	[0,4 ; 1,9]	[0,613 ; 2,171]	p = 0,795	p = 0,685	p = 0,697
IL1S_6	11	1.43	±	0.95	1.2	[0,8 ; 1,8]	[0,789 ; 2,06]	12	1.75	±	1.61	0.84	[0,7 ; 3,5]	[0,725 ; 2,765]	p = 0,829	p = 0,613	p = 0,776
IL1S_7	9	2.5	±	1.95	2.6	[0,9 ; 3,9]	[0,996 ; 3,997]	9	1.69	±	1.76	0.56	[0,5 ; 3,3]	[0,343 ; 3,041]	p = 0,269	p = 0,195	p = 0,836
IL1S_8	8	1	±	1.1	0.9	[0,2 ; 1,1]	[0,1 ; 1,9]	7	1.5	±	2.5	0.3	[0,1 ; 1,9]	[-0,9 ; 3,8]	p = 0,486	p = 0,807	p = 0,001
IL1S_9	7	1.1	±	0.9	0.8	[0,2 ; 1,7]	[0,3 ; 1,8]	7	1.4	±	1.9	0.3	[0,3 ; 3,8]	[-0,4 ; 3,2]	p = 0,848	p = 0,488	p = 0,001
IL1S_10	6	1.1	±	1	1	[0,2 ; 2]	[0,1 ; 2,2]	6	1.8	±	2.3	0.5	[0,2 ; 4,5]	[-0,6 ; 4,2]	p = 1	p = 0,495	p = 0,004
IL1S_11	6	0.8	±	0.7	0.5	[0,2 ; 1,4]	[0 ; 1,5]	6	1.5	±	1.7	0.4	[0,3 ; 3,4]	[-0,4 ; 3,3]	p = 0,748	p = 0,391	p = 0,001
IL1S_12	4	0.7	±	0.5	0.6	[0,3 ; 1,2]	[-0,1 ; 1,4]	5	1	±	1.5	0.3	[0,3 ; 2]	[-0,9 ; 2,8]	p = 0,623	p = 0,146	p = 0,001
IL1S_13	3	0.8	±	0.5	0.5	#VALUE!	[-0,5 ; 2,2]	5	1.3	±	1.4	0.8	[0,6 ; 2,4]	[-0,3 ; 3]	p = 0,297	p = 0,435	p = 0,024
IL1S_14	3	0.8	±	0.6	0.6	#VALUE!	[-0,6 ; 2,3]	4	1.9	±	2.1	1	[0,7 ; 4]	[-1,4 ; 5,2]	p = 0,48	p = 0,461	p = 0,187
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																	
Normwert	10	3.0	±	2.3	2.3	[1 ; 5,6]	[1,3 ; 4,7]										

Tab. 13: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1α

Tabelle 13 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-1a bei den Studienpatienten dar.

Die Beschriftung der Tabelle ist analog der Tabelle 12 und gilt auch für die noch folgenden Zytokin-Tabellen.

4.9 Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-2

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL2U_1	15	0.5	±	0.5	0.3	[0,1 ; 0,7]	[0,2 ; 0,8]	20	1.4	±	2.1	0.4	[0,2 ; 1,7]	[0,4 ; 2,4]	p = 0,341	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_2	15	1	±	1.5	0.3	[0,2 ; 1,5]	[0,2 ; 1,9]	19	0.8	±	0.9	0.3	[0,2 ; 1,3]	[0,4 ; 1,2]	p = 0,931	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_3	13	0.6	±	0.6	0.4	[0,1 ; 1,2]	[0,2 ; 1]	19	0.6	±	0.6	0.4	[0,1 ; 0,7]	[0,3 ; 0,9]	p = 0,939	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_4	12	0.6	±	0.5	0.4	[0,3 ; 0,9]	[0,3 ; 1]	16	0.7	±	0.7	0.4	[0,2 ; 0,9]	[0,3 ; 1,1]	p = 0,659	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_5	11	0.65	±	0.83	0.3	[0,2 ; 0,5]	[0,096 ; 1,208]	15	0.84	±	0.78	0.4	[0,2 ; 1,6]	[0,405 ; 1,272]	p = 0,482	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_6	11	0.56	±	0.49	0.3	[0,2 ; 0,9]	[0,23 ; 0,888]	12	0.86	±	0.81	0.405	[0,2 ; 1,6]	[0,346 ; 1,373]	p = 0,388	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_7	9	0.54	±	0.4	0.5	[0,2 ; 0,8]	[0,233 ; 0,854]	9	0.86	±	1.01	0.34	[0,1 ; 2]	[0,085 ; 1,644]	p = 0,723	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_8	8	0.7	±	0.8	0.4	[0,2 ; 1]	[0,1 ; 1,3]	7	0.6	±	0.6	0.3	[0,2 ; 1,1]	[0,1 ; 1,2]	p = 0,816	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_9	7	0.6	±	0.6	0.4	[0,1 ; 0,8]	[0 ; 1,1]	7	0.7	±	1	0.3	[0,1 ; 1,5]	[-0,2 ; 1,6]	p = 0,797	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_10	6	0.3	±	0.2	0.3	[0,1 ; 0,6]	[0,1 ; 0,6]	6	0.8	±	1	0.2	[0,1 ; 2,1]	[-0,3 ; 1,9]	p = 0,871	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_11	5	0.4	±	0.5	0.3	[0,2 ; 0,8]	[-0,1 ; 1]	6	1.1	±	1.2	0.6	[0,1 ; 2,6]	[-0,1 ; 2,4]	p = 0,461	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_12	3	0.3	±	0.1	0.3	#VALUE!	[0 ; 0,7]	5	0.4	±	0.5	0.2	[0,1 ; 0,9]	[-0,2 ; 1]	p = 0,764	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_13	3	0.4	±	0.1	0.5	#VALUE!	[0,1 ; 0,7]	5	0.5	±	0.8	0.2	[0,1 ; 1]	[-0,4 ; 1,5]	p = 0,167	p = 0,001	p = 0,001
IL2U_14	3	0.2	±	0.1	0.1	#VALUE!	[-0,2 ; 0,5]	4	1.1	±	1.4	0.7	[0,2 ; 2,6]	[-1 ; 3,3]	p = 0,212	p = 0,001	p = 0,001
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																	
Normwert	10	1.5	±	1.1	1.5	[0,5 ; 2,3]	[0,7 ; 2,2]										

Tab. 14: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-2

Die Tabelle 14 repräsentiert die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-2 über den Zeitraum von 14 Tagen bei den beiden Patientengruppen.

4.10. Statistische Auswertung der stimulierten CD-3-T-Zellen für Interleukin-2

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert		
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI					
IL2S_1	15	29.9	±	14.9	26.9	[18,1 ; 45,8]	[21,7 ; 38,1]	20	30.2	±	8.8	32	[24,9 ; 36,3]	[26,1 ; 34,3]	p = 0,841	p = 0,024	p = 0,001		
IL2S_2	15	28.8	±	14.7	25.2	[19,1 ; 39,3]	[20,6 ; 36,9]	19	29.2	±	9.2	26.4	[22,8 ; 33,5]	[24,8 ; 33,6]	p = 0,477	p = 0,015	p = 0,001		
IL2S_3	12	26	±	12.6	22.8	[19,3 ; 29,4]	[18 ; 34,1]	19	33.1	±	15.2	29.2	[24 ; 38,1]	[25,7 ; 40,4]	p = 0,105	p = 0,003	p = 0,167		
IL2S_4	12	24.8	±	12	21.5	[16,4 ; 32,9]	[17,2 ; 32,5]	16	28.4	±	9.3	28	[22,6 ; 32,9]	[23,5 ; 33,3]	p = 0,265	p = 0,001	p = 0,001		
IL2S_5	11	21.2	±	6.85	20.3	[16,5 ; 24,5]	[16,553 ; 25,761]	14	26.6	±	9.05	24.395	[18,1 ; 35,6]	[21,373 ; 31,827]	p = 0,125	p = 0,001	p = 0,001		
IL2S_6	11	20.7	±	10.4	20.5	[11,7 ; 32,7]	[13,743 ; 27,729]	11	27.3	±	9.43	28.54	[16,8 ; 37,6]	[20,926 ; 33,598]	p = 0,108	p = 0,002	p = 0,002		
IL2S_7	9	21.9	±	8.64	21	[14,9 ; 29,1]	[15,23 ; 28,512]	9	25.2	±	7.96	23.29	[20,2 ; 30,9]	[19,096 ; 31,34]	p = 0,354	p = 0,002	p = 0,003		
IL2S_8	8	21.5	±	11.7	19.2	[12,5 ; 26,4]	[11,7 ; 31,2]	7	21.4	±	11.2	20.5	[13,1 ; 33,6]	[11,1 ; 31,8]	p = 1	p = 0,023	p = 0,041		
IL2S_9	7	24.4	±	10.6	21.2	[19,4 ; 25,3]	[14,6 ; 34,2]	7	21.8	±	8.3	20.5	[19 ; 30,8]	[14,1 ; 29,5]	p = 0,565	p = 0,053	p = 0,008		
IL2S_10	6	23.5	±	10.4	22.1	[15,7 ; 31,9]	[12,6 ; 34,3]	6	25.4	±	15.6	31.7	[8,6 ; 37,2]	[9 ; 41,8]	p = 0,522	p = 0,036	p = 0,16		
IL2S_11	5	26.8	±	12.3	24.5	[15,7 ; 39,1]	[11,5 ; 42,2]	6	23.7	±	10.3	25.4	[13,5 ; 30,1]	[12,9 ; 34,5]	p = 0,855	p = 0,189	p = 0,079		
IL2S_12	3	25.5	±	21.4	25	#VALUE!	[-27,7 ; 78,7]	5	23.8	±	11.6	26.6	[13,8 ; 32,4]	[9,3 ; 38,3]	p = 0,881	p = 0,36	p = 0,065		
IL2S_13	3	22.5	±	16.8	24.6	#VALUE!	[-19,2 ; 64,2]	5	21.8	±	13.8	19.1	[8,9 ; 36,1]	[4,6 ; 39]	p = 0,881	p = 0,212	p = 0,038		
IL2S_14	3	17	±	16.6	17.2	#VALUE!	[-24,2 ; 58,2]	4	36.5	±	10.3	37.4	[26,2 ; 46]	[20,1 ; 53]	p = 0,077	p = 0,138	p = 0,599		
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																			
Normwert	10	40.3	±	11.1	38.7	[29,1 ; 48,5]	[32,3 ; 48,2]												

Tab. 15: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-2

Die Tabelle 15 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-2 für die Studienpatienten dar.

4.11. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis p-Normwert	Polytr. p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL3U_1	15	0.9	±	0.6	0.7	[0,4 ; 1,4]	[0,6 ; 1,2]	20	1	±	1	0.4	[0,2 ; 1,5]	[0,5; 1,4]	p = 0,368	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_2	15	1.3	±	1.3	0.8	[0,3 ; 1,4]	[0,6 ; 2]	20	0.9	±	1	0.5	[0,2 ; 1,1]	[0,4 ; 1,4]	p = 0,129	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_3	13	0.8	±	0.7	0.6	[0,3 ; 1,3]	[0,4 ; 1,3]	19	0.8	±	0.8	0.5	[0,3 ; 1]	[0,4 ; 1,2]	p = 0,465	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_4	12	0.9	±	0.9	0.7	[0,2 ; 1,2]	[0,3 ; 1,5]	16	1.1	±	1.2	0.5	[0,3 ; 1,6]	[0,5 ; 1,7]	p = 0,853	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_5	11	0.87	±	0.72	0.5	[0,3 ; 1,3]	[0,381 ; 1,348]	15	1.06	±	1.03	0.34	[0,3 ; 2,2]	[0,491 ; 1,629]	p = 0,938	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_6	11	0.91	±	0.89	0.5	[0,2 ; 1,2]	[0,309 ; 1,506]	12	1.04	±	0.94	0.745	[0,3 ; 1,6]	[0,437 ; 1,633]	p = 0,712	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_7	9	0.75	±	0.68	0.5	[0,2 ; 1,3]	[0,227 ; 1,278]	9	1.12	±	1.27	0.61	[0,3 ; 1,8]	[0,15 ; 2,097]	p = 0,69	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_8	8	0.7	±	0.5	0.7	[0,1 ; 1,1]	[0,2 ; 1,2]	7	0.8	±	1.1	0.3	[0,1 ; 1,7]	[-0,2; 1,9]	p = 0,907	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_9	7	0.5	±	0.5	0.2	[0,1 ; 1]	[0 ; 1]	7	1	±	1.3	0.5	[0,3 ; 1]	[-0,2; 2,2]	p = 0,275	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_10	6	0.5	±	0.7	0.2	[0,1 ; 1]	[-0,2 ; 1,3]	6	1	±	1.4	0.3	[0,1 ; 2,4]	[-0,4; 2,5]	p = 0,519	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_11	6	0.5	±	0.6	0.1	[0,1 ; 1,1]	[-0,1 ; 1]	6	1	±	1.3	0.3	[0,1 ; 2,4]	[-0,3; 2,3]	p = 0,289	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_12	4	0.2	±	0.1	0.1	[0,1 ; 0,2]	[0,1 ; 0,3]	5	0.9	±	1.5	0.3	[0,2 ; 2]	[-0,9; 2,8]	p = 0,169	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_13	3	0.4	±	0.1	0.5	#VALUE!	[0,1 ; 0,8]	5	0.8	±	1.1	0.4	[0,2 ; 1,6]	[-0,5; 2,2]	p = 0,651	p = 0,001	p = 0,001
IL3U_14	3	0.5	±	0.6	0.2	#VALUE!	[-1 ; 2]	4	1	±	1.4	0.4	[0,2 ; 2,5]	[-1,2; 3,3]	p = 0,463	p = 0,018	p = 0,002

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}] , CI: confidence interval

Normwert	10	3	±	1.4	2.6	[2,2 ; 3,5]	[2 ; 4]
----------	----	---	---	-----	-----	-------------	---------

Tab. 16: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3

Tabelle 16 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3 über den Zeitraum von 14 Tagen für die Studienpatienten.

4.12. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis		Polytr.			
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI		p-Normwert	p-Normwert				
IL3S_1	15	3.2	±	6.1	1.3	[1 ; 2,3]	[-0,2 ; 6,5]	20	2	±	1.7	1.4	[0,6 ; 3,6]	[1,2 ; 2,8]	p = 0,582	p = 0,655	p = 0,001				
IL3S_2	15	3.2	±	4.2	2.1	[1,6 ; 3,9]	[0,9 ; 5,6]	20	2.1	±	1.8	1.2	[0,8 ; 3,9]	[1,2 ; 2,9]	p = 0,205	p = 0,739	p = 0,001				
IL3S_3	13	2.4	±	2.1	2.1	[1 ; 3]	[1,1 ; 3,7]	19	1.9	±	1.6	1.1	[0,6 ; 3,8]	[1,1 ; 2,7]	p = 0,49	p = 0,567	p = 0,002				
IL3S_4	12	2.3	±	2	1.7	[1 ; 3,2]	[1,1 ; 3,6]	16	2.4	±	2.1	1.7	[0,7 ; 4,5]	[1,3 ; 3,5]	p = 1	p = 0,179	p = 0,091				
IL3S_5	11	1.9	±	1.48	1.6	[0,7 ; 2,2]	[0,904 ; 2,894]	15	1.96	±	1.74	1.22	[0,5 ; 3,9]	[0,996 ; 2,919]	p = 0,64	p = 0,029	p = 0,005				
IL3S_6	11	2.32	±	2.1	1.3	[0,6 ; 3,4]	[0,908 ; 3,723]	12	1.75	±	1.52	1.03	[0,5 ; 3,5]	[0,782 ; 2,716]	p = 0,479	p = 0,117	p = 0,011				
IL3S_7	9	1.71	±	1.28	1.2	[0,7 ; 2,8]	[0,724 ; 2,689]	9	2.09	±	2.42	0.85	[0,7 ; 2,9]	[0,23 ; 3,946]	p = 0,965	p = 0,055	p = 0,004				
IL3S_8	8	1.9	±	1.3	2	[0,6 ; 2,6]	[0,8 ; 3]	7	2	±	2.4	0.7	[0,5 ; 3,4]	[-0,2 ; 4,3]	p = 0,817	p = 0,134	p = 0,001				
IL3S_9	7	1.4	±	1.5	0.9	[0,1 ; 2,6]	[0 ; 2,7]	7	1.2	±	0.9	1	[0,5 ; 2]	[0,4 ; 2,1]	p = 0,749	p = 0,053	p = 0,001				
IL3S_10	6	1.6	±	1.6	0.8	[0,4 ; 3]	[-0,1 ; 3,2]	6	2.2	±	2.3	1.1	[0,6 ; 4,6]	[-0,2 ; 4,7]	p = 0,522	p = 0,095	p = 0,001				
IL3S_11	6	1.3	±	1.5	0.8	[0,2 ; 2,4]	[-0,3 ; 2,9]	6	2.2	±	1.7	1.6	[0,8 ; 4,1]	[0,4 ; 4]	p = 0,229	p = 0,002	p = 0,011				
IL3S_12	4	1	±	0.7	1	[0,3 ; 1,6]	[-0,1 ; 2]	5	1.5	±	2	0.7	[0,3 ; 3]	[-1,1 ; 4]	p = 0,806	p = 0,009	p = 0,001				
IL3S_13	3	0.9	±	0.7	0.6	#VALUE!	[-0,7 ; 2,5]	5	1.4	±	1.8	0.7	[0,5 ; 2,7]	[-0,9 ; 3,7]	p = 0,653	p = 0,032	p = 0,001				
IL3S_14	3	0.8	±	0.8	0.5	#VALUE!	[-1,1 ; 2,7]	4	2.6	±	3.1	1.3	[0,8 ; 5,8]	[-2,2 ; 7,5]	p = 0,289	p = 0,04	p = 0,016				
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																					
Normwert	10	6.2	±	3	5.3	[4,3 ; 8,2]	[4,1 ; 8,3]														

Tab. 17: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3

Die Tabelle 17 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-3 innerhalb der zwei Patientengruppen dar.

4.13. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL4U_1	15	1.6	±	1	1.7	[0,8 ; 2,3]	[1,1 ; 2,2]	20	1.6	±	1.6	1.2	[0,5 ; 2]	[0,8 ; 2,3]	p = 0,395	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_2	15	2.2	±	3.5	1.5	[0,4 ; 2,9]	[0,3 ; 4,1]	20	1.2	±	0.9	1	[0,5 ; 1,6]	[0,7 ; 1,6]	p = 0,617	p = 0,391	p = 0,001
IL4U_3	13	1.1	±	0.9	0.8	[0,6 ; 1,8]	[0,6 ; 1,7]	19	1.6	±	1.5	1.1	[0,5 ; 2,8]	[0,9 ; 2,4]	p = 0,565	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_4	12	1.3	±	0.9	1.3	[0,4 ; 1,6]	[0,7 ; 1,9]	16	1.4	±	1.2	1.1	[0,5 ; 1,9]	[0,7 ; 2]	p = 0,78	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_5	11	1.22	±	1.08	1.1	[0,2 ; 2]	[0,488 ; 1,945]	15	1.35	±	0.89	1.28	[0,5 ; 2,3]	[0,855 ; 1,845]	p = 0,516	p = 0,002	p = 0,001
IL4U_6	11	1.83	±	1.47	1.6	[0,2 ; 2,6]	[0,841 ; 2,812]	12	2.16	±	1.73	2.06	[0,5 ; 3,9]	[1,058 ; 3,254]	p = 0,498	p = 0,005	p = 0,025
IL4U_7	9	1.16	±	1.07	0.9	[0,4 ; 1,6]	[0,342 ; 1,986]	9	2.11	±	1.93	1.8	[0,6 ; 3,2]	[0,624 ; 3,596]	p = 0,27	p = 0,001	p = 0,114
IL4U_8	8	1.2	±	1.1	0.9	[0,2 ; 2,4]	[0,3 ; 2,2]	7	1.5	±	1.3	0.7	[0,5 ; 3,2]	[0,2 ; 2,7]	p = 0,562	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_9	7	1.5	±	2.2	0.8	[0,1 ; 1,7]	[-0,5 ; 3,5]	7	1.2	±	1.2	0.7	[0,6 ; 2,2]	[0,2 ; 2,3]	p = 0,655	p = 0,003	p = 0,001
IL4U_10	6	0.6	±	0.5	0.3	[0,2 ; 1,1]	[0 ; 1,1]	6	1.6	±	1.6	1.2	[0,5 ; 2,4]	[-0,1 ; 3,3]	p = 0,078	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_11	6	0.9	±	0.8	0.5	[0,3 ; 1,5]	[0 ; 1,7]	6	1.8	±	2.4	0.5	[0,3 ; 3,9]	[-0,7 ; 4,4]	p = 0,749	p = 0,003	p = 0,001
IL4U_12	4	0.8	±	1.3	0.2	[0 ; 2,2]	[-1,3 ; 2,9]	5	1	±	0.8	0.8	[0,4 ; 1,7]	[0 ; 2]	p = 0,219	p = 0,034	p = 0,001
IL4U_13	3	0.2	±	0.1	0.2	#VALU E!	[-0,1 ; 0,4]	5	1.2	±	0.8	0.9	[0,7 ; 1,8]	[0,2 ; 2,1]	p = 0,024	p = 0,001	p = 0,001
IL4U_14	3	0.4	±	0.4	0.2	#VALU E!	[-0,6 ; 1,3]	4	2.1	±	1.9	1.5	[0,6 ; 4,1]	[-1 ; 5,2]	p = 0,077	p = 0,006	p = 0,033

SD: standard deviation, X_{0,5}: median, Range: [X_{0,25} ; X_{0,75}], CI: confidence interval

Normwert	10	3.3	±	1	3.1	[2,6 ; 4,3]	[2,5 ; 4]
----------	----	-----	---	---	-----	-------------	-----------

Tab. 18: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4

Die Tabelle 18 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4 über den Zeitraum von 14 Tagen.

4.14. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis p-Normwert	Polytr. p-Normwert			
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI						
IL4S_1	15	6.1	±	7.9	3.6	[2,4 ; 6,6]	[1,7 ; 10,4]	20	3.4	±	2.2	3.3	[1,5 ; 4,9]	[2,3; 4,4]	p = 0,257	p = 0,217	p = 0,429			
IL4S_2	15	3.8	±	2.9	3.5	[2 ; 4,5]	[2,2 ; 5,4]	20	3.1	±	2.3	2.5	[1,6 ; 3,8]	[2 ; 4,2]	p = 0,342	p = 0,648	p = 0,18			
IL4S_3	13	3.1	±	2.1	2.3	[1,8 ; 3,9]	[1,8 ; 4,4]	19	3.6	±	2.2	3.5	[2,1 ; 5,1]	[2,5 ; 4,6]	p = 0,347	p = 0,898	p = 0,967			
IL4S_4	12	2.5	±	1.3	2.3	[1,5 ; 3,7]	[1,6 ; 3,3]	16	3.4	±	2.7	2.4	[1,3 ; 5,1]	[2 ; 4,8]	p = 0,43	p = 0,114	p = 0,733			
IL4S_5	11	2.78	±	1.98	2.2	[1,7 ; 3,5]	[1,452 ; 4,114]	15	2.58	±	2.07	1.63	[0,9 ; 4,8]	[1,433 ; 3,719]	p = 0,622	p = 0,46	p = 0,008			
IL4S_6	11	2.87	±	1.92	2.7	[1,2 ; 4,2]	[1,576 ; 4,161]	12	3.57	±	2.32	3.45	[1,5 ; 5,9]	[2,093 ; 5,039]	p = 0,46	p = 0,219	p = 0,584			
IL4S_7	9	2.66	±	2.09	2.4	[1 ; 4,1]	[1,062 ; 4,267]	9	4.19	±	2.71	4.21	[1,4 ; 7,1]	[2,108 ; 6,267]	p = 0,289	p = 0,282	p = 0,984			
IL4S_8	8	2.9	±	2.7	1.6	[1,1 ; 5]	[0,7 ; 5,1]	7	3.7	±	3.3	2.8	[1,1 ; 6,6]	[0,6; 6,8]	p = 0,728	p = 0,886	p = 0,068			
IL4S_9	7	2.3	±	2	2.2	[0,4 ; 4,9]	[0,4 ; 4,1]	7	3.1	±	2.9	1.1	[0,8 ; 6,5]	[0,3; 5,8]	p = 0,406	p = 0,057	p = 0,033			
IL4S_10	6	1	±	0.6	0.9	[0,6 ; 1,6]	[0,4 ; 1,7]	6	3.4	±	1.8	3.1	[1,7 ; 5,3]	[1,6; 5,3]	p = 0,01	p = 0,001	p = 0,022			
IL4S_11	6	1.4	±	1.3	1.1	[0,3 ; 2,5]	[0 ; 2,8]	6	3.6	±	3.1	2.8	[1,5 ; 5]	[0,3; 6,8]	p = 0,109	p = 0,035	p = 0,27			
IL4S_12	4	1.2	±	1.7	0.5	[0,2 ; 2,9]	[-1,4 ; 3,8]	5	3.3	±	2.9	2.2	[1 ; 6,1]	[-0,4; 6,9]	p = 0,086	p = 0,088	p = 0,257			
IL4S_13	3	0.7	±	0.2	0.8	#VALU E!	[0,1 ; 1,3]	5	1.9	±	2	1.1	[0,9 ; 3,4]	[-0,6; 4,5]	p = 0,072	p = 0,003	p = 0,001			
IL4S_14	3	0.7	±	0.5	0.7	#VALU E!	[-0,6 ; 2]	4	4.8	±	2.1	4.3	[3,1 ; 7]	[1,4; 8,2]	p = 0,034	p = 0,013	p = 0,463			
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}], CI: confidence interval																				
Normwert	10	6.7	±	1.9	7	[5,3 ; 7,9]	[5,4 ; 8,1]													

Tab. 19: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4

Die Tabelle 19 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-4 bei den für diese Studie eingeschlossenen Patienten dar.

4.15. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zelle für Interleukin-6

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert		
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI					
IL6U_1	15	1.8	±	2.2	0.8	[0,4 ; 3]	[0,6 ; 3]	20	2.2	±	2.6	1.2	[0,4 ; 3,7]	[1; 3,4]	p = 0,947	p = 0,459	p = 0,97		
IL6U_2	15	1.6	±	2.1	0.7	[0,1 ; 2,4]	[0,4 ; 2,8]	20	2	±	2.3	1.3	[0,1 ; 3,8]	[0,9 ; 3,1]	p = 0,867	p = 0,335	p = 0,721		
IL6U_3	13	1.5	±	2.3	0.6	[0,2 ; 2]	[0,2 ; 2,9]	19	1.7	±	1.8	0.8	[0,2 ; 2,8]	[0,8 ; 2,6]	p = 0,617	p = 0,591	p = 0,19		
IL6U_4	12	1.5	±	1.5	1.4	[0,1 ; 2,5]	[0,6 ; 2,5]	16	1.8	±	2	0.9	[0,1 ; 3,7]	[0,7 ; 2,9]	p = 1	p = 0,172	p = 0,126		
IL6U_5	11	1.53	±	2.2	0.5	[0,1 ; 2,4]	[0,053 ; 3,002]	15	1.98	±	2.46	0.68	[0,1 ; 4]	[0,623 ; 3,345]	p = 0,482	p = 0,517	p = 0,263		
IL6U_6	11	1.29	±	1.4	1.3	[0,1 ; 1,5]	[0,342 ; 2,227]	12	2.22	±	2.69	0.975	[0,2 ; 3,4]	[0,508 ; 3,93]	p = 0,478	p = 0,267	p = 0,556		
IL6U_7	9	1.88	±	2.55	1.1	[0,1 ; 2,7]	[-0,081 ; 3,841]	9	2.05	±	3.15	0.34	[0,2 ; 3,6]	[-0,365 ; 4,47]	p = 0,93	p = 0,488	p = 0,001		
IL6U_8	8	0.6	±	0.5	0.5	[0,1 ; 1,2]	[0,2 ; 1,1]	7	2.3	±	3.5	0.3	[0,1 ; 6,3]	[-0,9 ; 5,5]	p = 0,727	p = 0,001	p = 0,001		
IL6U_9	7	0.7	±	0.9	0.2	[0,1 ; 1,7]	[-0,1 ; 1,6]	7	2.3	±	3.7	0.2	[0,1 ; 5,1]	[-1,2 ; 5,7]	p = 0,65	p = 0,001	p = 0,001		
IL6U_10	6	1.6	±	2.3	0.4	[0,1 ; 3,6]	[-0,8 ; 4]	6	2.2	±	3.2	0.4	[0,1 ; 5,1]	[-1,2 ; 5,6]	p = 1	p = 0,626	p = 0,001		
IL6U_11	6	0.4	±	0.5	0.1	[0,1 ; 0,7]	[-0,2 ; 0,9]	6	2.1	±	2.4	0.9	[0,3 ; 4,7]	[-0,5 ; 4,7]	p = 0,065	p = 0,001	p = 0,008		
IL6U_12	4	0.6	±	0.8	0.2	[0,1 ; 1,5]	[-0,7 ; 1,9]	5	1.9	±	3.6	0.6	[0 ; 4,5]	[-2,6 ; 6,4]	p = 0,902	p = 0,049	p = 0,002		
IL6U_13	3	2.1	±	3.3	0.3	#VALU E!	[-6,2 ; 10,4]	5	1.3	±	2.3	0.3	[0,1 ; 2,9]	[-1,6 ; 4,1]	p = 0,764	p = 0,925	p = 0,001		
IL6U_14	3	0.6	±	0.8	0.2	#VALU E!	[-1,5 ; 2,7]	4	1.7	±	2.3	0.7	[0,2 ; 4,1]	[-2 ; 5,4]	p = 0,48	p = 0,11	p = 0,038		
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																			
Normwert	10	5.5	±	3	5.2	[2,9 ; 7,2]	[3,4 ; 7,7]												

Tab. 20: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-6

Die Tabelle 20 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-6 bei der Gruppe der septischen Patienten und bei der Gruppe der polytraumatisierten Patienten.

4.16. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-6

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL6S_1	15	2.9	±	2.5	2.5	[0,7 ; 5,2]	[1,6 ; 4,3]	20	3.2	±	3.4	1.6	[0,8 ; 4,9]	[1,6; 4,8]	p = 0,934	p = 0,363	p = 0,25
IL6S_2	15	3.8	±	3.4	3.2	[1,5 ; 5,1]	[1,9 ; 5,7]	20	3.2	±	3	2	[0,4 ; 5,8]	[1,8 ; 4,6]	p = 0,443	p = 0,23	p = 0,299
IL6S_3	13	3.8	±	4.4	2.3	[0,6 ; 5]	[1,2 ; 6,5]	19	2.7	±	2.5	1.7	[0,6 ; 4,5]	[1,5 ; 3,9]	p = 0,773	p = 0,333	p = 0,461
IL6S_4	12	3	±	2.2	2.9	[0,8 ; 4,2]	[1,6 ; 4,4]	16	3.8	±	5.1	2.5	[0,4 ; 5,8]	[1,1 ; 6,5]	p = 0,546	p = 0,42	p = 0,387
IL6S_5	11	3.03	±	2.76	2.3	[0,7 ; 6,1]	[1,181 ; 4,886]	15	2.93	±	3.52	1.58	[0,4 ; 5]	[0,985 ; 4,883]	p = 0,736	p = 0,507	p = 0,891
IL6S_6	11	2.39	±	2.22	2.3	[0,4 ; 3,8]	[0,901 ; 3,881]	12	2.76	±	2.52	2.785	[0,5 ; 3,6]	[1,157 ; 4,358]	p = 0,58	p = 0,298	p = 0,691
IL6S_7	9	4.61	±	4.82	3.1	[0,5 ; 8,5]	[0,911 ; 8,318]	9	2.63	±	3.06	1.42	[0,6 ; 5,1]	[0,277 ; 4,983]	p = 0,566	p = 0,192	p = 0,048
IL6S_8	8	2.6	±	2.4	2.4	[0,6 ; 3,6]	[0,6 ; 4,7]	7	3.3	±	4.7	0.9	[0,3 ; 9,9]	[-1,1; 7,6]	p = 0,487	p = 0,659	p = 0,001
IL6S_9	7	1.7	±	1.4	1	[0,7 ; 3,2]	[0,5 ; 3]	7	2.7	±	4	0.5	[0,3 ; 4,8]	[-1; 6,4]	p = 0,749	p = 0,248	p = 0,005
IL6S_10	6	3.1	±	4.5	1.4	[0,4 ; 5,5]	[-1,6 ; 7,8]	6	3.2	±	3.9	1.2	[0,3 ; 8,1]	[-0,8; 7,3]	p = 0,873	p = 0,637	p = 0,024
IL6S_11	6	2.2	±	2.1	1.5	[0,3 ; 4,4]	[0 ; 4,3]	6	3.1	±	3.5	1.4	[0,7 ; 6,3]	[-0,6; 6,7]	p = 0,873	p = 0,9	p = 0,074
IL6S_12	4	1.7	±	2.3	0.9	[0,2 ; 4,1]	[-1,9 ; 5,3]	5	2.1	±	3.5	0.5	[0,4 ; 4,6]	[-2,3; 6,4]	p = 0,806	p = 0,852	p = 0,001
IL6S_13	3	2.6	±	3.4	0.9	#VALUE!	[-5,8 ; 11]	5	2	±	2.2	0.9	[0,7 ; 4]	[-0,7; 4,8]	p = 1	p = 0,765	p = 0,085
IL6S_14	3	1.5	±	1	1.4	#VALUE!	[-1 ; 3,9]	4	2.3	±	2.8	1.3	[0,4 ; 5,3]	[-2,2; 6,8]	p = 1	p = 0,521	p = 0,166
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}], CI: confidence interval																	
Normwert	10	7.7	±	3.3	7.8	[4,2 ; 9,6]	[5,3 ; 10]										

Tab. 21: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-6

Die Tabelle 21 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-6 bei den Patientengruppen über den Zeitraum von 14 Tagen dar.

4.17. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert			
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI						
IL8U_1	15	0.8	±	0.9	0.5	[0,2 ; 1]	[0,3 ; 1,3]	20	1.2	±	1.9	0.7	[0,3 ; 1,4]	[0,3; 2,1]	p = 0,484	p = 0,004	p = 0,078			
IL8U_2	15	0.7	±	0.5	0.6	[0,3 ; 0,9]	[0,4 ; 0,9]	20	0.7	±	0.7	0.3	[0,1 ; 1,4]	[0,4 ; 1,1]	p = 0,64	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_3	13	0.8	±	0.8	0.5	[0,2 ; 1,2]	[0,3 ; 1,3]	19	0.7	±	0.7	0.4	[0,1 ; 0,9]	[0,3 ; 1]	p = 0,863	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_4	12	0.8	±	1	0.4	[0,2 ; 0,7]	[0,1 ; 1,4]	16	0.7	±	0.6	0.5	[0,3 ; 1,1]	[0,4 ; 1,1]	p = 0,429	p = 0,006	p = 0,001			
IL8U_5	11	0.7	±	0.74	0.4	[0,1 ; 1,1]	[0,205 ; 1,201]	15	0.71	±	0.74	0.2	[0,1 ; 1,4]	[0,306 ; 1,12]	p = 0,794	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_6	11	0.63	±	0.63	0.3	[0,1 ; 1,3]	[0,202 ; 1,053]	12	0.74	±	0.68	0.675	[0,1 ; 1,3]	[0,307 ; 1,17]	p = 0,734	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_7	9	0.51	±	0.43	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,179 ; 0,844]	9	0.97	±	1.19	0.41	[0,1 ; 2,2]	[0,056 ; 1,891]	p = 0,79	p = 0,001	p = 0,008			
IL8U_8	8	0.8	±	0.4	0.9	[0,3 ; 1,1]	[0,4 ; 1,1]	7	0.5	±	0.7	0.2	[0,1 ; 1,2]	[-0,1; 1,2]	p = 0,245	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_9	7	0.5	±	0.3	0.4	[0,3 ; 0,9]	[0,2 ; 0,8]	7	0.5	±	0.9	0.1	[0,1 ; 1,3]	[-0,2; 1,3]	p = 0,177	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_10	6	0.6	±	0.7	0.4	[0,2 ; 1]	[-0,1 ; 1,4]	6	0.8	±	1.1	0.1	[0,1 ; 2]	[-0,4; 2]	p = 0,377	p = 0,001	p = 0,001			
IL8U_11	6	0.7	±	0.6	0.5	[0,2 ; 1,4]	[0,1 ; 1,3]	6	0.7	±	0.7	0.5	[0,2 ; 1,3]	[0; 1,4]	p = 1	p = 0,002	p = 0,001			
IL8U_12	4	0.7	±	0.4	0.8	[0,3 ; 1,1]	[0; 1,4]	5	0.5	±	0.8	0.1	[0,1 ; 1,2]	[-0,5; 1,5]	p = 0,266	p = 0,008	p = 0,001			
IL8U_13	3	0.8	±	0.5	0.8	#VALUE!	[-0,6 ; 2,1]	5	0.3	±	0.3	0.3	[0,1 ; 0,6]	[0; 0,7]	p = 0,365	p = 0,052	p = 0,001			
IL8U_14	3	1.7	±	1.4	1.9	#VALUE!	[-1,9 ; 5,2]	4	1	±	1.8	0.2	[0,1 ; 2,8]	[-1,8; 3,8]	p = 0,593	p = 0,473	p = 0,001			
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																				
Normwert	10	1.8	±	0.9	1.8	[0,9 ; 2,3]	[1,1 ; 2,5]													

Tab. 22: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8

Die Tabelle 22 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8 bei der Gruppe der septischen Patienten und bei der Gruppe der polytraumatisierten Patienten.

4.18. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert			
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI						
IL8S_1	15	2.2	±	2.2	1.2	[0,9 ; 3,3]	[1,1 ; 3,4]	20	4	±	3.6	2.6	[1,3 ; 5,5]	[2,3 ; 5,6]	p = 0,129	p = 0,815	p = 0,061			
IL8S_2	15	2.7	±	1.9	2.5	[1,7 ; 3,1]	[1,7 ; 3,8]	20	3.6	±	2	3.3	[2,4 ; 4,4]	[2,7 ; 4,5]	p = 0,083	p = 0,188	p = 0,013			
IL8S_3	13	3.5	±	3	2.4	[1,1 ; 5,7]	[1,7 ; 5,3]	19	3.7	±	3.5	2.9	[1,6 ; 4,6]	[2,1 ; 5,4]	p = 0,744	p = 0,104	p = 0,109			
IL8S_4	12	3.4	±	1.7	3.2	[2,3 ; 4,7]	[2,3 ; 4,5]	16	3.6	±	2.7	2.7	[1,8 ; 4,8]	[2,1 ; 5]	p = 0,763	p = 0,003	p = 0,147			
IL8S_5	11	3.38	±	2.02	3.3	[1,5 ; 5,5]	[2,019 ; 4,737]	15	3.39	±	3.02	2.17	[1,2 ; 4,9]	[1,724 ; 5,064]	p = 0,604	p = 0,097	p = 0,298			
IL8S_6	11	3.06	±	2.66	2.2	[1,7 ; 3,9]	[1,274 ; 4,843]	12	3.01	±	2.36	2.17	[1,6 ; 4,8]	[1,513 ; 4,512]	p = 0,758	p = 0,189	p = 0,345			
IL8S_7	9	3.34	±	3.08	2	[1,3 ; 5,7]	[0,973 ; 5,707]	9	4.04	±	2.88	3.34	[1,2 ; 7]	[1,824 ; 6,252]	p = 0,825	p = 0,24	p = 0,304			
IL8S_8	8	2.8	±	1.4	2.4	[1,6 ; 4,1]	[1,6 ; 4]	7	1.5	±	1.6	0.7	[0,6 ; 2,3]	[0 ; 2,9]	p = 0,049	p = 0,115	p = 0,001			
IL8S_9	7	2.5	±	2.4	1.7	[1 ; 3,4]	[0,3 ; 4,7]	7	1.2	±	0.9	0.7	[0,6 ; 2,5]	[0,4 ; 2,1]	p = 0,225	p = 0,4	p = 0,001			
IL8S_10	6	2.4	±	1.8	2.4	[0,6 ; 4,3]	[0,5 ; 4,3]	6	1.7	±	1.4	1.5	[0,7 ; 2,6]	[0,2 ; 3,2]	p = 0,522	p = 0,615	p = 0,064			
IL8S_11	6	2.2	±	1.1	2	[1,4 ; 3,3]	[1 ; 3,3]	6	1.6	±	0.8	1.5	[1,1 ; 2,1]	[0,7 ; 2,4]	p = 0,2	p = 0,732	p = 0,06			
IL8S_12	4	3.5	±	3.2	2.4	[1,4 ; 6,9]	[-1,5 ; 8,6]	5	1.2	±	1.1	0.9	[0,6 ; 2,1]	[-0,1 ; 2,6]	p = 0,086	p = 0,424	p = 0,002			
IL8S_13	3	3	±	1.5	2.7	#VALUE!	[-0,7 ; 6,8]	5	1.5	±	1.2	1.2	[0,6 ; 2,6]	[0 ; 3,1]	p = 0,101	p = 0,385	p = 0,02			
IL8S_14	3	4	±	2.1	4.6	#VALUE!	[-1,2 ; 9,3]	4	3.5	±	2.3	3.2	[1,6 ; 5,8]	[-0,1 ; 7,2]	p = 0,724	p = 0,293	p = 0,61			
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																				
Normwert	10	4.1	±	1.5	3.7	[2,6 ; 5,9]	[3 ; 5,2]													

Tab. 23: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8

Die Tabelle 23 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-8 bei den Sepsis- und den Polytrauma-Patienten dar.

4.19. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL10U_1	15	0.6	±	0.8	0.3	[0,1 ; 0,8]	[0,2 ; 1]	20	0.6	±	0.8	0.2	[0,1 ; 1,1]	[0,2; 0,9]	p = 0,797	p = 0,005	p = 0,191
IL10U_2	15	0.6	±	1	0.2	[0,1 ; 0,6]	[0,1 ; 1,2]	20	0.7	±	1	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,2 ; 1,1]	p = 0,664	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_3	13	0.5	±	0.6	0.2	[0,1 ; 0,9]	[0,1 ; 0,8]	19	0.5	±	0.5	0.3	[0,1 ; 0,7]	[0,3 ; 0,8]	p = 0,317	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_4	12	0.6	±	0.7	0.4	[0,1 ; 1,1]	[0,2 ; 1,1]	15	0.5	±	0.7	0.1	[0,1 ; 1,4]	[0,1 ; 0,9]	p = 0,402	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_5	11	0.53	±	0.65	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,093 ; 0,962]	14	0.49	±	0.63	0.17	[0,1 ; 0,7]	[0,127 ; 0,849]	p = 0,912	p = 0,002	p = 0,001
IL10U_6	11	0.47	±	0.61	0.2	[0,1 ; 0,7]	[0,058 ; 0,884]	12	0.62	±	0.67	0.24	[0,2 ; 1,2]	[0,193 ; 1,042]	p = 0,253	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_7	9	0.35	±	0.34	0.1	[0,1 ; 0,6]	[0,084 ; 0,61]	9	0.84	±	1.09	0.14	[0,1 ; 2]	[-0,004 ; 1,677]	p = 0,656	p = 0,001	p = 0,006
IL10U_8	8	0.5	±	0.6	0.3	[0,2 ; 0,6]	[0,1 ; 1]	7	0.3	±	0.5	0.1	[0,1 ; 0,6]	[-0,1; 0,8]	p = 0,082	p = 0,01	p = 0,001
IL10U_9	6	0.5	±	0.5	0.3	[0,2 ; 0,8]	[-0,1 ; 1]	7	0.9	±	1.3	0.2	[0,1 ; 2,4]	[-0,3; 2,1]	p = 0,774	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_10	5	0.3	±	0.2	0.2	[0,1 ; 0,5]	[0 ; 0,6]	6	0.6	±	0.8	0.3	[0,1 ; 1,4]	[-0,2; 1,5]	p = 0,852	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_11	5	0.2	±	0.1	0.1	[0,1 ; 0,3]	[0 ; 0,4]	6	0.5	±	0.6	0.1	[0,1 ; 1,1]	[-0,2; 1,1]	p = 0,925	p = 0,001	p = 0,001
IL10U_12	3	0.2	±	0.2	0.2	#VALUE!	[-0,2 ; 0,7]	5	0.3	±	0.5	0.1	[0 ; 0,7]	[-0,3; 0,9]	p = 0,546	p = 0,005	p = 0,001
IL10U_13	3	0.2	±	0.1	0.2	#VALUE!	[-0,1 ; 0,4]	5	1.2	±	1.7	0.7	[0,1 ; 2,5]	[-0,9; 3,2]	p = 0,445	p = 0,002	p = 0,012
IL10U_14	3	0.2	±	0.1	0.1	#VALUE!	[-0,1 ; 0,4]	4	0.7	±	0.8	0.5	[0,1 ; 1,5]	[-0,5; 2]	p = 0,471	p = 0,002	p = 0,05
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																	
Normwert	10	0.9	±	0.5	0.8	[0,5 ; 1,4]	[0,5 ; 1,2]										

Tab. 24: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10

Die Tabelle 24 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10 bei den zwei Patientengruppen über den Zeitraum von 14 Tagen.

4.20. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis		Polytr.	
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI		p-Normwert	p-Normwert		
IL10S_1	15	3.8	±	3.5	2.3	[1,2 ; 6,8]	[1,8 ; 5,7]	20	1.8	±	1.1	1.5	[0,8 ; 2,8]	[1,3 ; 2,4]	p = 0,096	p = 0,075	p = 0,337		
IL10S_2	15	4.4	±	4	2.6	[1,9 ; 6,5]	[2,2 ; 6,6]	20	1.7	±	1.2	1.4	[0,8 ; 2,8]	[1,2 ; 2,3]	p = 0,018	p = 0,078	p = 0,523		
IL10S_3	13	3.7	±	2.8	4.1	[1,1 ; 5]	[2 ; 5,4]	19	1.5	±	1.4	1	[0,8 ; 2,1]	[0,8 ; 2,2]	p = 0,029	p = 0,042	p = 0,967		
IL10S_4	12	3.3	±	2.2	2.6	[1,6 ; 5,1]	[1,9 ; 4,7]	15	2.7	±	5.4	1	[0,7 ; 2,2]	[-0,2 ; 5,7]	p = 0,038	p = 0,089	p = 0,44		
IL10S_5	11	2.95	±	2.01	1.8	[1,4 ; 5,4]	[1,602 ; 4,305]	14	1.63	±	1.39	1.015	[0,8 ; 2,4]	[0,828 ; 2,435]	p = 0,04	p = 0,181	p = 0,154		
IL10S_6	11	2.49	±	1.27	2.8	[0,9 ; 3,5]	[1,634 ; 3,344]	12	1.93	±	1.39	1.35	[0,8 ; 3,5]	[1,051 ; 2,817]	p = 0,268	p = 0,112	p = 0,98		
IL10S_7	9	2.95	±	1.42	2.7	[1,7 ; 4,3]	[1,86 ; 4,04]	9	2.31	±	1.18	2.11	[1,3 ; 3,2]	[1,404 ; 3,21]	p = 0,31	p = 0,02	p = 0,393		
IL10S_8	8	2.9	±	1.6	2.4	[1,5 ; 4,5]	[1,5 ; 4,2]	7	1.8	±	1.5	1.1	[0,8 ; 3]	[0,4 ; 3,2]	p = 0,105	p = 0,12	p = 0,032		
IL10S_9	6	2.3	±	1.4	1.9	[1,4 ; 3,3]	[0,8 ; 3,7]	7	1.8	±	1.7	1.4	[0,8 ; 2,4]	[0,2 ; 3,3]	p = 0,317	p = 0,513	p = 0,041		
IL10S_10	5	2.8	±	1.4	2.9	[1,5 ; 4,2]	[1,1 ; 4,6]	6	2.3	±	1.9	1.5	[1 ; 3,6]	[0,3 ; 4,2]	p = 0,465	p = 0,225	p = 0,191		
IL10S_11	5	2.2	±	1	2.4	[1,2 ; 3,2]	[1 ; 3,5]	6	2.4	±	1.9	1.6	[0,9 ; 3,9]	[0,4 ; 4,3]	p = 0,715	p = 0,49	p = 0,289		
IL10S_12	3	2.1	±	0.8	2.1	#VALUE!	[0 ; 4,1]	5	1.1	±	0.7	1.2	[0,5 ; 1,6]	[0,3 ; 1,9]	p = 0,101	p = 0,417	p = 0,075		
IL10S_13	3	1.8	±	0.7	2.1	#VALUE!	[0,1 ; 3,6]	5	2.5	±	2.4	1.5	[0,7 ; 4,8]	[-0,5 ; 5,5]	p = 0,881	p = 0,59	p = 0,912		
IL10S_14	3	1	±	0.4	0.9	#VALUE!	[0,1 ; 1,8]	4	2	±	0.7	2	[1,4 ; 2,6]	[0,9 ; 3]	p = 0,077	p = 0,092	p = 0,617		
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																			
Normwert	10	2.7	±	1.6	2.1	[1,3 ; 3,9]	[1,5 ; 3,8]												

Tab. 25: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10

Die Tabelle 25 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-10 bei den Studienpatienten dar.

4.21. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert		
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI					
IL13U_1	15	0.7	±	0.9	0.4	[0,2 ; 0,9]	[0,2 ; 1,2]	20	0.6	±	0.7	0.3	[0,1 ; 0,8]	[0,3 ; 1]	p = 0,568	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_2	15	1	±	0.9	0.5	[0,2 ; 1,8]	[0,4 ; 1,5]	20	0.7	±	1	0.3	[0,1 ; 0,7]	[0,2 ; 1,1]	p = 0,234	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_3	13	0.6	±	0.6	0.3	[0,2 ; 0,9]	[0,2 ; 1]	19	0.7	±	0.8	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,3 ; 1,1]	p = 0,818	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_4	12	0.7	±	0.8	0.5	[0,1 ; 0,9]	[0,2 ; 1,2]	16	0.6	±	0.7	0.3	[0,2 ; 0,7]	[0,2 ; 1]	p = 0,577	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_5	11	0.55	±	0.78	0.3	[0,1 ; 0,7]	[0,022 ; 1,074]	15	0.73	±	0.85	0.27	[0,2 ; 1,5]	[0,255 ; 1,199]	p = 0,531	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_6	11	0.67	±	0.81	0.2	[0,1 ; 1,2]	[0,127 ; 1,22]	12	0.51	±	0.57	0.27	[0,2 ; 0,7]	[0,152 ; 0,873]	p = 0,926	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_7	9	0.43	±	0.34	0.4	[0,1 ; 0,6]	[0,165 ; 0,693]	9	0.69	±	0.86	0.28	[0,1 ; 1,5]	[0,031 ; 1,349]	p = 0,722	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_8	8	0.5	±	0.4	0.3	[0,2 ; 0,6]	[0,1 ; 0,8]	7	0.3	±	0.4	0.1	[0,1 ; 0,4]	[0 ; 0,6]	p = 0,146	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_9	7	0.5	±	0.4	0.3	[0,1 ; 0,8]	[0,1 ; 0,8]	7	0.6	±	0.7	0.3	[0,1 ; 1,1]	[-0,1 ; 1,3]	p = 0,847	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_10	6	0.3	±	0.3	0.2	[0,1 ; 0,5]	[0 ; 0,6]	6	0.7	±	0.8	0.2	[0,1 ; 1,4]	[-0,2 ; 1,5]	p = 0,628	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_11	6	0.3	±	0.3	0.2	[0,1 ; 0,6]	[0 ; 0,7]	6	0.8	±	0.9	0.5	[0,1 ; 1,6]	[-0,2 ; 1,8]	p = 0,568	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_12	4	0.3	±	0.3	0.2	[0,1 ; 0,6]	[-0,2 ; 0,8]	5	0.5	±	0.6	0.1	[0,1 ; 1]	[-0,3 ; 1,3]	p = 1	p = 0,001	p = 0,001		
IL13U_13	3	0.5	±	0.3	0.6	#VALUE!	[-0,2 ; 1,2]	5	0.6	±	0.9	0.2	[0,1 ; 1,3]	[-0,5 ; 1,7]	p = 0,365	p = 0,007	p = 0,001		
IL13U_14	3	0.2	±	0.1	0.1	#VALUE!	[-0,2 ; 0,5]	4	0.6	±	1.1	0.1	[0,1 ; 1,7]	[-1,1 ; 2,4]	p = 0,714	p = 0,001	p = 0,001		
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																			
Normwert	10	1.6	±	0.9	1.6	[0,8 ; 2,4]	[0,9 ; 2,2]												

Tab. 26: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13

Die Tabelle 26 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13.

4.22. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
IL13S_1	15	4.2	±	2.2	4.3	[2 ; 5,5]	[3 ; 5,4]	20	2.9	±	1.8	2.6	[1,3 ; 4,1]	[2,1 ; 3,8]	p = 0,067	p = 0,014	p = 0,281
IL13S_2	15	4.1	±	3.3	3.3	[1,6 ; 5,5]	[2,3 ; 5,9]	20	3	±	2.1	2.6	[1,2 ; 4,4]	[2 ; 4]	p = 0,368	p = 0,516	p = 0,29
IL13S_3	13	3.3	±	3.7	2.5	[1,3 ; 3,4]	[1 ; 5,5]	19	3.4	±	2.5	2.5	[1,5 ; 5,3]	[2,2 ; 4,6]	p = 0,618	p = 0,425	p = 0,179
IL13S_4	12	3.2	±	1.1	3.1	[2,3 ; 4]	[2,4 ; 3,9]	16	3.2	±	2.8	2.6	[1,1 ; 3,8]	[1,7 ; 4,6]	p = 0,33	p = 0,131	p = 0,309
IL13S_5	11	1.77	±	0.92	1.6	[1,2 ; 2,7]	[1,152 ; 2,382]	15	2.76	±	1.22	2.41	[2 ; 4]	[2,082 ; 3,431]	p = 0,046	p = 0,135	p = 0,568
IL13S_6	11	2.46	±	1.84	1.9	[1,1 ; 2,9]	[1,227 ; 3,698]	12	2.51	±	1.64	2.22	[1 ; 4]	[1,473 ; 3,553]	p = 0,854	p = 0,901	p = 0,672
IL13S_7	9	2.1	±	1.82	1.2	[0,7 ; 3,5]	[0,696 ; 3,495]	9	3.3	±	2.88	1.93	[1,4 ; 5,1]	[1,09 ; 5,512]	p = 0,377	p = 0,853	p = 0,7
IL13S_8	8	2.6	±	1.4	2	[1,5 ; 3,5]	[1,4 ; 3,7]	7	2	±	1.6	1.4	[0,7 ; 3,9]	[0,5 ; 3,5]	p = 0,355	p = 0,639	p = 0,459
IL13S_9	7	2.3	±	1.6	1.8	[1,2 ; 3,8]	[0,8 ; 3,8]	7	2.4	±	1	1.8	[1,5 ; 3,6]	[1,4 ; 3,3]	p = 0,749	p = 0,768	p = 0,933
IL13S_10	6	1.9	±	1	2.1	[0,8 ; 2,7]	[0,8 ; 3]	6	3.3	±	0.6	3.3	[2,7 ; 3,9]	[2,7 ; 3,9]	p = 0,02	p = 0,313	p = 0,033
IL13S_11	6	2.7	±	1.9	2.3	[1,2 ; 4,1]	[0,7 ; 4,7]	6	3.7	±	2.1	4.1	[1,6 ; 5,1]	[1,4 ; 5,9]	p = 0,337	p = 0,789	p = 0,644
IL13S_12	4	2.2	±	1	2.4	[1,1 ; 2,9]	[0,5 ; 3,8]	5	3.7	±	2.7	3.1	[1,3 ; 6,4]	[0,3 ; 7,1]	p = 0,327	p = 0,762	p = 0,976
IL13S_13	3	1.3	±	0.7	1.3	#VALUE!	[-0,3 ; 3]	5	2.4	±	1.8	1.8	[1,1 ; 3,9]	[0,1 ; 4,6]	p = 0,297	p = 0,122	p = 0,137
IL13S_14	3	1	±	0.4	1.2	#VALUE!	[0,1 ; 1,9]	4	6.7	±	3.2	6	[4,1 ; 10]	[1,6 ; 11,8]	p = 0,034	p = 0,024	p = 0,189
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																	
Normwert	10	4.1	±	3.5	3.1	[1,9 ; 4,6]	[1,6 ; 6,6]										

Tab. 27: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13

Die Tabelle 27 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interleukin-13 für die in die Studie eingeschlossenen Patienten dar.

4.23. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF-a

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI			
TNFAU_1	15	0.7	±	0.9	0.3	[0,2 ; 1,1]	[0,2 ; 1,2]	20	1.3	±	2.8	0.5	[0,2 ; 1,2]	[0; 2,6]	p = 0,293	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_2	15	0.7	±	0.8	0.4	[0,1 ; 1]	[0,2 ; 1,1]	20	0.7	±	1	0.3	[0,2 ; 0,7]	[0,2 ; 1,2]	p = 0,802	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_3	13	0.7	±	0.6	0.4	[0,2 ; 1,1]	[0,3 ; 1,1]	19	0.6	±	0.5	0.3	[0,2 ; 0,9]	[0,3 ; 0,8]	p = 0,577	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_4	12	0.6	±	0.6	0.4	[0,2 ; 1]	[0,2 ; 1]	16	0.6	±	0.7	0.2	[0,1 ; 0,8]	[0,2 ; 1]	p = 0,593	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_5	11	0.63	±	0.68	0.4	[0,1 ; 1,1]	[0,177 ; 1,09]	15	0.59	±	0.56	0.34	[0,1 ; 1]	[0,279 ; 0,897]	p = 0,917	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_6	11	0.61	±	0.75	0.3	[0,1 ; 0,6]	[0,098 ; 1,111]	12	0.78	±	0.91	0.23	[0,2 ; 1,4]	[0,2 ; 1,351]	p = 0,951	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_7	9	0.45	±	0.36	0.3	[0,2 ; 0,6]	[0,176 ; 0,73]	9	0.89	±	0.9	0.41	[0,3 ; 1,5]	[0,199 ; 1,583]	p = 0,199	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_8	8	0.6	±	0.4	0.5	[0,3 ; 1]	[0,3 ; 1]	7	0.8	±	1.1	0.3	[0,1 ; 1,8]	[-0,1 ; 1,8]	p = 0,681	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_9	7	0.5	±	0.6	0.2	[0,2 ; 0,5]	[-0,1 ; 1]	7	0.4	±	0.4	0.3	[0,1 ; 0,8]	[0,1 ; 0,8]	p = 0,847	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_10	6	0.5	±	0.3	0.4	[0,2 ; 0,8]	[0,1 ; 0,8]	6	0.9	±	1.1	0.3	[0,2 ; 2]	[-0,3 ; 2,1]	p = 0,81	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_11	6	0.4	±	0.3	0.2	[0,2 ; 0,6]	[0,1 ; 0,6]	6	1.1	±	1	0.6	[0,2 ; 2,3]	[0; 2,1]	p = 0,377	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_12	4	0.3	±	0.2	0.3	[0,1 ; 0,5]	[-0,1 ; 0,6]	5	0.4	±	0.8	0.1	[0 ; 1,1]	[-0,6 ; 1,5]	p = 0,387	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_13	3	0.4	±	0.3	0.3	#VALUE!	[-0,2 ; 1]	5	0.7	±	1.1	0.2	[0,1 ; 1,5]	[-0,7 ; 2]	p = 0,546	p = 0,001	p = 0,001
TNFAU_14	3	0.5	±	0.6	0.2	#VALUE!	[-1 ; 2]	4	0.8	±	1.1	0.4	[0,1 ; 1,9]	[-0,9 ; 2,5]	p = 0,721	p = 0,001	p = 0,001
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}], CI: confidence interval																	
Normwert	10	1.4	±	0.8	1.3	[0,7 ; 2]	[0,8 ; 1,9]										

Tab. 28: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF-α

Die Tabelle 28 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF-α für beide Patientengruppen über den Zeitraum von 14 Tagen.

4.24. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	± SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	± SD	X _{0,5}	Range	CI					
TNFAS_1	15	44.6	± 18.5	45.8	[27,2 ; 65]	[34,3 ; 54,8]	20	44.9	± 16.9	45.2	[32 ; 56,9]	[37; 52,8]	p = 0,841	p = 0,124	p = 0,076		
TNFAS_2	15	44.2	± 18.6	44.5	[36,4 ; 59,9]	[33,9 ; 54,5]	20	44.6	± 13.7	41.2	[35,7 ; 50,7]	[38,2 ; 51]	p = 0,841	p = 0,111	p = 0,065		
TNFAS_3	13	42	± 18.2	37.6	[28,9 ; 52,6]	[31 ; 53]	19	43.9	± 15.5	41.1	[35,8 ; 54]	[36,5 ; 51,4]	p = 0,454	p = 0,078	p = 0,13		
TNFAS_4	12	42.6	± 15.7	39.5	[30,4 ; 55]	[32,6 ; 52,6]	16	40.5	± 15.1	38.3	[31,2 ; 44,7]	[32,4 ; 48,6]	p = 0,642	p = 0,035	p = 0,016		
TNFAS_5	11	36.4	± 14.6	32.7	[26,1 ; 44,5]	[26,609 ; 46,184]	15	38.7	± 16	36.79	[24,2 ; 48,8]	[29,856 ; 47,565]	p = 0,622	p = 0,001	p = 0,009		
TNFAS_6	11	35	± 12.6	32.9	[24,2 ; 48,7]	[26,526 ; 43,472]	12	37.5	± 19.7	32.17	[23,5 ; 48,9]	[25,031 ; 50,067]	p = 0,951	p = 0,007	p = 0,058		
TNFAS_7	9	39.6	± 19.2	37.2	[20,4 ; 55,9]	[24,88 ; 54,324]	9	38.2	± 19.3	33.47	[26,2 ; 49,2]	[23,371 ; 53,089]	p = 0,965	p = 0,073	p = 0,128		
TNFAS_8	8	36.6	± 17.2	37	[24 ; 50,1]	[22,3 ; 51]	7	33.3	± 18.8	40.9	[14,9 ; 51,4]	[15,9 ; 50,7]	p = 0,908	p = 0,039	p = 0,045		
TNFAS_9	7	34.1	± 13.1	33.1	[25,4 ; 36]	[22 ; 46,2]	7	28	± 18	29.8	[11,5 ; 40,1]	[11,4 ; 44,7]	p = 0,406	p = 0,003	p = 0,055		
TNFAS_10	6	37.2	± 12.3	36.4	[24,5 ; 49]	[24,3 ; 50,2]	6	35.6	± 17.1	36.5	[16,8 ; 51,8]	[17,6 ; 53,5]	p = 0,873	p = 0,117	p = 0,181		
TNFAS_11	6	32.8	± 16	29.3	[19,8 ; 46,1]	[16 ; 49,6]	6	40	± 20.1	40.4	[21 ; 52,5]	[19; 61,1]	p = 0,423	p = 0,11	p = 0,37		
TNFAS_12	4	30.6	± 14.3	36.2	[15,6 ; 40,1]	[7,8 ; 53,4]	5	36	± 25.5	28.2	[14 ; 61,9]	[4,3 ; 67,7]	p = 1	p = 0,07	p = 0,264		
TNFAS_13	3	32.3	± 21.2	35.4	#VALUE!	[-20,3 ; 84,9]	4	45.4	± 25.4	40.6	[24,2 ; 71,4]	[4,9 ; 85,9]	p = 0,48	p = 0,283	p = 0,338		
TNFAS_14	3	26.5	± 18.9	33.5	#VALUE!	[-20,5 ; 73,4]	4	49.1	± 19.5	45.1	[33,6 ; 68,7]	[18,1 ; 80,2]	p = 0,157	p = 0,125	p = 0,988		
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}], CI: confidence interval																	
Normwert	10	52	± 15.1	48.9	[39,2 ; 67,4]	[41,2 ; 62,7]											

Tab. 29: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α

Die Tabelle 29 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α bei den für diese Studie eingeschlossenen Patienten dar.

4.25. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI			
TNFBU_1	15	0.9	\pm	0.9	0.3	[0,1 ; 1,6]	[0,4 ; 1,3]	20	0.6	\pm	0.7	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,3 ; 0,9]	p = 0,385	p = 0,002	p = 0,368
TNFBU_2	15	1	\pm	1.2	0.8	[0,1 ; 1,3]	[0,4 ; 1,7]	20	0.7	\pm	0.7	0.4	[0,2 ; 1,2]	[0,4 ; 1,1]	p = 0,616	p = 0,002	p = 0,001
TNFBU_3	13	0.5	\pm	0.5	0.3	[0,1 ; 0,8]	[0,2 ; 0,8]	19	0.6	\pm	0.9	0.3	[0,1 ; 0,7]	[0,2 ; 1,1]	p = 0,969	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_4	12	0.8	\pm	0.9	0.3	[0,1 ; 1,3]	[0,2 ; 1,3]	16	0.7	\pm	0.9	0.3	[0,2 ; 1]	[0,2 ; 1,2]	p = 0,926	p = 0,011	p = 0,001
TNFBU_5	11	0.79	\pm	1.14	0.4	[0,1 ; 0,8]	[0,022 ; 1,547]	15	0.8	\pm	1.16	0.34	[0,2 ; 1]	[0,155 ; 1,443]	p = 0,979	p = 0,004	p = 0,001
TNFBU_6	11	1	\pm	1.39	0.3	[0,2 ; 1,3]	[0,061 ; 1,928]	12	0.85	\pm	1	0.34	[0,2 ; 1,5]	[0,212 ; 1,486]	p = 0,902	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_7	9	0.63	\pm	0.51	0.8	[0,1 ; 1,1]	[0,238 ; 1,018]	9	0.86	\pm	1.24	0.27	[0,1 ; 1,5]	[-0,09 ; 1,816]	p = 0,929	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_8	8	0.5	\pm	0.4	0.5	[0,1 ; 1]	[0,2 ; 0,9]	7	0.8	\pm	1	0.1	[0,1 ; 2,1]	[-0,1 ; 1,7]	p = 0,814	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_9	7	0.6	\pm	0.5	0.3	[0,1 ; 1,2]	[0,1 ; 1,1]	7	0.5	\pm	0.4	0.3	[0,1 ; 0,9]	[0,1 ; 0,8]	p = 0,898	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_10	6	0.4	\pm	0.5	0.1	[0,1 ; 0,6]	[-0,1 ; 0,9]	6	1.1	\pm	1.4	0.3	[0,1 ; 2,8]	[-0,4 ; 2,5]	p = 0,415	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_11	6	0.4	\pm	0.5	0.2	[0,1 ; 0,8]	[-0,1 ; 1]	6	1.7	\pm	2.4	0.2	[0,1 ; 4,3]	[-0,8 ; 4,2]	p = 0,52	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_12	4	0.3	\pm	0.2	0.2	[0,1 ; 0,5]	[-0,1 ; 0,6]	5	0.7	\pm	1	0.2	[0,1 ; 1,5]	[-0,6 ; 1,9]	p = 0,455	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_13	3	0.3	\pm	0	0.3	#VALUE!	[0,2 ; 0,4]	5	0.7	\pm	0.9	0.4	[0,2 ; 1,4]	[-0,4 ; 1,8]	p = 0,445	p = 0,001	p = 0,001
TNFBU_14	3	0.2	\pm	0.1	0.2	#VALUE!	[0 ; 0,4]	4	0.5	\pm	0.8	0.1	[0,1 ; 1,3]	[-0,8 ; 1,8]	p = 0,714	p = 0,001	p = 0,001
SD: standard deviation, $X_{0,5}$: median, Range: [$X_{0,25}$; $X_{0,75}$] , CI: confidence interval																	
Normwert	10	2.2	\pm	1.5	1.9	[1,2 ; 2,8]	[1,2 ; 3,3]										

Tab. 30: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

Die Tabelle 30 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β bei den zwei Patientengruppen über den Zeitraum von 14 Tagen.

4.26. Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	Sepsis p-Normwert	Polytr. p-Normwert			
	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI						
TNFBS_1	15	1.9	\pm	2	1.3	[0,6 ; 2,5]	[0,8 ; 3]	20	1.3	\pm	1.1	1	[0,4 ; 2,1]	[0,8 ; 1,8]	p = 0,294	p = 0,747	p = 0,499			
TNFBS_2	15	2.6	\pm	2.9	2	[1,2 ; 2,7]	[0,9 ; 4,2]	20	2.2	\pm	3	1	[0,5 ; 2,8]	[0,8 ; 3,6]	p = 0,386	p = 0,415	p = 0,564			
TNFBS_3	13	2.8	\pm	3.9	1.2	[0,6 ; 3,1]	[0,5 ; 5,1]	19	1.1	\pm	1.3	0.7	[0,3 ; 1,3]	[0,5 ; 1,8]	p = 0,095	p = 0,256	p = 0,003			
TNFBS_4	12	1.8	\pm	1.2	1.6	[0,8 ; 2,8]	[1,1 ; 2,6]	16	1.1	\pm	1	0.6	[0,4 ; 1,7]	[0,6 ; 1,7]	p = 0,046	p = 0,54	p = 0,003			
TNFBS_5	11	1.56	\pm	1.39	0.9	[0,7 ; 1,5]	[0,627 ; 2,488]	15	1.82	\pm	2.26	0.62	[0,4 ; 2,6]	[0,567 ; 3,073]	p = 0,222	p = 0,661	p = 0,252			
TNFBS_6	11	1.8	\pm	1.65	1.1	[0,8 ; 2,6]	[0,689 ; 2,9]	12	1.42	\pm	1.31	0.71	[0,3 ; 2,8]	[0,583 ; 2,247]	p = 0,498	p = 0,995	p = 0,308			
TNFBS_7	9	1.86	\pm	1.42	1.9	[0,3 ; 3,1]	[0,772 ; 2,954]	9	1.81	\pm	2.09	0.62	[0,4 ; 4,4]	[0,203 ; 3,417]	p = 0,965	p = 0,971	p = 0,446			
TNFBS_8	8	2.3	\pm	2	1.8	[1 ; 2,9]	[0,6 ; 4]	7	1.6	\pm	2	0.4	[0,2 ; 4,2]	[-0,3 ; 3,5]	p = 0,271	p = 0,66	p = 0,001			
TNFBS_9	7	2.1	\pm	2.5	1.2	[0,2 ; 3,8]	[-0,2 ; 4,4]	7	1.2	\pm	1.3	0.3	[0,3 ; 3]	[-0,1 ; 2,4]	p = 0,564	p = 0,045	p = 0,001			
TNFBS_10	6	1	\pm	0.7	1.3	[0,2 ; 1,6]	[0,3 ; 1,7]	6	1.7	\pm	1.6	0.9	[0,5 ; 3,5]	[0 ; 3,3]	p = 0,749	p = 0,168	p = 0,005			
TNFBS_11	6	1.4	\pm	1.7	1	[0,2 ; 2,2]	[-0,3 ; 3,2]	6	2.2	\pm	2.8	0.5	[0,3 ; 5,7]	[-0,7 ; 5,1]	p = 0,748	p = 0,891	p = 0,001			
TNFBS_12	4	0.9	\pm	0.6	0.8	[0,4 ; 1,5]	[0 ; 1,8]	5	1.2	\pm	1.3	0.6	[0,4 ; 2,4]	[-0,4 ; 2,8]	p = 1	p = 0,097	p = 0,037			
TNFBS_13	3	0.7	\pm	0.8	0.6	#VALUE!	[-1,1 ; 2,6]	5	2	\pm	3.3	0.7	[0,3 ; 4,4]	[-2 ; 6,1]	p = 0,655	p = 0,204	p = 0,009			
TNFBS_14	3	0.4	\pm	0.2	0.4	#VALUE!	[-0,1 ; 0,8]	4	1.4	\pm	2	0.5	[0,3 ; 3,4]	[-1,7 ; 4,5]	p = 0,48	p = 0,008	p = 0,009			
SD: standard deviation, $X_{0,5}$: median, Range: [$X_{0,25}$; $X_{0,75}$] , CI: confidence interval																				
Normwert	10	4	\pm	2.5	2.9	[1,9 ; 6,8]	[2,2 ; 5,8]													

Tab. 31: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

Die Tabelle 31 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β dar.

4.27. Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon- γ

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert
	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI	N	MW	\pm	SD	$X_{0,5}$	Range	CI			
IFNGU_1	15	0.7	\pm	0.7	0.5	[0,3 ; 0,6]	[0,3 ; 1,1]	19	1.4	\pm	2.1	0.3	[0,2 ; 1,6]	[0,4 ; 2,4]	p = 1	p = 0,004	p = 0,872
IFNGU_2	15	1.1	\pm	1.7	0.5	[0,2 ; 1]	[0,2 ; 2,1]	19	1	\pm	1.4	0.5	[0,1 ; 1,1]	[0,4 ; 1,7]	p = 0,781	p = 0,72	p = 0,387
IFNGU_3	13	1.1	\pm	0.9	0.7	[0,2 ; 2,1]	[0,5 ; 1,6]	18	1.5	\pm	2.4	0.6	[0,4 ; 1,8]	[0,3 ; 2,7]	p = 0,826	p = 0,393	p = 0,685
IFNGU_4	12	0.6	\pm	0.5	0.5	[0,2 ; 0,8]	[0,3 ; 0,9]	15	0.9	\pm	1	0.5	[0,4 ; 1,2]	[0,4 ; 1,5]	p = 0,305	p < 0,001	p = 0,206
IFNGU_5	11	1.18	\pm	1.51	0.3	[0,1 ; 2,2]	[0,165 ; 2,187]	14	1.52	\pm	1.61	0.91	[0,3 ; 2,9]	[0,584 ; 2,446]	p = 0,379	p = 0,791	p = 0,626
IFNGU_6	11	0.79	\pm	0.92	0.4	[0,2 ; 0,9]	[0,175 ; 1,407]	12	1.18	\pm	1.77	0.55	[0,3 ; 1,2]	[0,051 ; 2,301]	p = 0,537	p = 0,095	p = 0,812
IFNGU_7	8	0.83	\pm	1.43	0.3	[0,1 ; 0,9]	[-0,369 ; 2,021]	9	0.91	\pm	0.76	0.81	[0,2 ; 1,4]	[0,328 ; 1,499]	p = 0,312	p = 0,38	p = 0,166
IFNGU_8	7	1.1	\pm	0.9	1.1	[0,3 ; 1,4]	[0,3 ; 2]	7	1.2	\pm	1.3	1.2	[0,1 ; 1,6]	[0 ; 2,4]	p = 0,798	p = 0,672	p = 0,872
IFNGU_9	6	1	\pm	0.9	0.5	[0,3 ; 2,1]	[0 ; 1,9]	7	0.9	\pm	1.1	0.4	[0,1 ; 1,8]	[-0,1 ; 1,9]	p = 0,612	p = 0,421	p = 0,386
IFNGU_10	5	1.3	\pm	0.9	1.2	[0,4 ; 2,2]	[0,1 ; 2,4]	6	1.5	\pm	1.4	1.6	[0,1 ; 2,7]	[0 ; 3]	p = 0,715	p = 0,925	p = 0,725
IFNGU_11	5	0.5	\pm	0.4	0.4	[0,2 ; 0,8]	[0 ; 1]	6	1.7	\pm	1.5	1.7	[0,1 ; 2,8]	[0,1 ; 3,2]	p = 0,233	p = 0,009	p = 0,575
IFNGU_12	3	1.2	\pm	1.1	0.5	#VALUE!	[-1,6 ; 3,9]	5	0.4	\pm	0.7	0.2	[0,1 ; 0,9]	[-0,4 ; 1,3]	p = 0,099	p = 0,864	p = 0,043
IFNGU_13	2	0.4	\pm	0.1	0.4	#VALUE!	[-0,5 ; 1,4]	5	0.5	\pm	0.6	0.2	[0,1 ; 1,1]	[-0,2 ; 1,3]	p = 0,699	p = 0,054	p = 0,056
IFNGU_14	2	0.7	\pm	0.7	0.7	#VALUE!	[-5,3 ; 6,8]	4	0.6	\pm	0.6	0.6	[0,1 ; 1,2]	[-0,3 ; 1,6]	p = 0,643	p = 0,451	p = 0,117
SD: standard deviation, $X_{0,5}$: median, Range: [$X_{0,25}$; $X_{0,75}$] , CI: confidence interval																	
Normwert	8	1.3	\pm	0.4	1.2	[0,9 ; 1,7]	[0,9 ; 1,6]										

Tab. 32: Statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon- γ

Tabelle 32 zeigt die statistische Auswertung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon- γ für die Gruppe der septischen Patienten und für die Gruppe der polytraumatisierten Patienten.

4.28 Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon-g

Variablen	Sepsis							Polytrauma							p	p-Normwert	p-Normwert			
	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI	N	MW	±	SD	X _{0,5}	Range	CI						
IFNGS_1	15	18.9	±	9.7	22.2	[9,2 ; 26,9]	[13,5 ; 24,3]	19	19.7	±	11.1	16.6	[12,1 ; 23,1]	[14,4; 25]	p = 0,69	p = 0,69	p = 0,489			
IFNGS_2	15	18.3	±	10.1	17.6	[10 ; 26]	[12,7 ; 23,9]	19	21.8	±	8.1	21.8	[14,8 ; 27,6]	[17,9 ; 25,7]	p = 0,218	p = 0,872	p = 0,051			
IFNGS_3	13	21.2	±	13.3	19.3	[11,2 ; 22,3]	[13,2 ; 29,2]	18	21.9	±	8.5	20.4	[16,1 ; 26,5]	[17,6 ; 26,1]	p = 0,471	p = 0,383	p = 0,065			
IFNGS_4	12	18.6	±	11	16.4	[9,4 ; 22,8]	[11,7 ; 25,6]	15	18.6	±	9.2	16.9	[13 ; 22,2]	[13,5 ; 23,7]	p = 1	p = 0,818	p = 0,784			
IFNGS_5	11	17.1	±	9.74	12.8	[10,2 ; 25,1]	[10,53 ; 23,623]	14	19.5	±	8.7	17.72	[10,9 ; 25,7]	[14,444 ; 24,495]	p = 0,352	p = 0,785	p = 0,512			
IFNGS_6	11	17	±	6.93	13.9	[11,5 ; 24,5]	[12,388 ; 21,698]	12	16.2	±	6.44	17.345	[10,1 ; 20,6]	[12,161 ; 20,338]	p = 0,806	p = 0,69	p = 0,393			
IFNGS_7	8	23.8	±	17	20.2	[13,2 ; 31,6]	[9,596 ; 38,012]	8	17.4	±	9.2	16.295	[9,1 ; 25,3]	[9,731 ; 25,112]	p = 0,6	p = 0,359	p = 0,887			
IFNGS_8	7	18.9	±	12.9	16.9	[7,2 ; 31,4]	[7 ; 30,8]	7	14.5	±	7.7	13.5	[5,6 ; 22,1]	[7,4 ; 21,6]	p = 0,482	p = 0,839	p = 0,286			
IFNGS_9	6	16.9	±	9.4	15.1	[9,4 ; 22,3]	[7 ; 26,8]	7	16	±	8.8	17.2	[4,9 ; 23]	[7,9 ; 24,2]	p = 1	p = 0,801	p = 0,595			
IFNGS_10	5	13.1	±	3.9	12.7	[9,7 ; 16,8]	[8,3 ; 17,9]	6	12.3	±	7.3	12	[6,3 ; 18]	[4,6 ; 19,9]	p = 0,584	p = 0,05	p = 0,118			
IFNGS_11	5	13.5	±	8.1	9.9	[7,2 ; 21,5]	[3,4 ; 23,5]	6	18.2	±	11.2	18.7	[6,9 ; 27,9]	[6,4 ; 29,9]	p = 0,465	p = 0,29	p = 0,955			
IFNGS_12	3	13.7	±	8	12.3	#VALU E!	[-6,2 ; 33,6]	5	12.9	±	6.8	12.2	[6,4 ; 19,6]	[4,4 ; 21,3]	p = 0,655	p = 0,458	p = 0,174			
IFNGS_13	2	20.8	±	9.7	20.8	#VALU E!	[-66,7 ; 108,2]	4	18	±	6.1	19.8	[11,6 ; 22,6]	[8,3 ; 27,6]	p = 0,643	p = 0,75	p = 0,983			
IFNGS_14	2	15.1	±	5.8	15.1	#VALU E!	[-37,2 ; 67,4]	3	24.1	±	9.8	27.4	#VALU E!	[-0,2 ; 48,3]	p = 0,248	p = 0,622	p = 0,388			
SD: standard deviation, X _{0,5} : median, Range: [X _{0,25} ; X _{0,75}] , CI: confidence interval																				
Normwert	8	17.9	±	6.7	17.4	[12,8 ; 21,6]	[12,3 ; 23,5]													

Tab. 33: Statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon-γ

Die Tabelle 33 stellt die statistische Auswertung der stimulierten CD3-T-Zellen für Interferon-γ dar.

5. Graphische Darstellung der Ergebnisse

5.1. APACHE-II-Score

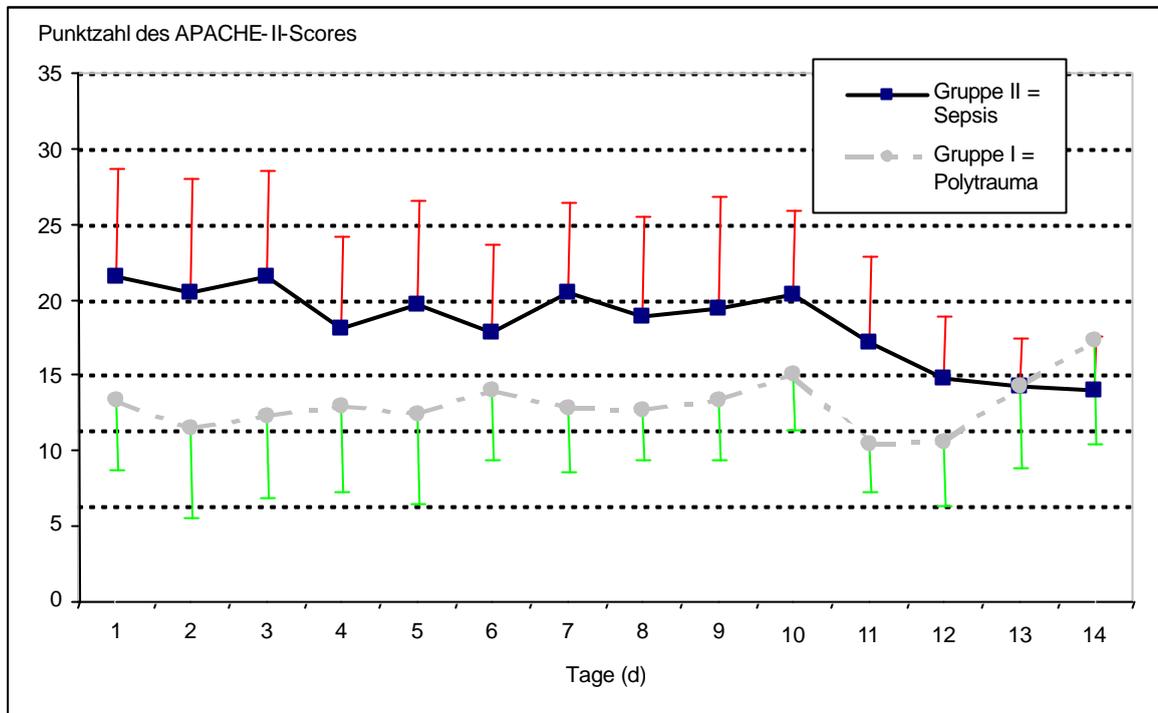


Abb. 20: Graphische Darstellung des APACHE- II-Scores bei polytraumatisierten und septischen Patienten

Die Abbildung 20 zeigt den zeitlichen Verlauf des APACHE-II-Scores bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Auf der Abszisse sind die Tage von 1 bis 14 abgetragen. Innerhalb dieses Zeitraumes ist einmal am Tag (alle 24 Stunden) der APACHE-II-Score für alle in diese Studie eingeschlossene Patienten ermittelt worden.

Auf der Ordinate ist die Punktzahl des APACHE-II-Scores dargestellt.

Die gestrichelte Linie stellt das Polytrauma-Patientenkollektiv dar, der Punkt zeigt den Mittelwert bei diesen Patienten. Die durchgezogene Linie repräsentiert das septische Patientenkollektiv, das Kästchen stellt den Mittelwert bei diesen Patienten dar. Die roten von den Kästchen ausgehenden bzw. die grünen, von den Punkten ausgehenden Balken stellen die Standardabweichungen (S) dar.

Die Punktzahl des APACHE-II-Scores bei den polytraumatisierten Patienten ist im Verlauf niedriger als bei den septischen Patienten, da der APACHE-II-Score ein Sepsisscore ist.

Es gibt signifikante Unterschiede für den APACHE-II-Score zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten in den ersten Tagen. Gegen Ende des Untersuchungszeitraumes gleichen sich die beiden Patientengruppen hinsichtlich des APACHE-II-Scores an.

5.2. APACHE-III-Score

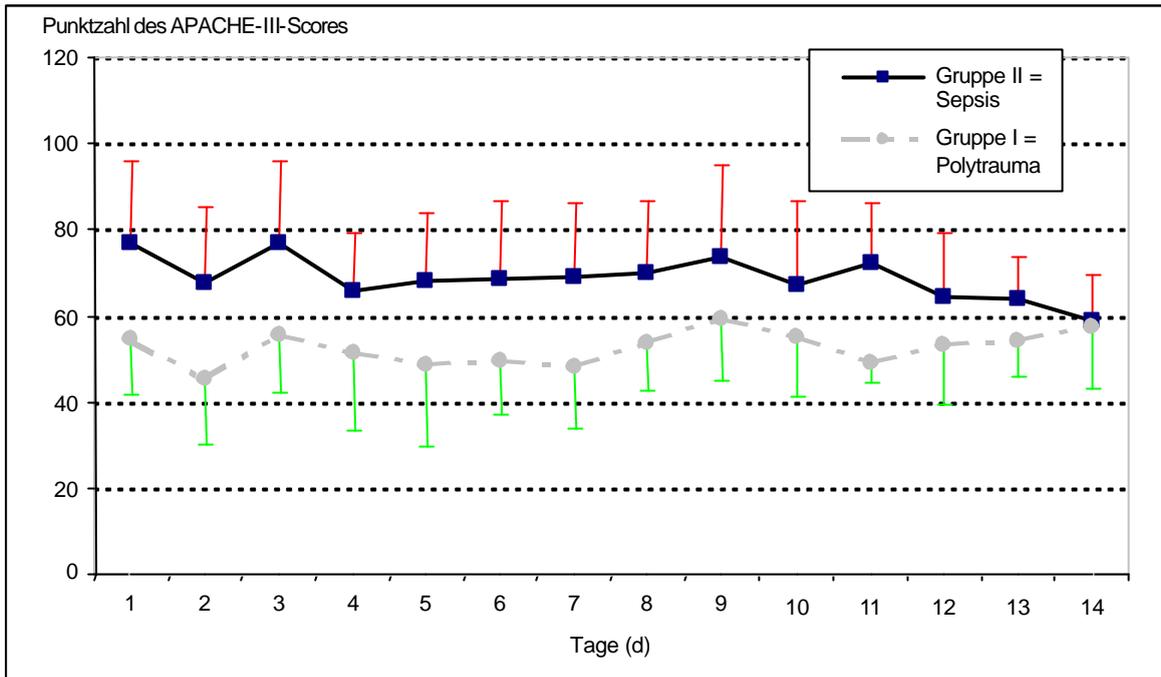


Abb. 21: Graphische Darstellung des APACHE- III-Scores bei polytraumatisierten und septischen Patienten

Die Abbildung 21 zeigt den zeitlichen Verlauf des APACHE-III-Scores bei der septischen und der polytraumatisierten Patientengruppe.

Die Gestaltung der Graphik und die verwendeten Symbole sind analog denen in der Abbildung 20 und entsprechen den folgenden Score-Darstellungen.

Die Punktzahl des APACHE-III-Scores bei polytraumatisierten Patienten ist im Verlauf niedriger als bei den septischen Patienten, da der APACHE-III-Score ein Sepsisscore ist.

Ähnlich wie bei dem APACHE-II-Score gibt es signifikante Unterschiede bei dem APACHE-III-Score zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten in den ersten Tagen. Am Studienende unterschieden sich die beiden Gruppen nicht mehr signifikant voneinander.

5.3. PIMOF-Score

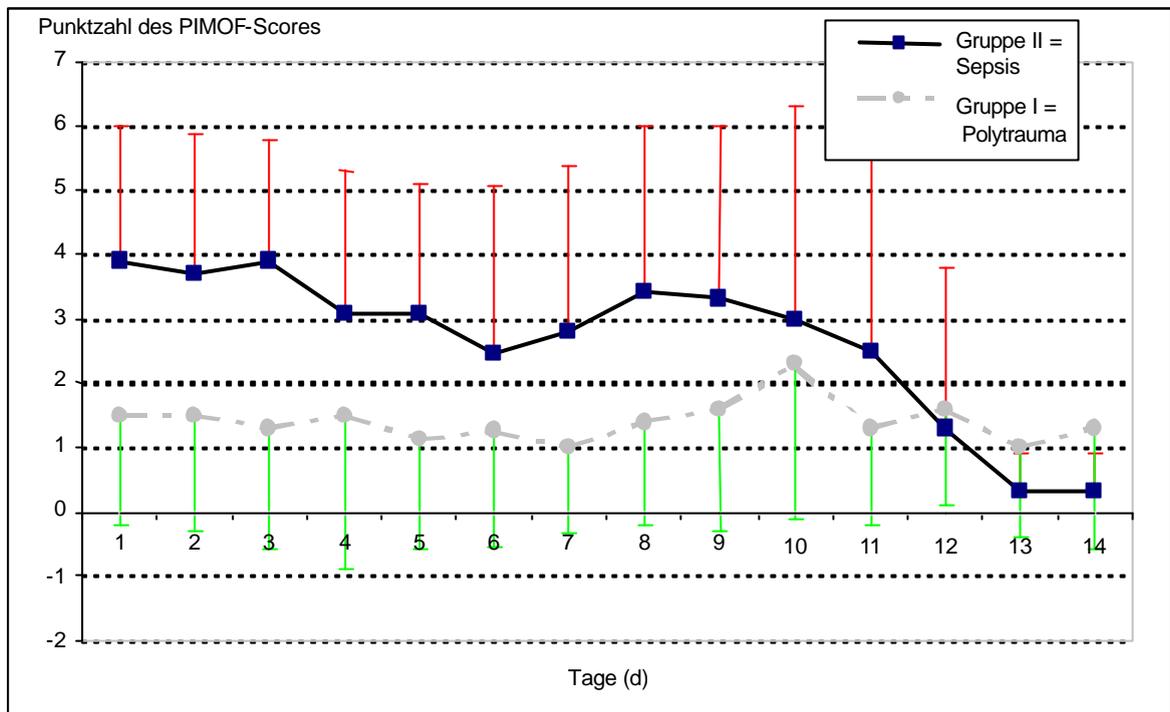


Abb. 22: Graphische Darstellung des PIMOF-Scores bei polytraumatisierten und septischen Patienten

Die Abbildung 22 zeigt den zeitlichen Verlauf des PIMOF-Scores bei septischen und polytraumatisierten Patienten. Die Punktzahl des PIMOF-Scores bei polytraumatisierten Patienten ist im Verlauf niedriger als bei den septischen Patienten, da der Schwerpunkt des Scores auf den klinischen Symptomen liegt.

Es gibt signifikante Unterschiede bei dem PIMOF-Score zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten in den ersten fünf Tagen.

5.4. MOD-Score

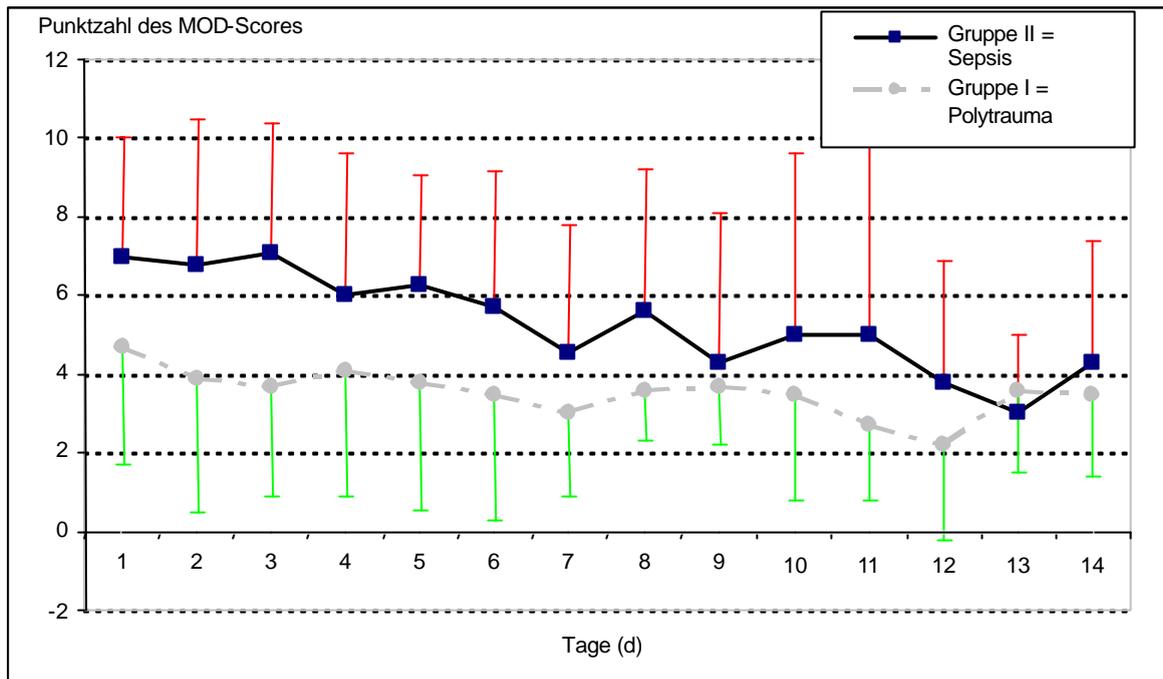


Abb. 23: Graphische Darstellung des MOD-Scores bei polytraumatisierten und septischen Patienten

Die Abbildung 23 zeigt den zeitlichen Verlauf des MOD-Scores bei den zwei Patienten-gruppen.

Die Punktzahl des MOD-Scores bei polytraumatisierten Patienten ist im Verlauf niedriger als bei den septischen Patienten, da der MOD-Score ein Sepsisscore ist.

Es gibt signifikante Unterschiede bei dem MOD-Score zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten in den ersten drei Tagen.

5.5. SAPS-II-Score

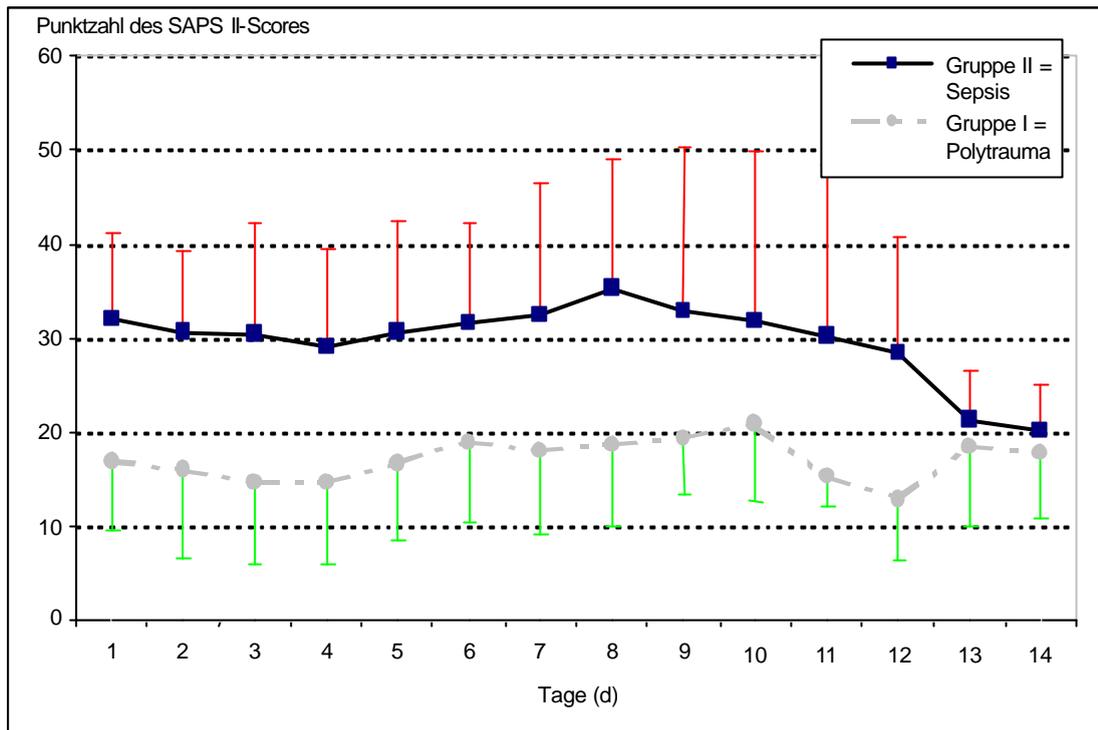


Abb. 24: Graphische Darstellung des SAPS- II-Scores bei polytraumatisierten und septischen Patienten

Die Abbildung 24 zeigt den zeitlichen Verlauf des SAPS-II-Scores bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Die Punktzahl des SAPS-II-Scores bei polytraumatisierten Patienten ist auch hier im Verlauf niedriger als bei den septischen Patienten, da der SAPS-II-Score zu den Sepsis-Scores gehört.

Es gibt signifikante Unterschiede bei dem SAPS-II-Score zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten in den ersten acht Tagen.

5.6. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α

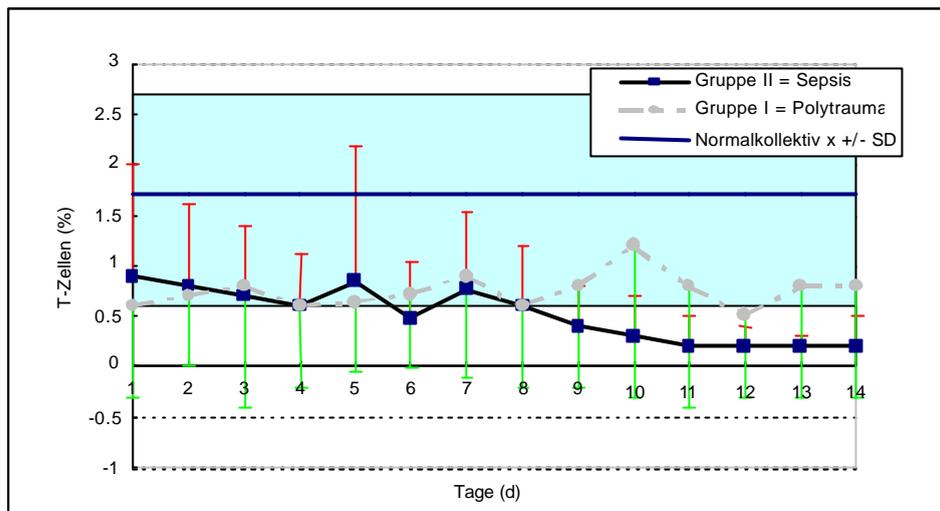


Abb. 25: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-1 α produzieren

Die Abbildung 25 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-1 α bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Auf der Abszisse sind die Tage von 1 bis 14 abgetragen. Innerhalb dieses Zeitraumes ist einmal am Tag (alle 24 Stunden) die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-1 α -produzierenden CD3 -T-Zellen für alle Patienten ermittelt worden. Auf der Ordinate ist die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-1 α -produzierenden CD3 -T-Zellen dargestellt.

Die gestrichelte Linie stellt das polytraumatische Patientenkollektiv dar, der Punkt zeigt den Mittelwert bei diesen Patienten. Die durchgezogene Linie repräsentiert das septische Patientenkollektiv, das Kästchen stellt den Mittelwert für diese Patienten dar. Die roten von den Kästchen oder grünen von den Punkten ausgehenden Balken sind die jeweiligen zum Mittelwert gehörenden Standardabweichungen. Der blau unterlegte Balken zeigt den Mittelwert mit Standardabweichung des Normalkollektivs.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des prozentualen Anteils der nicht aktivierten IL-1 α -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich in der Sepsisgruppe signifikant die prozentuale Anzahl der unstimulierten IL-1 α -produzierenden CD3-T-Zellen in den ersten und den letzten Tagen. Den gleichen Effekt konnte man auch beim Polytrauma-Kollektiv gegenüber dem Normalkollektiv beobachten.

5.7. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-1 α

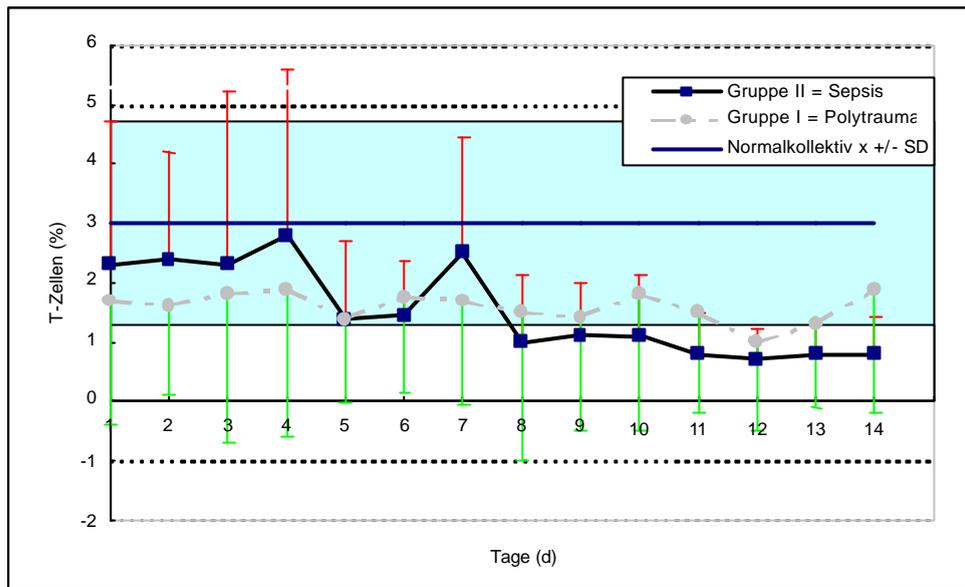


Abb. 26: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-1 α produzieren

Die Abbildung 26 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten IL-1 α -produzierenden CD3-T-Zellen bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Die Darstellungsweise dieser Abbildung ist analog der Abbildung 25. Auch die folgenden Zytokindarstellungen entsprechen dieser Abbildung.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-1 α -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der aktivierten IL-1 α -produzierenden CD3-T-Zellen in den letzten Tagen nach einem Polytrauma, während die T-Zellen bei septischen Patienten keine signifikante Änderung zeigten.

5.8. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2

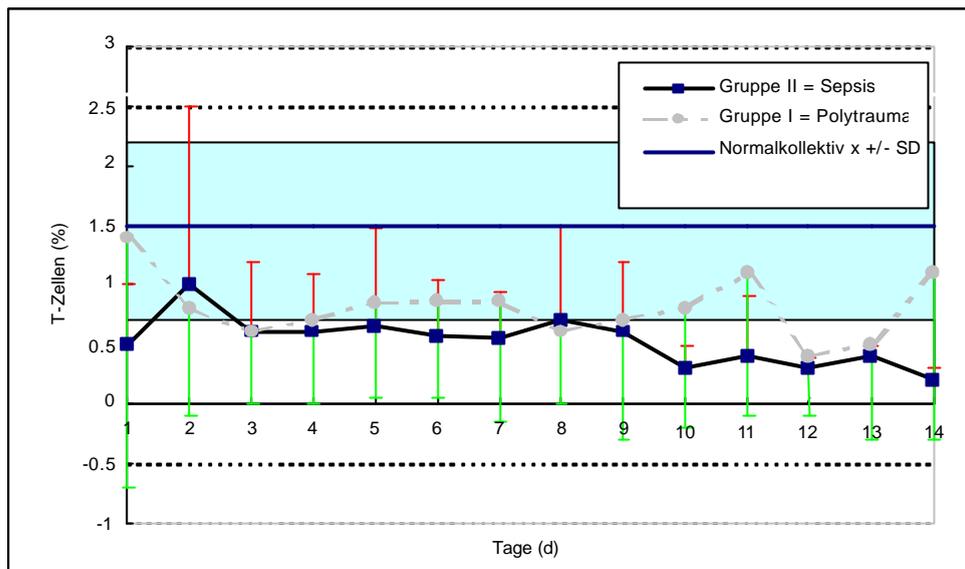


Abb. 27: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-2 produzieren

Diese Abbildung 27 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-2 bei den beiden Patientengruppen und dem Normalkollektiv.

Die zwei Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der prozentualen Anzahl der unstimulierten IL-2-produzierenden CD3 -T-Zellen im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-2-produzierenden CD3 -T-Zellen in beiden Patientengruppen im ganzen Krankheitsverlauf über 14 Tage.

5.9. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2

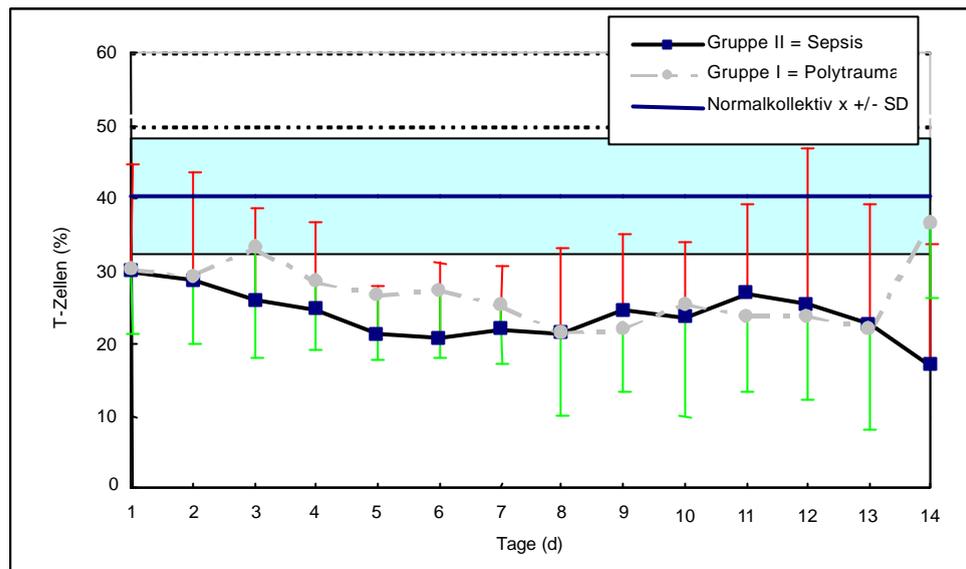


Abb. 28: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-2 produzieren

Die Abbildung 28 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-2 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-2-produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der aktivierten IL-2-produzierenden CD3-T-Zellen in den ersten 10 Tagen während einer Sepsis. Die polytraumatisierten Patienten zeigten eine signifikante Verringerung der IL-2-produzierenden T-Zellen in den ersten beiden Tagen und dem 4. bis 9. Tag.

5.10. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3

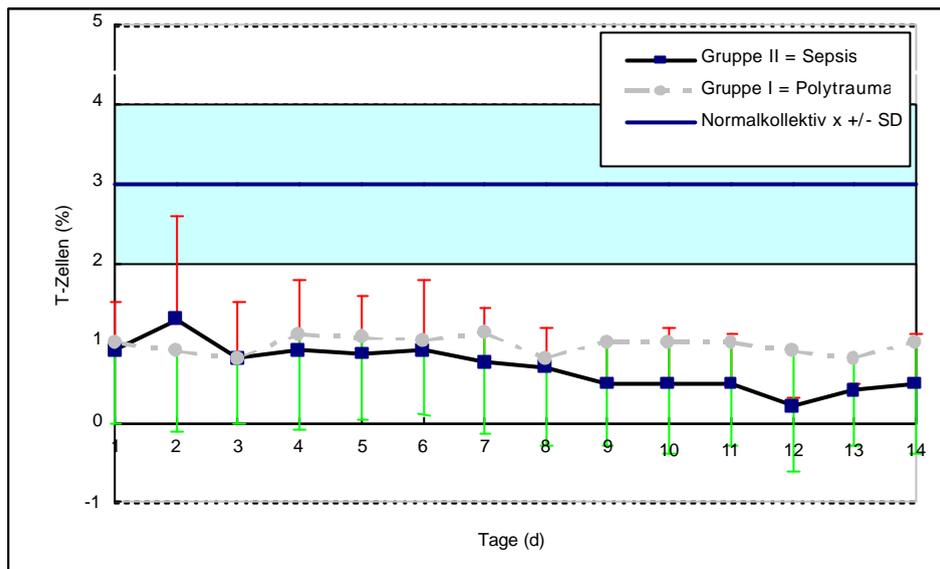


Abb. 29: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-3 produzieren

Die Abbildung 29 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-3-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-3-produzierenden CD3-T-Zellen in beiden Gruppen während des ganzen Krankheitsverlaufs.

5.11. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-3

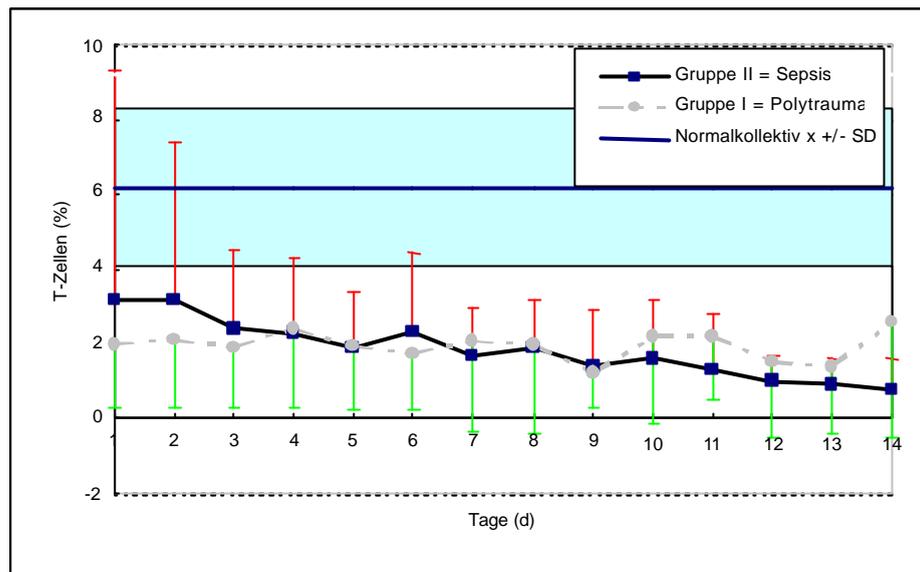


Abb. 30: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-3 produzieren

Die Abbildung 30 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-3 bei sep-tischen und polytraumatisierten Patienten.

Die zwei Gruppen, nämlich polytraumatisierte und septische Patienten, unterschieden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-3-produzierenden CD3-T-Zellen im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der aktivierten IL-3-produzierenden CD3-T-Zellen in den letzten Tagen während einer Sepsis. Die polytraumatisierten Patienten zeigten während des ganzen Krankheitsverlaufes - außer am Tag 4 - eine signifikante Verminderung gegenüber dem Normalkollektiv.

5.12. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4

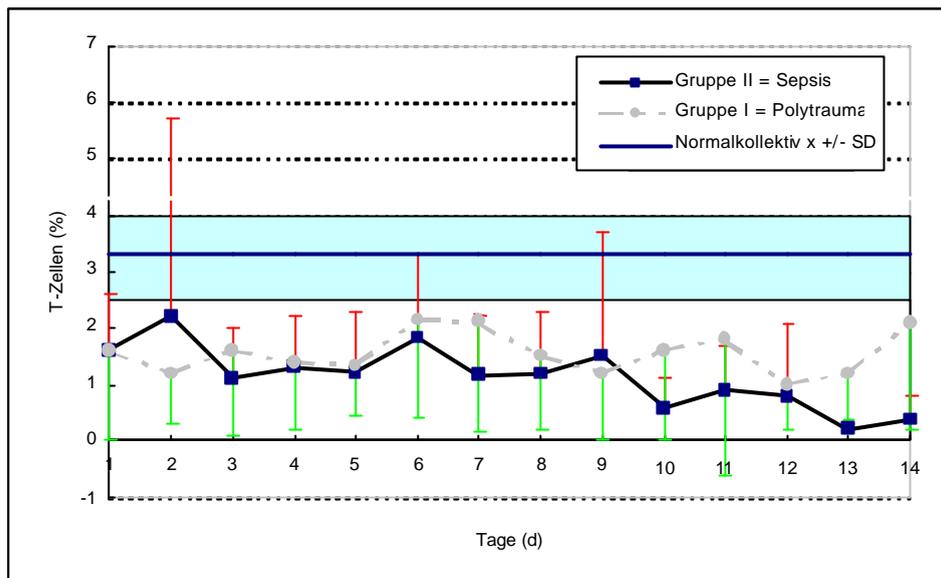


Abb. 31: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-4 produzieren

Diese Abbildung 31 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-Zellen für IL-4 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-4-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-4-produzierenden CD3 -T-Zellen im ganzen septischen Krankheitsverlauf - außer am Tag 2. Auch nach einem Polytrauma verringerte sich die IL-4-Produktion signifikant während des ganzen Krankheitsverlaufes - außer am Tag 7.

5.13. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-4

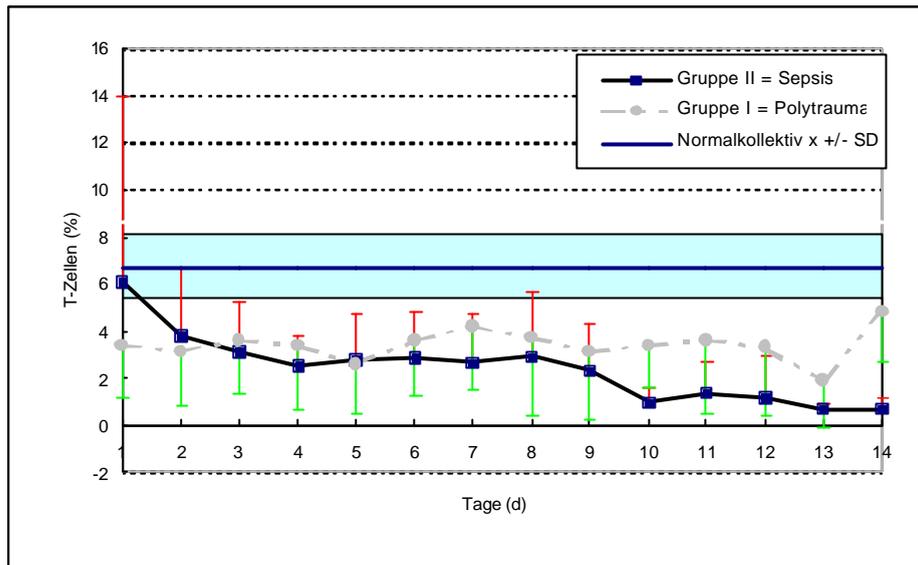


Abb. 32: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-4 produzieren

Die Abbildung 32 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-4 bei sep-tischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-4-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten am Tag 10 und Tag 14. Hierbei ist die Anzahl der auf Stimulation IL4-produzierenden T-Zellen nach einem Polytrauma höher als bei den septischen Patienten.

Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich bei den septischen Patienten signifikant die prozentuale Anzahl der aktivierten IL-4-produzierenden CD3 -T-Zellen in den letzten 5 Tagen. Das Gleiche gilt für die letzten Tage nach Polytrauma.

5.14. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6

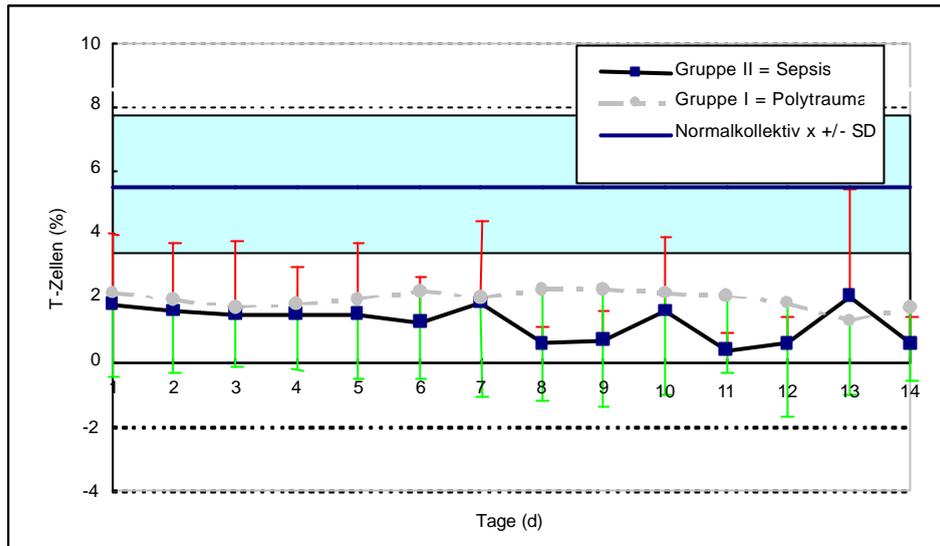


Abb. 33: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-6 produzieren

Die Abbildung 33 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-6-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-6-produzierenden CD3 -T-Zellen in den letzten Untersuchungstagen der Sepsis. Das Gleiche gilt für die Polytraumagruppe.

5.15. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-6

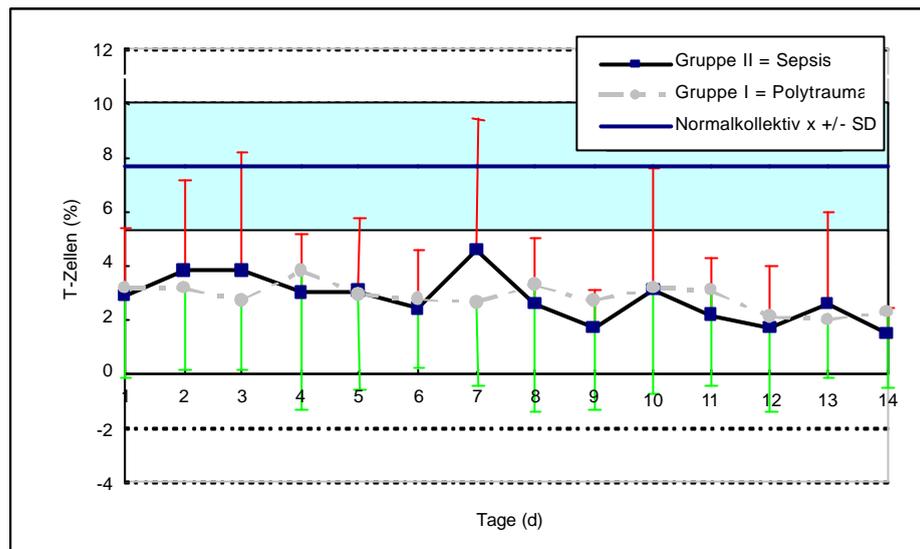


Abb. 34: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-6 produzieren

Die Abbildung 34 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-6 bei sep-tischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl an aktivierten IL-6-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigt die Sepsisgruppe während des Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der prozentuale Anzahl an aktivierten IL-6-produzierenden CD3 -T-Zellen. Die polytraumatisierten Patienten entwickelten während der letzten Tage eine Verminderung an auf Stimulation IL-6-produzierenden T-Zellen.

5.16. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8

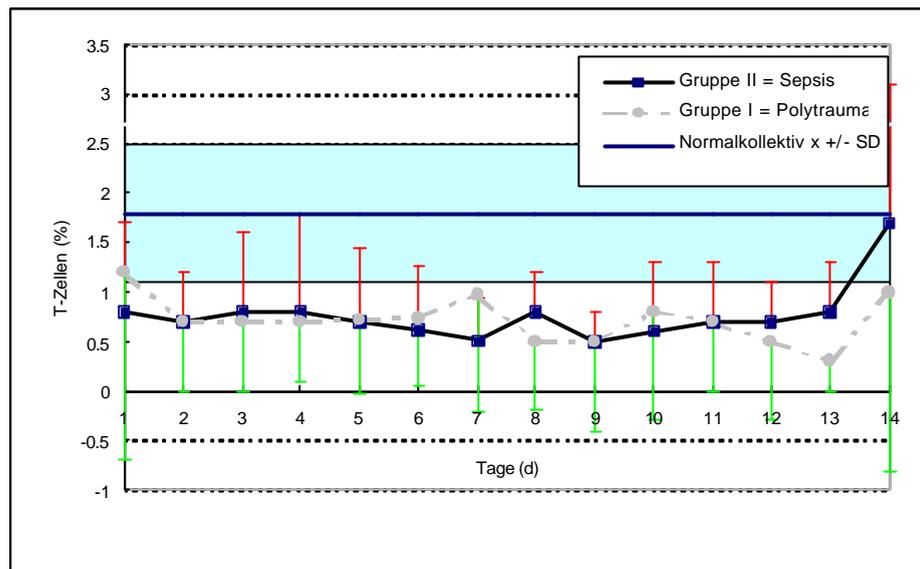


Abb. 35: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-8 produzieren

Die Abbildung 35 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-8 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-8-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich bei den septischen Patienten signifikant die prozentuale Anzahl an nicht aktivierten IL-8-produzierenden CD3 -T-Zellen im ganzen Krankheitsverlauf - außer am letzten Tag während einer Sepsis. Die polytraumatisierten Patienten zeigten eine signifikante Verminderung während des ganzen Untersuchungszeitraumes gegenüber dem Normalkollektiv hinsichtlich dieses Parameters.

5.17. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-8

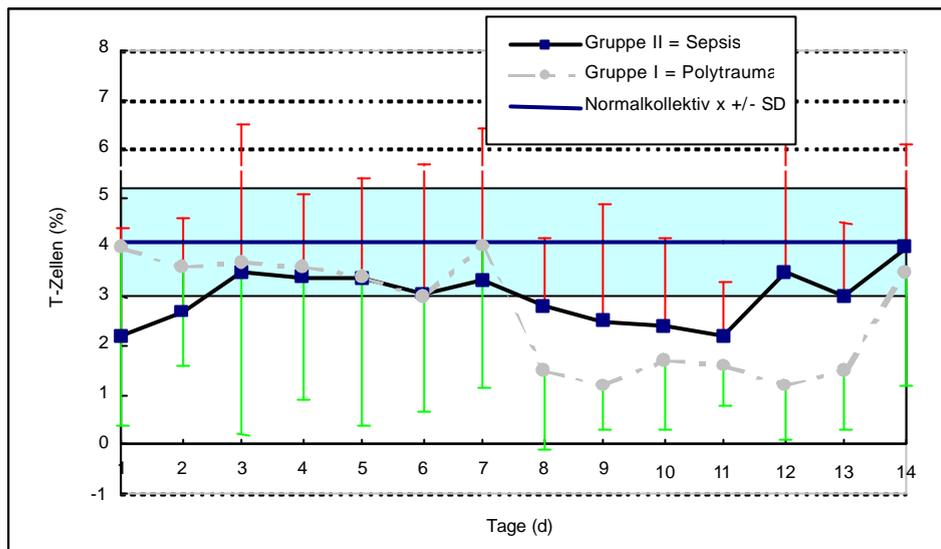


Abb. 36: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-8 produzieren

Die Abbildung 36 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3 -T-Zellen für IL-8 bei sep-tischen und polytraumatisierten Patienten.

Die zwei Gruppen, polytraumatisierte und septische Patienten, unterschieden sich signifikant hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-8-produzierenden CD3-T-Zellen nur am Tag 8. Hierbei ist die T-Zell-Anzahl nach Polytrauma niedriger als die während einer Sepsis. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl an aktivierten IL-8-produzierenden CD3 -T-Zellen nur am Tag 4 in der Sepsisgruppe. Nach einem Polytrauma fand sich eine signifikante Reduktion der IL-8-produzierenden T-Zellen in den letzten Tagen des Untersuchungszeitraumes.

5.18. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10

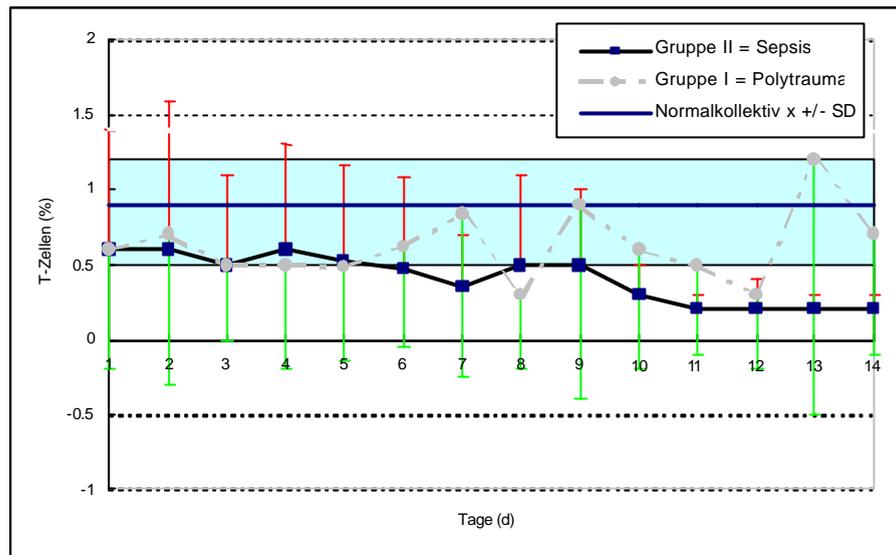


Abb. 37: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-10 produzieren

Die Abbildung 37 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-10-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant die prozentuale Anzahl der nicht aktivierten IL-10-produzierenden CD3 -T-Zellen im ganzen Krankheitsverlauf während einer Sepsis. Es fand sich auch bis auf den ersten Tag eine signifikante Verminderung der T-Zellen bei der Polytraumagruppe.

5.19. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-10

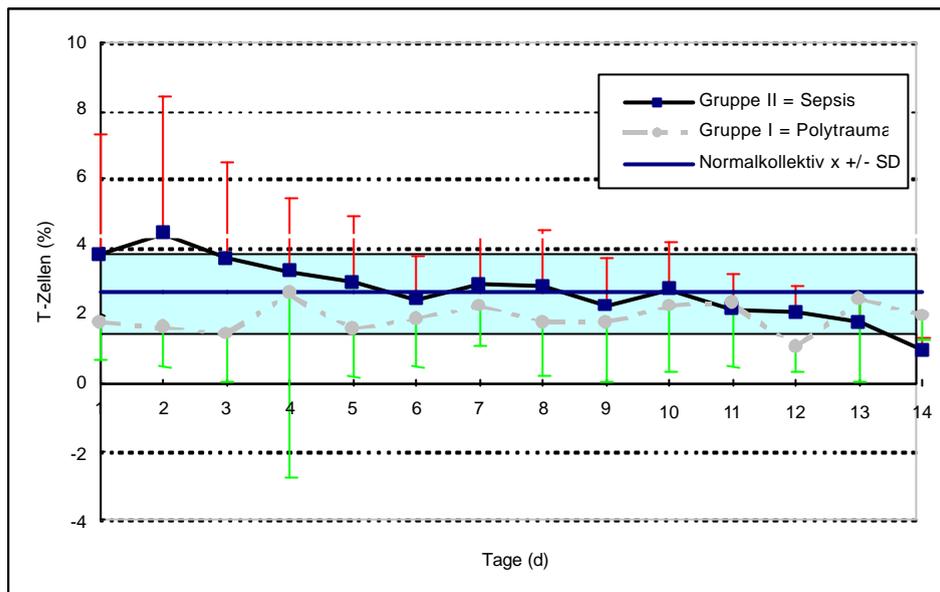


Abb. 38: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-10 produzieren

Die Abbildung 38 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten IL-10-produzierenden CD3-T-Zellen bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IL-10-produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten an den Tagen 2 bis 5. Hierbei zeigt das Polytraumakollektiv eine verminderte Anzahl der auf Stimulation IL-10-produzierenden T-Zellen.

Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigten beide Gruppen kaum einen signifikanten Unterschied.

5.20. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13

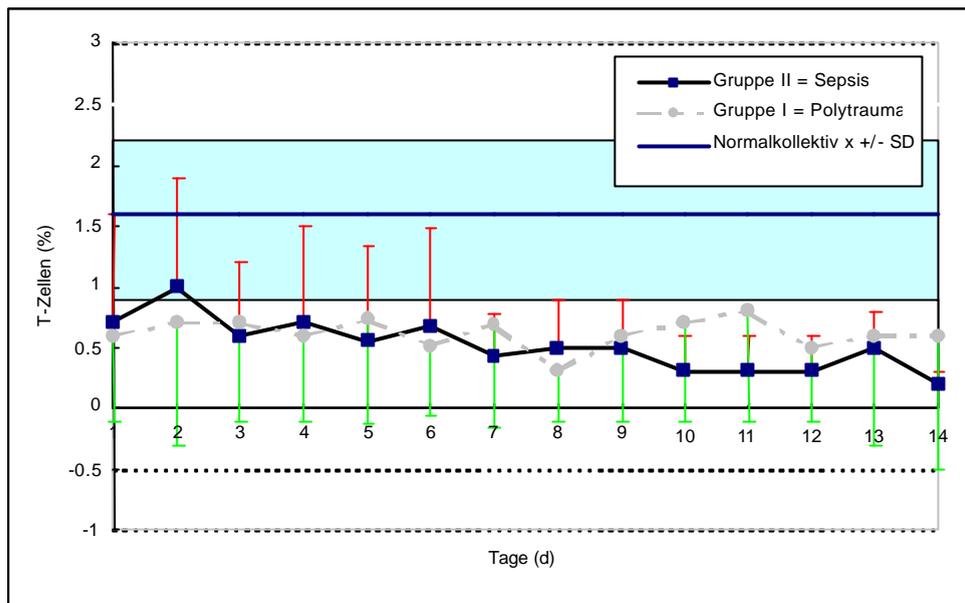


Abb. 39: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IL-13 produzieren

Die Abbildung 39 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Die zwei Gruppen, die polytraumatisierte und septische Patientengruppe, unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IL-13-produzierenden CD3-T-Zellen im zeitlichen Verlauf über 14 Tage.

Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich signifikant für beide Untersuchungsgruppen während des gesamten Untersuchungszeitraumes der Anteil der CD3-T-Zellen.

5.21. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IL-13

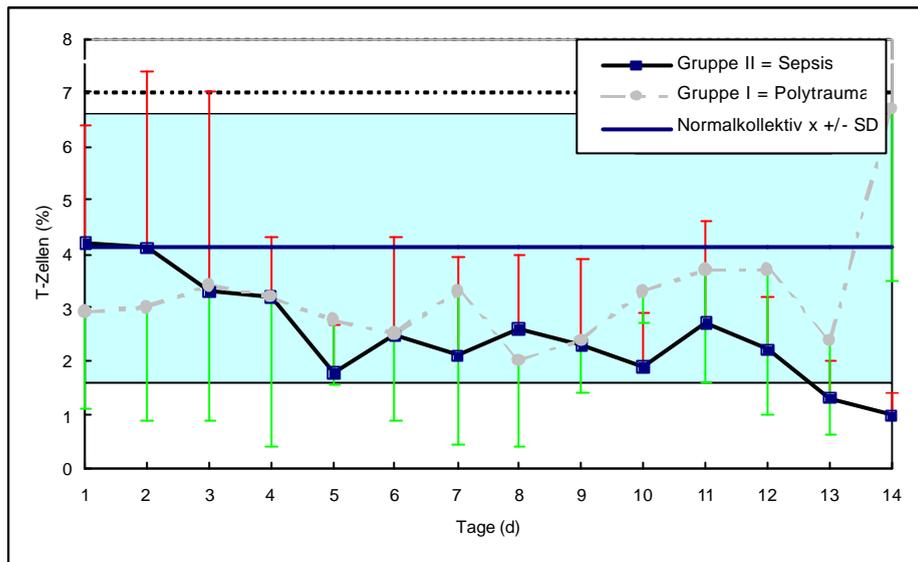


Abb. 40: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IL-13 produzieren

Die Abbildung 40 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3-Zellen für IL-13 bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl an aktivierten IL-13-produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten an den Tagen 5, 10 und 14. Die entsprechende Anzahl an T-Zellen liegt dabei höher in der Polytraumagruppe als in der Gruppe mit den septischen Patienten. Im Vergleich zum Normalkollektiv zeigt die Sepsisgruppe eine Verminderung der auf Stimulation IL-13-produzierenden Zellen am ersten und am letzten Tag. Innerhalb der Polytraumagruppe lässt sich nur am Tag 10 eine signifikante Verminderung zum Normalkollektiv feststellen.

5.22. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α

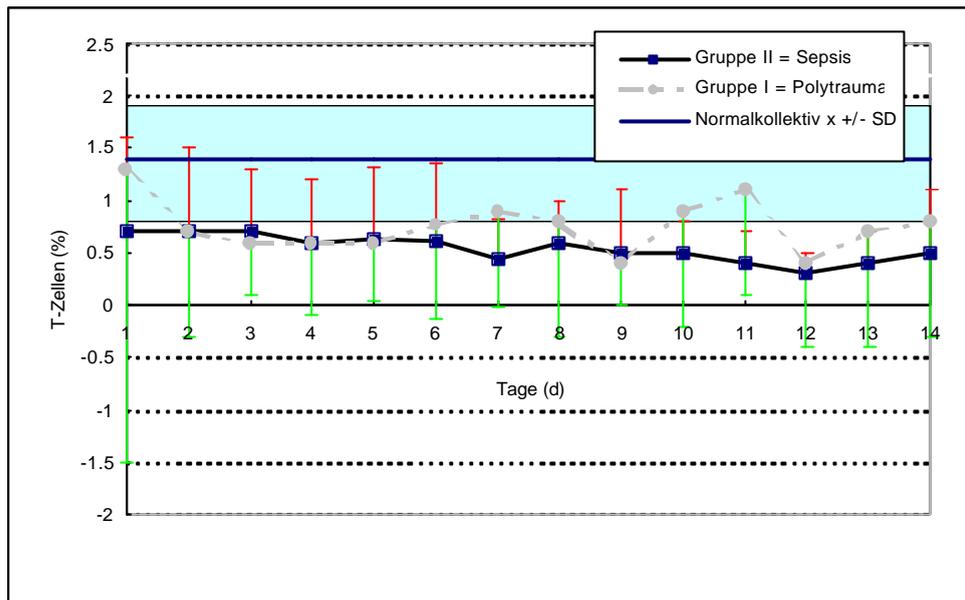


Abb. 41: Graphische Darstellung der T-Zellen, die TNF- α produzieren

Die Abbildung 41 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten TNF- α -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Während des ganzen Untersuchungszeitraumes war die Anzahl der entsprechenden T-Zellen in beiden Gruppen im Vergleich zum Normalkollektiv signifikant vermindert.

5.23. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α

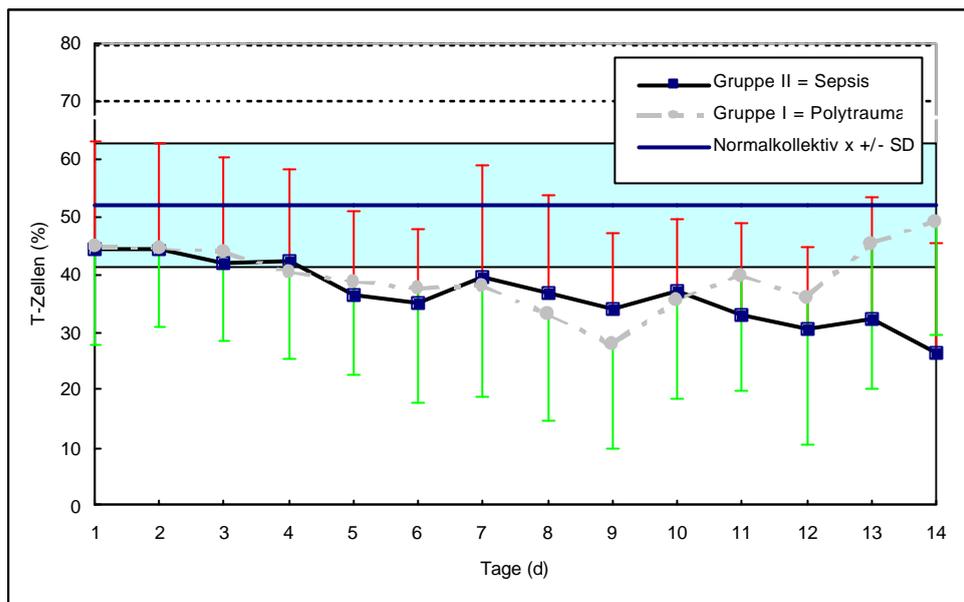


Abb. 42: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die TNF- α produzieren

Die Abbildung 42 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- α bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl an aktivierten TNF- α -produzierenden CD3 -T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich in der Sepsisgruppe signifikant die prozentuale Anzahl an aktivierten TNF- α -produzierenden CD3 -T-Zellen im mittleren Drittel des Untersuchungszeitraumes. Den gleichen Effekt zeigte auch die Gruppe mit den polytraumatisierten Patienten im Vergleich zu den Probanden.

5.24. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

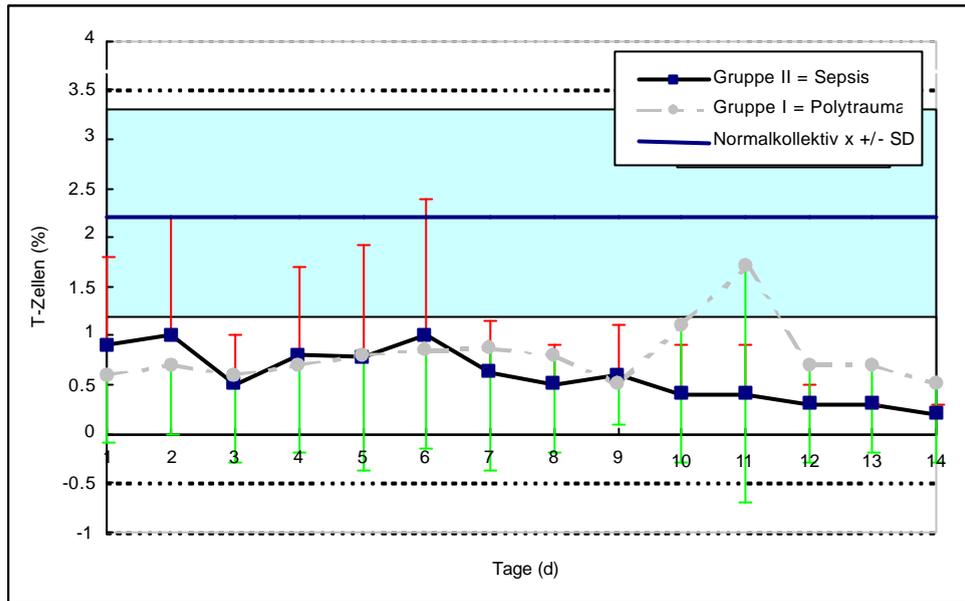


Abb. 43: Graphische Darstellung der T-Zellen, die TNF- β produzieren

Die Abbildung 43 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten TNF- β -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv war die Anzahl der CD3-T-Zellen in beiden Untersuchungsgruppen signifikant erniedrigt im ganzen Untersuchungszeitraum von 14 Tagen.

5.25. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β

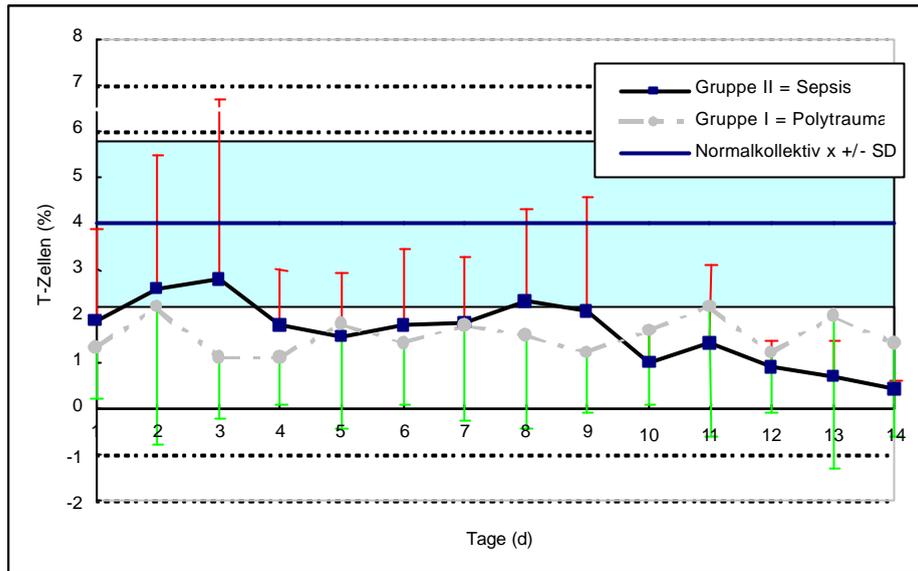


Abb. 44: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die TNF- β produzieren

Die Abbildung 44 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3-T-Zellen für TNF- β bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl an aktivierten TNF- β -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten am Tag 4. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich in der Gruppe mit den septischen Patienten die Anzahl an entsprechenden T-Zellen nur an den Tagen 9 und 14. Die polytraumatisierten Patienten zeigten eine signifikante Verminderung der T-Zellen in den letzten 7 Tagen im Vergleich zu dem Normalkollektiv.

5.26. Darstellung der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IFN-g

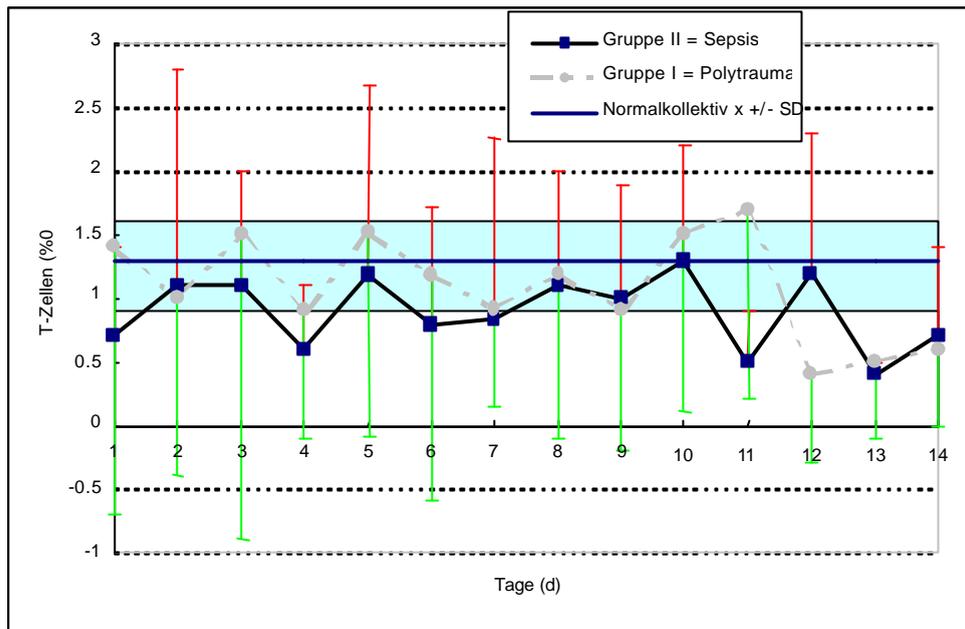


Abb. 45: Graphische Darstellung der T-Zellen, die IFN- γ produzieren

Die Abbildung 45 zeigt den zeitlichen Verlauf der nicht stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der prozentualen Anzahl der nicht aktivierten IFN- γ -produzierenden CD3-T-Zellen zwischen polytraumatisierten und septischen Patienten im zeitlichen Verlauf über 14 Tage. Im Vergleich zum Normalkollektiv verminderte sich die Anzahl der entsprechenden T-Zellen in beiden Gruppen nur an vereinzelten Tagen.

5.27. Darstellung der stimulierten CD3-T-Zellen für IFN- γ

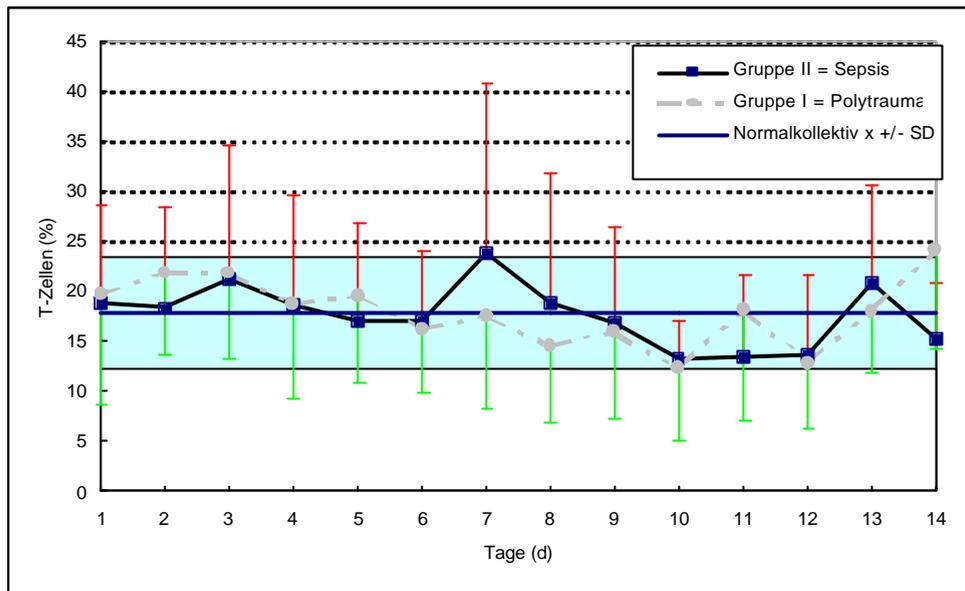


Abb. 46: Graphische Darstellung der aktivierten T-Zellen, die IFN- γ produzieren

Die Abbildung 46 zeigt den zeitlichen Verlauf der stimulierten CD3 -T-Zellen für IFN- γ bei septischen und polytraumatisierten Patienten.

Die drei Gruppen, nämlich polytraumatisierte, septische Patienten und Normalkollektiv unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der prozentualen Anzahl der aktivierten IFN- γ -produzierenden CD3 -T-Zellen im zeitlichen Verlauf über 14 Tage.

6. Diskussion

6.1. Grunddaten

Mit der vorliegenden Studie wurden während eines Zeitraumes von einem Jahr 20 polytraumatisierte und 15 septische Patienten untersucht. Den in die Studie eingeschlossenen 35 Patienten wurde alle 24 h über einen Zeitraum von 14 Tagen Vollblut abgenommen. Daraus wurden folgende, intrazelluläre Zytokine bestimmt: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α , TNF- β und IFN- γ .

Zu Beginn der Studie wurden die Verletzungsschwere der polytraumatisierten Patienten nach dem Hannoverschen Polytraumaschlüssel (PTS) sowie nach dem Injury Severity Score (ISS) erfaßt und die mittlere Anzahl der Einzelverletzungen pro Patient aufgelistet.

Das Gleiche geschah mit den septischen Patienten, deren Schwere des Organversagens wurde nach dem APACHE-II- und dem APACHE-III-Score erfasst und die Schwere eines Multiorganversagens mit den Scores PIMOF, MOD und SAPS-II dokumentiert.

Die für die Festlegung der Organfunktionen notwendigen hämodynamischen, respiratorischen, laborchemischen und mikrobiologischen Befunde wurden über ein Computer-gestütztes Patienten-Daten-Management-System (ICU-Data) online erfaßt.

Als Kontrollgruppe dienten 10 gesunde, freiwillige Probanden. Diesen wurde einmal Vollblut abgenommen und die gleichen intrazellulären Zytokine wie bei den Patienten bestimmt. Daraus rekrutierten sich die Normalwerte für die einzelnen Messparameter.

Die Anwendung der Score-Systeme ermöglicht eine genaue Charakterisierung der beiden Patientenkollektive und die Erfassung eines eventuell auftretenden Multiorganversagens für jeden Patienten im Zeitverlauf.

Kommt es im Verlauf einer schweren Mehrfachverletzung zu einer hochgradigen Erschöpfung des Immunsystems, so besteht eine erhöhte Sensitivität des Organismus für bakterielle Infektionen. Diese können als Trigger einen auslösenden oder verstärkenden Effekt für sich ausbreitende, systemische Infektionen in einem traumatisch vorgeschädigten Organismus haben. Dies kann zu einer posttraumatischen, systemischen Hyperinflammation führen und in eine irreversible autodestructive Entzündung mit oder ohne Infektion übergehen. Die verletzten Patienten können im weiteren Krankheitsverlauf zum einen eine Erschöpfung der Immunparameter zeigen und zum anderen Organdysfunktionen aufweisen.

Da nahezu alle Patienten eine oder mehrere Organdysfunktionen aufwiesen, kann man in diesen Fällen von einem MODS sprechen. Nach einer Empfehlung der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz wird als MODS die Dysfunktion mehrerer Organe bezeichnet, die einer Intensivtherapie bedarf (Border JR, Hassett J, LaDuca J et al. 1996). Da das MODS einen dynamischen

Verlauf haben kann, prinzipiell reversibel ist und nicht zu allen Zeitpunkten gleich viele Organe betroffen sind, ist es häufig problematisch, einen definierten Zeitpunkt für die Diagnose festzulegen. Daher kann eventuell das Muster der Zytokine Aufschluß über den Zustand der kritisch kranken Patienten geben.

6.2. Methodik zur laborchemischen Erfassung von Zytokinen

In den letzten Jahren wurden Zytokine im Serum, im Plasma oder aus dem Überstand von Zellen laborchemisch quantitativ oder qualitativ erfasst, häufig mit Hilfe eines ELISA's oder RIA's (Walsh DS, Siritongtaworn K, Pattanapanyasat K, et al. 2000; Menges T, Engel T, Welters I et al. 1999; Puyana JC, Pellegrini JD, De AK et al. 1998).

Das Problem bei dieser Art von Zytokinnachweis ist, daß diese Mediatoren eine sehr kurze Halbwertszeit besitzen, die wenige Minuten bis Stunden betragen kann (Volk HD, Reinke P, Döcke WD, 1999). Wenn eine Probe daher nicht sofort nach Materialgewinnung zum laborchemischen Nachweis gelangt, können falsch niedrige Werte gemessen oder fälschlicherweise auch kein Zytokinnachweis erbracht werden.

Nachgewiesene Zytokinspiegel bedeuten nicht gleichzeitig, dass man Zytokine mit biologischer Aktivität nachgewiesen hat (Casey MC, Balk RA, Bone RC, 1993). Zytokine können z.B. an Rezeptoren gebunden sein und dadurch ihre Funktion verloren haben, werden aber dennoch durch bestimmte antigene Oberflächenstrukturen nachgewiesen. Zellen oder andere Mediatoren können die Zytokinmessung beeinflussen. Erythrozyten beispielsweise binden zirkulierendes IL-8 und entziehen es so einer laborchemischen Erfassung (Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G et al. 2002).

Ein Zytokin kann von unterschiedlichen Zellen wie Endothelzellen, Makrophagen und T-Zellen sezerniert werden. Mit den herkömmlichen Labortests wie ELISA oder RIA kann man die Herkunftszelle nicht bestimmen. Man kann so bei bestimmten Fragestellungen bezogen auf die Zytokinausschüttung einer Zelllinie falsch hohe Ergebnisse produzieren (McNerlan SE, Rea IM, Alexander HD, 2002). Um dieses Problem zu umgehen, werden häufig Zellpopulationen mittels Dichtegradient oder bestimmter magnetischer oder immunogener Beads isoliert. So werden nur noch die sezernierten Zytokine dieser bestimmten Zellen erfaßt. Durch die Zellisolation werden die Zellen aber zusätzlich – ex vivo – stimuliert, und das kann wiederum zu falsch hohen Zytokinspiegeln führen (McNerlan SE, Rea IM, Alexander HD, 2002).

Bei der in dieser Studie verwendeten Methode handelt es sich um den Nachweis von zytokinproduzierenden T-Zellen. Erfasst wurde der prozentuale Anteil an T-Zellen, die ein bestimmtes Zytokin intrazellulär produziert haben. Der intrazelluläre Zytokinnachweis erfolgte mittels

fluoreszenzmarkierter Antikörper. Die laborchemische Meßmethodik war der Nachweis der in den T-Zellen gebundenen, fluoreszenzmarkierten Antikörper durch ein Fluoreszenzdurchflusszytometer (Carter LL, Swain SL 1997).

Diese Methodik hat den Vorteil, dass man die Zellen im Vollblut mißt. Dies bedeutet weitgehendste physiologische Verhältnisse und kaum eine artifizielle in-vitro Stimulation der zu analysierenden Zellen. Außerdem können innerhalb weniger Minuten Tausende von T-Zellen ausgewertet werden. Aus einer Probe können ohne großen Aufwand sämtliche intrazellulären Interleukine erfaßt werden (Carter LL, Swain SL 1997).

Ohne Stimulation ist die intrazelluläre Zytokinproduktion häufig nur gering. Sie läßt sich durch eine bewußte in-vitro Stimulation steigern. Mit diesem Schritt erhält man eine Aussage darüber, ob die Zellen während einer Erkrankung stimulierbar und damit in ihrer Funktion uneinträchtigt bleiben (Asemissen AM, Nagorsen D, Keilholz U, et al, 2001).

Nachteil dieser Methodik ist, man mißt keine Zytokinpiegel. Daher kann der Vergleich mit den Meßergebnissen früherer Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Darüber hinaus kann man einige Studien nicht mit der vorliegenden Untersuchungsreihe vergleichen.

6.3. Zytokinmuster während eines Polytraumas oder einer Sepsis

Interleukin-1 ist ein proinflammatorisches Zytokin. Es wird u.a. von Monozyten, T-, B-, NK-Zellen sezerniert (Kramer MD, 1997). Man unterscheidet zwei Formen, IL-1 α und IL-1 β . Sie werden von unterschiedlichen Genen kodiert, binden aber an die gleichen Rezeptoren und zeigen die gleichen biologischen Effekte (Kramer MD, 1997). IL-1 wird sehr früh im Krankheitsverlauf produziert und aktiviert die inflammatorische Kaskade (Cohen J, 2002).

In geringer Konzentration ist IL-1 ein Mediator lokaler Entzündungsreaktionen (Kramer MD, 1997). Es induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen z. B. ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1) und E-Selektin auf Endothelzellen, die wiederum die Rekrutierung von Entzündungszellen bewirken (Berendjin-Grun D, Kolb-Bachofen V, Kroncke KD, 2001, Sung KL, Saldivar E, Phillips L, 1994). Darüber hinaus induziert IL-1 die Produktion sogenannter Chemokine bei Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen, die eine Anlockung und Aktivierung von Leukozyten bewirken (Kramer MD, 1997). IL-1 ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Viszeralbarriere (Goris RJA, 1990). Zu den vorrangigen Effekten in einem breiten Wirkungsspektrum gehören die Stimulation der T-Lymphozyten zur Freisetzung von IL-2 und zur Expression von IL-2 Rezeptoren, die Förderung von Proliferation und Antikörpersynthese bei B-Lymphozyten sowie die Aktivierung von NK-Zellen. IL-1 verstärkt dadurch an

zentraler Stelle die Immunreaktionen (Drössler K, Gemsa D, 2000). Werden große Mengen IL-1 gebildet, dann gelangt dieses Zytokin in die Zirkulation und wirkt auf entfernt liegende Zellen (endokrine Wirkung) (Kramer MD, 1997). Es wirkt als endogenes Pyrogen und induziert Fieber. Es induziert auch die Bildung von Akut-Phase-Proteinen in der Leber und die Synthese von PGE. Es fördert dadurch die Abwehrfunktionen des Organismus wie z.B. die unspezifische Opsonisierung von Mikroorganismen (Kramer MD, 1997).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierten und septischen Patienten gegenüber dem Normalkollektiv eine signifikante Verminderung der nicht stimulierten T-Zellen, die intrazelluläres IL-1 α aufweisen. Das bedeutet, die T-Zellen beider Patientengruppen sind im Vergleich zu den Probanden in ihrer Funktion IL-1 α zu produzieren, beeinträchtigt. Bei den stimulierten Proben unterschieden sich beide Patientengruppen in der Frühphase nicht von den Probanden. In der Spätphase zeigten die polytraumatisierten Patienten signifikant niedrigere T-Zell-Zahlen mit intrazellulärem IL-1 α .

In der Literatur wird die Produktion von IL-1 nach einem Polytrauma oder während einer Sepsis unterschiedlich bewertet. In einer Studie von Menges et al. aus dem Jahr 1999 wurde bei posttraumatischen Patienten (ISS \geq 25) die IL-1-Konzentration im Plasma bestimmt - einmal am Tag während eines Untersuchungszeitraumes von 14 Tagen mittels ELISA. Bei den Patienten, die später im Krankheitsverlauf Komplikationen wie Sepsis und/oder ein MOF entwickelten, war die IL-1-Konzentration im Plasma laut Menges et al. zu Beginn der Studie schon signifikant höher als bei Patienten ohne posttraumatische Komplikationen. Allerdings fiel die IL-1-Konzentration auch schnell wieder ab (Menges T, Engel J, Welters I et al. 1999). Auch die Arbeitsgruppen von Casey und von Waage zeigten, dass bei Patienten, die unter einem septischen Syndrom litten, die IL-1-Konzentration im Plasma zum Zeitpunkt der Diagnose signifikant erhöht war gegenüber kritisch Kranken ohne septisches Syndrom oder normalen Probanden. Auch hier war das Meßverfahren der ELISA. In diesen beiden Studien wurde die vermehrte IL-1-Produktion mit dem schlechten Outcome der Patienten assoziiert (Casey LC, Balk RA, Bone RC 1993; Girardin E, Grau GE, Dayer JM et al. 1988; Waage A, Brandtzaeg P, Halsteussen A et al. 1989).

Dem gegenüber stehen in-vitro Stimulationsversuche von Zellen zur IL-1-Produktion. Faist stimulierte 1992 periphere, mononukleäre Zellen (PBMC) von polytraumatisierten Patienten mit LPS zur IL-1-Produktion. Es bestand ein IL-1-Defizit über mehrere Tage während der posttraumatischen Phase (Faist E, Storck M, Hultner L, et al, 1992).

Die Ursachen für die widersprüchlichen Studienergebnisse können vielfältig sein:

In vielen früheren Studien wurde nicht zwischen IL-1 α und IL-1 β unterschieden. Es ist anzunehmen, dass das Gesamt-IL-1 erfasst wurde. Der laborchemische Nachweis wurde im Serum, im Plasma oder im Überstand von Zellen erbracht. Dabei ist unklar, welche Zellen und wieviel unterschiedliche Zellpopulationen an der IL-1-Produktion beteiligt waren. In der hier

vorliegenden Studie wurde nur die Anzahl an IL-1 α -produzierenden T-Zellen erfasst. Diese Methode wird im Vergleich zu den ELISA's und den RIA's als zuverlässige Methodik zur Zytokinerfassung angesehen (Carter LL, Swain SL 1997; McNerlan SE, Rea IM, Alexander HD 2002). IL-1 wird schon nach wenigen Minuten produziert und sezerniert (Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J et al. 1993; Januszkiewica A, Loré, Essén P et al. 2002). Das bedeutet, für aussagekräftige Ergebnisse muß den polytraumatisierten und den septischen Patienten sehr früh Blut zum Nachweis von IL-1 abgenommen werden. In unserer Studie wurde das Blut bei Aufnahme auf der Intensivstation abgenommen. Das bedeutet aber, dass ein polytraumatisierter Patient die Diagnostik, Erstversorgung und gegebenenfalls die ersten Operationen schon durchlaufen hat. Um den in der Literatur vielfach beschriebenen Anstieg und den Abfall des IL-1 nachzuweisen, kommt unser Studienprotokoll unter Umständen zu spät, so dass uns nur der laborchemische Nachweis der supprimierten IL-1-Produktion gelungen ist. Auch ist es bei septischen Patienten häufig schwierig den Anfang eines septischen Geschehens zu definieren (Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J et al. 1993). Bei allem Bemühen, die Patienten am Anfang der Sepsis in die Studie einzuschliessen und zu untersuchen, kann man nicht hundertprozentig ausschliessen, dass die Patienten im Vergleich unterschiedliche, klinische Stadien der Sepsis aufwiesen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-1 α -produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression sein.

Interleukin-2 wird von aktivierten T-Lymphozyten sezerniert. IL-2 ist ein Wachstumsfaktor für die produzierende T-Zelle selbst (autokrine Wirkung) und für die benachbarten T-Lymphozyten (parakrine Wirkung) (Röllinghoff M, Wagner H, 1991). Es aktiviert B-Lymphozyten zur Proliferation und Antikörperbildung. Deshalb gilt IL-2 als ein zentrales, aktivierendes Regulatormolekül innerhalb des Immunsystems (Kramer MD, 1997, Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997). IL-2 stimuliert immunogene Zellen zur Produktion weiterer Zytokine wie IFN- γ und TNF- β . IL-2 ist ein Wachstums- und Aktivierungsfaktor für NK-Zellen und verstärkt deren zytotoxische Funktion.

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierte und septische Patientengruppe eine signifikante Verminderung der Anzahl an nicht stimulierten, IL-2-produzierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen waren die entsprechenden T-Zellen in der Anfangsphase bei den kritisch Kranken vermindert, sie glichen sich gegen Ende des Untersuchungszeitraumes aber dem Normkollektiv an. Das bedeutet, dass zu Beginn einer Sepsis oder direkt posttraumatisch die Anzahl an IL-2-produzierenden T-Zellen vermindert ist.

In der Literatur gibt es Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zur IL-2-Produktion bei kritisch Kranken. Walsh dokumentierte 2000, dass in den ersten zwei Wochen bei polytraumatisierten Patienten die mittels ELISA ermittelten IL-2-Spiegel im Serum erhöht waren, und es keine Korrelation zwischen den IL-2-Werten und dem klinischen Verlauf der Patienten gab. Die erhöhten IL-2-Spiegel zeigten eine verstärkte Immunreaktion (Walsh DS, Siritongtaworn P, Patranapanyasat K et al. 2000) an.

Bei der in-vitro Stimulation von PBMC verminderte sich die IL-2-Produktion von septischen Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben im Vergleich zu septischen Patienten, die ihre Erkrankung überlebten (Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, et al, 2002).

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse ist entsprechend wie für IL-1.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-2-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann genau wie für IL-1 ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

Interleukin-3 wird von einer Vielzahl von immunkompetenten Zellen sezerniert (Drössler K, Gemsa D 2000). IL-3 wirkt als Wachstumsfaktor für hämopoetische und stromale Zellen im Knochenmark sowie für reife Makrophagen (Pflüger KH, Seitz R, Havemann K 1991) und bewirkt dadurch den Ersatz funktionstüchtiger Leukozyten im peripheren Blut, die im Rahmen von Entzündungsreaktionen verbraucht wurden (Kramer MD, 1997). Es fördert die Phagozytose und Zytokinsekretion aktivierter Makrophagen sowie die Reifung von T-Lymphozyten (Drössler K, Gemsa D, 2000). IL-3 induziert die Expression von MHC (Major-Histokompatibilitäts-Komplex)-II-Klasse Moleküle auf neutrophilen Zellen, aktiviert T- und B-Zellen und verstärkt so die Immunreaktion (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierten und septischen Patienten eine reduzierte Anzahl an nicht stimulierten T-Zellen, die IL-3 produzieren. Bei den stimulierten Zellen wurde eine signifikante Verminderung über den gesamten Untersuchungszeitraum bei den polytraumatisierten Patienten beobachtet, bei den septischen Patienten waren die T-Zellen in der Spätphase reduziert.

Unser Ergebnis stimmt teilweise mit den Ergebnissen anderer Studien überein.

Bei Mäusen kam es zu einer signifikanten Verminderung der durch Flüssigszintillations-radiographie gemessenen IL-3-Konzentration im Überstand isolierter und mit ConA inkubierter Milzlymphozyten oder Thymozyten 72 Stunden nach Setzen einer geschlossenen Knochenfraktur des rechten Unterschenkels oder einem Weichteiltrauma (Laparotomie) in Verbindung mit hämorrhagischem Schock (mittlerer arterieller Blutdruck von 35 ± 5 mmHg für 90 Minuten). Knochenfraktur, Weichteiltrauma und hämorrhagischer Schock zusammen führten zu einer weitergehenden Einschränkung der IL-3-Produktion (Wichmann MW, Remmers D, Ayala A et

al. 1998; Wichman MW, Ayala A, Chaudry IH 1998; Meldrum DR, Ayala A, Wang P et al. 1991; Abraham E, Freitas AA 1989; Xu YX, Wichmann MW, Ayala A et al. 1997; Bessler H, Bergmann M, Salman H 2000). Dem gegenüber steht eine Studie von Sang. Bei Ratten wurde mittels Injektion von Escherichia coli-LPS eine Sepsis hervorgerufen. Die Tiere sezernierten 3 Stunden nach der Injektion vermehrt IL-3, das mittels eines Ribonuclease Protection Assays (RPA) nachgewiesen wurde.

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen wie im Abschnitt IL-1 aufgeführt.

Auch hier lautet das Fazit, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-3-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann wieder als ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen interpretiert werden.

Interleukin-4 ist ein antiinflammatorisches Zytokin, das von TH-Zellen und granulären Lymphozyten sezerniert wird (Drössler K, Gemsa D, 2000). Es beeinflusst vorrangig B-Lymphozyten, fördert ihre Proliferation, die Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen und induziert die IgE-Produktion. Es steigert die Vermehrung von Thymozyten und hämopoetischen Vorläuferzellen (Drössler K, Gemsa D, 2000). IL-4 fördert die Differenzierung von T-Helferzellen zum TH2-Phänotyp (Kramer MD, 1997) und die IL-4-induzierte Aktivierung von NK-Zellen (Drössler K, Gemsa D, 2000). Andererseits hemmt IL-4 die Synthese der proinflammatorischen Zytokine in Makrophagen (z.B. IL-1, TNF- α) (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997; Drössler K, Gemsa D 2000; Kramer MD 1997).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierten und die septischen Patienten eine Verminderung von nicht stimulierten, IL-4-produzierenden T-Lymphozyten gegenüber dem Normalkollektiv – mit Ausnahme von Tag 7 bei den Polytraumatisierten und Tag 2 bei den Septikern. Die Anzahl der entsprechenden stimulierten T-Zellen ist in der Spätphase der Sepsis und des Polytraumas vermindert.

Die Studienergebnisse hinsichtlich der IL-4-Produktion in der Literatur sind widersprüchlich. Walsh konnte keinen signifikanten Unterschied in der IL-4-Produktion bei polytraumatisierten Patienten oder bei Patienten mit und ohne Sepsis feststellen (Walsh DS, Siritongtaworn P, Pattanapanyasat K et al. 2000). Wick fand keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der am Durchflusszytometer ermittelten Anzahl der PMA- und Ionomycin-aktivierten CD3⁺-IL-4⁺-T-Zellen in isolierten PBMC von polytraumatisierten Patienten und Probanden. Auch für die IL-4-Level im Plasma (mittels ELISA) fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten nach Polytrauma (ISS>16) und Probanden (Wick M, Kollig E, Muhr G, et al, 2000).

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen wie für IL-1.

Auch hier zeigt sich, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-4-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies wurde von uns als Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen gewertet.

Das proinflammatorische **Interleukin-6** wird von unterschiedlichen Zellpopulationen produziert wie B- und T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Endothelzellen (Drössler K, Gemsa D 2000). Die IL-6-Produktion wird durch IL-1 und TNF- α stimuliert, und das Zytokin wird relativ früh innerhalb eines Entzündungsprozesses sezerniert. IL-6 ist ein zentrales Regulatormolekül für Immun- und Entzündungsprozesse (Drössler K, Gemsa D, 2000). Es wirkt in geringen Konzentrationen in autokriner und parakriner und bei massiver Produktion und Auftreten im Plasma in endokriner Weise (Kramer MD, 1997). Eine wichtige Funktion ist die Wirkung auf Leberparenchymzellen. IL-6 induziert die Bildung und Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen nach exogener Stimulation wie Trauma, Infektion, Operation und Verbrennung (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). Es ist auch ein Wachstumsfaktor für aktivierte B-Zellen in der späten Differenzierungsphase zu antikörperproduzierenden Plasmazellen und differenziert T-Lymphozyten zu zytotoxischen Effektzellen (Drössler K, Gemsa D 2000). IL-6 hat aber auch eine antiinflammatorische und damit im Entzündungsprozess eine regulative Komponente. IL-6 inhibiert die Synthese von IL-1 und TNF- α (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierten und septischen Patienten in der Spätphase der Erkrankung eine verminderte Anzahl an nicht stimulierten, IL-6-sezernierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen zeigte die Sepsisgruppe keinen Unterschied zum Normalkollektiv während die Polytraumatisierten auch hier eine verminderte Anzahl an stimulierten, IL-6-sezernierenden T-Zellen in der Spätphase der Untersuchung aufwiesen.

Flach stimulierte die IL-6-Produktion im Vollblut von polytraumatisierten Patienten mittels Endotoxin von *Salmonella friedenau*. Patienten, die im weiteren Verlauf eine Sepsis entwickelten, zeigten im Gegensatz zu den Patienten ohne Sepsis eine signifikante Steigerung der IL-6-Produktion drei Tage nach dem Trauma (Flach R, Majetschak M, Heukamp T et al. 1999). Auch Ertel konnte eine erhöhte IL-6-Sezernierung im Überstand der ConA- und PHA-aktivierten isolierten T-Zellen von polytraumatisierten Patienten (ISS = $35,2 \pm 3,06$) nachweisen. Die erhöhten IL-6-Spiegel korrelierten mit dem Auftreten posttraumatischer infektiöser Komplikationen (Ertel W, Faist E, Nestle C et al. 1990). Dagegen stellte Cabioglu fest, dass die prozentuale Anzahl der intrazellulären IL-6-T-Zellen in isolierten PBMC nach Stimulation von anti-CD14, anti-CD2 oder anti-CD3 sich signifikant bei verstorbenen septischen Patienten in den ersten 3 Tagen nach Aufnahme in die Studie im Vergleich zu überlebenden septischen Patienten verminderte (Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G et al. 2002).

Die Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse entsprechen dem Abschnitt von IL-1.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-6-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv in der Spätphase deutlich vermindert ist. Dies kann ein Ausdruck einer im Krankheitsverlauf auftretenden Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

Interleukin-8 ist ein proinflammatorisches Zytokin und wird von aktivierten T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, sowie Gewebezellen wie Fibroblasten und vaskulären Endothelzellen sezerniert (Kramer MD 1997; Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997).

Im Vergleich zu anderen Zytokinen zeigt IL-8 ein enges Funktionsspektrum (Kramer MD 1997; Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997; Drössler K, Gemsa D 2000). IL-8 spielt eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung und Umverteilung von Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten) an den Ort einer Entzündung (Kramer MD 1997; Drössler K, Gemsa D 2000). Es aktiviert neutrophile Granulozyten zu einer Steigerung der zytosolischen Ca-Ionen-Konzentration, des respiratorischen Bursts und der Enzymfreisetzung aus den Granula (Degranulation) (Drössler K, Gemsa D 2000).

Auch bei diesem Zytokin zeigten beide Patientengruppen eine signifikante Verminderung der nicht stimulierten, IL-8-produzierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen schwankten die Ergebnisse erheblich.

Auch hier sind die Ergebnisse früherer Studien vieldeutig. Faist konnte auch ein Defizit an isolierten LPS-aktivierten PBMC, die IL-8 sezernierten, bei polytraumatisierten Patienten nachweisen (Faist E, Storck M, Hultner L et al. 1992). Bei Marie reduzierte sich die LPS-induzierte Produktion von IL-8 im Vollblut von septischen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Marie C, Fitting C, Muret J et al. 2000).

Allerdings kamen andere Studien zu anderen Ergebnissen. Bei Flach zeigten polytraumatisierte Patienten (ISS \geq 17), die eine Sepsis entwickelten, eine erhöhte IL-8-Produktion gegenüber Mehrfachverletzten ohne Sepsis (Flach R, Majetschak M, Heukamp T et al. 1999).

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen des IL-1-Abschnittes.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an nicht stimulierten IL-8-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann wie schon bei den vorherigen Zytokinen ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

Das antiinflammatorische **Interleukin-10** ist ein typisches TH2-Zytokin (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). IL-10 wird aber auch von aktivierten CD8-positiven T-Zellen, B-Lymphozyten, Mastzellen und Monozyten produziert (Drössler K, Gemsa D 2000). Seine Hauptfunktion ist die Hemmung der Zytokinsynthese. Es blockiert die Produktion der IL-1, IL-6 sowie TNF- α durch Makrophagen sowie deren Fähigkeit zur Antigenpräsentation (Drössler K,

Gemsa D 2000). IL-10 ist ein inhibierender Regulations- oder Kontrolle-Mediator für die proinflammatorische Immunantwort (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997).

In der vorliegenden Studie zeigten wie bei den schon genannten Zytokinen beide Patientengruppen eine verminderte Anzahl an nicht stimulierten, IL-10-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv. Die stimulierten Zellen zeigten eine Verminderung bei den Polytraumatisierten in der Spätphase, aber einen Anstieg im mittleren Drittel des Untersuchungszeitraumes bei den Septikern.

Auch Pyana kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Er stimulierte isolierte T-Zellen mit anti-CD3 und anti-CD4 zur IL-10-Produktion und fand verminderte IL-10-Level bei polytraumatisierten Patienten (Puyana JC, Pellegrini JD, De AK et al. 1998). Ähnliche Experimente wurden mit septischen Patienten durchgeführt. Isolierte T-Zellen wurden stimuliert und zeigten eine erhöhte IL-10-Sezernierung (Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T et al 2000; Sfeir T, Saha DC, Astiz M et al. 2001).

Flach konnte bei polytraumatisierten Patienten keinen Unterschied hinsichtlich der IL-10-Produktion finden, unabhängig ob diese Patienten septische Komplikationen zeigten oder nicht (Flach R, Majetschak M, Heukamp T et al. 1998). Auch scheint die Höhe des IL-10-Levels nicht mit dem Outcome von polytraumatisierten Patienten zu korrelieren (Kavanagh EK, Kell MR, Goebel A et al. 1999).

Die Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse entsprechen denen des Abschnittes für IL-1.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IL-10-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann wieder ein Ausdruck einer im Krankheitsverlauf auftretenden Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

Das antiinflammatorische **Interleukin-13** wird von aktivierten TH2-Zellen sezerniert (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). IL-13 ist ein bevorzugter B-Lymphozyten-Modulator (Drössler K, Gemsa D 2000). Es veranlasst ruhende B-Lymphozyten zur Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen, steigert die Proliferation dieser Zellen, induziert die Synthese von Ig-E und verstärkt dadurch die humorale Immunreaktion (Drössler K, Gemsa D 2000). Auf die Zytokinsynthese von vielen Zytokinen (z.B. IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α usw.) wirkt IL-13 hemmend (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). Auf die zytotoxischen Aktivitäten von Zellen, die Stickoxidbildung und die Rezeptorexpression durch Monozyten und Makrophagen hat es einen hemmenden und damit auf die zellvermittelten Immunreaktion insgesamt einen inhibierenden Einfluss (Drössler K, Gemsa D 2000). IL-13 spielt eine protektive Rolle bei der Regulation der systemischen Inflammation und Gewebsschädigung (Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW et al. 2000).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierten und septischen Patienten in der Spätphase der Erkrankung eine verminderte Anzahl an nicht stimulierten IL-13-sezernierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen unterschieden sich die Patientengruppen nur teilweise von dem Kontrollkollektiv.

Sowohl Hensler als auch van der Poll konnten keine Unterschiede in der IL-13-Produktion zwischen polytraumatisierten, septischen Patienten und Gesunden nachweisen (Hensler T, Sauerland S, Riess P et al. 2000; van der Poll T, de Waal Malefyt MR, Coyle SM et al. 1997). Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen des Abschnittes für IL-1.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an nicht stimulierten IL-13-produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist - wahrscheinlich ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen.

Das proinflammatorische TNF- α wird von unterschiedlichen Zellen freigesetzt wie Monozyten, Makrophagen, T- und B-Lymphozyten sowie NK-Zellen (Kramer MD, 1997, Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997, Drössler K, Gemsa D, 2000, Waage A, Aasen AO, 1992). In niedrigen Konzentrationen fungiert es als autokriner und parakriner Regulator von Leukozyten und Endothelzellen mit starker pro-inflammatorischer Wirkung in Entzündungsherden (Kramer MD, 1997). TNF- α verstärkt die zytolytischen Aktivitäten gegen bestimmte Tumoren über die Förderung der Phagozytose und des respiratorischen Bursts bei Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (Drössler K, Gemsa D, 2000). TNF- α induziert auch die Expression von Adhäsionsmolekülen (vaskuläre Adhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und E-Selektin) auf vaskulären Endothelzellen, die zu einer vermehrten Adhäsion neutrophiler Granulozyten, Monozyten und T-Zellen führen (Kramer MD, 1997, Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997). Durch Aktivierung der Granulozyten und Monozyten wird deren Adhärenz auf den Endothelzellen weiterhin verstärkt (Kramer MD, 1997, Drössler K, Gemsa D, 2000). Die mikrobizide Aktivität neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Makrophagen wird durch TNF- α verstärkt (Kramer MD, 1997).

Wird TNF- α in grossen Mengen produziert, werden auch systemische Effekte beobachtet (Kramer MD, 1997). Es erzeugt Fieber (endogenes Pyrogen) und induziert in Leberparenchymzellen eine verstärkte Produktion von Akut-Phase-Proteinen (Kramer MD, 1997). Über längere Zeit erhöhte TNF- α -Spiegel führen zu Fett- und Muskelabbau bis zu dem Vollbild der Kachexie (Kramer MD, 1997). Exzessiv erhöhte TNF- α -Spiegel werden als zentrales Geschehen für die Induktion der inflammatorischen Gewebeerstörung, einer Sepsis und des septischen Schocks angesehen (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997; Drössler K, Gemsa D 2000; Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T et al. 2000).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierte und septische Patientengruppe eine signifikante Verminderung der Anzahl an nicht stimulierten, TNF- α -produzierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen zeigten beide Patientengruppen in der Mitte des Untersuchungszeitraumes eine signifikante Verminderung der entsprechenden Zellen.

In der Literatur gibt es kontroverse Ergebnisse. Die in-vitro Endotoxin (Salmonella friedenau)-stimulierte TNF- α -Synthese im Vollblut - mittels ELISA erfasst - bei Patienten nach Polytrauma (ISS \geq 17) - zeigte eine Reduzierung gegenüber den gesunden Probanden (Flach R, Majetschak M, Heukamp T et al. 1998). Die mittels ELISA täglich im Krankenverlauf gemessene TNF- α -Produktion von isolierten T-Lymphozyten nach Stimulation mit Crosslinking von CD3- und CD28-Molekülen verminderte sich signifikant bei postoperativen septischen Patienten nach grossen visceralchirurgischen Operationen (Ösophagektomie, Gastrektomie, partielle Pankreatoduodenektomie usw.) im Vergleich zur gesunden Kontrolle. Die Suppression der TNF- α -Sekretion war sowohl in der Früh- wie in der Spätphase der Sepsis (5 Tage nach der Operation) signifikant stärker ausgeprägt bei Patienten mit letaler Sepsis. Das Ergebnis zeigte eine verminderte Produktion von TNF- α , welche mit der Letalität der Sepsis korrelierte (Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T et al. 2000; Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H 1999; Hensler T, Hecker H, Heeg K et al. 1997; Brune IB, Wilke W, Hensler T et al. 1999). Dagegen zeigte Flach, dass die Endotoxin (Salmonella friedenau)-stimulierte TNF- α -Synthese im Vollblut in-vitro bei Patienten mit posttraumatischer Sepsis (ISS \geq 17) im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis (Flach R, Majetschak M, Heukamp T et al. 1998) gesteigert war.

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen des Abschnittes für IL-1.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an TNF- α -produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Wie schon zuvor erwähnt kann dies als ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen gewertet werden.

TNF- β wird häufig von aktivierten TH-Zellen (Th1) in Kombination mit IFN- γ gebildet (Kramer MD, 1997, Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH 1997). TNF- β besitzt eine ähnliche Wirkung wie TNF- α . Die wichtigste Funktion ist die Aktivierung neutrophiler Granulozyten und Endothelzellen (Kramer MD, 1997, Drössler K, Gemsa D 2000).

In der vorliegenden Studie zeigten die polytraumatisierte und septische Patientengruppen eine signifikante Verminderung der Anzahl an nicht stimulierten, TNF- β -produzierenden T-Zellen. Bei den stimulierten Zellen zeigten beide Patientengruppen nur an einzelnen Tagen des Untersuchungszeitraumes eine signifikante Verminderung der entsprechenden Zellen.

Dieses Ergebnis stimmt mit einer Studie von Teglund überein. Teglund konnte eine Verminderung von nicht stimulierten TNF- β -produzierenden PBMC bei Patienten mit einer GAS-Infektion nachweisen.

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen des Abschnittes von IL-1.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an TNF- β -produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich vermindert ist. Dies kann ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

IFN- γ wird vor allem von TH1-Zellen (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997), aber auch von Monozyten, Makrophagen und NK-Zellen produziert (Kramer MD, 1997). IFN- γ aktiviert mononukleäre Phagozyten, steigert die Phagozytose und das intrazelluläre „Killing“ (Kramer MD, 1997, Drössler K, Gemsa D, 2000). Es steigert die Synthese der proinflammatorischen Zytokine von Makrophagen (Curfs JHAJ, Meis JFGM, Korstanje JAAH, 1997) und die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen. IFN- γ induziert auch die Ausprägung von MHC-Klasse-II-Molekülen (Drössler K, Gemsa D, 2000) und verstärkt dadurch die Immunreaktion. Ausserdem kann es neutrophile Granulozyten und die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen aktivieren (Kramer MD, 1997). Das Wachstum und die Differenzierung der B- und T-Lymphozyten wird ebenso von IFN- γ provoziert (Kramer MD, 1997, Drössler K, Gemsa D, 2000). TH-Zellen differenzieren nach Stimulation mit IFN- γ zu TH1-Zellen, die Bildung von TH2-Zellen wird inhibiert (Kramer MD, 1997).

Bei IFN- γ sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Nur an einzelnen Tagen zeigten beide Patientengruppen eine Verminderung der IFN- γ -produzierenden T-Zellen.

Septische Patienten zeigten 12 Stunden nach Diagnose (Consensus Meeting of the American Thoracic Society and the American Society of Critical Care Medicine) eine Verminderung der prozentualen Anzahl der PMA- und Ionomycin-aktivierten intrazellulären IFN- γ produzierenden T-Zellen gegenüber kritisch kranken Patienten nach Polytrauma oder nach grossen Operationen (Ferguson NR, Galley HF, Webster NR, 1999). Die Produktion von IFN- γ durch isolierte PBMC nach PHA-Stimulation bei polytraumatisierten Patienten in einem Untersuchungszeitraum von 14 Tagen reduzierte sich signifikant im Vergleich zu gesunden Personen (O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF et al. 1995).

Die Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse entsprechen denen des Abschnittes für IL-1.

Fazit ist, dass in unserer Studie sowohl bei polytraumatisierten als auch bei septischen Patienten die Anzahl an IFN- γ -produzierenden T-Zellen gegenüber dem Normalkollektiv deutlich

vermindert ist. Dies kann ein Ausdruck einer frühen Immunsuppression bei beiden Krankheitsgruppen sein.

6.4. Resümee

Schwere Mehrfachverletzungen und / oder ein septisches Geschehen führen bei den kritisch kranken Patienten zu schweren Funktionsanomalien in der Immunabwehr. Die Ursachen für diese Funktionsstörungen sind eine ausgeprägte Gewebeerstörung, das Durchlaufen eines hämorrhagischen Schocks und eine schwere Endotoxämie - häufig hervorgerufen durch eine bakterielle Translokation aus dem Darm. Die nach einem Polytrauma oder während einer Sepsis auftretende Störung der zellvermittelten Immunabwehr geht einher mit einer ungeordneten Zytokinsynthese (Rixen D, Siegel JH, Friedmann HP 1996). Nach anfänglicher Stabilisierung der Vitalparameter kommt es häufig zu einem Unvermögen der Defensivsysteme, die Komplikationen eines Polytraumas zu kompensieren und das Überleben des Patienten zu garantieren (Faist E, Schinkel C, Zimmer S 1996).

Die Störungen innerhalb der Zytokinregulation sind vielfältig (Faist E, Hartl WH, Baue AE 1994; Pinsky MR 1994; Seekamp A, Jochum M, Ziegler M et al. 1998; Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J 1994). Die polytraumatisierten oder septischen Patienten zeigen zunächst eine anfängliche autoprotektive Reaktionsabfolge des Immunsystems mit dem Ziel, das Entgleisen einer Inflammation zu verhindern. Dies wird durch ein komplex verschaltetes System von immunsupprimierenden Mediatoren lokal reguliert und dadurch begrenzt. Diese mit dem Begriff CARS (= Compensatory antiinflammatory response syndrome) umschriebenen körpereigenen Defensivsysteme sind bei Polytraumen häufig schon initial schwach ausgeprägt. Kann der polytraumatisierte Organismus mittels CARS die lokale Inflammation kontrollieren, so halten sich die proinflammatorischen und die antiinflammatorischen Komponenten des Entzündungsgeschehen in einem Gleichgewicht. Bone nannte 1997 dieses Gleichgewicht MARS (= Mixed Antigen Response Syndrome) (Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA 1997). Gelingt es dem Körper dieses Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, können die reparativen Prozesse in regenerative übergehen und zu einer restitutio ad integrum führen. Gelingt es dem Körper nicht, das Gleichgewicht aufrechtzuerhalten, so entsteht eine sich systemisch ausbreitende, generalisierte Entzündungsreaktion (Baue AE, Durham R, Faist E 1998; Bone RC 1996). Die von den proinflammatorischen Mediatoren / Zytokinen ausgelöste Reaktion verstärkt sich immer mehr, bis es zu einem Verbrauch an humoralen und zellulären Immunkomponenten kommt (Faist E, Schinkel C, Zimmer S 1996). Dieser Verbrauch führt schließlich zu einer völligen Erschöpfung der Defensivsysteme (Menges T, Hermans PWM, Little S 2001). Auch die Zytokine sind von diesem Verbrauch betroffen.

Diesen generalisierten Verbrauch an Zytokinen konnten wir bei den polytraumatisierten und den septischen Patienten nachweisen. Bei allen Zytokinnachweisen zeigten beide Patientengruppen gegenüber dem Kontrollkollektiv eine signifikant verminderte Anzahl an zytokinproduzierenden T-Zellen. Wir konnten nicht den in der Literatur beschriebenen initialen Anstieg der Zytokine erfassen, sondern nur deren Verbrauch. Dies kann an den unter Kapitel 6.2. aufgeführten Gründen liegen. Hinzu kommt, dass unser Zytokinnachweis einmal pro Tag (alle 24 Stunden) durchgeführt wurde und die Messzeitpunkte für den Nachweis des initialen Anstiegs der Zytokine zu groß gewählt wurden und wir so nur die Phase des CARS und der Erschöpfung der T-Zellen-Aktivität zeigen konnten.

Bei den stimulierten, zytokinproduzierenden T-Zellen waren die Patientengruppen nicht so klar von den Normalpersonen zu trennen. Auch dies kann an den unter Kapitel 6.2. aufgeführten Gründen liegen. Es kann aber auch sein, dass im Krankheitszustand die zytokinproduzierenden Zellen per se vermindert sind, auf Stimulation aber noch teilweise gut reagieren, d.h. trotz einer bestehenden Immunsuppression noch nicht völlig erschöpft sind.

7. Literaturverzeichnis

1. Aasen AO, Buo L (1993): Activation of humoral Systems. The Role of Coagulation, Fibrinolysis, and the Plasma Kallikrein-Kinin-System. In: Schlag G, Redl H eds. Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 36-45
2. Abraham E, Freitas AA (1989): Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. J. Immunol. 142: 899-906
3. Asemissen AM, Nagorsen D, Keilholz U, Letsch A, Schmittel A, Thiel E, Scheibenbogen C (2001): Flow cytometric determination of intracellular or secreted IFN- γ for the quantification of antigen reactive T cells. J. Immun Methods. 251:101-108
4. Bannerman DD, Goldblum SE (1999): Direct effects of endotoxin on the endothelium: barrier function and injury. Lab Invest 79: 1181-1199
5. Baue AE (1997): Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? Arch.Surg. 132:703-707
6. Baue AE, Durham R, Faist E (1998): Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? Shock 10(2):79-89
7. Berendjin-Grun D, Kolb-Bachofen V, Kroncke KD (2001): Nitric oxide inhibits endothelial IL-1 [beta]-induced ICAM-1 gene expression at the transcriptional level decreasing Sp1 and AP-1 activity. Mol. Med. 7(11):748-754
8. Bessler H, Bergmann M, Salman H (2000): Interleukin-3 and stress. Biomed. & Pharmacother. 54: 299-304
9. Bone RC (1996): Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 24(7): 1125-8
10. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA (1997) : Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 112(1):235-43
11. Border JR, Hassett J, LaDuca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B, Losi P, Border D (1987): The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. Ann Surg. 206(4):427-48.

12. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC (1998): Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 42: 29-35
13. Breasted JH (1930): *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago, University of Chicago Press
14. Brune IB, Wilke W, Hensler T, Holzmann B, Siewert JR (1999): Downregulation of T helper type I immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am. J. Surg.* 177(1): 55-60
15. Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, Aktas E, Seyhun Y, Turna A, Gunay K, Esen F (2002): Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch. Surg.* 137: 1037-1043
16. Carter LL, Swain SL (1997): Single cell analyses of cytokine production. *Current Opinion in Immunology.* 9: 177-182
17. Casey MC, Balk RA, Bone RC (1993): Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Annals of Internal Medicine.* 119(8): 771-778
18. Castiglioni A (1941): *A History of Medicine*. New York, Knopf
19. Chaundry IH, Ayala A, Ertel W, Stephan RN (1990): Hemorrhage and resuscitation: immunological aspects. *Am J Regulatory Integrative Comp Physiol* 259: R663-R678
20. Coar T (1822): *The Aphorisms of Hippocrates* (Translated by Thomas Coar). London, A.J. Valpy
21. Cohen J (2002): The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 420: 885-891
22. Curfs JHAJ, Meis JFGM, Hoogkamp Korstanje JAAH (1997): A primer on cytokines: sources, receptor, effects and inducers. *Clin Microbio Rev* 10(4): 742-780
23. Davies JH (1988): *History of Trauma*. In: Mattox KI (ed): *Trauma*. Appleton & Lange – A publishing Division of Prentice Hall. 3-14
24. Davies NH (1907): *History of Medicine*. Chicago, Cleveland Press
25. Drössler K, Gemsa D (2000): *Wörterbuch der Immunologie: allgemeine und klinische Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg. Berlin. p154

26. Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltnner L, Storck M, Schildberg FW (1990): Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. *Journal of Surgical Research*. 48: 622-628
27. Faist E, Hartl WH, Baue AE (1994): Immunmechanistik der posttraumatischen Hyperinflammation und Sepsis. *Immun. Infekt.* 22: 203-213
28. Faist E, Schinkel C, Zimmer S (1996): Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation. *World J. Surg.* 20: 454-459
29. Faist E, Storck M, Hueltnner L, Redl H, Ertel W, Walz A, Schildberg FW (1992): Functional analysis of monocyte activity through synthesis patterns of proinflammatory cytokines and neopterin in patients in surgical intensive care. *Surgery*. 112(3): 562-572
30. Ferguson NR, Galley HF, Webster NR (1999): T helper cell subset ratios in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 25:106-109
31. Flach R, Majetschak M, Heukamp T, Jennissen V, Flohe S, Borgermann J, Obertacke U, Schade FU (1999): Relation of ex vivo stimulated blood cytokine synthesis to posttraumatic sepsis. *Cytokine*. 11(2): 173-178
32. Friedl HP, Trentz O (1992): Polytrauma: Definition, Schock, Multiorganversagen. *Unfallchirurgie* 18: 64-68
33. Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH (1988): Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *New Engl. J. Med.* 319: 397
34. Goris RJ (1990): Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med.* 16(suppl 3): s192-s196
35. Goris RJ (1996): MODS / SIRS conditions. *World J Surgery* 21: 344
36. Goris RJ, te-Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS (1985): Generalized autodestructive inflammation? *Arch. Sug.* 120: 1109-1115
37. Hagelund U (1994): gut ischemia. *Gut* 35 (Suppl): 73-76
38. Harvey W (1628): *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (The Keynes English translation of 1928). *Classics of Medicine Library*, Birmingham, England, LB Adams

39. Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H, Zantl N, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B (1999): Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am. J. Surg.* 178:288-292
40. Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T, Bartels H, Holzmann B (2000): Immunparalyse von T-Lymphocyten und Monocyten in der postoperativen abdominellen Sepsis. Korrelation von Immunfunktion mit Überleben. *Chirurg.* 71: 159-165
41. Hempelmann G, Trentz OA, Trentz O, Müller H, Oestern HJ, Sturm J (1981): Die Behandlung des Schocks bei polytraumatisierten Patienten. *Unfallchirurgie* 7: 116-121
42. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, Wagner H, Siewert JR, Holzmann B (1997): Distinct mechanism of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infection and Immunity.* 65(6): 2283-2291
43. Hensler T, Sauerland S, Riess P, Hess S, Helling HJ, Andermahr J, Bouillon B, Neugebauer EA (2000): The effect of additional brain injury on systemic interleukin (IL) – 10 and IL-13 levels in trauma patients. *Inflamm. Res.* 49: 524-528
44. Hoyt DB, Ozkan AN (1991): Immunosuppression in Trauma Patients. *Intensive Care Med.* 6: 71-90
45. Ibelgaufts H (2000): Zytokine – universelle Kommunikationsmoleküle. *Aspekte im Gespräch* 13: 3-12
46. Januszkiewicz A, Lore K, Essen P, Andersson B, McNurlan MA, Garlick PJ, Ringden O, Andersson J, Wernerman J (2002): Response of in vivo protein synthesis in T lymphocytes and leucocytes to an endotoxin challenge in healthy volunteers. *Clin Exp Immunol.* 130: 263-270
47. Kavanagh EK, Kell MR, Goebel A, Soberg CC, Mannick JA, Lederer JA (1999): Interleukin 10 is not essential for survival or for modulating T-cell function after injury. *Surgery.* 126: 456-462
48. Ketani LH, Grum CM, Supinski GS (1990): Tissue release of adenosine triphosphate degradation products during shock in dogs. *Chest* 97: 220-226
49. Keynes G (1951): *The Apologie and Treatise of Ambroise Paré.* London, Falcon Educational Books

50. Kramer MD (1997): Immunologie und Immunpathologie. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 60-61
51. Kuby J (2000): Immunology. W.H. Freeman and Company, New York
52. Kucukaydin M, Kocaoglu C, Koksai F, Kontas O (2000): Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. *J Pediatr Surg* 35: 41-43
53. Lemaire LC, van Wagensfeld BA, van Gulik TM, Dankert J, van Lanschot JJ, Gouma DJ (1999): Bacterial translocation to the thoracic duct in a setting of ischemia, partial resection and reperfusion of the porcine liver. *Dig Surg* 16: 222-228
54. Lucchesi BR (1994): Complement, neutrophils and free radicals: mediators of reperfusion injury. *Arzneimittelforschung* 44: 420-432
55. Lyons AS, Petrucelli RJ (1978): *Medicine: An Illustrated History*. New York, Harry Abrams
56. Marie C, Fitting C, Muret J, Payen D, Cavaillon JM (2000): Interleukin 8 production in whole blood assays: is Interleukin 10 responsible for the downregulation observed in sepsis? *Cytokine*. 12(1): 55-61
57. Marshall J, Sweeney D (1990): Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* 125(1):17-22
58. Matsukawa A, Hogaboam CM, Lukacs NW, Lincoln PM, Evanoff HL, Strieter RM, Kunkel SL (2000): Expression and contribution of endogenous IL-13 in an experimental model of sepsis. *The Journal of Immunology*. 164: 2738-2744
59. McNerlan SE, Rea IM, Alexander HD (2002): A whole blood method for measurement of intracellular TNF- α , IFN- γ and IL-2 expression in stimulated CD3+ lymphocytes: difference between young and elderly subjects. *Experimental Gerontology*. 37: 227-234
60. Meldrum DR, Ayala A, Wang P, Ertel W, Chaudry IH (1991): Association between decreased splenic ATP levels and immunodepression: amelioration with ATP-MgCl₂. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 261: R351-R357
61. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G (1999): Changes in blood lymphocyte populations after trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med*. 27(4): 733-740

62. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Böning O, Engel J, Sluijter M, de Groot R, Hempelmann G (2001): Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 357(9262):1096-7
63. Metter CC, Mettler FA (1947): *History of Medicine*. Philadelphia, Blakiston
64. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ (1999): The Toll of Innate Immunity on Microbial Pathogens. *N Engl. J Med* 340(23): 1834-1835
65. Mosmann TR, Sad S (1996): The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunology today* 17: 138-146
66. Nieuwenhuijzen GA, Deitch EA, Goris RJ (1996): Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg* 162: 259-273
67. Norrby-Teglund A, Chatellier S, Low DE, McGeer A, Green K, Kotb M (2000): Host variation in cytokine responses to superantigens determine the severity of invasive group A streptococcal infection. *Eur J Immunol.* 30(11):3247-55
68. Pflüger KH, Seitz R, Havemann K (1991): Hämatologie. In: *Immunologie – Grundlagen, Klinik, Praxis*. 3 neubearbeitete und erweiterte Auflage. Gemsa D, Kalden JR, Resch K. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York. P267
69. Pinsky MR (1994): Clinical studies on cytokines in sepsis: role of serum cytokines in the development of multiple-systems organ failure. *Nephrol Dial Transplant. Suppl* 4:94-8.
70. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J (1993): Serum cytokine levels in human septic shock. *Chest.* 103(2): 565-75
71. Puyana JC, Pellegrini JD, De AK, Kodys K, Silva WE, Miller (1998): Both T-Helper-1- and T-helper-2-Type lymphokines are depressed in posttrauma anergy. *The Journal of Trauma.* 44(6): 1037-1046
72. Rixen D, Siegel JH, Friedman HP (1996): "Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. *J Trauma* 41(4):581-598
73. Röllinghoff M, Wagner H (1991): Zelluläre Immunreaktionen. In: *Immunologie – Grundlagen, Klinik, Praxis*. 3 neubearbeitete und erweiterte Auflage. Gemsa D, Kalden JR, Resch K. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. New York. p37

74. Roumen RM, Hendriks T, Wevers RA, Goris JA (1993): Intestinal permeability after severe trauma and hemorrhagic shock is increased without relation to septic complications. *Arch Surg* 128: 43-457
75. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, Smith S, Flanagan J, Machiedo GW (1988): Endotoxemia and bacteraemia during hemorrhagic shock. The link between trauma and sepsis. *Ann Surg* 207: 549-554
76. Sachs L (1997): *Angewandte Statistik*. Berlin: Springer-Verlag.
77. Sang H, Wallis GL, Stewart CA, Kotake Y (1999): Expression of Cytokines and Activation of Transcription Factors in Lipopolysaccharide-administered Rats and their Inhibition by Phenyl N-tert-Butylnitron (PBN). *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 363(2): 341-348
78. Seekamp A, Jochum M, Ziegler M, van Griensven M, Martin M, Regel G (1998): Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma*. 44(5):874-82
79. Sfeir T, Saha DC, Astiz M, Rackow EC (2001): Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock. *Crit. Care Med*. 29(1): 129-133
80. Souza AL jr, Poggetti RS, Fontes B, Birolini D (2000): Gut ischemia/reperfusion activates lung macrophages for tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production. *J Trauma* 49: 232-236
81. Sparwasser T, Miethke T, Lipford G, Erdmann A, Hacker H, Heeg K, Wagner H (1997): Macrophages sense pathogens via DNA motifs: induction of tumor necrosis factor- α -mediated shock. *Eur J Immunol* 27: 1671-1679
82. Stacey KJ, Sweet MJ, Hume DA (1996): Macrophages ingest and are activated by bacterial DNA. *J Immunol* 157: 2116-2122
83. Statistisches Bundesamt (1999): *Todesursachenstatistik Wiesbaden*
84. Sturm J, Tscherne H (1993): *Polytrauma* In: Benzer H, Burchardi H, Larsen R, Suter P, eds *Intensivmedizin*. Berlin-Heidelberg-New York:Springer

85. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML (1995): Major injury leads to predominance of the T Helper-2 lymphocyte phenotype and diminished IL-12 production associated with decreased resistance to infection. *Annals of Surgery*. 222(4): 482-492
86. Sun Z, Wang X, Deng F, Borjesson A, Wallen R, Hallberg E, Andersson R (2000): Phagocytic and intestinal endothelial and epithelial barrier function during the early stage of small intestinal ischemia and reperfusion. *Shock* 13(3): 209-216
87. Sung KL, Saldivar E, Phillips L (1994): Interleukin-1 beta induces differential adhesiveness on human endothelial cell surfaces. *Biochem Biophys Res Commun*. 202(2): 866-872
88. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J (1994): Dynamics of interleukin 1, 2, and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma*. 36(3):336-40
89. Testi R, Phillips JH, Lanier LL (1989): T cell activation via Leu-23 (CD69). *J Immunol*. 143(4):1123-1128
90. Trentz OA, Hempelmann G, Trentz O, Mellmann J, Stender HS, Oestern HJ (1980): Hämodynamik, Gasaustausch und Röntgenbefunde des Thorax bei Mehrfachverletzten mit Thoraxtrauma. *Anaesthesist* 29: 468-474
91. Tscherne H, Trentz O, Sturm J (1986): Mehrfachverletzungen. In: Heberer G, Köle Tscherne H, eds.: *Lehrbuch der Chirurgie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1622-1627
92. Usui M, Kawarada Y (1998): Endotoxin and its binding protein in organ failure. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 99: 504-509
93. van der Poll T, de Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF (1997): Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J. Infect. Dis.* 175(1): 118-122
94. Van Way CW, Dhar A, Reddy R, Evans L, Wogahn B, Helling TS (1996): Changes in adenine nucleotides during hemorrhagic shock and reperfusion. *J Surg Res* 66:159-166
95. Vincent JL (1996): Prevention and therapy of multiple organ failure. *World J. Surg.* 20: 465-470

96. Volk HD, Reinke P, Döcke WD (1999): Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? When to assess? *Eur J Surg (Suppl)*. 584: 70-72
97. Waage A, Aasen AO (1992): Different role of cytokine mediators in septic shock related to meningococcal disease and surgery/polytrauma. *Immunological Reviews*. 127: 221-229
98. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T (1989): The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J. Exp. Med.* 169: 333-338
99. Walsh DS, Siritongtaworn P, Pattanapanyasat K, Thavichaigarn P, Kongcharoen P, Jiarakul N, Tongtawe P, Yongvanitchit K, Komoltri C, Dheeradhada C, Pearce FC, Wiesmann WP, Webster HK (2000): Lymphocyte activation after non-thermal trauma. *British J. Surg.* 87(2):223-230
100. Waxmann K (1996): Ischemia, reperfusion, and inflammation. *New Horiz.* 4: 153-160
101. Wichmann MW, Ayala A, Chaudry IH (1998): Severe depression of host immune functions following closed-bone fracture, soft-tissue trauma, and hemorrhagic shock. *Crit. Care Med.* 26: 1372-1378
102. Wichmann MW, Remmers D, Ayala A, Chaudry IH (1998): Der Beitrag von Weichteiltrauma und/oder Knochenfraktur zur Immundepression nach hämorrhagischem Schock im Tierexperiment. *Unfallchirurg.* 101: 37-41
103. Wick M, Kollig E, Muhr G, Koller M (2000): The potential pattern of circulating lymphocytes Th1/Th2 is not altered after multiple injuries. *Arch. Surg.* 135(11): 1309-1314
104. Xu YX, Wichmann MW, Ayala A, Cioffi WG, Chaudry IH (1997): Trauma-Hemorrhage induces thymic apoptosis while decreasing IL-3 release and increasing GM-CSF. *Journal of Surgical Research.* 68 : 24-30
105. Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G (1998): The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure. *Inflamm. Res.* 47:201-210
106. Zenker W, Havemann D, Besch L (1992): Verletzungsmuster-Leitlinie bei der Beurteilung des Mehrfachverletzten? *Unfallchirurgie* 18: 69-74
107. Zimmermann LM, Veith I (1961): *Great Ideas in the History of Surgery*. Baltimore, Williams & Wilkins

8. Anhang

8.1. Der ISS-Score

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 Bewusstseins-eintrübung, 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 Rippenfraktur 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- /Nieren- ruptur, Pankreasschwanzkontusion), intraperitoneale Blasenruptur, Genitalverletzung, BWS- oder LWS- Fraktur mit Querschnittsymptomatik	Ruptur oder Perforation abdomineller Organe ausser Milz, Blase und Pankreasschwanz
Extremitäten	Verstauchung, Fraktur von Fingern und Zehen	Geschlossene Frakturen von Becken/Röhren-knochen, Verstauchung grosser Gelenke	dislozierte geschlossene oder einfache offene Röhrenknochenfraktur, dislozierte Beckenfraktur, mehrfache Hand-/Fussfrakturen, Luxation grosser Gefässe, Verletzung von grossen Extremitätennerven/-Gefässen	Mehrfache Röhrenknochenfrakturen, Gliedmassenamputation	Mehrfache offene Röhrenknochenfrakturen

Tab. 34: Injury-Severity-Score (ISS) nach Baker et al. (1974)

8.2. Der PTS-Schlüssel

Variable	Punkte	Variable	Punkte
Schädel		Thorax	
GCS 9-12	2	Sternum/Rippenfrakturen	1
GCS 6-8	4	Rippenserienfraktur	4
GCS 3-5	16	Rippenserienfraktur bds.	10
Mittelgesichtsfraktur	1	Pneumothorax	2
Schwere Mittelgesichtsfraktur	2	Hämatothorax	1
		Lungenkontusion	3
		Lungenkontusion bds.	5
		Aortenruptur	16
Abdomen		Becken	
Milzruptur	5	Beckenfraktur einfach	2
Leberruptur	8	Beckenfraktur kombiniert	5
Leberruptur ausgedehnt	10	Becken- / Urogenitalverletzung	8
Pankreas	8	Beckenquetschung	12
Magen, Darm, Niere, Mesenterium	5	Wirbelbruch	2
		Wirbelbruch mit Querschnitt	8
Extremitäten/-frakturen		Alter[Jahre]	
Oberschenkeltrümmerfraktur	8	0-39	0
Oberschenkelfraktur	6	40-54	1
Oberarm, Schulter	4	55-59	2
Unterschenkelfraktur	2	60-64	3
Patella, OSG, Unterarm, Knieband	1	65-69	5
Gefäßverletzung Oberschenkel	5	70-74	8
Gefäßverletzung Oberarm	4	>=75	17
Gefäßverletzung Unterschenkel/-arm	3		
2° und 3° offene Fraktur	2		
Weichteilverletzung	1		
PaO₂/FiO₂		„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	-08 bis -09,9	5
250-299	2	-06 bis -07,9	3
300-349	1	-04 bis -05,9	1
>350	0	>-3,9	0

PTS revidiert = Summe der Punktwerte der Einzelverletzungen

Tab. 35: Polytrauma-Schlüssel (PTS) nach Oestern et al. (1991)

8.3. Der APACHE II-Score

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) FiO2>0,5AaDO2 b) FiO2<0,5PaO2		>500	350-499	200-349		<200 >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+ 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	[1.000mm ³]	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Glasgow Coma Scale										
HCO3 ⁻ [venöses Blut, wenn keine BGA]	[mmol/l]	<52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15

Tab. 36: APACHE-II-Score nach Knaus et al. (1985)

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 [$>40\text{mmHg}$] oder Respiratorabhängigkeit.

Renal: terminale Niereninsuffizienz mit chronischer Dialysebehandlung

Immunschwäche: immunsuppressive Therapie, z.B. Immunsuppressiva, Chemotherapie, Radiatio, Steroidtherapie oder krankheits-bedingte Immunsuppression [Leukämie, AIDS]

8.4. Der APACHE III-Score

Parameter	Einheit	Punkte für laborchemische Daten und Vitalzeichen							
Rektaltemperatur	[°C]	33,5-33,9 13	34-34,9 8	35-35,9 2	36-39,9 0	<40 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	>140 13
Atemfrequenz		<5 17	6-11 8	12-13 7	14-24 0	25-34 6	35-39 9	40-49 11	>50 18
PO2	[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	[1.000mm 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 ⁺ 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	4

Punkte für Abweichungen im Säure-Basen-Haushalt:

pH	PCO2(mmHg)								
	<25	25-<30	30-<35	35-<40	40-<45	45-<50	50-<55	55-<60	>60
<7,15	12						4		
7,15-<7,2	12						4		
7,2-<7,25	9	6			3		2		
7,25-<7,3		6			3		2		
7,3-<7,35	5	0				1			
7,35-<7,4		0				1			
7,4-<7,45		0				1			
7,45-<7,5	0	0		2					
7,5-<7,55		0		2					
7,55-<7,6		0		2					
7,6-<7,65	0	3			12				
>7,65		3			12				

Tab. 37: APACHE-III-Score nach Knaus et al. (1991)

8.5. Der PIMOF-Score

	0 Nicht nachweisbar	1 Mittelschwer	2 Schwer
Lungenversagen	Keine Beatmung	Beatmung mit PEEP \leq 10cm H ₂ O und FiO ₂ \leq 0,4	Beatmung mit PEEP $>$ 10cm H ₂ O und FiO ₂ $>$ 0,4
Herz-Kreislauf-Versagen	Normaler Blutdruck ohne vasoaktive Substanzen	Therapie erforderlich, um systolischen Blutdruck $>$ 100mmHg zu halten: Volumensubstitution oder Dopamin \leq 10 μ g/kg KG/min oder Nitroglyzerin \leq 20 μ g/kg KG/min	Phasen arterieller Hypotension mit Blutdruck unter 100mmHg und / oder Dopamin $>$ 10 μ g/kg KG/min und / oder Nitroglyzerin $>$ 20 μ g/kg KG/min
Nierenversagen	Serumkreatinin $<$ 2mg/dl	Serumkreatinin \geq 2mg/dl	Hämodialyse / Hämofiltration
Leberversagen	SGOT $<$ 25U/l Bilirubin $<$ 2mg/dl	SGOT $>$ 25U/l Bilirubin $>$ 2mg/dl, $<$ 6mg/dl	SGOT $>$ 50U/l Bilirubin \geq 6mg/dl
Versagen der Blutgerinnung	Thrombozyten normal Leukozyten normal	Thrombozyten $<$ 50.000 und / oder Leukozyten \geq 3.000, $<$ 6.000	Hämorrhagische Diathese oder Leukozyten $<$ 2.500 oder \geq 6.000
Gastrointestinales Versagen	Normale Funktion	Cholezystitis oder Stressulcus	Stressblutung mit Transfusion mehrmals 2E/24h und / oder nekrotisierende Enterokolitis und / oder Pankreatitis und / oder Gallenblasenperforation
ZNS-Versagen	Normale Funktion	Eindeutig eingeschränktes Reaktionsvermögen	Schwer gestörtes Reaktionsvermögen und / oder diffuse Neuropathie

Tab. 38:PIMOF-Score nach Goris (1985)

8.6. Der MOD-Score

Organ	Parameter	Einheit	0	1	2	3	4
Lunge	PO ₂ /FiO ₂	-	$>$ 300	226-300	151-225	76-150	\leq 75
Niere	Kreatinin	[μ mol/l]	\leq 100	101-200	201-350	351-500	$>$ 500
Leber	Bilirubin	[μ mol/l]	\leq 20	21-60	61-120	121-240	$>$ 240
Herz	Pressure adjusted Heart Rate	[l/min]	\leq 10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	$>$ 30
Blut	Thrombozyten	[1.000/ml]	\leq 120	81-120	51-80	21-50	$<$ 20
ZNS	GCS	-	15	13-14	10-12	9-7	$<$ 6

Tab. 39: MOD-Score nach Marshall (1995)

8.7. SAPS-II-Score

Parameter	Einheit	26	18	17	16	15	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
Alter	[Jahr]		>80		75-79	70-74		60-69	<				40-59					40-69		<40
Herzfrequenz									40				>160			120-159				70-119
Systolischer Blutdruck	[mmHg]						<70								70-99			>200		100
Temperatur	[°C]																>39			<39
beatmet mit CPAP	[mmHg]								<	100-199				>200						
PaO ₂ /FIO ₂	[kPa]								13,3	13,3-26,5			>26,6							
24 Sammelurin	[L]								<						0,5-0,99					>1
Harnstoff	[mmol/L]									>30				10,0-29,9						<10
Leukozyten	[1.000mm ³]							<1									>20			1,0-19,9
K ⁺ im Serum	[mmol/L]																<3, >5			3,0-4,9
Na ⁺ im Serum	[mmol/L]																		>145	125
HCO ₃ ⁻	[mEq/L]													<15			15-19			-
Bilirubin	[µmol/L]									>102,6						68,4-102,5			<68,4	144
GCS							6-8						9-10		11-13					20
Chronische Punkte				AIDS						bösartiger hämatologischer Tumor	Metastatisches Karzinom									
Aufnahme												Notfall-operation		Medizinisch						Elektiv-operation

Tab. 40: SAPS-II-Score nach Le Gall JR (1993)

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

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

für seine großzügige Förderung und sowohl geistige als auch finanzielle Unterstützung in allen Belangen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei

Frau Dr. T. W. Langefeld

für die Möglichkeit, durchflußzytometrische Arbeitsmethodiken zu erlernen und die Bereitstellung eines entsprechenden Arbeitsplatzes. Außerdem möchte ich mich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Durchführung der aufwendigen Untersuchungen bedanken sowie für die Korrektur meiner Dissertation.

Ein weiterer Dank gebührt

Frau H. König

für die freundschaftliche Rund-um-Betreuung,

den Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe

vor allem Herrn **PD Dr. T. Menges** und Herrn **Dr. J. Engel**

sowie Herrn S. Little, Herrn J. Stricker

die in freundschaftlicher Zusammenarbeit und in einem hervorragenden Arbeitsklima die Durchführung der Studie möglich gemacht haben sowie durch intensive Diskussion die Zielrichtung dieser Arbeit mit beeinflusst haben.

Den **Kolleginnen und Kollegen** der Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, die durch ihre Unterstützung die Studie mitgetragen haben.

Frau Weber sowie allen anderen medizinisch-technischen Assistentinnen im Labor.

Herrn Dipl. Math. M. Mogk (Büro für Statistik)

für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung der aufwendigen, biometrischen Verfahren zur Analyse der klinischen und experimentellen Daten.

10. Curriculum vitae

Name:	Liu
Vornamen:	Jiuhong
Geboren am:	09. 08. 1969
Geboren in:	Wuhan, China
Staatsangehörigkeit:	Chinesisch
Familienstand:	verheiratet seit 1999

Schulbildung:

Qingshaoniangong Grundschule	1976 – 1981
------------------------------	-------------

Shiyan Gymnasium	1981 – 1987
Abschluss: chinesisches Abitur	

Hochschulbildung:

Medizinstudium (in deutscher Sprache)	1987 – 1993
Medizinische Fakultät der Tongji-Universität In Wuhan, China	
Abschluss: Bakkalaureatin der Medizin	

Erwerb des Titels Magister der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Tongji-Universität, in Wuhan, China	1996 - 1999
Abschluss: Magisterin der Medizin	

Beruf:

Assistenzärztin in der Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin der Tongji Medizinischen Universitätsklinik in Wuhan, China	1993 – 1999
---	-------------

Fachärztin in der Abteilung
Anästhesiologie und Intensivmedizin der
Tongji Medizinischen Universitätsklinik
in Wuhan, China 1999 – 2001

Wissenschaftliche Gastärztin in der
Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie der Universitätsklinik Giessen
In Giessen, Deutschland seit 2001
zum Erwerb der deutschen, medizinischen Promotion

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

1. Liu Jiu-hong, Tian Yu-ke (1998): Zytokine und Anästhesie. 5. Nationalkongreß für Anästhesiologie und Reanimation. Guangzhou, China; 108
2. Liu Jiu-hong, Tian Yu-ke (2000): Relationship of serum concentration of IL-2, IL-6 and NO in patients undergoing upper abdominal surgery. CSA Annual Kongress. Haikou, China; 326
3. Liu Jiu-hong, Tian Yu-ke (2000): Comparison of effects on serum concentration of IL-2, IL-6 in patients undergoing upper abdominal surgery following anaesthetic induction by isoflurane and sevoflurane. Chin J Anesthesiol; 20: 568-569
4. Liu Jiu-hong, Dai Jin-zhen, Luo Ai-lin (2001): Anesthetic management of the patients with a huge anterior superior mediastinal mass. J. Clin. Anesthesiol; 17(7): 399

11. Zusammenfassung

Unfallbedingte Polytraumen stellen für den betroffenen Menschen eine lebensbedrohliche Situation dar. Der Tod tritt bei den polytraumatisierten Patienten häufig erst nach einigen Tagen auf und kann durch posttraumatische Komplikationen verursacht werden. Dabei nimmt das progressive, septisch-toxische Multiorganversagen eine Schlüsselposition ein.

Durch die posttraumatischen, pathophysiologischen Vorgänge kann es zunächst zu einer lokalen Entzündungsreaktion kommen. Lokal sezernierte Entzündungsmediatoren wie Zytokine können in die systemische Zirkulation gelangen. So können diese Mediatoren zu einer Schädigung von primär nicht betroffenen Organsystemen führen und damit ein Multiorgan-dysfunktionssyndrom einleiten. Daher stellte sich für diese Studie folgende Fragestellung:

Gibt es für polytraumatisierte oder septische Patienten ein bestimmtes intrazelluläres Zytokinmuster bzw. eine bestimmte, zeitlich geregelte Zytokinverteilung?

Zehn männlichen, gesunden Probanden, 20 polytraumatisierten Patienten und 15 septischen Patienten wurde Vollblut abgenommen und daraus der prozentuale Anteil an zytokinproduzierenden T-Zellen durchflusszytometrisch bestimmt. Bei den Patienten erfolgte der laborchemische Nachweis der intrazellulären Zytokine alle 24 Stunden über 14 Tage.

In dieser Studie konnte eine generalisierte Verminderung der Anzahl an zytokinproduzierenden T-Zellen für beide Patientengruppen gegenüber dem Normalkollektiv nachgewiesen werden.

Wir vermuten einen generalisierten Verbrauch an Zytokinen als Folge des Polytraumas oder während der Sepsis unserer Patienten. Die immunologischen Defensivsysteme sind bei kritisch Kranken häufig schon initial geschwächt.

Im Rahmen der sich systemisch ausbreitenden Entzündungsreaktion kam es schließlich zu einer Erschöpfung der Immunkomponenten wie den Zytokinen kommen, die in einen totalen Zusammenbruch des Immunsystems bei den verstorbenen polytraumatisierten und septischen Patienten münden.