

# Analyse von Zelltodparametern nach Polytraumatisierung

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

vorgelegt von Denise van den Nouland  
aus Münster

Gießen 2013

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Markus A. Weigand  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter 1: Prof. Dr. med. A. Weigand

Gutachter 2: Prof. Dr. med. V. Grau

Tag der Disputation: 09. September 2014

# Inhalt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1	EINFÜHRUNG .....	1
1.2	PROBLEMSTELLUNG .....	7
1.3	FRAGESTELLUNG.....	8
1.3.1	<i>Hauptfragen</i> .....	8
1.3.2	<i>Nebenfragen</i> .....	8
<b>2</b>	<b>STUDIENKONTEXT .....</b>	<b>9</b>
2.1	ORGANISATORISCHE VORAUSSETZUNGEN .....	9
<b>3</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>10</b>
3.1	STUDIENDESIGN .....	10
3.2	GRUNDLAGEN DES STUDIENDESIGNS .....	10
3.2.1	<i>Stärken und Schwächen</i> .....	12
3.2.2	<i>Interpretationsmöglichkeiten</i> .....	12
3.3	KOLLEKTIV.....	13
3.4	STUDIENVERLAUF .....	13
3.5	ZIELPARAMETER UND EINFLUSSGRÖßEN .....	15
3.5.1	<i>Hauptzielparameter</i> .....	15
3.5.2	<i>Nebenzielparameter</i> .....	15
3.5.3	<i>Parameter zur allgemeinen Einschätzung der Situation des Patienten</i> .....	15
3.5.3.1	Demographische Daten: .....	15
3.5.3.2	Laborparameter .....	16
3.5.3.3	Scores zur Erkrankungsschwere und Verletzungsschwere: .....	16
3.5.3.4	Outcome .....	17
3.6	DATENERHEBUNG UND MESSMETHODEN .....	17
3.6.1	<i>M65<sup>®</sup> ELISA und M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA Kit</i> .....	17
3.6.1.1	<i>M65<sup>®</sup> ELISA</i> .....	18
3.6.1.2	<i>M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA</i> .....	18
3.6.2	<i>Human IL6 Quantikine ELISA Kit</i> .....	19

3.6.3	<i>Erhebung der Labor- und Patientendaten</i> .....	20
3.7	STATISTIK.....	23
3.7.1	<i>Aufbereitung der Daten</i> .....	23
3.7.2	<i>Auswertung der Daten</i> .....	23
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>24</b>
4.1	BASISDATEN .....	24
4.1.1	<i>Demographische Daten</i> .....	24
4.1.2	<i>Aufnahmestatus</i> .....	25
4.1.3	<i>Anzahl der verwerteten Daten</i> .....	26
4.2	UNERWARTETE EREIGNISSE .....	26
4.3	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE .....	27
4.3.1	<i>Sind die Cytokeratine CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ein Prädiktor für das Outcome der Patienten?</i> .....	27
4.3.2	<i>Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf von CK18 und cCK18 und dem Outcome der Patienten?</i> .....	28
4.3.2.1	CK18 .....	28
4.3.2.2	cCK18 .....	31
4.3.2.3	Delta CK18-cCK18 .....	32
4.3.2.4	Ratio cCK18/CK18 .....	34
4.3.3	<i>Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit anderen Zelltodparametern?</i> .....	35
4.3.4	<i>Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Inflamationsparametern?</i> .....	37
4.3.4.1	Inflamationsparameter im Verlauf.....	37
4.3.4.2	Streudiagramme .....	39
4.3.5	<i>Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Cytokeratinen und der Leberschädigung und kann anhand der Biomarker eine Aussage über eine Leberschädigung gemacht werden?</i> .....	41
4.3.5.1	Zusammenhang .....	41
4.3.5.2	Leberschädigung ja oder nein?.....	43

4.3.6	<i>Kann anhand der Parameter eine Aussage über die Verletzungsschwere oder die Erkrankungsschwere der Patienten gemacht werden?</i> .....	45
4.3.6.1	Verletzungsschwere.....	45
4.3.6.2	Erkrankungsschwere.....	46
4.3.7	<i>Outcome</i> .....	47
4.4	UNERWARTETE BEOBACHTUNGEN .....	51
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>52</b>
5.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	52
5.1.1	<i>Cytokeratine</i> .....	52
5.1.2	<i>Cytokeratine im Zusammenhang mit anderen Parametern</i> .....	53
5.1.2.1	Zelltodparameter .....	53
5.1.2.2	Inflamationsparameter.....	53
5.1.2.3	Leberwerte.....	54
5.1.3	<i>Verletzungsschwere/Erkrankungsschwere</i> .....	54
5.2	DIE ERGEBNISSE IM KONTEXT ANDERER STUDIEN .....	54
5.2.1	<i>Cytokeratine</i> .....	55
5.2.1.1	Die Cytokeratine im Bezug zum Outcome.....	58
5.2.1.2	Cytokeratine im Vergleich zueinander .....	60
5.2.1.3	Cytokeratine im Verlauf.....	62
5.2.2	<i>Cytokeratine im Zusammenhang mit anderen Parametern</i> .....	63
5.2.2.1	Inflamationsparameter.....	63
5.2.2.2	Leberwerte.....	64
5.2.3	<i>Verletzungsschwere/Erkrankungsschwere</i> .....	65
5.3	BEDEUTUNG DER STUDIE.....	66
5.4	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE.....	67
5.5	UNBEANTWORTETE UND NEUE FRAGESTELLUNGEN/AUSBLICK .....	68
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>70</b>
<b>8</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>71</b>

<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>72</b>
<b>10</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>74</b>
<b>11</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>76</b>
<b>12</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>77</b>
<b>13</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>81</b>
<b>14</b>	<b>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>93</b>
<b>15</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>94</b>
<b>16</b>	<b>TABELLARISCHER LEBENSLAUF.....</b>	<b>95</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Das Polytrauma stellt die häufigste Todesursache der unter 45-jährigen dar (1). Allein für das Jahr 2011/12 sind im Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) über 21.000 Schwerverletzte in Deutschland registriert worden. 91% dieser Patienten mussten im Schockraum versorgt werden und 78% benötigten eine Intensivtherapie (2).

Ein Polytrauma wird definiert als die "Gleichzeitige Verletzung von mindestens 2 Körperregionen oder Organsystemen, wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer lebensbedrohlich ist." (Definition nach Tscherne, 1978). Zusätzlich muss nach internationalen Richtlinien eine Verletzungsschwere gemäß des *Injury severity Score* (ISS) von mindestens 16 Punkten vorhanden sein (3). Dabei muss das Polytrauma jedoch von der nicht lebensbedrohlichen Mehrfachverletzung sowie von vital bedrohlichen Einzelverletzungen abgegrenzt werden.

Der Jahresbericht 2012 aus dem Traumaregister der DGU zeigt, dass insgesamt 53% der aufgenommenen Patienten, einen ISS>16 haben und damit in die Definition des Polytraumas fallen (2). Bei dem Polytrauma handelt es sich um ein sehr komplexes Krankheitsbild, welches von Anfang an eine interdisziplinäre Versorgung benötigt. Die durchschnittliche stationäre Liegedauer der schwerverletzten Patienten aus der Datensammlung der DGU beträgt 17,2 Tage, wovon durchschnittlich 7,5 Tage unter andauernder intensivmedizinischer Behandlung zu verzeichnen sind.

Die Ursachen sind in 95% der Fälle stumpfe Traumata, die sich hauptsächlich im Rahmen von Verkehrsunfällen (55%) und Stürzen (38%) ereignen. Das Durchschnittsalter beträgt ungefähr 46 Jahre und der überwiegende Teil der Patienten ist männlich (71%). Die Krankenhausletalitätsrate von schwer verletzten Trauma-Patienten beträgt 10,3%, wovon ca. die Hälfte der Patienten schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme hauptsächlich aufgrund ihrer schweren Verletzungen, wie schwerste Schädelhirntraumen, Verbluten durch Läsionen an großen Blutgefäßen oder Organzerreißen, versterben. Spätere Haupttodesursachen sind schwerwiegende Komplikationen wie z.B. Organversagen (37%), Multiorganversagen,

ebenfalls *Multiple Organ Dysfunktion Syndrom* (MODS) genannt (22%), oder die Entwicklung einer Sepsis (6%) (2).

Die systemische Reaktion des Immunsystems auf den unfallbedingten Gewebeschaden kann zu einem *Systemic inflammatory response Syndrom* (SIRS) führen, die später teilweise in eine Phase der Immunparalyse, ferner *Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom* (CARS) genannt, übergeht (4). Im weiteren Verlauf können SIRS und CARS sich abwechseln. Dies wird dann als *mixed antagonistic response syndrome* (MARS) bezeichnet. Zudem kommt es häufig zu Multiorganversagen (MODS), Rhabdomyolyse, Koagulopathie, Blutverlust und schmerzbedingte Stressreaktion, sowie Sepsis.

Im Gegensatz zur ehemaligen frühen Komplettversorgung („*early total care*“) des Patienten, hat sich das Behandlungskonzept zum „*damage control*“ hin entwickelt. Überdies ist es das Ziel die erhöhte Immunreaktion des Körpers auf einen sogenannten „*second hit*“, also eine erneute Konfrontation des Immunsystems zu umgehen. Anhand dessen wird versucht die erhöhte Morbidität der Patienten zu verringern und Spätschäden wie Sepsis und Organversagen zu reduzieren (5–8). Die Versorgung sämtlicher Patienten der hier vorliegenden Studie in den Jahren 2001-2006 erfolgte individuell, nach den jeweiligen therapeutischen Standards und in bestimmten Zeitabständen um eine möglichst geringe sekundäre Schädigung im Gewebe hervorzurufen.

Die erste Phase im Behandlungskonzept *damage control* beinhaltet lebensrettende Sofortmaßnahmen am ersten Tag, ohne die der Patient nicht überleben würde. Dazu gehört z.B. das Legen von Pleuradrainagen, Perikardpunktionen, die Kontrolle von Massenblutungen, Trepanationen, Frakturstabilisierung mittels Fixateur externe und die Behandlung von Kompartmentsyndromen. Bei der zweiten Phase am Tag 2-4 werden aufgrund der Vulnerabilität des Körpers nur dringliche Primäreingriffe vorgenommen, die zu einer Reduktion des "*antigenic load*" führen sollen. Dabei handelt es sich um *second look*-Eingriffe wie: Wundspülung, Nekroseabtragung, Tamponadenwechsel, Wechsel temporärer Wunddeckung, Verbandswechsel, dringliche Folgeeingriffe nach *damage-control*-Maßnahmen und Sekundärnähte. Ab dem fünften Tag beginnt die letzte Phase des Stufensystems, in der frühelektive Folgeeingriffe wie: Verfahrenswechsel Fixateur externe zu Marknagel,

Plattensynthese, Gelenkrekonstruktion und arthroskopische Knorpel- und Bandrekonstruktionen vorgenommen werden (5).

Die überschießende Immunantwort auf starke Traumen, Ischämien und Entzündungen kann in einem SIRS resultieren (9). Die klinischen Zeichen des SIRS sind: Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$ , Herzfrequenz  $>100/\text{min}$ , Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  oder Hyperventilation mit  $\text{pCO}_2 <32 \text{ mmHg}$ , Leukozytose  $>12000/\mu\text{l}$  oder Leukopenie  $<4000/\mu\text{l}$  oder Linksverschiebung, d.h.  $>10 \%$  unreife Leukozytenformen sind im Differentialblutbild zu erkennen. Mindestens zwei dieser Kriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose SIRS stellen zu können. Ein SIRS gekoppelt mit einer Infektion durch Bakterien, Viren, Pilzen oder anderen Erregern wird Sepsis genannt (9).

Auf ein SIRS folgt häufig eine Phase der Immunparalyse (CARS), in der es bei den immungeschwächten Patienten leicht zu schweren Infektionen kommen kann. Ferner kann es anschließend in Folge des SIRS und CARS überdurchschnittlich häufig zu einer Sepsis kommen. Die überschießende Aktivierung von den Kaskadensystemen durch die Erreger führen zu typischen hämodynamischen Veränderungen und es kommt zu Mikrozirkulationsstörungen, sowie inadäquater Gewebsperfusion unter anderem mit zellulärer  $\text{O}_2$ -Schuld. Auch dadurch kann es weiterhin zum septischen Schock, Gewebeschädigungen und Multiorganversagen kommen, welche letztendlich das Risiko des Patienten zu versterben stark erhöhen. Insgesamt wird die Anzahl der in Deutschland an schwerer Sepsis erkrankenden Patienten auf ca. 75.000 pro Jahr geschätzt (10).

Um ein besseres Verständnis von dem komplexen Krankheitsbild der Sepsis zu erlangen, wurde das PIRO (Prädisposition, Infektion, Reaktion, Organdysfunktion) Konzept entwickelt. Dabei werden Prädisposition, Infektion, Reaktion sowie Organdysfunktion ermittelt und beobachtet, um daraus eine Einteilung und Einschätzung der Sepsis bezüglich des Schweregrades, des Risikos und der Prognose machen zu können (11).

Die immunologischen Veränderungen auf Traumatisierung und pathogene Keime haben das Ziel, geschädigtes Gewebe bzw. die Erreger zu eliminieren. Beim SIRS und in der Sepsis hat die Immunantwort systemische Relevanz wodurch die klinische Situation des Patienten leicht außer Kontrolle geraten kann.

Die Regulation von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren ist mit dem posttraumatischen Outcome und den Komplikationen eng verknüpft (12).

Pro- und anti-inflammatorische Zytokine werden nach einem Trauma ausgeschüttet, um die Immunantwort zu steuern. Eines davon ist das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6 (IL6), welches unter anderem in der Sepsisforschung und bei Patienten mit Trauma genutzt wird (13). Es ist ein Regulator der Entzündungsreaktion im Körper und kann allgemein von den meisten kernhaltigen Zellen ausgeschüttet werden. Im Vordergrund stehen hierbei epitheliale und endotheliale Zellen sowie Makrophagen (13).

Normalerweise spielt der Zelltod bei der Organisation von Zellverbänden eine ebenso wichtige Rolle wie die Proliferation von Zellen. Denn neben der Zellteilung und Zellwanderung ist der Zelltod ein fundamentaler Bestandteil der Regulation von Zellzahl und Gewebsgröße. Nach einem Trauma ebenso wie in der Sepsis kommt es zu verstärktem Zelluntergang. Dieser kann grob in die zwei verschiedenen Formen Apoptose und Nekrose eingeteilt werden.

Die Apoptose ist der programmierte Zelltod und tritt physiologischer Weise am häufigsten auf. Sie ist sowohl für die Beseitigung von überzähligen oder gealterten Zellen, als auch für die Eliminierung von infizierten oder malignen Zellen zuständig (14). Diese kann durch viele verschiedene intra- und extrazelluläre physiologische Stimuli wie z.B. Sauerstoffradikale, Medikamente wie Chemotherapeutika, Entzug von Wachstumsfaktoren, Überexpression von Tumorsuppressorgenen oder durch die Aktivierung von sogenannten „Todesrezeptoren“ hervorgerufen werden (15, 16). Im Gegensatz zur Nekrose ist bei der Apoptose die Aktivierung regulierender Enzyme und Proteine charakteristisch. Dabei kommt es zu einer Vielzahl typischer morphologischer und molekularer Veränderungen. Das Zytoskelett, die DNA und weitere Bestandteile der Zelle werden zerteilt, die Zelle verdaut sich selbst und es kommt zu einer Schrumpfung der Zelle mit Bildung und Abschnürung von Membranbläschen, ebenfalls *blebbing* genannt (14, 17), siehe Abbildung 1. Das heißt sie läuft geordnet ab, wird streng reguliert und ist von Adenosintriphosphat (ATP) abhängig. Die Apoptose löst keine Entzündungsreaktion aus, soweit es nicht zu einem überschießenden Zelluntergang kommt (18, 19).

Bei dem Zellabbau in der Apoptose spielen Gruppen von Enzymen, die Cystein-Aspartasen, sogenannte Caspasen eine zentrale Rolle. In diesem Falle sind die Caspasen

3, 7 und 9 interessant. Wobei Caspase 9 als Initiator-Caspase fungiert und die Effektor-Caspasen 3 und 7 aktiviert (20). Da diese proteolytische Aktivität aufweisen und das intermediäre Filamentprotein Cytokeratin18 am C-terminalen Ende vom Aspartat an der Stelle 396 spalten, kommt das Neo-epitop „CK18Asp396-NE“ zum Vorschein (21).

## Untergang von epithelialen Zellen

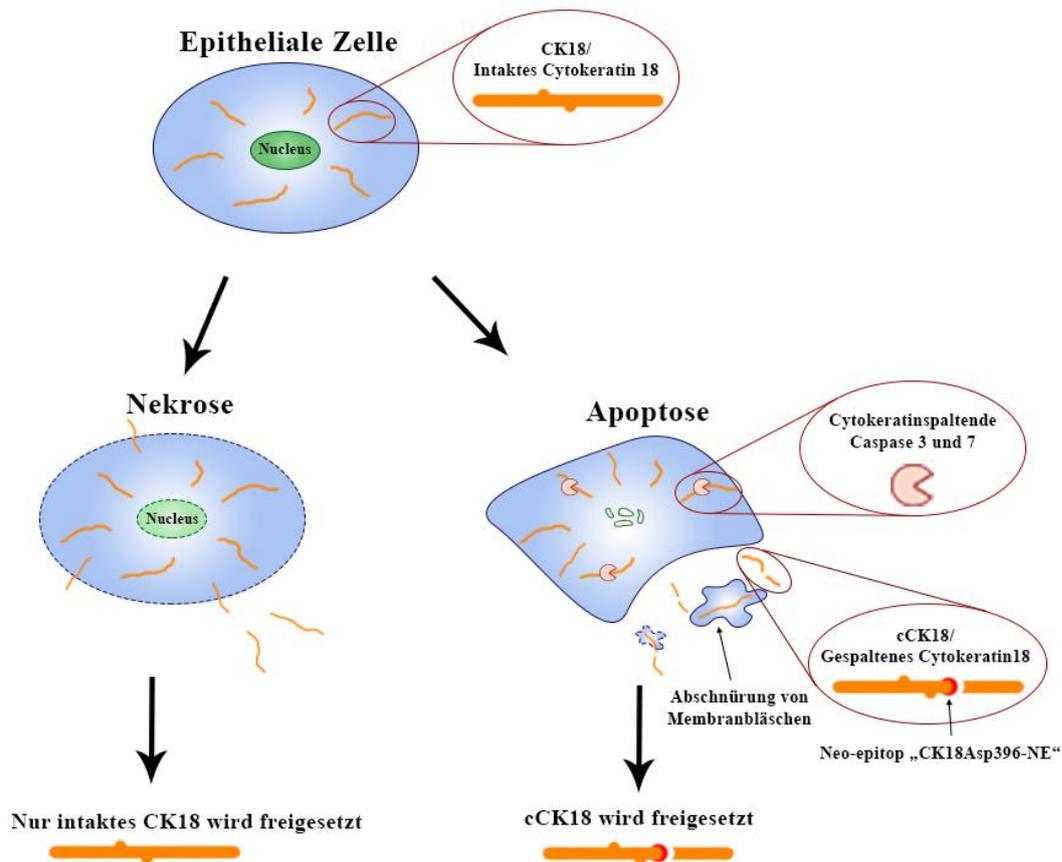


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Untergangs von epithelialen Zellen, mit Spaltung und Freisetzung von CK18 und cCK18.

Die Nekrose steht der Apoptose gegenüber und ist die Folge irreversibler Zellschädigungen bei der Einwirkung von Toxinen, Giften oder bei Verletzungen, wie Quetschungen und anderen Traumen und wird deshalb als pathologischer unkontrollierter Untergang von Zellen bezeichnet. Durch die Schwellung der Zelle und die Schädigung der Zellmembran kommt es zu einer Freisetzung von ungespaltenen zytoplasmatischen Bestandteilen, welche als *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) bezeichnet werden.

Diese werden von spezifischen Rezeptoren erkannt und lösen eine Immunreaktion aus, genauso wie *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) (22). Die Nekrose wird häufig von Entzündungserscheinungen begleitet (16, 23).

Matteucci *et al.* berichtet darüber hinaus von überlappenden Formen des apoptotischen und nekrotischen Zelluntergangs (24).

Je nach Untergang der Zellen werden die zytoplasmatischen Bestandteile in den verschiedenen Stadien des Abbaus in das umliegende Gewebe und damit ins Blut freigesetzt, ebenso wie das Intermediärfilament Cytokeratin18. Es kommt in den Epithelien und Parenchymzellen, vorrangig in der Leber, aber z.B. auch in den Nieren, im Magen-Darm-Trakt und in der Lunge vor und macht ca. 5% des gesamten Proteins in diesen Zellen aus (25, 26).

Die Möglichkeit den Zelluntergang von epithelialen Zellen zu messen, wurde deswegen schon in einigen anderen Studien in verschiedenen Bereichen genutzt. Ein Schwerpunkt liegt in der Onkologie. Da die häufigsten Formen von bösartigen Tumoren, wie Lungen-, Brust-, Prostata- und Kolonkarzinome aus epithelialen Zellen bestehen, ist die Bestimmung und das Monitoring von Tumorzelltod während der Krebsbehandlung, durch die Messung von CK18 und cCK18, geeignet und einzigartig in dieser Funktion. Hinweise darauf geben Kramer *et al.* und Hägg Olofsson *et al.* in ihren Studien (27–29). Gleichmaßen kommt es zu einem verbreiteten Interesse an diesen Biomarkern in der Hepathologie. Zurzeit ist die Beurteilung der Schwere von Lebererkrankungen sowie ein Monitoring von Therapien nur erschwert, beispielsweise durch invasive Maßnahmen (Leberbiopsie), möglich (30). Da diese mit Risiken verbunden ist, wäre es wünschenswert andere, nichtinvasive und verlässliche Tests zu ermitteln. Deswegen gibt es in diesem Feld allerhand experimentelle und klinische Studien, die Hinweise auf die Verwertbarkeit von CK18 und cCK18 geben. Im Mittelpunkt der Forschung steht momentan die Leberzellfibrose, ausgelöst durch alkoholische und nicht-alkoholische Steatohepatitis sowie virale Hepatitiden (31–33). Ferner gibt es neuere Studien zur Überprüfung der Hepatothoxizität von Medikamenten (34). Interesse an den Cytokeratinen besteht überdies in der Transplantationsmedizin, speziell im Bereich der Graft-versus-Host-Reaktion. Hier zeigten T. Luft *et al.* und P.J. Martin etwaige zukünftige Möglichkeiten zur klinischen Verwendung der Cytokeratine auf (35–37). Ein weiterer Fokus liegt in der Sepsisforschung, welche dieser Arbeit thematisch am nächsten liegt. Hierbei geht es hauptsächlich um die mögliche

prognostische Wertigkeit der Biomarker (38–40). Außerdem wurde der M30 Antikörper in der Immunohistochemie zur Detektion von apoptotischen Zellen im Darm bei Patienten mit Trauma und Schock verwendet (41).

Bis jetzt ist es noch unklar, in welchem Ausmaß Apoptose und Nekrose eine Rolle als Marker bei Patienten mit Polytrauma spielen. Aber es gibt zunehmende Hinweise, dass zusätzlich zu der zellulären Nekrose der apoptotische Weg des Zelltodes bei kritisch kranken Patienten eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Sepsis spielt (39). Da bei den Patienten mit Polytrauma eine ähnliche körperliche Reaktion wie in der Sepsis, nämlich das SIRS entsteht, könnte dies hier ebenso zutreffen. Die Marker haben das Potential den Zellschaden aufzuzeigen und können damit vielleicht weiteren Aufschluss über die Schwere des Traumas, Prognosen und Therapie geben.

## 1.2 Problemstellung

Wie Lichtenstern *et al.* erst vor kurzem zusammengefasst haben, gibt es immer noch einen Mangel von validen Biomarkern für die frühe Erkennung von Patienten mit einem hohen Risiko für ein letales Outcome. Deswegen brauchen wir weitere valide Erkenntnisse bevor Biomarker-gestützte Therapien in die normale klinische Praxis mit übernommen werden können (42). Dieser Meinung sind ebenfalls David J. Moore *et al.*, die erst im Jahre 2012 eine Studie zur Einschätzung von der prognostischen Aussagekraft von Biomarkern in Patienten mit schwerer Sepsis veröffentlicht haben (40).

Aktuell liegen nur wenige Daten vor, die das Ausmaß von Zelltodprozessen nach Polytraumatisierung quantifizieren. Hieraus können sich neue Einblicke in die Pathophysiologie nach schwerer Verletzung und systemischer Inflammation ergeben. Zusätzlich erscheint es plausibel, dass neue Biomarker eine prognostische Wertigkeit im klinischen Verlauf nach einer Polytraumatisierung besitzen. Deshalb sollen in diesem Projekt, aus vorhandenen Plasmaproben polytraumatisierter Personen, die löslichen Cytokeratine CK18 und cCK18 als Surrogat für den Zelltod bestimmt und auf ihre prädiktive Wertigkeit für das Outcome der Patienten untersucht werden.

Wäre es nun möglich mit den Zelltodmarkern CK18 und cCK18 frühzeitig zu erkennen, wie sich der Patient entwickelt oder wie stark er gefährdet ist, dann gäbe es die Möglichkeit darauf zu reagieren, bevor der Patient klinisch in einen kritischen Zustand gelangt.

## **1.3 Fragestellung**

Ziel der Arbeit ist herauszufinden, welche prädiktive Wertigkeit die plasmatischen Spiegel der löslichen Cytokeratine CK18 und cCK18 nach Polytraumatisierung für das Überleben und die Morbidität der Patienten besitzen.

### **1.3.1 Hauptfragen**

1. Sind die Cytokeratine CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ein Prädiktor für das Outcome der Patienten?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf von CK18 und cCK18 und dem Outcome der Patienten?

### **1.3.2 Nebenfragen**

3. Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit anderen Zelltodparametern?
4. Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Inflammationsparametern?
5. Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Cytokeratinen und der Leberschädigung, und kann anhand der Biomarker eine Aussage über eine Leberschädigung gemacht werden?
6. Kann anhand der Parameter eine Aussage über die Verletzungsschwere oder die Erkrankungsschwere der Patienten gemacht werden?

## 2 Studienkontext

### 2.1 Organisatorische Voraussetzungen

Die Studie wurde in der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführt. Die Proben stammen aus der prospektiven Biomaterialbank des *Gießen Research Center in Infectious Diseases* (GRID) aus den Jahren 2001-2006. Die Plasmaproben wurden zu festen Zeitpunkten von polytraumatisierten Patienten, die zur primären Versorgung im Klinikum eingeliefert wurden, entnommen.

Das Universitätsklinikum Gießen ist ein überregionales Haus der Maximalversorgung mit 1300 Betten, das als Traumazentrum für den Landkreis Gießen und darüber hinaus fungiert. Die Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin leistete zum Zeitpunkt des Patienteneinschlusses 22.000 Narkosen pro Jahr, betreute 14 Beatmungsbetten auf einer interdisziplinären Intensivstation, sowie eine stationäre Schmerztherapie mit 12 Betten. Pro Jahr wurden 1800 Intensivpatienten spezifisch in der stationären intensivmedizinischen Versorgung betreut. Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich ausschließlich um polytraumatisierte Patienten, die auf der hiesigen Intensivstation behandelt wurden.

## **3 Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Diese Studie ist eine explorative, deskriptive Studie mit dem Ziel, neue Erkenntnisse über im Plasma lösliche Biomarker und deren Zusammenhang mit dem Outcome von Polytraumapatienten zu erlangen.

### **3.2 Grundlagen des Studiendesigns**

Bei dem Zellabbau in der Apoptose spielen Gruppen von Enzymen eine zentrale Rolle (20). Für diese Studie sind die Caspasen 3, 7 und 9 von großem Interesse, da die Caspase 9 als Initiator-Caspase fungiert und die Effektor-Caspasen 3 und 7 aktiviert, die wiederum proteolytische Aktivität aufweisen und das intermediäre Filamentprotein Cytokeratin18 am C-terminalen Ende vom Aspartat an der Stelle 396 spalten. Es kommt das Neo-epitop „CK18Asp396-NE“ zum Vorschein, Abbildung 1 (21, 43). Dieser regulierte Zelltod steht der Nekrose gegenüber, bei welcher die ungeteilten Zellbestandteile und so zugleich das intakte CK18 aus epithelialen Zellen freigesetzt wird.

Das heißt, je nach Untergangsart der Zellen werden die zytoplasmatischen Bestandteile in den verschiedenen Stadien des Zellabbaus in das umliegende Gewebe und damit ins Blut freigesetzt. Das CK18 und das cCK18 kann durch den M5 bzw. M30 Antikörper von PEVIVA erkannt und mittels „*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*“ (ELISA) quantifiziert werden, Abbildung 2 (21, 43). Das cCK18 kann in höheren Konzentrationen nur während der Apoptose von epithelialen Zellen nachgewiesen werden, nicht jedoch in lebenden Zellen, oder während der Nekrose (39). So können wir zwischen dem apoptotischen und dem nekrotischen Zelltod unterscheiden.

Um herauszufinden ob der apoptotische oder der nekrotische Zelltod bei polytraumatisierten Patienten vorherrscht und ob anhand dessen eine Aussage über die Schwere der Verletzung und das Outcome des Patienten gemacht werden kann, wurden Messungen des plasmatischen Spiegels der löslichen Cytokeratine CK18 und cCK18 aus den Blutproben mittels ELISA vorgenommen.

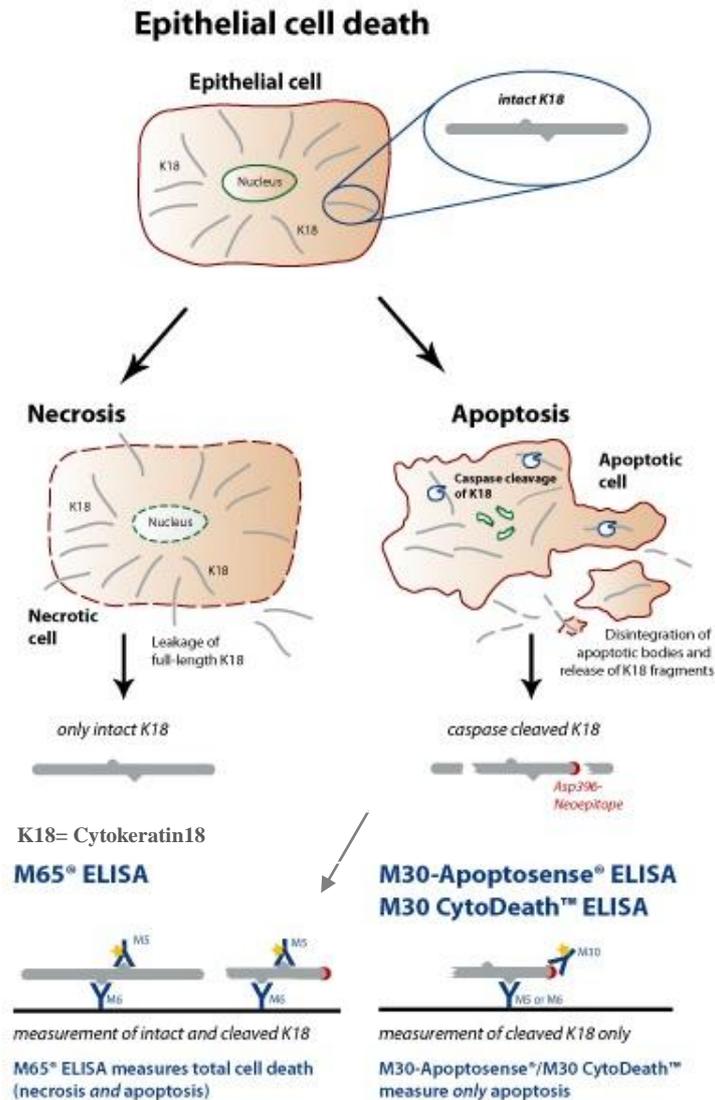


Abbildung 2: Verdeutlichung der M65® ELISA und M30-Apoptosense® ELISA Messmethoden durch die bearbeitete Abbildung „Epithelial cell death“, mit freundlicher Genehmigung von PEVIVA.

Bei dem Zellabbau in der Apoptose spielen Caspasen eine zentrale Rolle. Sie spalten das Cytokeratin18 am C-terminalen Ende vom Aspartat an der Stelle 396 und es kommt das Neo-epitop „CK18Asp396-NE“ zum Vorschein. Das cCK18 kann durch den M30 Antikörper von PEVIVA erkannt und quantifiziert werden. Bei der Nekrose werden die ungeteilten Zellbestandteile und so zugleich das intakte CK18 aus epithelialen Zellen freigesetzt. Diese werden durch den Marker M5 beide erkannt und im ELISA quantifiziert.

### 3.2.1 Stärken und Schwächen

Die in den Kits verwendeten Assays von PEVIVA geben uns die Möglichkeit der quantitativen Messung der CK18 und cCK18 Werte. So können wir zwischen dem im Körper vorherrschenden apoptotischen und nekrotischen Zelltod unterscheiden. Da dafür nur Patientenserum benötigt wird, ist diese Maßnahme weitaus weniger invasiv als z.B. die vorhin schon angesprochene Leberbiopsie in der Hepatologie. Das bedeutet die Nutzen/Risiko-Abwägung kann im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmaßnahmen von Vorteil sein.

Cummings *et al.* haben nachgewiesen, dass es über die normale Messgenauigkeit hinaus keine Veränderung der Werte der Biomarker innerhalb von 6 Monaten bei einer Lagerung von  $-80^{\circ}\text{C}$  gibt (44). Das heißt mögliche Verzerrungen der Ergebnisse durch die längere Lagerung der Blutproben sind nicht zu erwarten.

Bei den erfassten Daten handelt es sich nur um die im Blut angereicherten Abfallprodukte der epithelialen Zellen, da nur diese das intermediäre Filamentprotein CK18 enthalten. Desweiteren sollte man sich bewusst darüber sein, dass nur ein Teil der Zytokeratine bei der Apoptose gespalten wird und der Umfang der CK18 Spaltung zwischen den verschiedenen Zelltypen stark variieren kann. Es ist jedoch keine Differenzierung der Herkunft (Lunge, Leber etc.) der Biomarker möglich. Da es zurzeit noch keine Normwerte der Biomarker für die verschiedenen Krankheitsbilder gibt, kann eine Interpretation der Daten erschwert sein.

### 3.2.2 Interpretationsmöglichkeiten

Die Ratio von cCK18/CK18 ist ein indirektes Maß und kann nicht als genaue Maßzahl interpretiert werden. So kann man nicht sagen, dass eine Ratio von 0,3 bedeutet, dass genau 30% Apoptose und 70% Nekrose vorherrschen. Ein fast vollständiges Fehlen von cCK18 (<5%) in einer Serumprobe mit hohem CK18-Wert deutet aber auf einen hohen Anteil an nekrotischem Zelltod hin. Desweiteren können Werte über 20% als Hinweis auf eine hohe Apoptoserate gewertet werden (45).

### **3.3 Kollektiv**

Diese nicht interventionelle Studie schließt Erwachsene im Alter von 18 Jahren bis 80 Jahren ein. Alle Patienten oder deren rechtliche Vertreter haben ihre Einwilligung an der Studie teilzunehmen, gegeben. Die prospektive Probenentnahme im Rahmen von der GRID Biomaterialbank und die hier vorliegende Auswertung wurde von der zuständigen Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (NGFN mit Ethikvotum Nr. 79/01, siehe auch (46)) mit separatem Kommentar zu dieser Studie AZ 221/12. Sie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien, die in der Deklaration von Helsinki definiert wurden, geplant und durchgeführt. Sie steht im Einklang mit guter klinischer Praxis (GCP) und hat die reguläre Therapie nicht beeinflusst.

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- I. Diagnose Polytrauma
- II. Alter  $\geq 18$  Jahren und  $\leq 80$  Jahre
- III. Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation  $\leq 24$  Stunden nach dem Trauma

Ausschlusskriterien:

- I. Reanimation nach Herzstillstand oder schwerer kardiogener Schock
- II. Verabreichung steroidaler und nicht-steroidaler Antiphlogistika
- III. Schwangere Frauen und Frauen in der Stillzeit
- IV. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- V. Patienten mit Verbrennungen aller Stadien
- VI. Versterben des Patienten innerhalb der ersten zwei Tage auf der Operativen Intensivstation.

### **3.4 Studienverlauf**

Die Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden nach ihrem Unfall in der Klinik für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin aufgenommen und nach der Erstversorgung auf der Intensivstation betreut. Zum Zeitpunkt der Aufnahme, der als Tag 1 definiert wurde, erfolgte die erste Blutentnahme. Daraufhin wurden regelmäßige

venöse Blutentnahmen an den folgenden Tagen 3, 5, 7 und 9 morgens um 7 Uhr im Rahmen des GRID-Projektes abgenommen. Sie wurden danach bei 1200 g für 10 Minuten zentrifugiert und bei -80 °C aufbewahrt. Die dazu gehörigen Patientendaten aus den digitalen Akten wurden jeweils bezogen zum relevanten Zeitpunkt der Probennahme erhoben.

Die klinische Versorgung der Patienten erfolgte nach einem einheitlichen Standard entsprechend des Behandlungskonzepts „*damage control*“, welches eine abgestufte operative Versorgung in bestimmten Zeitabständen vorsieht, um eine möglichst geringe sekundäre Schädigung von Geweben hervorzurufen (5–7).

Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, haben die Patienten im Verlauf weder studienbedingte Interventionen noch experimentelle Medikamente erhalten. Alle erhielten die bestmögliche Therapie, gemäß ihrer Verletzungen und Komplikationen nach dem damaligen Standard.

## **3.5 Zielparameter und Einflussgrößen**

### **3.5.1 Hauptzielparameter**

- CK18 und cCK18 (U/l)
- Verlauf von CK18 und cCK18 (U/l)
- Überleben/ Nicht-Überleben innerhalb von 28 Tagen nach Trauma

### **3.5.2 Nebenzielparameter**

- CK18 und cCK18 (U/l) in Zusammenhang mit anderen Zelltotparametern
- CK18 und cCK18 (U/l) in Zusammenhang mit Inflammationsparametern
- CK18 und cCK18 (U/l) in Zusammenhang und im Vergleich mit Leberwerten
- CK18 und cCK18 (U/l) vs. Verletzungsschwere

### **3.5.3 Parameter zur allgemeinen Einschätzung der Situation des Patienten**

#### **3.5.3.1 Demographische Daten:**

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Alter (Jahre), Größe (cm), Gewicht (kg)
- Vorerkrankungen: Diabetes mellitus, NYHA, Arterielle Hypertonie, KHK, COPD, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Zustand nach Neoplasie
- Ereignis: Verkehrsunfall mit einem Kraftfahrzeug (hier: Autounfall), Verkehrsunfall mit einem motorisierten Zweirad (hier: Motorradunfall), Verkehrsunfall als Fußgänger oder Radfahrer (hier: Angefahren), Sturz, Unbekannt
- Verletzungen: Fraktur Extremität, Fraktur Achsenskelett, Abdomentrauma, Thoraxtrauma, Kopfverletzungen

### 3.5.3.2 Laborparameter

- Thrombozyten (140-400 giga/l), Leukozyten (4-11 giga/l)
- Hb (140-180 g/l), Hkt (0,42-0,52 %)
- Creatinin (0,7-1,3 mg/dl), Harnstoff (10-50mg/dl)
- GOT (10-50 U/l), GPT (10-50 U/l), gammaGT (10-66 U/l), Bilirubin gesamt (bis 1,0 mg/dl),
- LDH (90-225 U/l), Laktat (0,5-2,2 mmol/l),
- CRP (bis 1,0 mg/l),
- INR (0,8-1,2), Quick (70-130 %), PTT (26-36 sec), Fibrinogen (1,77-4,0 g/l)
- Myoglobin (bis 120 µg/l), CK (12-174 U/l), CKMB (bis 12 U/l), Troponin I (bis 0,1µg/l),
- maximales Bilirubin (bis 1,0 mg/dl) während des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=Horowitz-Index (mmHg)

Die oben stehenden Normwerte sind die im Zentrallabor des UKG genutzten Grenzwerte.

### 3.5.3.3 Scores zur Erkrankungsschwere und Verletzungsschwere:

- APACHE II: 0-71  
Temperatur (°C), RR (mmHg), Herzfrequenz=HF (1/min),  
Atemfrequenz=AF (1/min), Oxygenierung (mmHg), arterieller pH-Wert,  
Kalium (mmol/l), Natrium (mmol/l), Creatinin (mg/dl), Hkt (%),  
Leukozyten (giga/l), Glasgow Coma Scale=GCS
- SOFA: 0-24  
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=Horowitz-Index (mmHg), Thombozyten (giga/l),  
Bilirubin (mg/dl), RR (mmHg), Dopamin (µg/kg min),  
Adrenalin (µg/kg min), Noradrenalin (µg/kg min), Creatinin (mg/dl), GCS

- SAPS II: 0-163

HF (1/min), Temperatur (°C), PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>=Horowitz-Index (mmHg),  
Ausfuhr Urin (l/d), Harnstoff (mg/dl), Leukozyten (giga/l), Kalium (mmol/l),  
Natrium (mmol/l), Bicarbonat (mmol/l), Bilirubin (mg/dl),  
chronische Leiden, Aufnahmestatus

- ISS: 0-75

Verletzungsschwere eingeteilt mit 0-6 Punkten nach *Abbreviated Injury Scale* (AIS) in 6 verschiedenen Körperregionen (*head or neck, face, chest, abdominal or pelvic contents, extrimities or pelvic girdle, general/external*). Die drei schlechtesten Werte werden quadriert und dann summiert (0-75). Werte >15 entsprechen einem Polytrauma.

#### 3.5.3.4 Outcome

- Überleben (Tage)
- Liegezeit auf der Intensivstation (Tage) und im Krankenhaus (Tage)
- Beatmung (Tage)
- Operationen (Anzahl)

## 3.6 Datenerhebung und Messmethoden

### 3.6.1 M65<sup>®</sup> ELISA und M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA Kit

Das M65<sup>®</sup> ELISA Kit und das M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA Kit wurden von der Firma PEVIVA AB (Bromma, Schweden) bezogen. Die bei den Messungen verwendeten Kits waren:

1. M65<sup>®</sup> ELISA, Ref. 10020, Kit Lot No. PE-0057
2. M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA, Ref.10010, Kit Lot No.: PE-0058

Die Proben und Lösungen wurden mit von Nerbe plus Pipettenspitzen pipettiert.

Die Messungen im Labor wurden nach Herstellerangabe vorgenommen. Die Serumkonzentration des Antigens in jeder Probe wurde durch die beigefügten Kalibrationskurven errechnet. Proben mit Werten außerhalb des Standardmessbereiches wurden linear verdünnt und erneut gemessen.

### 3.6.1.1 M65<sup>®</sup> ELISA

Vorbereitung: Vor dem Durchführen des Tests wurden alle Proben auf Raumtemperatur  $24\pm 3^{\circ}\text{C}$  gebracht und gevortext. Die *Wash Solution* wurde mit destilliertem Wasser verdünnt und die *M65 HRP Conjugate* wurde mit *M65 Conjugate Dilution Buffer* verdünnt und gründlich vermischt.

Messung:

1. 25  $\mu\text{l}$  M65 Standards, M65 *Control Low*, M65 *Control High* und Proben wurden in die jeweiligen *Wells* verteilt.
2. Zugabe von 75  $\mu\text{l}$  der verdünnten M65 HRP *Conjugate* Lösung zu allen *Wells* innerhalb von 15 Minuten.
3. Dann wurden die *Wells* mit Folie verschlossen und für zwei Stunden bei einer Geschwindigkeit von  $\sim 250\text{-}300$  U/min auf dem Schüttler inkubiert.
4. Danach wurde der Inhalt der *Wells* verworfen und sie wurden fünf Mal mit 250  $\mu\text{l}$  verdünnter Waschlösung ausgespült.
5. Zugabe von 200  $\mu\text{l}$  TMB Substrat zu den *Wells* mit anschließender Inkubationszeit von  $20\pm 1$  Minuten unter Lichtausschluss.
6. 50  $\mu\text{l}$  *Stop Solution* wurde zu den *Wells* hinzugegeben und 5-10 Sekunden geschüttelt damit eine vollständige Mischung mit der *Stop Solution* gewährleistet war.
7. Vor Ablesen der Absorption wurde die Mikrotiterplatte 5 Minuten stehen gelassen und dann bei 450 nm innerhalb von 30 Minuten mit dem Reader ausgewertet und die Ergebnisse aufgezeichnet.

### 3.6.1.2 M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA

Analog zu dem beschriebenen Protokoll des M65<sup>®</sup> ELISA Kits erfolgte die Messung des M30-Apoptosense<sup>®</sup> ELISA Assays, nur mit den jeweiligen spezifischen Reagenzien und einer erhöhten Inkubationszeit von 4 Stunden anstelle von 2 Stunden auf dem Schüttler.

Alle CK18 und cCK18 Level wurden in der Einheit Units per Liter (U/l) angegeben. Eine Unit (U) entspricht 1,24 pmol synthetisiertem Peptid.

### 3.6.2 Human IL6 Quantikine ELISA Kit

Die Durchführung der Messungen mit dem Human IL6 Quantikine ELISA Kit von R&D Systems erfolgte ebenfalls nach Herstellerangaben.

Vorbereitung: Vor dem Durchführen des Tests wurden alle Proben auf Raumtemperatur  $24\pm 3$  °C gebracht und gevortext. 20 ml *Wash Buffer Concentrate* wurden mit destilliertem Wasser auf insgesamt 500 ml *Wash Buffer* verdünnt. Später wurden die farbgebenden Reagenzien A und B zu gleichen Teilen miteinander zu einer Substratlösung gemischt und spätestens 15 Minuten später verwendet. Die IL-6 Standards wurden nach Anleitung vorbereitet.

1. In alle *Wells* wurde 100 µl Verdünnungsflüssigkeit gegeben.
2. 100 µl Standard-, Kontroll- oder Probeflüssigkeit wurden in die jeweiligen *Wells* hinzugeben und nach Abdeckung bei Raumtemperatur 2 Stunden inkubiert.
3. Daraufhin wurde der Inhalt aus den *Wells* abgesaugt und sie wurden insgesamt 4-mal gewaschen.
4. 200 µl IL-6 *Conjugate* Lösung werden hinzugegeben und unter einer neuen Abdeckung bei Raumtemperatur für weitere 2 Stunden inkubiert.
5. Ein weiteres Mal wurde der Inhalt aus den *Wells* abgesaugt und sie wurden insgesamt 4-mal gewaschen.
6. Dann wurden 200 µl der frisch gemischten Substratlösung in alle *Wells* verteilt und bei Raumtemperatur für 20 Minuten unter Lichtausschluß inkubiert.
7. Zuletzt wurden 50 µl der Stop Lösung hinzugefügt und innerhalb von 30 Minuten bei 450 nm ausgewertet und die Ergebnisse aufgezeichnet. Die Wellenlängenkorrektur wurde bei 540 nm oder 570 nm vorgenommen.

Die Ergebnisse werden in pg/ml angegeben.

### 3.6.3 Erhebung der Labor- und Patientendaten

Die klinischen Patientendaten wurden aus der Intensivdokumentation mit dem Patientendatenmanagementsystem (PDMS) *International Components for Unicode Data* (ICUData) (Fa. IMESO GmbH, Gießen, Deutschland) extrahiert und ausgewertet. In dem PDMS erfolgt die vollständige klinische Dokumentation einschließlich der Gerätedaten (Übernahme von Beatmungsgerät, Vitaldatenmonitor, *Point of Care* Laborgeräte für Blutgasanalysen und Elektrolyte), der ärztlichen Diagnostik und Therapie, inklusive der Arzneimittelverordnung und Arzneimitteldokumentation, sowie die vollständige Pflegedokumentation, siehe Abbildung 3. Aus der Akte ICUData wurden für die Studie folgende Daten entnommen:

- Biometrische Daten: Geschlecht m/w, Größe (cm), Gewicht (kg)
- Alter zum Zeitpunkt des Polytraumas (Jahre), berechnet aus Geburtsdatum und Aufnahmedatum (Datum des Unfallgeschehens)
- Aufnahme und Entlassung des Patienten ins/aus dem Klinikum
- Aufnahme und Entlassung des Patienten auf/von Intensivstation
- Aufnahme und Entlassung des Patienten auf/von peripheren Stationen (Liegendauer auf Intensivstation (Tage), Krankenhausliegedauer (Tage))
- Anamnese, Traumamechanismus, Verletzungen, Diagnosen, Operationen
- Beatmungsdauer (Tage): Sobald der Patient an einem Kalendertag beatmet wurde, zählt dieser als Beatmungstag
- Labordaten: Daten des Routinelabors 7-9 Uhr (wenn diese fehlten, wurden ersatzweise Daten bis spätestens 14:00 Uhr verwendet)
- Anzahl der Operationen in den ersten neun Tagen nach Studieneinschluss
- Outcome: Status bei Verlegung von Intensivstation: Verlegt oder verstorben  
Todesdatum, Todesursache
- Diagnosen für den ISS Score (Darauffolgend Berechnung des ISS anhand von der im Jahre 1974 von S.P.Baker entwickelten Formel (47) und der AIS-Tabelle von [www.traumascoreres.com/index.php/scores2/16-allgemein/105-104](http://www.traumascoreres.com/index.php/scores2/16-allgemein/105-104) gesichtet am 03. September 2012 )

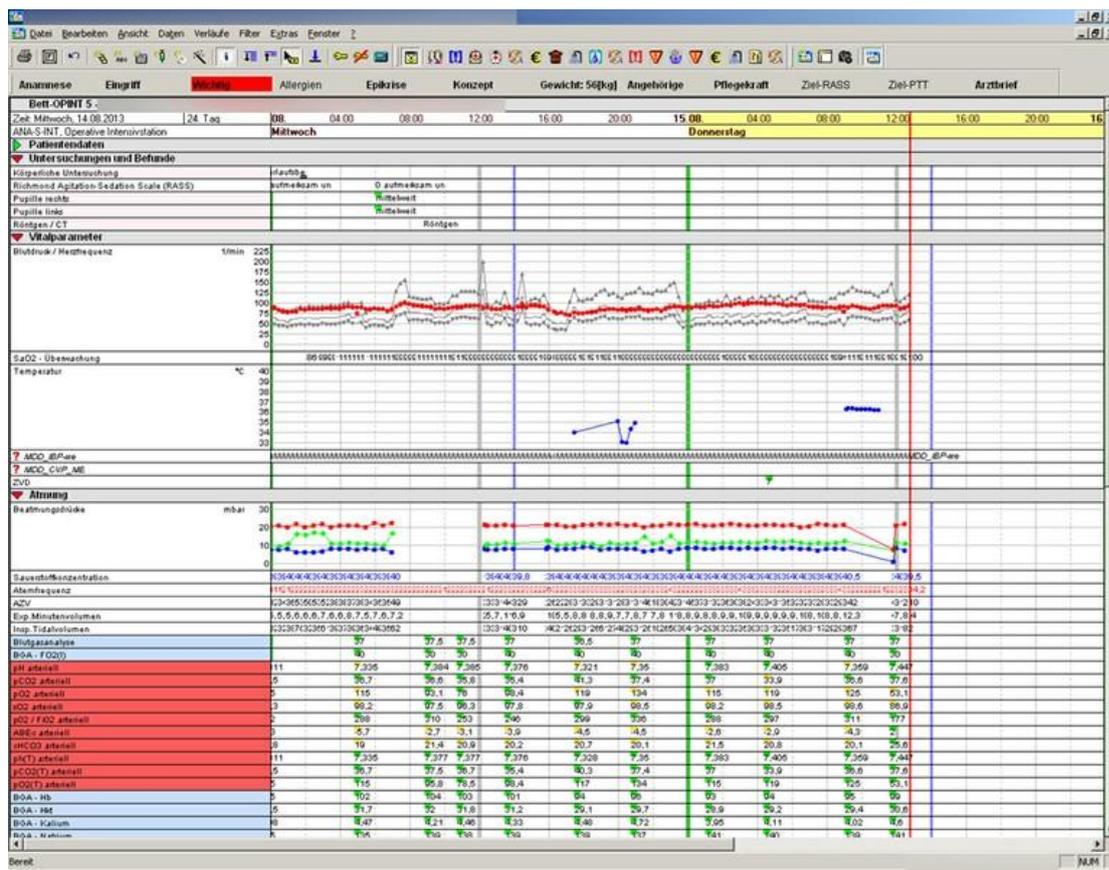


Abbildung 3: Beispielabbildung einer Patientenakte aus dem PDMS ICUData (Fa. IMESO GmbH, Gießen, Deutschland)

Für die Scores (APACHE II, SAPS II, SOFA, ISS) wurden die dafür notwendigen klinischen, radiologischen, hämodynamischen und respiratorischen Parameter, sowie die relevanten Laborergebnisse für die Zeit des Aufenthaltes und die Zeit der Studie retrospektiv evaluiert und mit Hilfe eines speziellen Scoringmoduls in dem PDMS ICUData, Version 7.6.0.1581-17.11.2012 12.33 Build 23.11.2012 15:42, oder Vorgängerversionen ausgewertet, siehe Abbildung 4. Die in das Scoringmodul übernommenen Daten wurden alle manuell auf Plausibilität und Vollständigkeit überprüft und ggf. korrigiert.

Besonderheit: der Oxygenierungs-Wert bei dem Apache II Score wird nicht automatisch von dem PDMS ICUData berechnet. Hier erfolgte eine manuelle Berechnung und Erfassung, die dann von dem Scoringmodul in die Berechnung des APACHE II Scores übernommen wurde. Die Manuelle Berechnung erfolgte nach folgenden Regeln:

1. Ist  $FiO_2 < 0,5$ , wird der arterielle Sauerstoffdruck ( $paO_2$ ) in mmHg berücksichtigt
2. Wenn der  $FiO_2$  jedoch  $\geq 0,5$  ist, muss die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ ) berücksichtigt werden.

Diese berechnet sich aus:  $AaDO_2$  (mmHg) =  $pAO_2 - paO_2$   
(alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck),  
wobei  $pAO_2 = [(760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) FiO_2] - (paCO_2)$  ist.

The screenshot shows the 'Score Erfassung' software interface for 'Bett-OPINT 5'. The window title is 'Score Erfassung' and the patient name is 'Aktiver Patient'. The date range is '14.08.2013 00:00 - 15.08.2013 00:00'. The interface is divided into several sections:

- Vital Signs and Basic Parameters:** HF (71.0-99.0), RR syst. (72.0-198.0), RR mat. (49.0-131.0), Temp (35.09), AF (18.0-61.1), Oxy (49.0-131.0), PaO2/FiO2 (246.0), Ausfuhr Urin (3480.0), Hämokrit (0.31), Harnstoff (17.0), pH (7.321-7.385), Kalium (4.21-4.72), Leuc (16.5-16.5), Natrium (135.0-139.0), Bicarbonat (19.0), BB, Katechol, Flüssigkeit (3581), PaCO2 (35.4), Thrombo (683.0), SBE, Kreatinin (35.36), PTZ, GOT.
- Chronic Health Score:** Leberinsuffizienz, Herzinsuffizienz (NYHA IV), Ateminsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Immunschwäche.
- Chronic Diseases:** Metastasierende Neoplasie, Hämatologische Neoplasie, AIDS.
- Respiratory and Circulatory Status:** Periph. Art. Kath. (ja), Pulmonalis-Kath. (nein), ICP Messung (nein), Hämofilt./Dialyse (nein).
- Measures on Station:** Intubation, Tracheotomie, Reanimation, Defibrillation / Kardioversion, IABP, Pleurapunktion / Thoraxdrainage, Abminallavage, Sonstiges (Isolierung, Bronchoskopie, etc.).
- Measures outside Station:** Operation, CT, CCT, MRT, Sonstiges.
- Pre-existing Conditions (Vorerkrankungen):** Asthma bronchiale, Bronchiolitis, Group, diabetische Ketoazidose ohne Koma als Aufnahme, apaltesische Phase nach KMT/SZT, Herzstillstand oder Reanimation vor Aufnahme auf, HIV-Infektion, Immundefekt, Kardiomyopathie, Leberversagen als Aufnahmegrund, Leukämie oder Lymphom nach Induktionstherapie, Myokarditis, spontane Hirnblutung, symptomatisches komplexes Herzrhythmus, symptomatische neurodegenerative Erkrankung.
- Pupillary Reaction (Pupillenreaktion):** bds. reagierend und Größe < 3 mm Durchmesser, nur eine Seite reagierend und Größe  $\geq 3$  mm Dia, bds. lichtstar und Größe  $\geq 3$  mm Durchmesser.

Abbildung 4: Beispielabbildung des Scoringmoduls aus dem PDMS ICUData (Fa. IMESO GmbH, Gießen, Deutschland)

Vorerkrankungen, sowie Entlassdiagnosen und Nebendiagnosen (Diabetes melitus, NYHA, arterielle Hypertension, KHK, COPD, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Zustand nach Neoplasie) konnten sowohl aus der Dokumentation, als auch aus den abschließenden Arztbriefen nachvollzogen werden. Zur Erhebung der Daten wurde das Klinische Arbeitsplatzsystem KAOS (Eigenentwicklung Uniklinik Gießen) verwendet.

Die Datenauswertung erfolgte pseudonymisiert.

## 3.7 Statistik

### 3.7.1 Aufbereitung der Daten:

Die Daten wurden in der Tabellenkalkulation Microsoft Office Excel 2007 erfasst und in die Statistiksoftware SPSS eingefügt und aufbereitet. CRP-Werte unter der Nachweisgrenze wurden als 0 definiert. Das gleiche geschah mit den Troponin-Werten die  $<0,1 \mu\text{g/l}$  lagen. Alle PTT-Werte von  $>120 \text{ sec}$  wurden auf  $121 \text{ sec}$  festgelegt. Der INR  $>7$  wurde auf  $7,1$  und der Quick von  $<7$  wurde auf  $6,9$  festgelegt. Bei weiteren Daten die oberhalb oder unterhalb der Grenzwerte lagen, wurden Werte mit Grenzwertüberschreitungen mit den oben angenommenen Konstanten in die Statistik übernommen.

### 3.7.2 Auswertung der Daten

Die statistische Analyse wurde via IBM SPSS Statistics 19.0 und 21.0 (International Business Machines Corp., Ehningen, Deutschland) für Windows durchgeführt.

Qualitative Parameter werden als absolute Zahlen und in Relation angegeben (Dezimalzahl und Prozent). Quantitative Parameter werden in die Anzahl der Fälle (n), Mittelwert und Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ), Median mit Quartilen (Q25, Q75) und den Range (Minimum, Maximum) beschrieben. Die Begriffe Nicht-Überlebende und Verstorbene werden synonym verwendet.

Quantitative Gruppenvergleiche werden mit Box-Whisker-Plots dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Ausreißer ( $> 1,5$  mal der  $IQR = \text{interquartile range}$ ) nicht dargestellt. Die verschiedenen Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test explorativ auf Unterschiede getestet. Zur Beurteilung der Diskrimination wurde die ROC (*receiver operating characteristic*) Analyse verwendet. Es erfolgte sowohl die Darstellung als ROC-Kurve, sowie die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC, *area under the curve*) mit Angabe des Konfidenzintervalls. Bei Korrelationsanalysen wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Korrelationen ab einem  $p \leq 0,05$  werden als signifikant angesehen, wobei Werte von  $p = 0,051$  bis  $0,1$  eine Tendenz kennzeichnen. Die statistische Analyse wurde via IBM SPSS Statistics 19.0 und 21.0 (*International Business Machines Corp.*, Ehningen, Deutschland) für Windows durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Basisdaten

#### 4.1.1 Demographische Daten

Die Studie umfasst insgesamt 77 Patienten, die mit einem Polytrauma und einem ISS zwischen 17 und 75 Punkten mit dem Mittelwert von  $50,1 \pm 13,0$  aufgenommen wurden. Davon sind 51 (66,2%) männlich und 26 (33,8%) weiblich. Das Alter der Patienten reicht von 18-80 Jahren und beträgt im Mittelwert  $36,8 \pm 18$  Jahre. Insgesamt 66,2% der Patienten erlitten einen Unfall mit dem PKW, 11,7% der Patienten verunglückten auf dem Motorrad, 6,5% Fußgänger und Radfahrer wurden von einem Wagen angefahren, 9,1% der Patienten erlitten einen Sturz und bei 6,5% der Patienten ist die Ursache des Polytraumas unbekannt.

68 (88,3%) Patienten erlitten ein Thoraxtrauma und 42 (54,5%) ein Trauma des Abdomens. Bei 61 (79,2%) ereigneten sich Kopfverletzungen und bei 55 (71,4%) der Patienten Frakturen des Achsenskelettes. Hinzukommend erlitten 62 (80,5%) Patienten Frakturen an den Extremitäten, wobei zwischen den oberen und unteren Extremitäten nicht unterschieden wurde. Die hohen Prozentzahlen der Verletzungen kommen durch die Mehrfachverletzungen zustande, die in diesem Fall unter der Definition des Polytraumas ein Einschlusskriterium sind.

Eine arterielle Hypertonie ist mit einer Anzahl von 6 (7,8%) Patienten die häufigste Vorerkrankung in diesem Kollektiv, gefolgt von Leberzirrhose und koronarer Herzkrankheit (KHK) mit jeweils 3 (3,9%) Patienten, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Grundcharakteristika, Angaben: n (%); MW $\pm$ SD

<b>Gesamtanzahl</b>	77 (100)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	51 (66,2)
Weiblich	26 (33,8)
<b>Alter (Jahre)</b>	36,8 $\pm$ 18,0
<b>Größe (cm)</b>	175,5 $\pm$ 7,4
<b>Gewicht (kg)</b>	78,5 $\pm$ 14,5
<b>Vorerkrankungen</b>	
Diabetes mellitus	2 (2,6)
NYHA ( $\geq$ II)	2 (2,6)
Arterielle Hypertonie	6 (7,8)
KHK	3 (3,9)
COPD	0 (0)
Niereninsuffizienz	1 (1,3)
Leberzirrhose	3 (3,9)
Z.n. Neoplasie	1 (1,3)
<b>Ereignis</b>	
Autounfall	51 (66,2)
Motorradunfall	9 (11,7)
Angefahrene	5 (6,5)
Sturz	7 (9,1)
Unbekannt	5 (6,5)
<b>Verletzungen</b>	
Fraktur Extremität	62 (80,5)
Fraktur Achsenskelett	55 (71,4)
Abdomentrauma	42 (54,5)
Thoraxtrauma	68 (88,3)
Kopfverletzungen	61 (79,2)
<b>ISS</b>	
Alle	77 50,1 $\pm$ 13,0
Überlebende	64 49,6 $\pm$ 13,4
Nicht-Überlebende	13 52,8 $\pm$ 11,0

#### 4.1.2 Aufnahmestatus

Zum Zeitpunkt der Aufnahme haben die Patienten des Studienkollektives einen ISS von 50,1 $\pm$ 13 mit der Spannweite von 17 bis 75 Punkten. Bei dem APACHE II Score mit 9-32 Punkten wurde ein Mittelwert von 19,8 $\pm$ 4,3 ermittelt, während der SOFA Score zwischen 3-16 Punkten mit dem Mittelwert von 9,2 $\pm$ 2,6 und der SAPS II von 15-48 mit dem Mittelwert von 29,1 $\pm$ 6,9 beträgt.

Vergleicht man die Nicht-Überlebenden mit den Überlebenden ergab sich kein Unterschied bezüglich des ISS ( $52,8 \pm 11,0$  zu  $49,6 \pm 13,4$ ;  $p=0,623$ ), während die übrigen Scores bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher (APACHE II Score:  $22,5 \pm 4,0$  vs.  $19,2 \pm 4,2$  Punkten;  $p=0,011$ ; SOFA Score:  $11,1 \pm 2,9$  vs.  $8,8 \pm 2,4$ ,  $p=0,012$ ; SAPS II:  $35,1 \pm 5,3$  vs.  $27,9 \pm 6,6$ ;  $p < 0,001$ ) lagen. Siehe dazu Tabelle 1, Tabelle 5, Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 30.

#### **4.1.3 Anzahl der verwerteten Daten**

Bei insgesamt 77 Patienten konnten CK18, cCK18 und IL6 zu Tag 1 und Tag 3 gemessen und die Patientenakten ausgewertet werden. Für Tag 5 wurden Daten von 64 Patienten, für Tag 7 von 57 Patienten und für Tag 9 von 51 Patienten. Die schwindende Anzahl der Daten beruht auf Verlegung der Patienten von der Intensivstation auf andere Stationen, sowie Entlassungen oder Versterben der Patienten. Die Anzahl der ausgewerteten Daten werden in jeder Tabelle und Abbildung separat mit angegeben. Da nicht alle Labordaten täglich gemessen wurden, bitte ich sie diese Zahlen speziell mit zu berücksichtigen. Tabelle 5, Tabelle 7.

Insgesamt 11 Patienten mussten aufgrund lückenhafter Dokumentation von der Auswertung aus dem Datenpool der Studie ausgeschlossen werden.

#### **4.2 Unerwartete Ereignisse**

Im Bereich der Klinik und des Labors sind während der Studie keine unerwarteten Ereignisse eingetreten.

## 4.3 Untersuchungsergebnisse

Eine Tabelle mit den Ergebnissen ist im Anhang zu finden.

### 4.3.1 Sind die Cytokeratine CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der

#### Krankenhausaufnahme ein Prädiktor für das Outcome der Patienten?

Zum Zeitpunkt der Aufnahme ist das CK18 in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich  $p=0,870$ . In der Gruppe der Überlebenden lagen die medianen CK18 Werte bei 611,6 (345,4-823,8) U/l und bei den Nicht-Überlebenden bei 534,2 (309,8-1013,2) U/l. Bei den cCK18-Werten stehen 153,2 (101,2-219,2) U/l bei den Überlebenden, 133,3 (72,6-232,4) U/l bei den Verstorbenen gegenüber  $p=0,693$ . Um einen besseren Überblick über den nekrotischen Anteil des Zelluntergangs zu gewähren, wurde das Delta von dem Gesamtanteil des Cytokeratins (CK18) mit dem apoptotischen Anteil (cCK18) gebildet. Hierbei sind keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. Die Ratio beschreibt den prozentualen Anteil des apoptotischen Zelluntergangs in Bezug auf den gesamten Zelltod. Hierbei zeigen sich Werten von 27% (0,17-0,44) bei den Überlebenden und 23% (0,13-0,43) bei den Verstorbenen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Biomarker für Überlebende und Nicht-Überlebende am ersten Tag

	Überlebende		Nicht-Überlebende		p-Wert
	Median	(Quantil)	Median	(Quantil)	
<b>CK18 (U/l)</b>	611,6	(345,4-823,8)	534,1	(309,8-1013,2)	0,870
<b>cCK18 (U/l)</b>	153,2	(101,2-219,2)	133,3	(72,6-232,4)	0,693
<b>Delta CK18-cCk18 (U/l)</b>	466,9	(166,4-679,6)	421,5	(181,5-800,3)	0,957
<b>Ratio cCK18/CK18</b>	0,27	(0,17-0,44)	0,23	(0,13-0,43)	0,471

Wie in der folgenden Abbildung 5 und Tabelle 3 zu sehen ist, liegen die Grenzwertoptimierungskurven der Biomarker alle nahe der Diagonalen, mit einer AUC zwischen 0,436 und 0,505. Dies ist ein Hinweis darauf, dass es sich um einen Zufallsprozess handelt und keine Diskrimination der Werte möglich ist, weshalb ein Grenzwert nicht ermittelbar ist. Aufgrund dessen wurden weitere Untersuchungen hinsichtlich einer Kalibrierung zur Findung des optimalen Cut off-Wertes nicht weiter verfolgt.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass die plasmatischen Spiegel der löslichen Cytokeratine CK18 und cCK18 sich zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht als Prädiktor für das Outcome der Patienten eignen.

ROC-Kurven der Biomarker Überlebende vs. Nicht-Überlebende

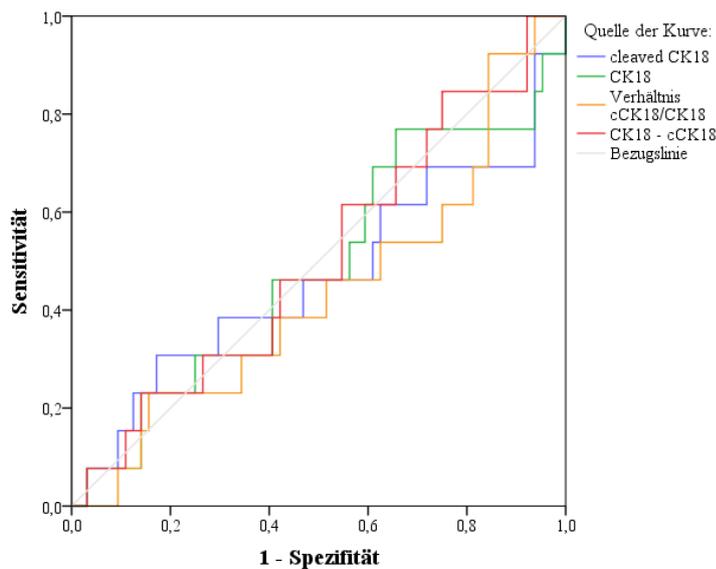


Abbildung 5: ROC-Kurven der Biomarker Überlebende vs. Nicht-Überlebende am ersten Tag

Tabelle 3: Werte zur ROC-Kurve vom ersten Tag zu CK18, cCK18, Delta CK18-cCK18, Verhältnis cCK18/CK18

	Tag	Werte	AUC	95%KI	p-Wert
Überlebende	1	CK18	0,486	0,303-0,668	0,870
		cCK18	0,465	0,268-0,668	0,693
vs. Nicht-Überlebende		Delta CK18-cCK18	0,505	0,332-0,677	0,957
		Verhältnis cCK18/CK18	0,436	0,261-0,611	0,471

### 4.3.2 Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf von CK18 und cCK18 und dem Outcome der Patienten?

Die einzelnen Laborwerte werden nicht nur in ihrer ursprünglichen Form dargestellt, sondern hinzukommend in Bezug zu dem ersten Tag (TagX-Tag1) und im Verhältnis zum ersten Tag (TagX/Tag1). Dies führt zu einer Normierung der Werte und gibt so einen besseren Überblick über den Verlauf, daraufhin werden die Veränderung der Werte im Verhältnis zum ersten Tag deutlicher sichtbar.

#### 4.3.2.1 CK18

Abbildung 6A) zeigt den Gesamtgehalt des im Blut vorhandenen gespaltenen und ungespaltenen Cytokeratin 18. Zwar sind erhöhten Werten am dritten, fünften, siebten und neunten Tag auf der Seite der Nicht-Überlebenden zu erkennen. Diese sind jedoch mit Werten von 796,2 (513,6-1241,4) U/l zu 573,0 (406,2-921,2) U/l,  $p=0,836$  am

neunten Tag und mit 559,3 (365,3-905,4) U/l zu 383,0 (312,3-735,3) U/l,  $p=0,252$  am fünften Tag nicht signifikant.

Abbildung 6 B) Zeigt die gleichen Werte im Bezug zum ersten Tag (TagX-Tag1), dadurch ist der Verlauf des CK18 besser ersichtlich und es kommt zu einer Normierung der folgenden Tage gegenüber dem Ausgangswert. Hier zeigen sich nicht signifikante Unterschiede der CK18-Werte neunten Tag mit 189,30 (-259,55-912,40) U/l bei den Verstorbenen zu -78,10 (-425,76-179,10) U/l (mit  $p=0,106$ ) bei den Überlebenden.

Abbildung 6 C) zeigt das Verhältnis des Anstiegs des CK18 zum ersten Tag (TagX/Tag1). Hierbei sticht der neunte Tag mit einer Tendenz hervor, da das CK18 bei den Nicht-Überlebenden im mit einem  $p=0,058$  auf 186% (0,77-5,94) erhöht ist, während das gesamt CK18 bei den Überlebenden auf 89% (0,55-1,54) des Ursprungswertes fällt.

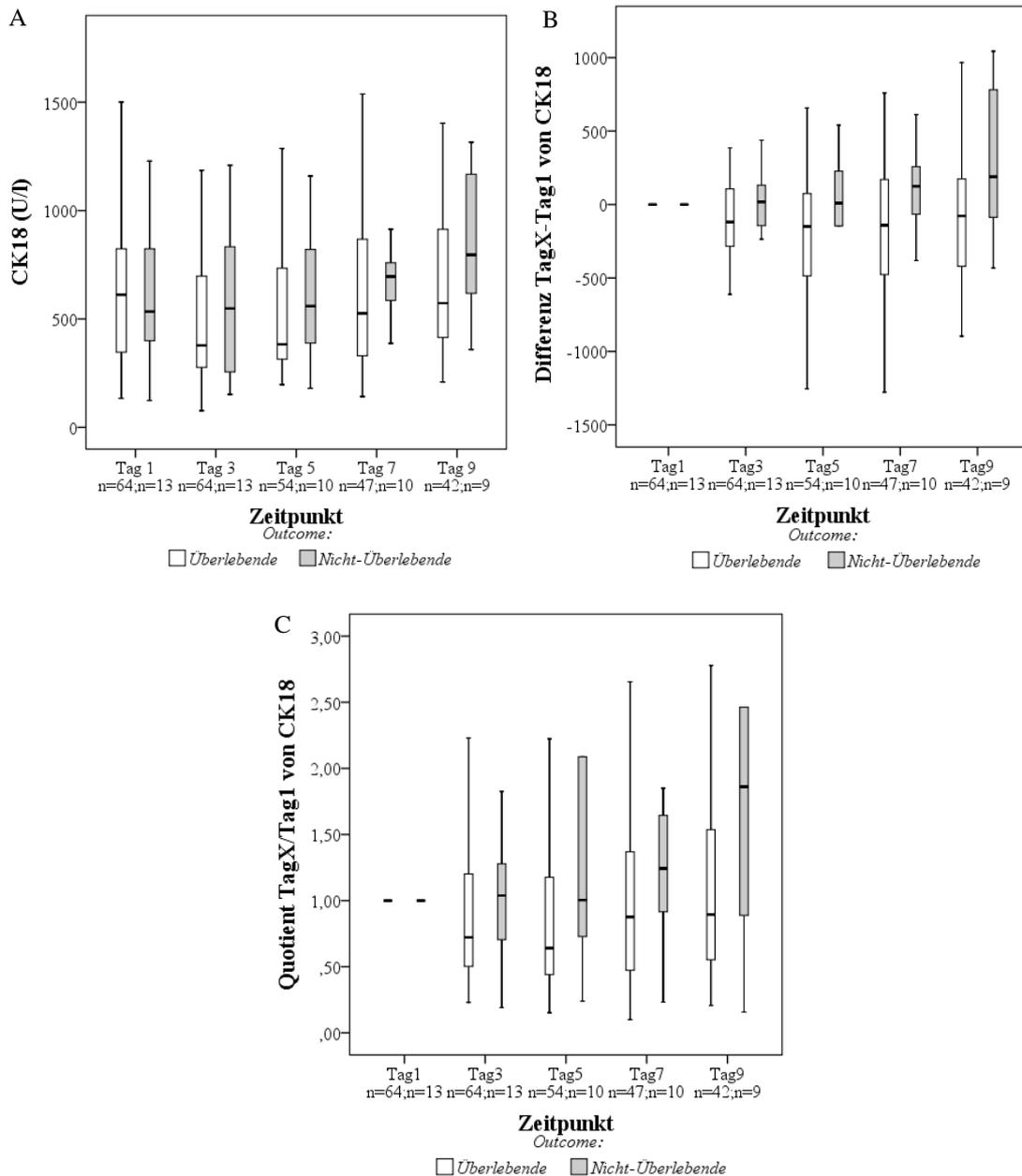
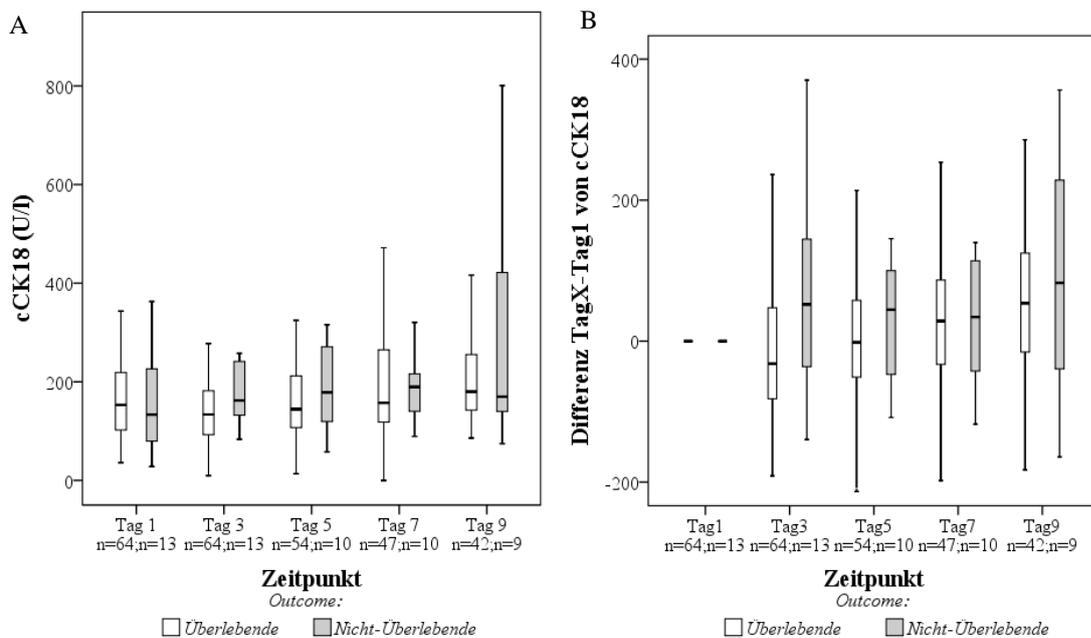


Abbildung 6: A) Gesamtes CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
 B) Differenz von TagX-Tag1 des CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
 C) Quotient von TagX/Tag1 des CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt

### 4.3.2.2 cCK18

In Abbildung 7A) wird die Menge des apoptotischen cCK18 verdeutlicht. Hier ist keine signifikante Unterscheidung der Werte zwischen den Überlebenden und Verstorbenen möglich. Eine Tendenz zu einem Anstieg des cCK18 in Bezug auf den ersten Tag, ist in Abbildung 7B) zu erkennen. Dies stellt sich am dritten Tag mit einem cCK18 von 52,2 (-51,05-154,90) U/l bei den Verstorbenen im Gegensatz zu den Überlebenden dar, bei denen das cCK18 im Median um -32,0 (-88,19-50,30) U/l abfällt ( $p=0,075$ ). Der prozentuale Anstieg des cCK18 (TagX/Tag1) bei den Nicht-Überlebenden zeigt sich in Abbildung 7C) am augenscheinlichsten am dritten Tag. Hier steht ein Anstieg auf 166% (0,72-3,11) bei den Verstorbenen einem Abfall auf 78% (0,55-1,34) bei den Überlebenden gegenüber,  $p=0,021$ .



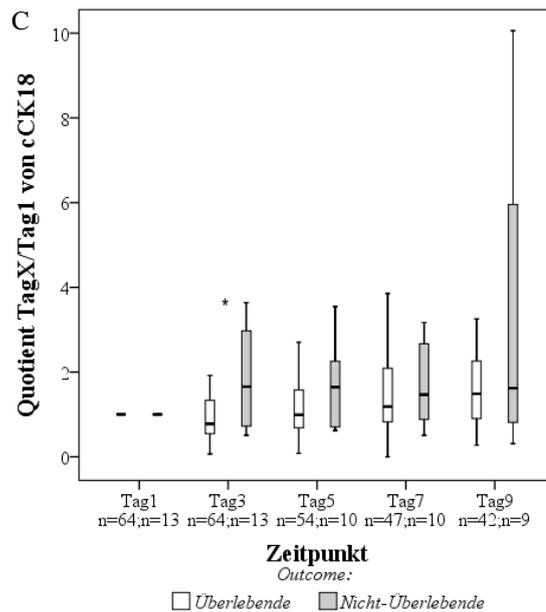


Abbildung 7: A) cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
 B) Differenz von TagX-Tag1 des cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
 C) Quotient von TagX/Tag1 des cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test \* $p=0,021$

#### 4.3.2.3 Delta CK18-cCK18

Das Delta aus dem gesamten Cytokeratin18 (CK18) und dem gespaltenen Cytokeratin18 (cCK18) wurde gebildet, um einen besseren Überblick über den nekrotischen Anteil des Zelluntergangs bei Polytraumapatienten geben zu können, Abbildung 8A). Während am ersten Tag der nekrotische Anteil des Zelluntergangs geringfügig erniedrigt erscheint, ist an den folgenden Tagen ein leichter Anstieg des Delta CK18-cCK18 zu vermuten, dieses ist jedoch nicht signifikant. Am neunten Tag zeigen sich Werte von 656,3 (381,8-734,9) U/l auf Seiten der Nicht-Überlebenden zu 401,2 (195,6-684,3) U/l,  $p=0,190$  bei den Überlebenden.

Während das Delta CK18-cCK18 bei den Überlebenden im Vergleich zum ersten Tag eher sinkt, zeigt es am 9 Tag Tendenzen bei den Nicht-Überlebenden leicht anzusteigen ( $p=0,051$ ), wie Abbildung 8B) zeigt. Dieses Ergebnis wird von der Abbildung 8C) unterstrichen, welche am Tag 9 einen merklichen Anstieg des Deltas bei den Nicht-Überlebenden auf 262% (0,81-8,51) im Verhältnis zum ersten Tag veranschaulicht. Dem gegenüber stehen die Überlebenden mit einem leicht sinkenden Anteil des nekrotischen Zelluntergangs auf 78% (0,41-1,52),  $p=0,023$ .

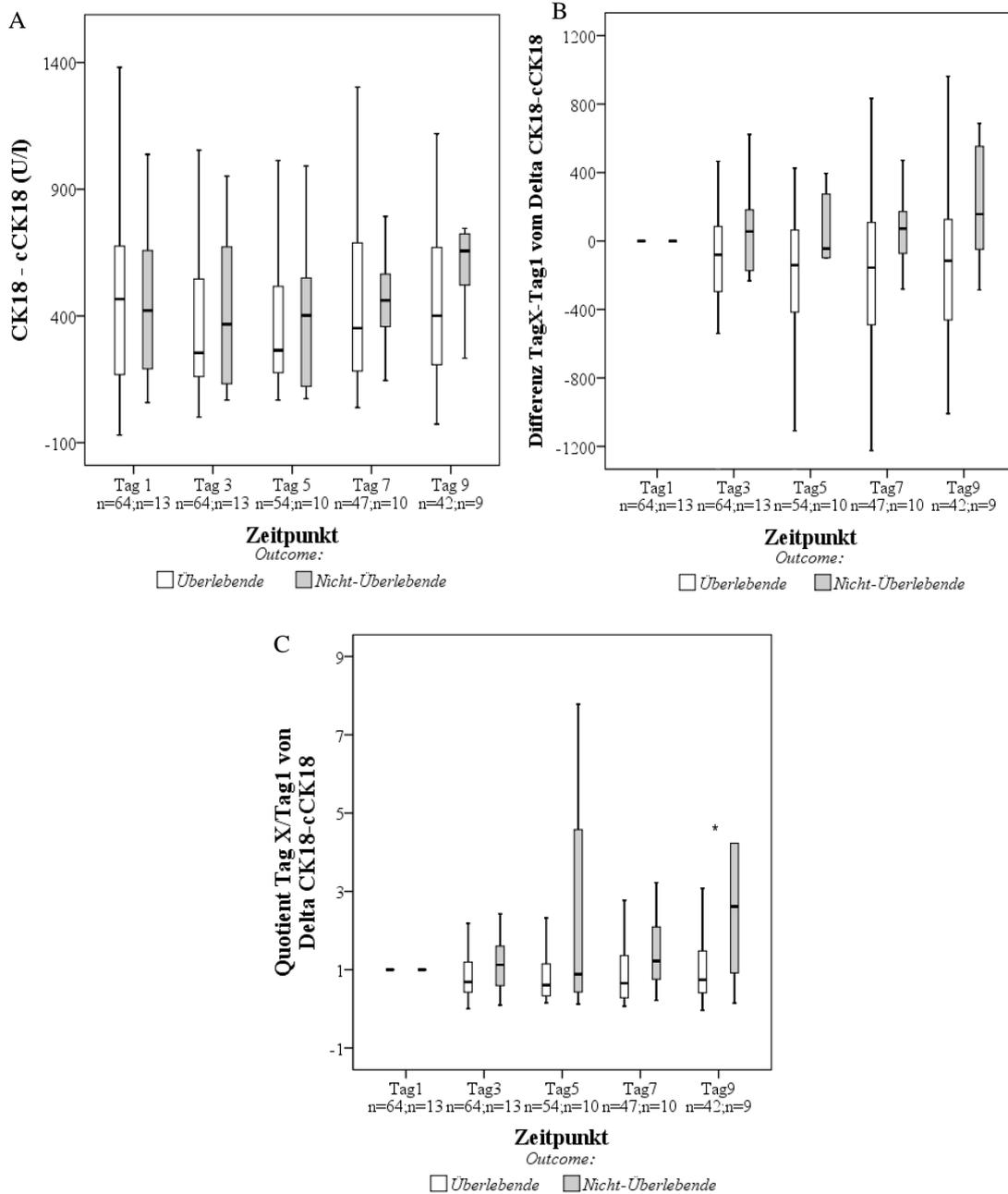
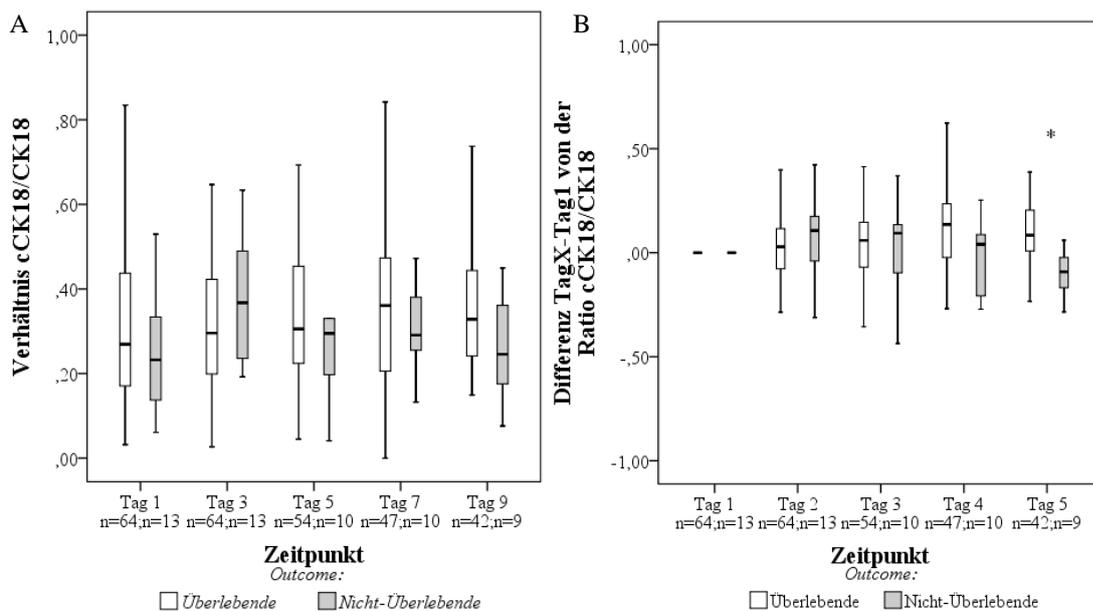


Abbildung 8: A) Delta CK18-cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
B) Differenz von TagX-Tag1 des Delta CK18-cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
C) Quotient von TagX/Tag1 des Delta CK18-cCK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test \* $p=0,023$

#### 4.3.2.4 Ratio cCK18/CK18

Mit der Ratio von cCK18 zu CK18 wird das Verhältnis des apoptotischen Zelluntergangs im Vergleich zum gesamten Zelltod verdeutlicht. Aufbauend darauf kann so indirekt auf eine verstärkte Nekrose hingewiesen werden. In der Abbildung 9A) wird deutlich, dass es keinen aussagekräftigen Unterschied zwischen den Werten der Überlebenden und der Nicht-Überlebenden gibt. Die Veränderung der Werte im Bezug zum Tag 1 (TagX-Tag1) wird in Abbildung 9B) verdeutlicht. Hier ist an Tag 9 ein aussagekräftiger Unterschied zwischen den Überlebenden mit 8% (0,01-0,21) und den Nicht-Überlebenden mit -9% (-0,20-0,02) Apoptose ersichtlich,  $p=0,010$ . Abbildung 9C) zeigt am Tag 9 im Verhältnis zum ersten Tag (TagX/Tag1) einen prozentualen Abfall der Apoptose bei den Verstorbenen auf 71% (0,61-1,45) im Gegensatz zu 152% (1,04-2,45) bei den Überlebenden,  $p=0,010$ .



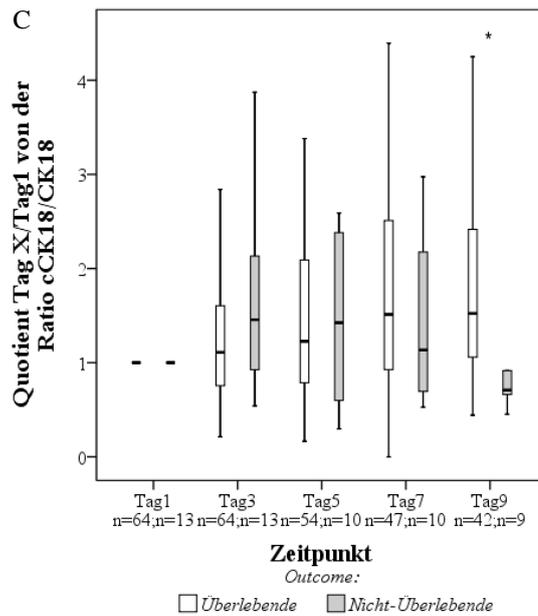


Abbildung 9: A) Die Ratio von cCK18/CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
 B) Differenz von TagX-Tag1 der Ratio cCK18/CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt. Mann-Whitney-U-Test  $*p=0,010$   
 C) Quotient von TagX/Tag1 der Ratio cCK18/CK18 den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt. Mann-Whitney-U-Test  $*p=0,010$

### 4.3.3 Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit anderen Zelltodparametern?

Bei allen folgenden Streudiagrammen stellt die graue Gerade die Anpassungslinie dar.

Die Abbildung 10A) und B) verdeutlichen den Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit LDH. Wie die Korrelation nach Pearson von 0,337 und 0,316 zeigt, gibt es eine schwache Wechselbeziehung zwischen den Werten.

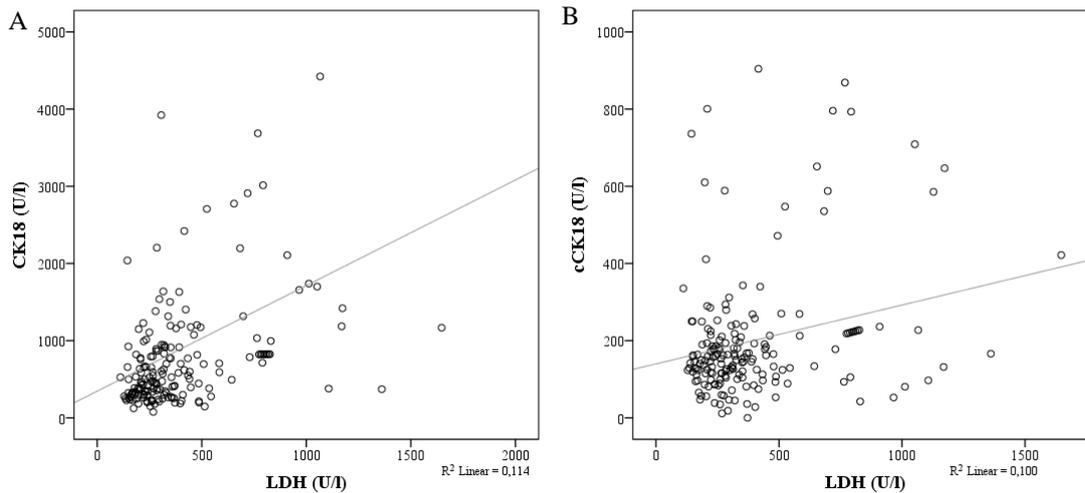


Abbildung 10: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit LDH (U/l)

A)  $n=183$ , Korrelation nach Pearson:  $0,337$ ,  $p < 0,001$

Darstellung: zwei CK18-Ausreißer über  $10.000\text{U/l}$  und zwei LDH-Ausreißer über  $2000\text{U/l}$  nicht mit veranschaulicht

B)  $n=183$ , Korrelation nach Pearson:  $0,316$ ,  $p < 0,001$

Darstellung: LDH: zwei Ausreißer über  $2500\text{U/l}$  nicht mit veranschaulicht

Die niedrigen Korrelationswerte von  $0,136$  bei CK18 und Laktat und  $0,024$  bei cCK18 und Laktat zeigen, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen den Cytokeratinen und Laktat gibt.

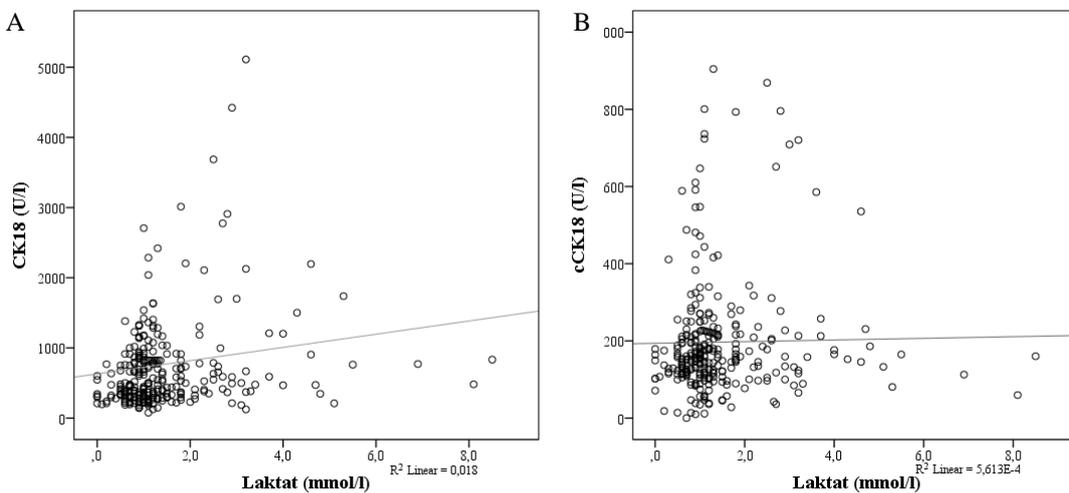


Abbildung 11: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Laktat (mmol/l)

A)  $n=295$ , Korrelation nach Pearson:  $0,136$ ,  $p=0,019$

Darstellung: zwei CK18-Ausreißer über  $10.000\text{U/l}$  und zwei Laktat-Ausreißer über  $10,0\text{mmol/l}$  nicht mit veranschaulicht

B)  $n=295$ , Korrelation nach Pearson:  $0,024$ ,  $p=0,685$

Darstellung: Laktat: zwei Ausreißer über  $10,0\text{mmol/l}$  nicht mit veranschaulicht

#### 4.3.4 Gibt es einen Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Inflammationsparametern?

##### 4.3.4.1 Inflammationsparameter im Verlauf

Das IL6 zeigt die höchsten Werte direkt nach dem Unfall bei Aufnahme in die Klinik und sinkt dann bei beiden Gruppen im Verlauf ab. Auffällig ist dabei, dass die IL6-Werte ab dem dritten Tag Tendenzen zeigen, bei den Verstorbenen stärker erhöht zu sein ( $p=0,098$ ), als bei den Überlebenden, welches vor allem an Tag 5, 7 und 9 mit ausgeprägten Erhöhungen gegenüber den Überlebenden zum Vorschein kommt. Am augenscheinlichsten wird dies am neunten Tag mit 161,9 (107-337,1) pg/ml bei den Nicht-Überlebenden zu 55,7 (33,2-144,1) pg/ml bei den Überlebenden,  $p=0,018$  deutlich. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit einem erhöhten IL6 ein höheres Risiko haben zu versterben. Siehe Abbildung 12

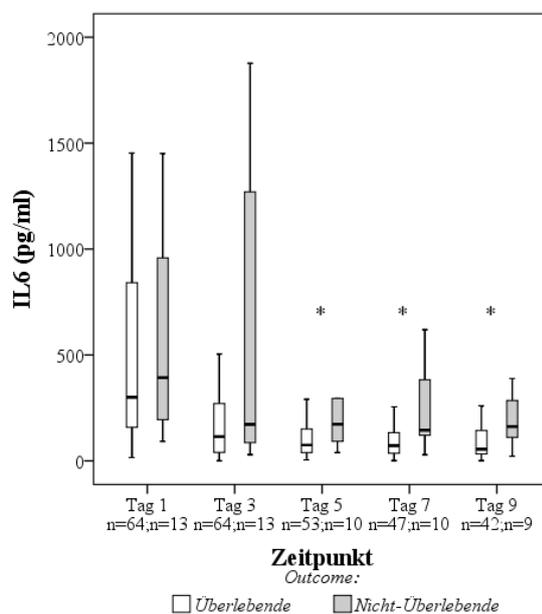


Abbildung 12: IL6-Werte (pg/ml) den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt. Mann-Whitney-U-Test: Tag5 \* $p=0,025$ , Tag7 \* $p=0,013$ , Tag9 \* $p=0,018$

Am ersten Tag sind die Leukozyten der Überlebenden mit dem Median von 12,22 (8,48-16,87) giga/l gegenüber den Nicht-Überlebenden mit 9,93 (7,69-14,20) giga/l nicht signifikant zu unterschieden. Insgesamt zeigen die Leukozyten in Abbildung 13 im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

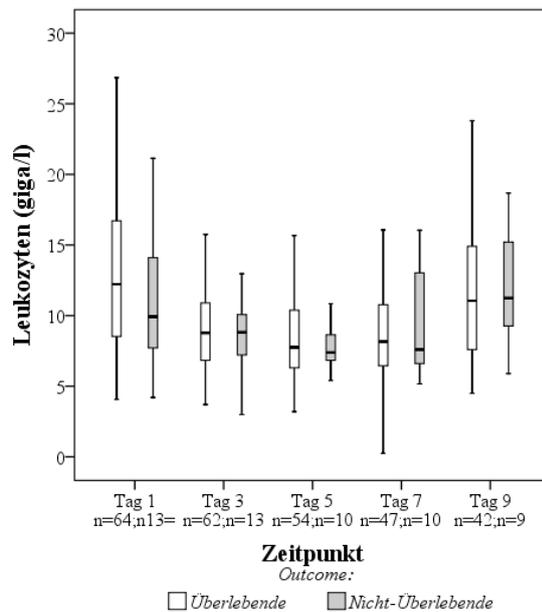


Abbildung 13: Leukozyten(giga/l) den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt

Zum Zeitpunkt der Aufnahme liegt der Median des CRP in beiden Gruppen unter dem klinischen Grenzwert. Im Verlauf steigen die Werte vom ersten auf den dritten Tag sprunghaft in beiden Kollektiven an. Der CRP liegt in der Gruppe der Überlebenden im Median am Tag 9 bei 101,2 (76,2-182,4) mg/l und bei den Nicht-Überlebenden bei 172,8 (114,4-235,4) mg/l. Signifikante Gruppenunterschiede jedoch sind nicht vorhanden ( $p=0,162$ ). Siehe Abbildung 14.

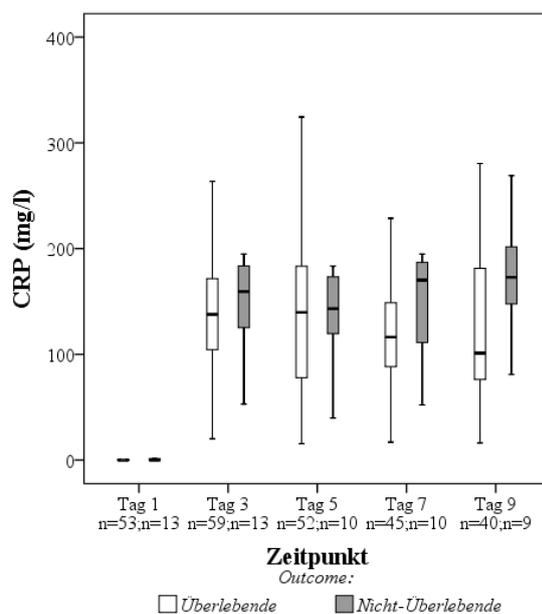


Abbildung 14: CRP-Werte (mg/l) den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt

#### 4.3.4.2 Streudiagramme

Die Streudiagramme in Abbildung 15A) und B) zeigen den Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit IL6. Während in Abbildung A) eine schwache Korrelation von 0,346 zu erkennen ist, ist in Abbildung B) eine noch weitere Streuung der Parameter und damit keine Korrelation (0,146) zu verzeichnen.

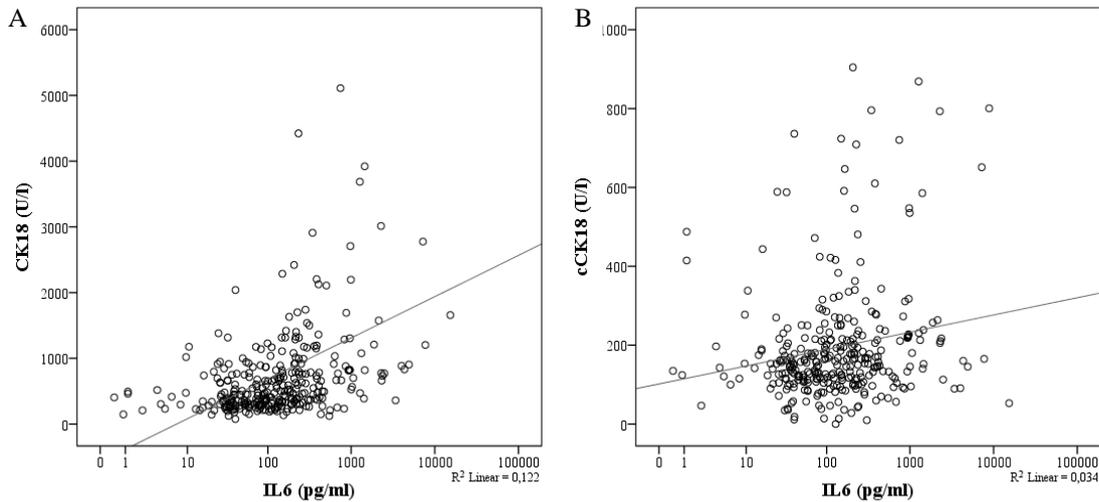


Abbildung 15: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit IL6 (pg/ml)

A)  $n=325$ , Korrelation nach Pearson: 0,346,  $p < 0,001$

Darstellung: IL6-Werte (pg/ml) logarithmisiert, zwei CK18-Werte über 10.000U/l nicht mit veranschaulicht

B)  $n=325$ , Korrelation nach Pearson: 0,146,  $p=0,008$

Darstellung: IL6-Werte (pg/ml) logarithmisiert veranschaulicht

Die Biomarker zeigen keinen Zusammenhang mit der Anzahl der Leukozyten, wie in Abbildung 16 mit den Korrelationskoeffizienten -0,040 und 0,027 deutlich wird.

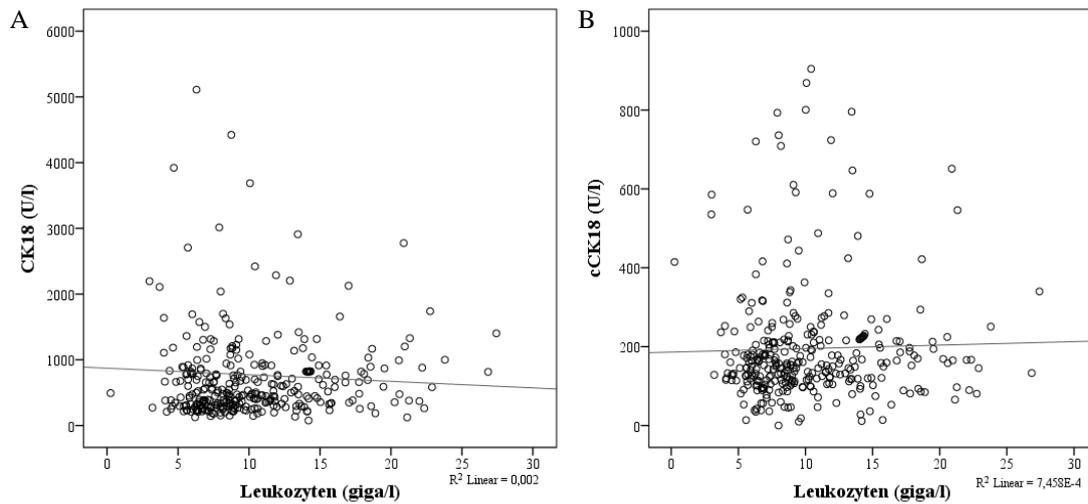


Abbildung 16: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Leukozyten (giga/l)

A) n=324, Korrelation nach Pearson: -0,040,  $p=0,468$

Darstellung: zwei CK18-Werte über 10.000U/l nicht mit veranschaulicht

B) n=324, Korrelation nach Pearson: 0,027,  $p=0,624$

In Abbildung 17A) und B) zeigen sich die weiten Streuungen der Ergebnisse von CK18 und cCK18 mit CRP ohne Korrelation mit 0,125 und 0,094 nach Pearson.

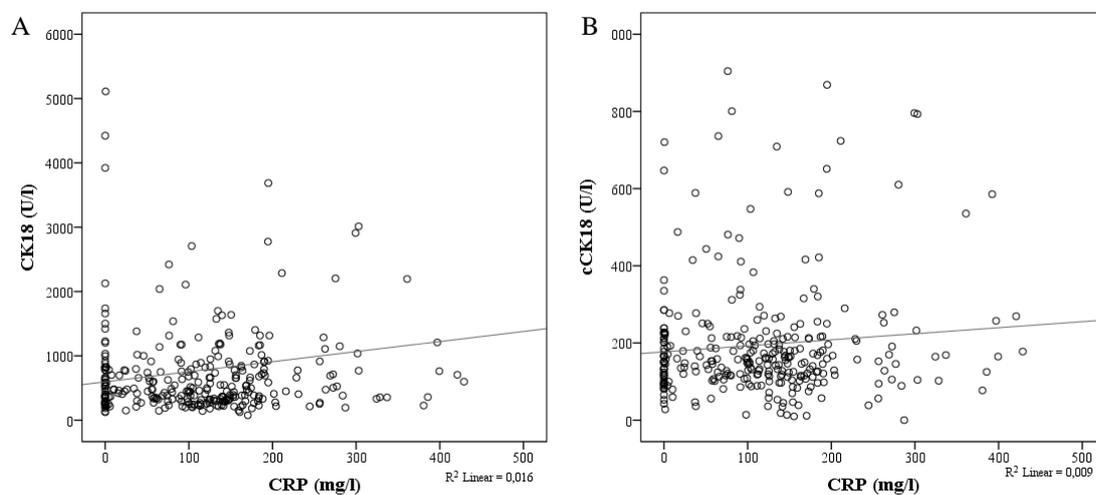


Abbildung 17: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit CRP (mg/l)

A) n=304, Korrelation nach Pearson: 0,125,  $p=0,029$

Darstellung: zwei CK18-Werte über 10.000U/l nicht mit veranschaulicht

B) n=304, Korrelation nach Pearson: 0,096,  $p=0,094$

Das bedeutet, es gibt keinen Zusammenhang zwischen CK18 und cCK18 mit den oben genannten Inflammationsparametern in dem hier gemessenen Zeitintervall.

### 4.3.5 Gibt es einen Zusammenhang zwischen den Cytokeratinen und der Leberschädigung, und kann anhand der Biomarker eine Aussage über eine Leberschädigung gemacht werden?

#### 4.3.5.1 Zusammenhang

Auf der Abbildung 18A) und B) ist in einer starken Streuung der sehr schwache Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit GOT mit den Werten 0,270 und 0,257 nach Pearson dargestellt.

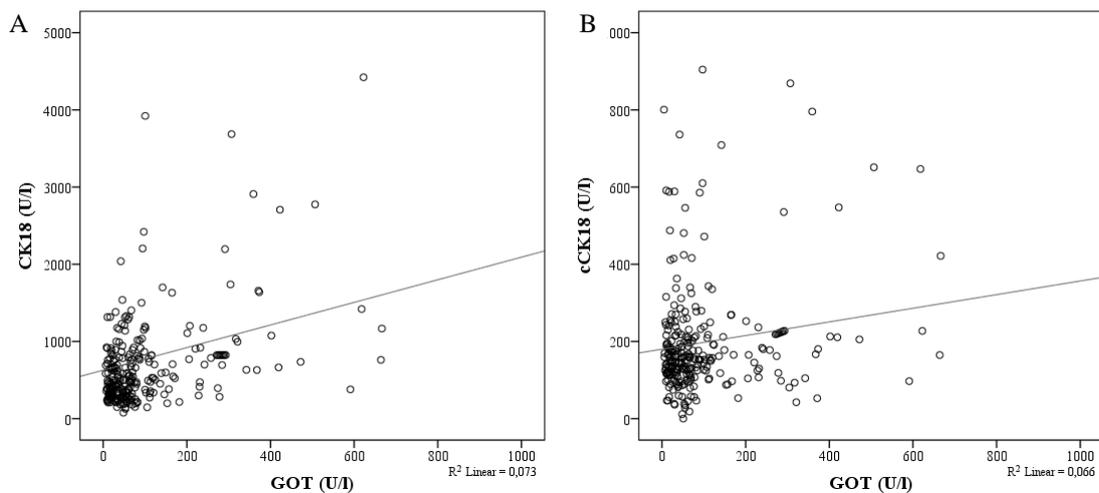


Abbildung 18: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit GOT (U/l)

A) n=270, Korrelation nach Pearson: 0,270 ,  $p < 0,001$

Darstellung: zwei CK18-Werte über 10.000U/l und vier GOT-Werte über 1000U/l nicht mit veranschaulicht

B) n=270, Korrelation nach Pearson: 0,257,  $p < 0,001$

Darstellung: vier GOT-Werte über 1000U/l nicht mit veranschaulicht

Abbildung 19A) und B) zeigt den Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit GPT mit einer schwachen Korrelation von 0,365 und 0,391 nach Pearson.

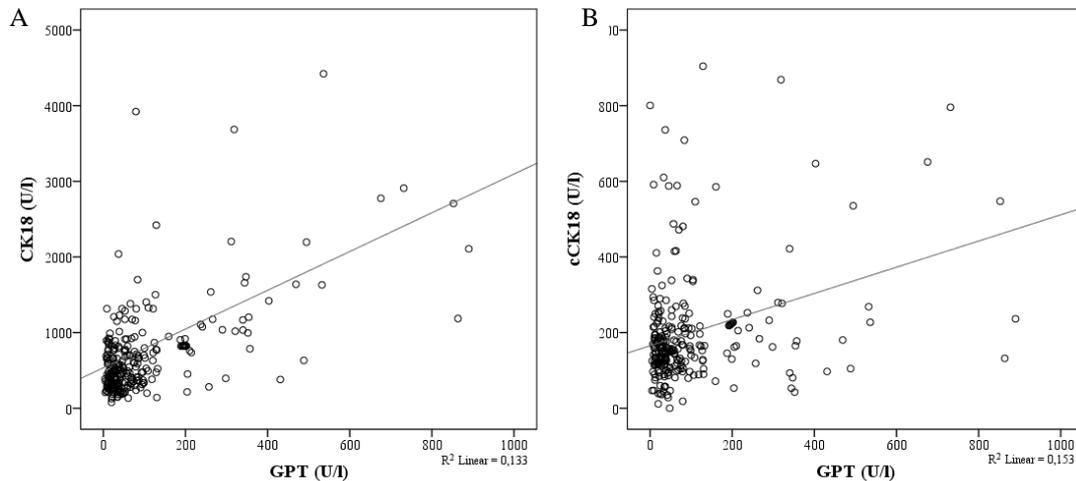


Abbildung 19: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit GPT (U/l)

A)  $n=265$ , Korrelation nach Pearson: 0,365,  $p<0,001$

Darstellung: zwei CK18-Werte über 10.000U/l und zwei GPT-Werte über 1000U/l nicht mit veranschaulicht

B)  $n=265$ , Korrelation nach Pearson: 0,391,  $p<0,001$

Darstellung: zwei GPT-Werte über 1000U/l nicht mit veranschaulicht

Der nichtvorhandene Zusammenhang von den CK18- und cCK18-Werten und den Bilirubinwerten wird mit einer Korrelation nach Pearson von 0,013 und 0,023 in Abbildung 20 dargestellt.

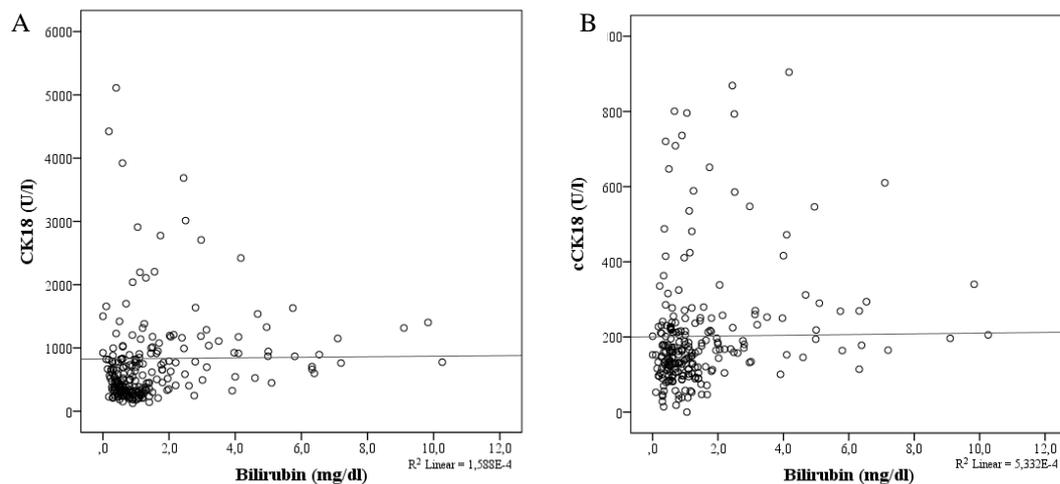


Abbildung 20: Zusammenhang von CK18 und cCK18 mit Bilirubin (U/l)

A)  $n=240$ , Korrelation nach Pearson: 0,013,  $p=0,846$

Darstellung: zwei CK18-Werte über 10.000U/l und ein Bilirubin-Wert über 12mg/dl nicht mit veranschaulicht

B)  $n=240$ , Korrelation nach Pearson: 0,023,  $p=0,722$

Darstellung: ein Bilirubin-Wert über 12,00mg/dl nicht mit veranschaulicht

#### 4.3.5.2 Leberschädigung ja oder nein?

Die folgende Unterteilung des Kollektivs erfolgte anhand der vom UKG angegebenen Referenzbereiche für die Laborwerte. So wurden GOT und GPT in Gruppen  $<50$  U/l und  $>50$  U/l eingeteilt. Das gleiche geschah bei dem Bilirubin, bei einem Grenzwert von 1,00 mg/dl, mit dem Ziel, die Patientengruppen mit und ohne Leberinsuffizienz mit den Biomarkern vergleichen zu können.

Abbildung 21 verdeutlicht den Vergleich der beiden GOT Kollektive mit den gemessenen CK18- und cCK18-Werten. Während cCK18 keinen signifikanten Unterschied hervorbringt, ist bei CK18 ein bedeutsamer Unterschied mit dem Median von 434,9 (301,2-667,5) U/l zu 694,6 (379,3-1033,1) U/l und  $p < 0,001$  zwischen den beiden Gruppen sichtbar.

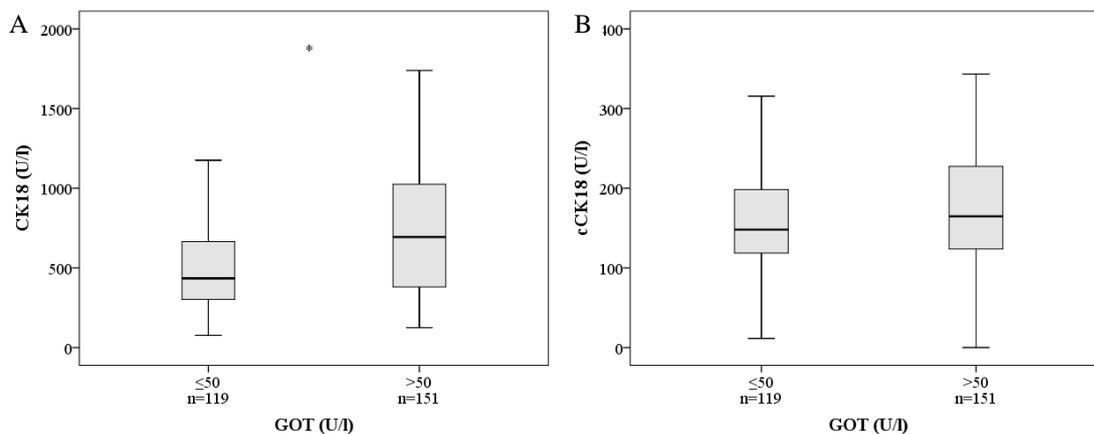


Abbildung 21 A) Vergleich von CK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung der GOT-Werte anhand des klinischen Grenzwertes ( $=50$  U/l) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $*p < 0,001$   
B) Vergleich von cCK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung der GOT-Werte anhand des klinischen Grenzwertes ( $=50$  U/l) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $p = 0,131$

CK18 und cCK18 zeigen beide im Vergleich zu GPT unter und über dem Referenzwert einen relevanten Unterschied. Dies wird zum Beispiel bei dem CK18 von 427,8 (278,4-640,4) U/l zu 770,3 (460,9-1174,3) U/l und einem  $p < 0,001$  in Abbildung 22 anschaulich dargestellt. Siehe zusätzlich Tabelle 4 für weitere Informationen.

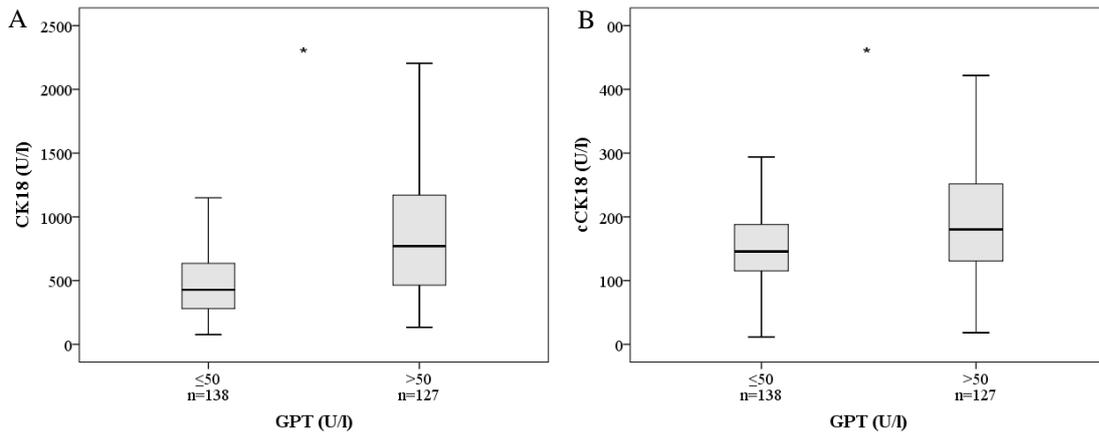


Abbildung 22: A) Vergleich von CK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung des GPT-Wertes anhand des klinischen Grenzwertes (=50 U/l) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $*p < 0,001$   
 B) Vergleich von CK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung des GPT-Wertes anhand des klinischen Grenzwertes (=50 U/l) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $*p < 0,001$

Zudem zeigen CK18 und cCK18 in Abbildung 23 im Vergleich zu den Bilirubin-Werten einen aussagekräftigen Unterschied. Am auffälligsten ist dies in Bezug auf CK18 mit 472,8 (301,9-778,2) U/l zu 749,85 (371,0-1157,0) U/l über dem Bilirubin-grenzwert, siehe Tabelle 4.

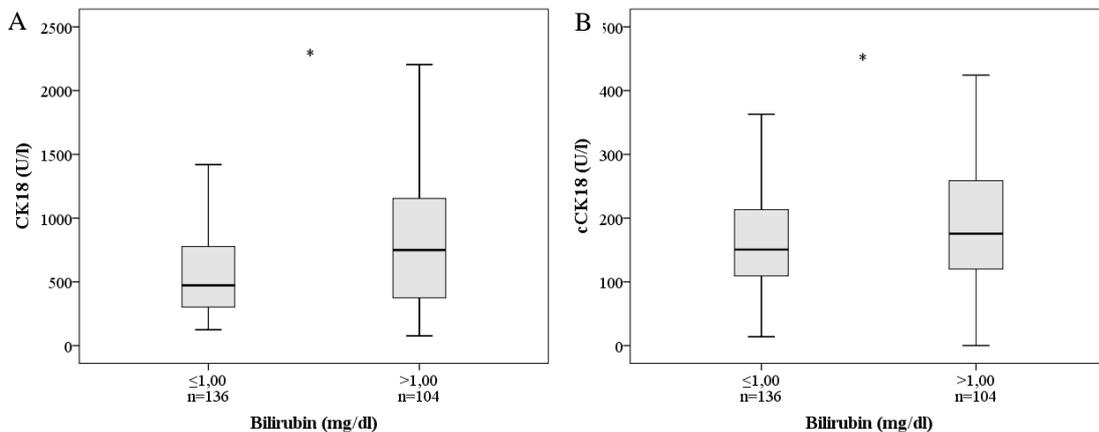


Abbildung 23: A) Vergleich von CK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung der Bilirubin-Werte anhand des klinischen Grenzwertes (=1,0 mg/dl) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $*p < 0,001$   
 B) Vergleich von CK18 hinsichtlich Leberfunktionsstörungen mittels Aufteilung anhand des klinischen Grenzwertes (=1,0 mg/dl) ohne Ausreißer dargestellt, Mann-Whitney-U-Test:  $*p = 0,014$

Tabelle 4: Boxplots Leberwerte

	<b>CK18 (U/l)</b>	<b>cCK18 (U/l)</b>
	<b>Median (Quantil)</b>	<b>Median (Quantil)</b>
<b>GOT&lt;50 (U/l)</b>	434,9 (301,2-667,5)	148,1 (117,9-201,3)
<b>GOT&gt;50 (U/l)</b>	694,6 (379,3-1033,1)	164,8 (123,5-227,5)
<b>p-Wert</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,131</i>
<b>GPT&lt;50 (U/l)</b>	427,8 (278,4-640,4)	145,8 (114,9-188,7)
<b>GPT&gt;50 (U/l)</b>	770,3 (460,9-1174,3)	180,3 (129,9-252,6)
<b>p-Wert</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>
<b>Bilirubin&lt;1(mg/dl)</b>	472,8 (301,9-778,2)	150,8 (108,3-213,6)
<b>Bilirubin&gt;1(mg/dl)</b>	749,9 (371,0-1157,0)	175,7 (120,0-259,3)
<b>p-Wert</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,014</i>

Erhöhte Leberwerte über den Normwert gehen mit einem auffälligen Anstieg der CK18- und cCK18-Werte einher, d.h. Erhöhungen der CK18- und cCK18-Werte können ein weiterer Hinweis auf eine Leberfunktionsstörung sein.

#### **4.3.6 Kann anhand der Parameter eine Aussage über die Verletzungsschwere oder die Erkrankungsschwere der Patienten gemacht werden?**

Auf den ersten Blick erscheint es vielleicht nicht ganz korrekt, metrische Daten mit den ordinalskalierten Scores anhand von Streudiagrammen vergleichen zu wollen. Da die Scores jedoch äquidistant sind und die Sterblichkeit mit den Werten linear steigt, ist es möglich diesen Vergleich aufzustellen. Die Scores gelten hierbei als Surrogat für die Sterblichkeitsprognose.

##### **4.3.6.1 Verletzungsschwere**

In der Abbildung 24 A) und B) wird CK18 und cCK18 mit dem ISS vom ersten Tag verglichen. Dabei wird ersichtlich, dass mit den Werten von 0,185 und 0,081 nach Pearson kein Zusammenhang vorhanden ist. Das heißt anhand der Biomarker kann keine Vorhersage über die Verletzungsschwere der Patienten gemacht werden.

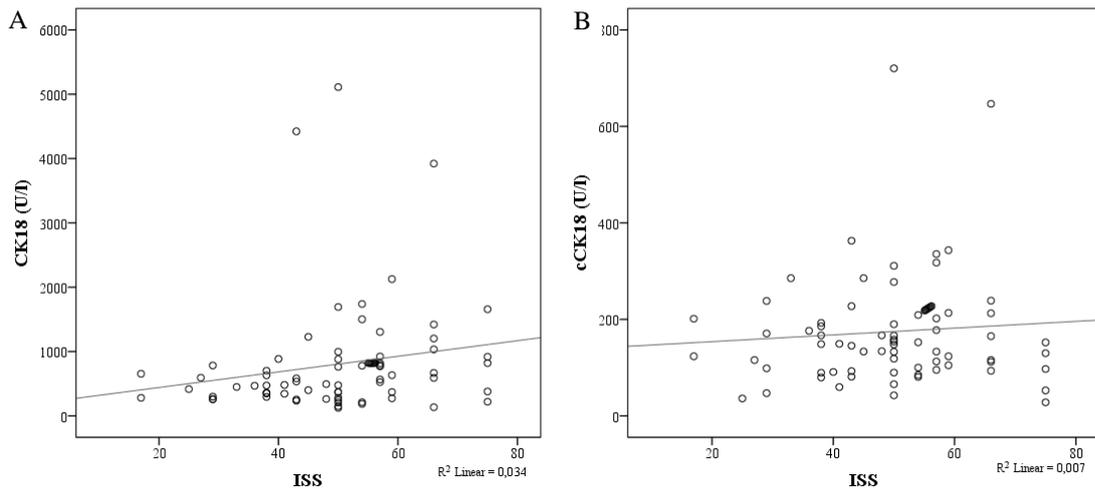


Abbildung 24: ISS, CK18- und cCK18-Werte von allen Patienten nur zum Zeitpunkt Tag 1

A)  $n=77$ , Korrelation nach Pearson:  $0,185$ ,  $p=0,108$

B)  $n=77$ , Korrelation nach Pearson:  $0,081$ ,  $p=0,484$

#### 4.3.6.2 Erkrankungsschwere

Alle drei Scores zeigen die Erkrankungsschwere der Patienten an, wobei weder der APACHE II Score in der Abbildung 25 mit  $0,198$  und  $0,117$ , noch der SOFA Score in Abbildung 26 mit  $0,281$  und  $0,162$  oder SAPS II in Abbildung 27 mit  $0,234$  und  $0,199$  nach Pearson eine Korrelation mit den CK18- und cCK18-Werten zeigen. So haben CK18 und cCK18 keine Aussagekraft über die Erkrankungsschwere der Patienten.

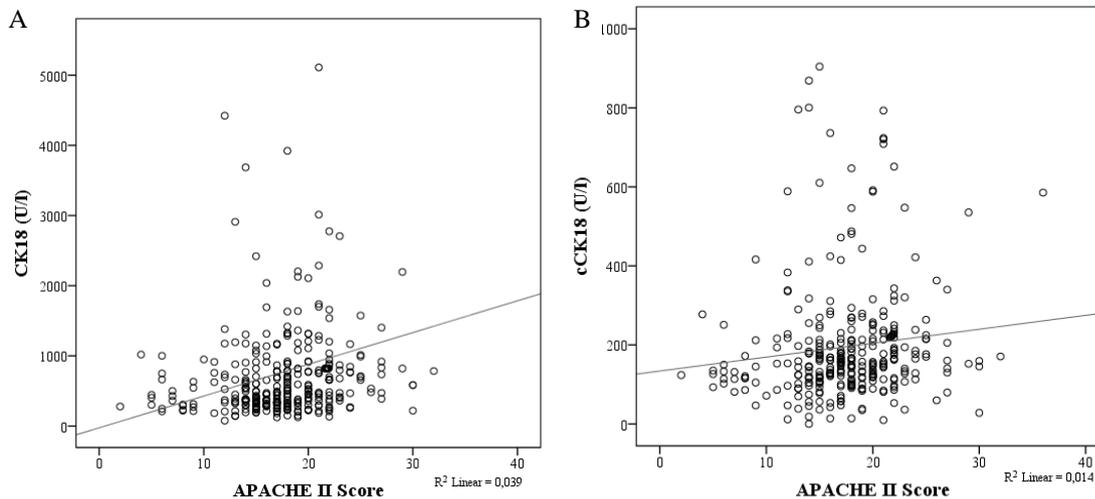


Abbildung 25: A)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,198$ ,  $p<0,001$

Darstellung: zwei CK18-Werte über  $10.000$  U/l nicht mit veranschaulicht

B)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,117$ ,  $p=0,036$

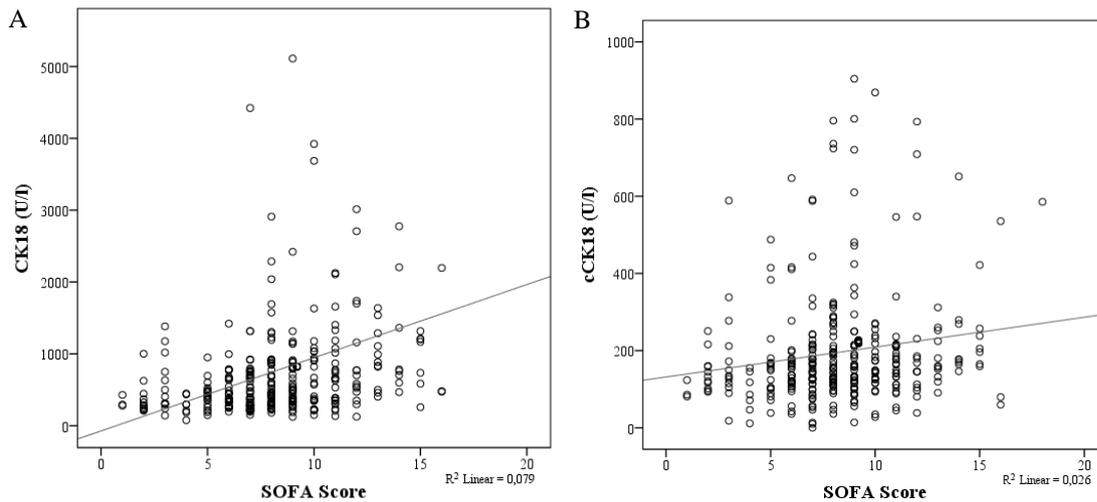


Abbildung 26: A)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,281$ ,  $p<0,001$   
 Darstellung: zwei CK18-Werte über  $10.000\text{U/l}$  nicht mit veranschaulicht  
 B)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,162$ ,  $p=0,004$

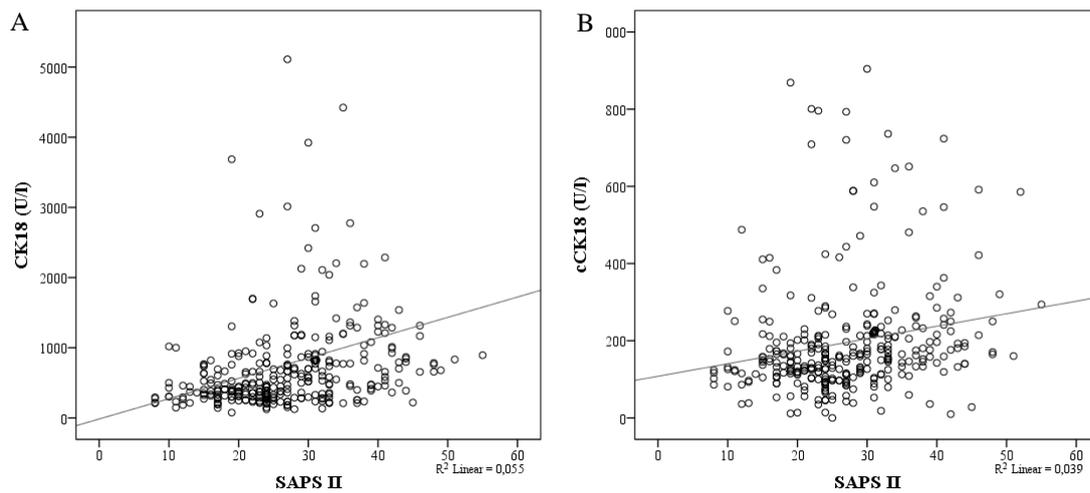


Abbildung 27: A)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,234$ ,  $p<0,001$   
 Darstellung: zwei CK18-Werte über  $10.000\text{U/l}$  nicht mit veranschaulicht  
 B)  $n=322$ , Korrelation nach Pearson:  $0,199$ ,  $p<0,001$

### 4.3.7 Outcome

Die Liegezeit der Patienten im UKG betrug im Durchschnitt  $30,9\pm 23,51$  Tage, bei einer Liegezeit auf der Intensivstation von  $18,44\pm 15,23$  Tagen incl. der Verstorbenen. Die Beatmungsdauer betrug insgesamt  $12,76\pm 12,07$  Tage, wobei jeder Tag, an dem mindestens eine Minute beatmet wurde, als voller Tag gezählt wurde. 13 (16,88%) Patienten verstarben innerhalb der ersten 28 Tage nach Polytrauma, zwischen dem 6.

und dem 26. Tag nach Trauma, bei einem durchschnittlichen Überleben von  $13,54 \pm 6,37$  Tagen.

Der APACHE II Score ist bei beiden Patientengruppen im Gegensatz zum Normwert erhöht. Dabei ist in der folgenden Abbildung 28 zu erkennen, dass am ersten, dritten, fünften und siebten Tag ein augenscheinlicher Unterschied zwischen den Patientengruppen besteht. Am stärksten ausgeprägt ist dieser an Tag 7 mit 16,0 (14,0-19,0) Punkten auf Seiten der Überlebenden im Vergleich zu 23,5 (19,0-27,0) Punkten bei den Nicht-Überlebenden,  $p=0,001$ . D.h. die Prognose zur Überlebenschance war in der Gruppe der Verstorbenen deutlich schlechter als in der Gruppe der Überlebenden.

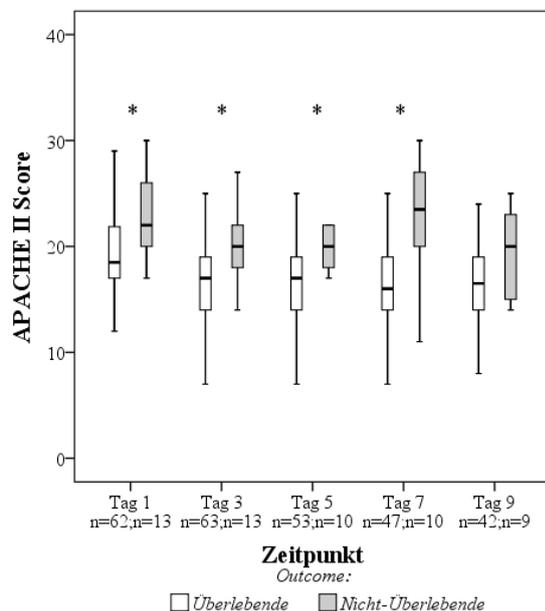


Abbildung 28: APACHE II Score den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt. Mann-Whitney-U Test: Tag 1:  $*p=0,011$ ; 3:  $*p=0,003$ ; 5:  $*p=0,004$ ; 7:  $*p=0,001$

Während die Werte bei beiden Kollektiven im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht sind, ist an allen Untersuchungstagen außer an Tag 9 ein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen. Hier sticht der fünfte Tag am ausgeprägtesten mit Werten von 10,5 (7,8-12,3) Punkten bei den Verstorbenen im Gegensatz zu 8,0 (6,0-9,5) Punkten und  $p=0,014$  bei den Überlebenden hervor. Patienten mit einem erhöhten SOFA Score zeigen ein erhöhtes Risiko aufgrund von Organversagen zu versterben.

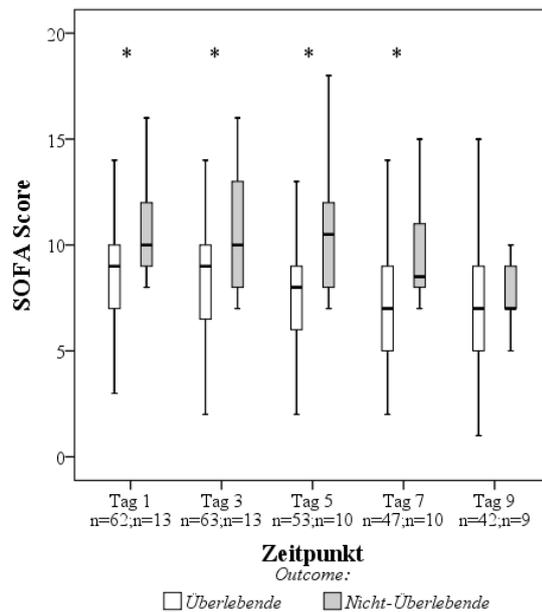


Abbildung 29: SOFA Score den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
Mann-Whitney-U Test: Tag 1: \* $p=0,012$ ; 3: \* $p=0,032$ ; 5: \* $p=0,014$ ; 7: \* $p=0,014$

Wie Abbildung 30 zeigt, liegt der SAPS II bei beiden Patientengruppen im pathologischen Bereich. An allen Tagen ist der SAPS II in der Gruppe der Nicht-Überlebenden gegenüber den Überlebenden erhöht. Am deutlichsten wird dies am siebten Tag mit 40,5 (28,0-45,0) Punkten zu 23,0 (17,0-30,0) Punkten,  $p=0,002$ . Demnach zeigt dieser Score, dass die Verstorbenen in einer schlechteren körperlichen Verfassung waren als die Überlebenden.

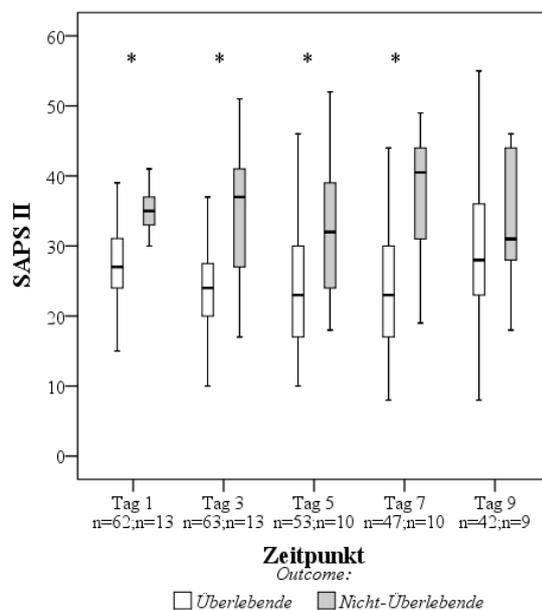


Abbildung 30: SAPS II den Patientengruppen zugeordnet im Verlauf ohne Ausreißer dargestellt  
Mann-Whitney-U Test: Tag 1: \* $p<0,001$ ; 3: \* $p=0,001$ ; 5: \* $p=0,015$ ; 7: \* $p=0,002$

Tabelle 5:

Outcome (Ü=Überlebende, N-Ü=Nicht-Überlebende)

		n	MW ± SD	Median Quantil		Range		p	
				25 - 75		Min	Max		
<b>Überleben</b>		64							
<b>Verstorben</b>		13							
<b>Überleben (Tage)</b>	N-Ü	13	13,5 ± 6,4	12,0	8,5 - 18,5	6	26		
<b>Operationen (Anzahl)</b>	Alle	77	2,0 ± 1,2	2,0	1,0 - 3,0	0	6		
	Ü	64	2,0 ± 1,2	2,0	1,0 - 3,0	0	6		
	N-Ü	13	1,9 ± 1,0	2,0	1,0 - 2,5	1	4		
<b>Intensivstation (Tage)</b>	Alle	77	18,4 ± 15,2	13,0	8,0 - 24,5	1	87		
	Ü	64	19,4 ± 16,3	15,0	8,0 - 25,8	1	87		
	N-Ü	13	13,5 ± 6,4	12,0	8,5 - 18,5	6	26		
<b>UKG (Tage)</b>	Alle	77	30,9 ± 23,5	25,0	14,5 - 40,5	5	127		
	Ü	64	34,4 ± 24,2	28,0	19,3 - 42,0	5	127		
	N-Ü	13	13,5 ± 6,4	12,0	8,5 - 18,5	6	26		
<b>Beatmung (Tage)</b>	Alle	76	12,6 ± 12,1	9,5	4,3 - 15,0	0	75		
	Ü	64	12,5 ± 13,0	7,5	4,0 - 15,8	0	75		
	N-Ü	12	12,8 ± 5,8	12,0	7,8 - 14,8	6	25		
<b>APACHE II Score</b>	<b>1</b>	Alle	75	19,8 ± 4,3	19,0	17,0 - 22,0	9	32	
		Ü	62	19,2 ± 4,2	18,5	16,8 - 21,9	9	32	
		N-Ü	13	22,5 ± 4,0	22,0	19,0 - 26,0	17	30	0,011
	<b>3</b>	Alle	76	16,9 ± 4,6	17,0	14,0 - 20,0	4	29	
		Ü	63	16,2 ± 4,3	17,0	14,0 - 19,0	4	25	
		N-Ü	13	20,4 ± 4,2	20,0	18,0 - 22,0	14	29	0,003
	<b>5</b>	Alle	63	17,0 ± 4,8	17,0	14,0 - 20,0	5	36	
		Ü	53	16,2 ± 4,3	17,0	14,0 - 19,0	5	25	
		N-Ü	10	21,2 ± 5,5	20,0	17,8 - 22,0	17	36	0,004
<b>7</b>	Alle	57	16,9 ± 5,5	16,0	14,0 - 21,0	5	30		
	Ü	47	15,7 ± 4,7	16,0	14,0 - 19,0	5	25		
	N-Ü	10	22,5 ± 5,6	23,5	19,0 - 27,0	11	30	0,001	
<b>9</b>	Alle	51	16,6 ± 5,2	17,0	14,0 - 21,0	2	27		
	Ü	42	16,0 ± 5,2	16,5	14,0 - 19,3	2	27		
	N-Ü	9	19,4 ± 4,2	20,0	14,5 - 23,5	14	25	0,101	
<b>SOFA Score</b>	<b>1</b>	Alle	75	9,2 ± 2,6	9,0	8,0 - 11,0	3	16	
		Ü	62	8,8 ± 2,4	9,0	7,0 - 10,0	3	15	
		N-Ü	13	11,1 ± 2,9	10,0	9,0 - 13,5	8	16	0,012
	<b>3</b>	Alle	76	8,5 ± 3,1	9,0	7,0 - 11,0	2	16	
		Ü	63	8,1 ± 2,9	9,0	6,0 - 10,0	2	14	
		N-Ü	13	10,5 ± 3,1	10,0	7,5 - 13,0	7	16	0,032
	<b>5</b>	Alle	63	8,0 ± 3,3	8,0	6,0 - 10,0	1	18	
		Ü	53	7,6 ± 3,1	8,0	6,0 - 9,5	1	14	
		N-Ü	10	10,6 ± 3,3	10,5	7,8 - 12,3	7	18	0,014
	<b>7</b>	Alle	57	7,8 ± 3,3	8,0	6,0 - 9,5	2	15	
		Ü	47	7,3 ± 3,2	7,0	5,0 - 9,0	2	14	

		N-Ü	10	10,0 ± 2,9	8,5	8,0 - 12,0	7	15	0,014
<b>9</b>	Alle	51	7,3 ± 3,3	7,0	6,0 - 9,0	1	15		
	Ü	42	7,0 ± 10,9	7,0	5,0 - 9,0	1	15		
	N-Ü	9	8,4 ± 2,9	7,0	7,0 - 9,5	5	15	0,255	
<b>SAPS II</b>	<b>1</b>	Alle	75	29,1 ± 6,9	29,0	24,0 - 33,0	15	48	
		Ü	62	27,9 ± 6,6	27,0	23,8 - 31,1	15	48	
		N-Ü	13	35,1 ± 5,3	35,0	32,1 - 38,5	24	45	0,000
<b>3</b>	Alle	76	25,7 ± 8,2	24,0	20,3 - 30,0	10	51		
	Ü	63	24,0 ± 6,7	24,0	20,0 - 28,0	10	42		
	N-Ü	13	33,8 ± 9,9	37,0	26,5 - 41,0	17	51	0,001	
<b>5</b>	Alle	63	25,0 ± 9,3	24,0	17,0 - 31,0	10	52		
	Ü	53	23,6 ± 8,6	23,0	17,0 - 30,5	10	46		
	N-Ü	10	32,0 ± 10,1	32,0	23,5 - 39,5	18	52	0,015	
<b>7</b>	Alle	57	26,7 ± 10,4	25,0	18,5 - 33,0	8	49		
	Ü	47	24,6 ± 9,0	23,0	17,0 - 30,0	8	44		
	N-Ü	10	36,8 ± 11,0	40,5	28,0 - 45,0	19	49	0,002	
<b>9</b>	Alle	51	29,0 ± 10,9	28,0	23,0 - 37,0	8	55		
	Ü	42	28,2 ± 11,0	28,0	22,5 - 36,3	8	55		
	N-Ü	9	32,9 ± 10,4	31,0	25,0 - 45,0	18	46	0,266	

#### 4.4 Unerwartete Beobachtungen

Während der Messungen sind bei drei Proben unerwartete Ergebnisse aufgetreten. Dabei wurden in den Proben höhere cCK18-Werte gemessen als das gesamte CK18. Eine Nachmessung dieser Werte war aufgrund des limitierten Probenmaterials jedoch nicht möglich.

Ein Grund für die erhöhten cCK18-Messwerte könnte die normale Variabilität im Sinne der Messgenauigkeit sein. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Puffer des Assays nicht vollständig in der Lage sind, auftretende Matrixeffekte durch in den Proben vorhandene Proteine und Lipide zu verhindern. Eine Verschleppung von Material zwischen benachbarten Wells ist bei dieser Methodik ebenfalls nicht auszuschließen. Aufgrund der niedrigen Werte der umliegenden *Wells* erscheint dies aber als eher unwahrscheinlich.

Die Werte wurden nicht ausgeschlossen, sondern in der Statistik normal mit verwendet.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse

#### 5.1.1 Cytokeratine

Bezüglich der Frage ob die Cytokeratine CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der Aufnahme ein Prädiktor für das Outcome der Patienten sind, zeigte sich kein Unterschied der Biomarker am ersten Tag. Zugleich lässt sich in der ROC-Analyse keine Diskrimination zwischen den Gruppen durch die Biomarker erzielen. Somit eignen sich die plasmatischen Spiegel der löslichen Cytokeratine CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht als Prädiktor für das Outcome der Patienten.

Im Zusammenhang zwischen dem Verlauf von CK18 und cCK18 und dem Outcome zeigte sich, dass CK18 keine signifikanten Werte zwischen den Überlebenden und Verstorbenen aufweist. Dies gilt auch für die Differenz (TagX-Tag1). Im Verhältnis (TagX/Tag1) stechen die CK18-Werte an Tag 9 etwas hervor, da bei den Verstorbenen eine Tendenz zum Anstieg des Zelltodes zu erkennen ist ( $p=0,058$ ).

Das cCK18 geht maßgeblich aus dem apoptotischen Zelluntergang hervor. Hierbei sind bei den reinen cCK-Werten sowie bei der Differenz (TagX-Tag1) keine signifikanten Ergebnisse zu verzeichnen. Ein Unterschied wird nur am dritten Tag durch den signifikanten Gruppenunterschied bezüglich des Quotienten (TagX/Tag1) von cCK18 ( $p= 0,021$ ) deutlich. D.h. die Apoptoserate steigt in den ersten 48 Stunden bei den Verstorbenen an, während sie bei den Überlebenden fällt.

Einen besseren Überblick über den nekrotischen Anteil des Zelluntergangs bei Polytraumapatienten gibt das Delta aus dem gesamten CK18 und dem cCK18. Es zeigt sich an Tag 9 ein merklicher Anstieg des Deltas bei den Verstorbenen auf 2,62 (0,81-8,51) im Verhältnis zum ersten Tag. Demgegenüber stehen die Überlebenden mit einem leicht sinkenden Anteil des nekrotischen Zelluntergangs auf 0,78 (0,41-1,52),  $p=0,023$ . Der späte Anstieg der Nekrose ist damit möglicherweise ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko zu versterben.

Mit der Ratio von cCK18 zu CK18 wird das Verhältnis des apoptotischen Zelluntergangs im Vergleich zum gesamten Zelltod verdeutlicht. Hier ist an Tag 9 im Bezug (TagX-Tag1) und im Verhältnis (TagX/Tag1) (bei beiden  $p=0,010$ ) ein

signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen ersichtlich. Dabei kommt es bei den Verstorbenen prozentual zu einer geringeren Apoptose, was indirekt eine Erhöhung des nekrotischen Zelluntergangs bedeutet.

Folglich zeigten Patienten mit verstärkten frühen apoptotischen und späten nekrotischen Prozessen ein höheres Risiko zu versterben.

## **5.1.2 Cytokeratine im Zusammenhang mit anderen Parametern**

### **5.1.2.1 Zelltodparameter**

Um herauszufinden, inwieweit die Cytokeratine mit anderen Zelltodparametern im Zusammenhang stehen, wurden CK18 und cCK18 mit LDH und Laktat korreliert. Dabei ergaben die Werte eine schwache Korrelation mit LDH, nicht jedoch mit Laktat. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass LDH genauso wie die Cytokeratine bei Zelluntergang aus den untergehenden Zellen freigesetzt wird und sich daraufhin im Blut anreichert. Das heißt, es handelt sich dabei um den gleichen pathophysiologischen Hergang. Laktat ist dagegen ein Ischämie marker, welcher bei Hypoxie des Gewebes hergestellt und anschließend aus den intakten Zellen freigesetzt wird. Dieser unterschiedliche pathophysiologische Hergang könnte zu diesem verminderten Zusammenhang führen.

### **5.1.2.2 Inflammationsparameter**

Das IL6 ist direkt bei der Aufnahme der Patienten, also unmittelbar nach dem Trauma, am stärksten erhöht und fällt dann langsam ab. Patienten, die während ihres Aufenthaltes an den Tagen 5, 7 und 9 ein erhöhtes IL6 aufweisen, zeigten ein größeres Risiko zu versterben, Abbildung 12. Außerdem gibt es eine schwache Wechselbeziehung zwischen IL6 und CK18, Abbildung 15. Die Leukozytenzahl und das CRP, haben in Bezug auf das Outcome dagegen keine Aussagekraft und weisen keinen direkten Zusammenhang zu den Cytokeratinen auf. Dies könnte an einer zeitlichen Verzögerung liegen, da die Leukozytenzahl und der CRP z.B. durch Apoptose bzw. durch das IL6 und andere Zytokine beeinflusst werden und so etwas zeitlich versetzt reagieren.

### **5.1.2.3 Leberwerte**

Während die GOT-Werte sehr schwach und die GPT-Werte schwach mit CK18 und cCK18 korrelieren, zeigt der Leberwert Bilirubin im Streudiagramm keinen Zusammenhang mit den Cytokeratinen.

Patienten mit über den Normwert erhöhten GPT und Bilirubin weisen eine aussagekräftige Erhöhung des CK18- und cCK18-Levels auf. Während Patienten mit über den Normwert erhöhtem GOT zwar eine deutliche Erhöhung des CK18 Levels zeigen, der cCK18 jedoch nur leicht und nicht aussagekräftig erhöht ist.

Die Ergebnisse zeigen also, dass Werte nicht direkt miteinander korrelieren, jedoch der klinische Hinweis für eine Leberschädigung (Laborparameter über Grenzwert) mit der Erhöhung der Cytokeratine einhergeht.

### **5.1.3 Verletzungsschwere/Erkrankungsschwere**

Im untersuchten Kollektiv besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen den Cytokeratin-Konzentrationen und der Verletzungsschwere, dargestellt anhand des ISS, oder der Erkrankungsschwere, dargestellt in APACHE II Score, SOFA Score und SAPS II.

## **5.2 Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien**

Das hier untersuchte Kollektiv polytraumatisierter Patienten mit einem durchschnittlichen APACHE II Score von  $19,8 \pm 4,3$  am ersten Tag, sowie dem ISS von  $50,1 \pm 13,0$  kann hauptsächlich mit den drei folgenden Studien verglichen werden.

Roth *et al.* veröffentlichten 2004 eine Studie, die 15 Patienten mit Sepsis, 15 Patienten mit Trauma und 15 Patienten als Kontrollgruppe untersuchte. Die Verletzungen erstreckten sich von Frakturen, über Organrupturen, Amputationen und Hirnverletzungen. Die Blutproben wurden innerhalb von 48 Stunden nach der Sepsisdiagnose und bei Trauma spätestens 24 Stunden nach der Aufnahme entnommen. Während die Patienten mit Sepsis einen etwas höheren APACHE II von  $25,5 \pm 1,5$  als die hierigen Patienten nachwiesen, lag der ISS bei den Patienten mit Trauma mit  $39,1 \pm 3,3$  weit unter dem Durchschnitt der Patienten der hier vorliegenden Studie.

Die Studie aus dem Jahre 2009 von Hofer *et al.* umfasste insgesamt 147 Patienten, von denen 101 eine Sepsis vorwiesen, 28 nach größeren abdominalen

Eingriffen untersucht wurden und 18 gesunde Freiwillige, die als Kontrollgruppe dienten. Die Blutproben wurden bei den septischen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose, sowie 48 und 120 Stunden danach entnommen, welches den Tagen 1, 3, und 6 dieser Studie entspricht. Bei den operativen Patienten wurde das Blut einmalig direkt nach dem chirurgischen Eingriff entnommen, dies entspricht dem Tag 1 der vorliegenden Studie. Der APACHE II Score betrug bei den Patienten mit Sepsis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei den Überlebenden 26 und bei den Verstorbenen 30,5 Punkte, welches über dem Median der hiesigen polytraumatisierten Patienten liegt. Zu den operativen Patienten wurden keine Angaben zum APACHE II Score gemacht.

Moore *et al.* hat 2012 insgesamt 22 Patienten mit Sepsis und 17 gesunde Patienten zur Kontrolle auf die Biomarker untersucht. Der APACHE II Score lag bei den Erkrankten bei 24,4 (7-50), also leicht über dem hier untersuchten Kollektiv. Die Blutproben wurden innerhalb von zwei Stunden nach der Zustimmung der Patienten/Angehörigen an der Studie teilzunehmen zum ersten Mal entnommen. Weitere Entnahmen erfolgten zwei, vier und acht Tage später, was äquivalent zu den Messungen dieser Studie zum Tag 3, 5 und 9 ist.

Insgesamt zeigen die Patienten der anderen Studien entsprechend des APACHE II Scores eine stärkere Erkrankungsschwere als die hiesigen polytraumatisierten Patienten, wobei der ISS bei den hier Untersuchten weitaus höher lag.

### **5.2.1 Cytokeratine**

Wie bei vielen anderen Erkrankungen, ist auch bei polytraumatisierten Patienten noch nicht klar, welche Rolle der apoptotische und der nekrotische Zelltod am Krankheitsgeschehen spielen und ob hier ein Einfluss auf das Outcome besteht. Aus den Erkenntnissen könnten in Zukunft therapeutische Optionen erwachsen, die Reaktion auf eine Polytraumatisierung zu beeinflussen und so Morbidität und Letalität der Patienten positiv zu bedingen.

Die Apoptose ist der programmierte Zelltod. Sie ist ATP abhängig (18), wird streng reguliert, läuft geordnet ab und löst meistens keine Entzündungsreaktion aus (18, 19). Die Bestandteile der Zelle werden zerteilt, die Zelle verdaut sich selbst und es kommt zu einer Schrumpfung der Zelle mit Bildung und Abschnürung von Membranbläschen (14, 16). Dabei spielen die Caspasen 3, 7 und 9 eine zentrale Rolle. Die proteolytischen Caspasen 3 und 7 spalten das CK18 und das Neo-epitope

CK18Asp396-NE kommt an dem cCK18 hervor, welches mittels dem M30 Antikörper von PEVIVA sichtbar gemacht werden kann. Vorherige Studien zeigten, dass dieses cCK18 nur bei apoptotischen epithelialen Zellen vorkommt, nicht jedoch bei lebenden Zellen oder bei der Nekrose (43). Der M30 Antikörper wurde unter anderem durch Leer *et al.* getestet, indem sie Vergleiche mit dem *TdT mediated dUTP nick-end labelling* (TUNEL) und anderen Messmethoden zur Detektion von Apoptose vornahm (21). Zusätzlich wurde der M30 Antikörper in der Immunohistochemie zur Detektion von apoptotischen Zellen im Darm bei Patienten mit Trauma und Schock verwendet (41). Bei Gesunden kommt diese Form des Zelltods im Verhältnis häufiger vor als bei Patienten nach Trauma, Operation, oder mit Sepsis (38).

R.S. Hotchkiss *et al.* beschreiben in ihrem Paper, wie der Tod und die Inflammation während der Sepsis von der Apoptose und von Caspasen reguliert wird. Die vorherrschende Theorie auf diesem Gebiet besagt, dass eine überschießende Immunreaktion unter Mitwirkung von Zytokinmediatoren eine heftige Abwehrreaktion mit Schädigung von Zellen und Organen induziert und so zu einer erhöhten Sterblichkeit beiträgt (48). Darauf folgende Studien haben jedoch gezeigt, dass eine Therapie mit Blockern, bzw. Antagonisten von proinflammatorischen Zytokinen, wie dem Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder Interleukin 1 (IL1) keine Wirkung haben, oder sogar zu einer Verschlechterung des Zustandes führten (49, 50). Diese und weitere Studienergebnisse führten zu einem Umdenken in der Sepsisforschung. Zwar sterben einige der Patienten während dieser hyperinflammatorischen Phase, doch das größere Risiko besteht während der folgenden hypoinflammatorischen Phase, die ferner als „Immunparalyse“ (CARS) bezeichnet wird. Eine Schlüsselrolle in dieser immundefizienten Phase spielt die Apoptose, welche durch zwei Mechanismen –einmal über den mitochondrialen Weg (intrinsisch) und durch Todesrezeptoren (extrinsisch), wie dem CD95 vermittelt werden kann (48). Die darauf folgende Aufnahme von den apoptotischen Zellen durch Makrophagen und Dendritische Zellen stimuliert die Immuntoleranz, indem antiinflammatorische Mediatoren, wie z.B. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) und Interleukin 10 (IL10) ausgeschüttet werden und so die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen inhibieren (51). Durch die Apoptose wird die Abnahme der Abwehrzellen stimuliert und auf die noch vorhandenen Zellen wird ein immunsuppressiver Effekt ausgelöst (48). Der genaue Einfluss auf die unterschiedlichen Zellen wird in Abbildung 31 dargestellt.

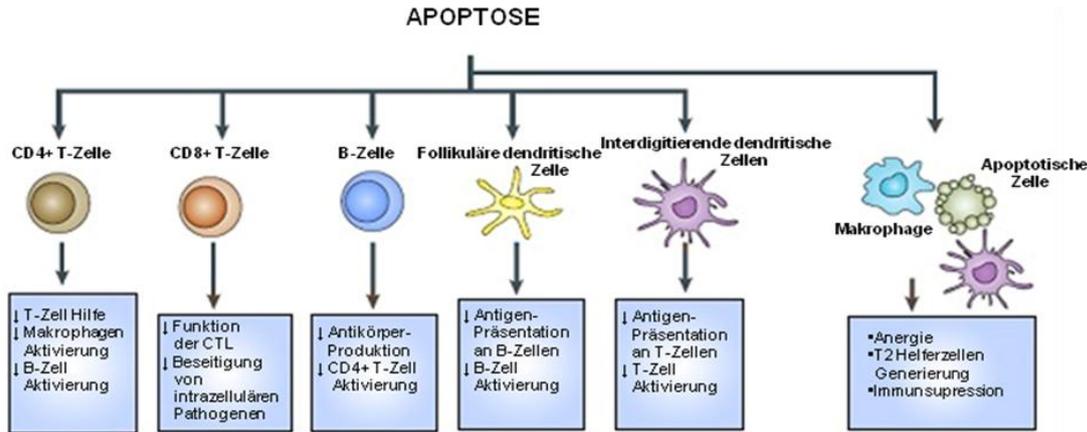


Abbildung 31: „Einfluss von der Apoptose auf die Immunfunktion“ Idee aus „Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis“ verändert nach R.S.Hotchkiss (48)  
 Apoptose verursacht die Immunsuppression anhand von zwei Mechanismen. Einerseits durch Zelldepletion verschiedener Immunzellen, andererseits werden immunsuppressive Effekte in den überlebenden Zellen induziert. Makrophagen oder dendritische Zellen entwickeln sich zu T2-Helferzellen oder werden anerg, wenn sie apoptotische Zellen aufnehmen.

Experimentelle Interventionsstudien mit antiapoptischen Medikamenten ergaben, dass es möglicherweise zu einer besseren Überlebenschance kommt, wenn eine übermäßige Apoptose inhibiert wird (48, 52). Es könnte jedoch sein, dass die effiziente Therapie von Sepsis auf bestimmte Zellpopulationen abgestimmt werden muss. So gibt es möglicherweise einen Vorteil für erkrankte Patienten, wenn z.B. selektiv die Apoptose von Makrophagen und Lymphozyten unterbunden wird, je nach Pathogen und deren Zielzellen (48). Es sollte jedoch weiterhin bedacht werden, dass eine verminderte bzw. insuffiziente Apoptose auch eine Ursache für Krebserkrankungen sein kann (52).

Die cCK18 Konzentration in dem hier untersuchten Kollektiv polytraumatisierter Patienten ist geringer als bei den septischen Patienten von Hofer *et al.* (38). Deswegen erfolgt bei Polytraumapatienten möglicherweise eine weniger überschießende, durch Apoptose hervorgerufene antiinflammatorische Reaktion (siehe Abbildung 31) als bei den septischen Patienten. Doch auch schon die, im Vergleich, geringe Steigerung der cCK18-Werte in den ersten 48 Stunden genügt möglicherweise um ein schlechteres Outcome bei den hier untersuchten polytraumatisierten Patienten hervorzurufen. Siehe dazu Abbildung 7C.

Die Nekrose ist der pathologisch unkontrollierte Untergang von Zellen. Sie wird häufig durch irreversible Zellschädigung ausgelöst, ist ATP unabhängig (18) und wird meist von Entzündungserscheinungen begleitet (16, 23). Durch die Schwellung der Zelle und der Schädigung der Zellmembran kommt es zu einer unkontrollierten Freisetzung von ungespaltenen zytoplasmatischen Bestandteilen. Diese werden momentan schon klinisch als Biomarker genutzt und je nach ihrer Spezifität, Organschäden wie z.B. des Herzens (Troponine, Kreatinkinasen) und der Leber (GOT, GPT) zugeordnet. Allerdings rufen Bantes *et al.* in Erinnerung, dass die Messung unterschiedlicher Arten des Zelluntergangs möglicherweise zusätzliche Informationen preisgeben (30). Studien hierzu gibt es vorwiegend in der Onkologie, Hepathologie, Transplantationsmedizin und in der Sepsisforschung(27-40). Da der Zellabbau ATP unabhängig ist, kann dieser gleichwohl bei Ischämie und dadurch hervorgerufenen Gewebeschädigung vorrangig vorhanden sein. Die Minderversorgung des Gewebes kann durch die starken Verletzungen in den einzelnen Körperregionen der polytraumatisierten Patienten oder überdies systemisch durch Schockreaktionen ausgelöst werden.

#### **5.2.1.1 Die Cytokeratine im Bezug zum Outcome**

Im Bezug zu ersten Fragestellung wurde hier untersucht, ob durch CK18 und cCK18 zum Aufnahmezeitpunkt eine Vorhersage über das Outcome gemacht werden kann.

Dies ist interessant, weil es bei polytraumatisierten Patienten nicht selten durch die starken Verletzungen zu einem SIRS kommt, welches der Sepsis klinisch sehr ähnelt. Roth *et al.* wiesen in ihrer Studie aus dem Jahre 2004 nach, dass die Cytokeratine bei Patienten mit mechanischem Trauma signifikante Hinweise auf das Outcome geben können. Diese Ergebnisse trafen in derselben Arbeit allerdings nicht für die septischen Patienten zu (39). Hofer *et al.* zeigten in ihren Untersuchungen zum ersten Zeitpunkt, dass die CK18 und cCK18 Werte in dem Kollektiv der Patienten mit Sepsis gegenüber den operativen Patienten und der gesunden Kontrollgruppe erhöht ist. Hinzukommend beschrieben sie eine signifikante Erhöhung der CK18 Werte bei den postoperativen Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe, dies gilt jedoch nicht für den cCK18 Wert. Außerdem wiesen sie nach, dass es einen signifikanten Unterschied der Biomarker zwischen den überlebenden und verstorbenen septischen Patienten gab (38). Da Hofer *et al.* in ihrem postoperativen Kollektiv keine verstorbenen Patienten hatten, gab es dazu keine Vergleiche. Wie stark ein mechanisches Trauma Einfluss auf

die Cytokeratinwerte in Bezug auf das Outcome hat, konnte von ihnen also nicht beobachtet werden (38).

Hier kann die vorliegende Studie weitere aufschlussreiche Ergebnisse liefern. Zum Zeitpunkt der Aufnahme gibt es bei den hier untersuchten Patienten keinen signifikanten Unterschied der Cytokeratine, CK18 und cCK18 in Bezug auf das Überleben. Deswegen ist es anhand dieser Ergebnisse nicht möglich, den plasmatischen Spiegel der löslichen Cytokeratine kurze Zeit nach Traumatisierung als Prädiktor für das Outcome bei polytraumatisierten Patienten zu nutzen. Die Diskrepanz der Ergebnisse vor allem zu der Studie von Roth *et al.*, sowie zu den anderen Studien könnte zum einen an dem unterschiedlichen zeitlichen Fenster der ersten Blutentnahme liegen. Zum anderen konnten Patienten, die im Laufe des intensivmedizinischen Aufenthaltes ein SIRS oder Sepsis entwickelten, nicht separat ausgewertet werden und sind somit in die allgemeinen Ergebnisse eingeflossen.

Gleichermaßen ist zu bedenken, dass der Einschluss der Patienten aus den anderen Studien zum Zeitpunkt der schon klinisch vorhandenen Sepsis erfolgte. Das heißt, die Patienten waren in ihrer immunologischen Reaktion schon weiter fortgeschritten, während die Patienten dieser Studie auf das mechanische Trauma erst noch immunologisch reagieren konnten. Hierdurch wäre zu erklären, warum diese Daten zum ersten Zeitpunkt nicht so aussagekräftig sind wie die der Kollegen mit den septischen Patienten. Roth *et al.* konnten bei ihren Patienten mit Trauma zwar einen Unterschied zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten nachweisen, aber auch bei ihnen erfolgte die Blutentnahme nicht direkt bei der Aufnahme, sondern innerhalb der ersten 24 Stunden. Demnach hatten die Körper der Patienten dort ebenfalls mehr Zeit, auf das Geschehene zu reagieren. Da die Blutentnahme in dieser Studie konsequent direkt bei der Aufnahme der Patienten erfolgte, ist der Zeitraum zwischen dem Trauma und der ersten Datenerhebung weitaus geringer und somit genauer als in den anderen Studien. Die Ergebnisse zeigen, dass es möglicherweise wichtig ist, den Verlauf der Cytokeratine über einen Zeitraum zu beobachten und daraufhin zu interpretieren. Denn frühe apoptotische und späte nekrotische Reaktionen bergen anhand dieser Studie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Patienten z.B. aufgrund von folgenden immunologischen Reaktionen zu versterben.

### 5.2.1.2 Cytokeratine im Vergleich zueinander

Tabelle 6: Vergleiche von den Daten der hier vorliegenden Studie mit vorherigen Studien zum ersten Zeitpunkt

	Kontrollgruppe	Mechanisches Trauma			Sepsis			
		Alle	Ü	N-Ü	Alle	Ü	N-Ü	
CK18	Polytrauma n		611,6 (345,4-823,8) 64	534,1 (309,8-1013,2) 13				
	Hofer <i>et al.</i> n	241,9 (216,9-285,3) 18	558,7 (465,6-793,0) 28		1643,8 (1096,5-2633,5) 101	1581,9 (1030,0-2152,0) 52	2006,5 (1169,9-4611,6) 49	
	Roth <i>et al.</i> n							
	Moore <i>et al.</i> n	241 18			955 (558-1679) 22			
cCK18	Polytrauma n		153,2 (101,2-219,2) 64	133,3 (72,6-232,4) 13				
	Hofer <i>et al.</i> n	143,7 (134,4-168,1) 18	116,0 (106,6-165,1) 28		392,6 (258,4-654,5) 101	357,7 (248,8-554,8) 52	475,4 (301,5-1028,2) 49	
	Roth <i>et al.</i> n	66,9 ± 9,2 15	97,2 ± 17,1 15	70,1 ± 18,3 9	145,9 ± 23 6	236,88 ± 47,4 15	239,7 ± 6 11	262,1 ± 56,9 4
	Moore <i>et al.</i> n	153 18				258 (174-548) 22		
Ratio	Polytrauma n		0,27 (0,17-0,44) 64	0,23 (0,13-0,43) 13				
	Hofer <i>et al.</i> n	0,58 (0,55-0,67) 18	0,22 (0,18-0,25) 28		0,24 (0,14-0,35) 101	0,3 (0,16-0,33) 52	0,2 (0,12-0,36) 49	
	Roth <i>et al.</i> n							
	Moore <i>et al.</i> n							

Polytrauma: hier untersuchte polytraumatisierte Patienten (ISS>16)

Hofer *et al.*: (38) mechanisches Trauma: größere abdominellen Eingriffe

Roth *et al.*: (39) mechanisches Trauma: Frakturen, Organrupturen, Schädelhirntraumen

Moore *et al.*: (40) ausschließlich septische Patienten

Ü= Überlebende, N-Ü= Nicht-Überlebende

Die Daten der vorliegenden Studie im Vergleich mit den Baselinedaten von Hofer *et al.* zeigen eine starke Übereinstimmung mit ihrem postoperativen Kollektiv, siehe dazu Tabelle 6.

Im Vergleich zu den Kontrollgruppen von Hofer *et al.* mit einem Median von 241,9 (216,9-285,3) U/l und Moore *et al.* mit 241 U/l sind die CK18-Werte der hier untersuchten Patienten am ersten Tag erhöht. Die Werte der Überlebenden und Verstorbenen dieser Studie sind mit 611,6 (345,4-823,8) U/l und 534,1 (309,8-1013,2) U/l mit der postoperativen Gruppe von Hofer *et al.* mit 558,7 (465,6-793,0) U/l vergleichbar. Hofer *et al.* wiesen außerdem auf einen signifikanten Unterschied der CK18 zwischen ihren überlebenden und verstorbenen septischen Patienten hin. Dies kann bei den hiesigen polytraumatisierten Patienten weder anhand der einzelnen CK18-Werte, noch anhand der Differenz (TagX-Tag1) oder dem Quotient (TagX/Tag1) im Verlauf nachvollzogen werden. Zudem ist ein derartiger CK18-Anstieg, wie in den Patientengruppen mit Sepsis von Hofer *et al.* und Moore *et al.* auf

1643,8 (1096,5-2633,5) U/l bzw. 955 (588-1697) U/l, bei diesen polytraumatisierten Patienten trotz der Schwere der Mehrfachverletzungen nicht nachzuweisen (38, 40).

Hofer *et al.* beobachteten in ihrem postoperativen Kollektiv niedrigere cCK18-Werte als in ihrer Kontrollgruppe. Die hiesigen Polytraumapatienten zeigen jedoch ähnliche cCK18-Werte wie die Kontrollgruppe von Hofer *et al.* mit 143,7 (134,4-168,1) U/l (38). So hohe cCK18-Werte, wie bei den septischen Patienten von Hofer *et al.*, sind bei den hier untersuchten Patienten jedoch auch nicht zu beobachten. Im Gegensatz zu Hofer *et al.* zeigten Roth *et al.* eine Erhöhung der cCK18-Werten bei Patienten nach Trauma, wobei die Werte ihrer Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von  $66,9 \pm 9,2$  U/l weitaus geringer ausfielen (39). Zusätzlich konnten sie eine signifikante Erhöhung des cCK18 bei den verstorbenen Patienten gegenüber den überlebenden Patienten mit Trauma und der Kontrollgruppe nachweisen (39). Ein Unterschied von cCK18 zum ersten Messzeitpunkt zwischen Überlebenden und Versterbenden kann in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Im Verlauf ist jedoch zu erkennen, dass am dritten Tag der Quotient (TagX/Tag1) von cCK18 auf Seiten der Verstorbenen relevant erhöht ist.

Weiterhin sind die Daten der Verhältnisse von cCK18/CK18 gut mit denen von Hofer *et al.* vergleichbar, bei denen die Ratio in der Kontrollgruppe mit 0,58 (0,55-0,67) höher lag, als bei den postoperativen 0,22 (0,18-0,25) und bei den septischen 0,24 (0,14-0,35) Patienten (38). Ganz im Einklang mit den Verhältnissen der hiesigen polytraumatisierten Patienten mit Werten von 0,27 (0,17-0,44) bei den Überlebenden und 0,23 (0,13-0,43) bei den Verstorbenen. Dies bedeutet, dass es bei den Patienten mit Polytrauma genauso wie bei septischen Patienten im Gegensatz zu Kontrollgruppe insgesamt zu einer verringerten Apoptose und zu einer verstärkten Nekrose kommt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und Verstorbenen konnten zum ersten Zeitpunkt weder bei Hofer *et al.* mit ihren septischen Patienten, noch in dieser Studie bei den polytraumatisierten Patienten nachgewiesen werden.

Das Delta CK18-cCK18 wurde in den anderen Studien nicht dargestellt, deswegen ist ein Vergleich mit anderen Daten nicht möglich. Am ersten Tag ist hier kein augenscheinlicher Unterschied zwischen den beiden hier untersuchten Patientengruppen zu erkennen. Deutlich wird aber, dass bei dem Quotient (TagX/Tag1) am neunten Tag eine Erhöhung des nekrotischen Zelltods auf Seiten der Verstorbenen nachzuweisen ist, während das Delta bei den Überlebenden eher sinkt. Dies könnte ein

weiterer Hinweis darauf sein, dass ein Anstieg der Nekrose im Verlauf möglicherweise das Risiko zu versterben erhöht.

### 5.2.1.3 Cytokeratine im Verlauf

Hofer *et al.* konnten bei ihren septischen Patienten im Verlauf der ersten 120 Stunden der Studie keine signifikanten Veränderungen der Cytokeratine nachweisen. Bei der Unterteilung der Patienten in Überlebende und Verstorbene sind aber Tendenzen zu erkennen. Der CK18-Wert stieg in beiden Gruppen zur 120 Stunden Marke hin an, wobei die Werte der Verstorbenen immer etwas höher lagen als bei den Überlebenden ( $p=0,073$ ), zur 48. Stunde waren die cCK18 Werte sogar signifikant ( $p=0,007$ ). Das Verhältnis von cCK18/CK18 blieb bei beiden Gruppen über den untersuchten Zeitraum hin eher gleich, es gab keine signifikanten Unterschiede. (38).

D.J. Moore *et al.* (40) zeigten in ihrer Studie mit 22 an Sepsis erkrankten Patienten vergleichbare Ergebnisse wie Hofer *et al.* (38) und Roth *et al.* (39). Darüber hinaus verglichen sie die Ergebnisse vom Tag der Diagnose der Sepsis, mit den Werten 48 Stunden später. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der beiden Biomarker CK18 und cCK18 bei den verstorbenen Patienten im Gegensatz zu den Überlebenden (40).

Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie teilweise überein. Der Quotient (TagX/Tag1) von CK18 am dritten Tag (also gleichermaßen 48 Stunden später) keinen signifikanten Unterschied, der Median von 0,72 (0,50-1,22) bei den Überlebenden im Vergleich zu 1,04 (0,70-1,42) bei den Verstorbenen, ist mit dem  $p=0,131$  nicht aussagekräftig. Bei dem cCK18 zeigte sich dieser Unterschied am dritten Tag augenscheinlich mit dem Abfall auf 0,78 (0,55-1,34) bei den Überlebenden im Gegensatz zu dem Anstieg auf 1,66 (0,72-3,11) bei den Verstorbenen ( $p=0,021$ ). Dies zeigt, dass möglicherweise nicht die Absolutwerte, sondern der Anstieg bzw. Abfall der Werte im Verhältnis zum ersten Tag bei polytraumatisierten Patienten aussagekräftige Informationen geben können. Ferner zeigt die Ratio von cCK18/CK18 im Verlauf an Tag 9 mit einem Anstieg auf 1,52 (1,04-2,45) bei den Überlebenden zu dem Abfall auf 0,71 (0,61-1,45) bei den Verstorbenen im Quotient TagX/Tag1 einen augenscheinlichen Unterschied,  $p=0,010$ . D.J. Moore *et al.* zeigten bei ihren drei verstorbenen Patienten einen stetigen Anstieg der Biomarker (40). Diese Beobachtung kann hier in der Ausprägung nicht nachvollzogen werden. Zudem ist das Fallbeispiel, der überlebenden

Patienten mit stetig fallenden Cytokeratinwerten bei den hier untersuchten Patienten so deutlich nicht darzustellen.

## 5.2.2 Cytokeratine im Zusammenhang mit anderen Parametern

### 5.2.2.1 Inflammationsparameter

IL6 ist direkt bei der Aufnahme der Patienten am stärksten erhöht und fällt dann langsam ab. Am ersten und dritten Tag sind keine Unterscheidung zwischen den Werten bei den Überlebenden und Verstorbenen sichtbar. Dies ist aber an Tag 5, 7 und 9 möglich, da die verstorbenen Patienten ein deutlich höheres IL6 vorwiesen als die Überlebenden (Tag5  $p=0,025$ , Tag7  $p=0,013$ , Tag9  $p=0,018$ ), siehe Abbildung 12. Außerdem gibt es eine schwache Korrelation zwischen IL6 und CK18.

Bei Hofer *et al.* war das IL6 in der postoperativen und der septischen Gruppe signifikant gegenüber den gesunden Freiwilligen (Median: 0,0 pg/ml) erhöht und überdies gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den septischen und den postoperativen Patienten. Der IL6-Wert fiel nach 120 Stunden zwar stark ab, blieb gegenüber den Gesunden aber weiterhin signifikant erhöht. Zum Zeitpunkt der Sepsisdiagnose war IL6 zwischen den Überlebenden und Verstorbenen nicht signifikant unterschiedlich, nach 48 und 120 Stunden ist aber eine Signifikanz zwischen den Gruppen zu erkennen, mit erhöhten Werten auf Seite der Verstorbenen(38). Dies spiegelt die Ergebnisse dieser Studie gut wider.

Hofer *et al.* konnten keinen direkten signifikanten Unterschied in Bezug auf das Outcome anhand von CRP und Leukozyten nachweisen (38). Die Biomarker haben in dieser Studie für das Outcome ebenfalls keine Aussagekraft und weisen desweiteren keinen direkten Zusammenhang zu den Cytokeratinen auf.

Dies könnte möglicherweise an einer zeitlichen Verzögerung liegen, da die Leukozytenzahl und der CRP z.B. durch Apoptose und das IL6, sowie durch andere Zytokine beeinflusst werden und so etwas zeitlich versetzt reagieren. Der mangelnde direkte Zusammenhang zwischen den Leukozyten und der Apoptoserate könnte daran liegen, dass erst die Apoptose vorherrscht und es darauf folgend zur Immunsuppression kommt und nicht beides zum gleichen Zeitpunkt stattfindet.

### 5.2.2.2 Leberwerte

Hofer *et al.* erwähnten in ihrer Studie eine starke Korrelation von CK18 mit Bilirubin (38). Diese Ergebnisse können hier nicht bestätigt werden, da weder das CK18 noch das cCK18 eine direkte Korrelation mit Bilirubin aufweisen. Erhöhte Bilirubinwerte über den Normwert gehen aber mit einem auffälligen Anstieg der CK18 und cCK18 Werte einher. Außerdem konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass CK18 und cCK18 in einem Zusammenhang mit der Leberfunktion stehen, denn sobald es zu einer Erhöhung der Leberwerte über den Referenzwert kommt, sind gleichermaßen aussagekräftig erhöhte Werte der Biomarker aufgetreten. Die Cytokeratin-Werte scheinen stärker von der Leberfunktion/der Leberschädigung als von der gesamten körperlichen Verletzungsschwere abhängig zu sein.

So deutlich wie Hofer *et al.* den prädiktiven Wert für das Überleben bei deren septischen Patienten mit Leberinsuffizienz anhand der Cytokeratine dargestellt haben (38), kann dieses bei den hier untersuchten polytraumatisierten Patienten nicht nachgewiesen werden. Dies mag daran liegen, dass die Biomarker in diesem Patientenpool nicht so hoch ansteigen wie bei den Patienten mit Sepsis und so eine Differenzierung möglicherweise erschwert ist.

Volkman *et al.* zeigten für Patienten mit akutem Leberversagen, dass Patienten mit spontaner Remission im Gegensatz zu der Kontrollgruppe und den erkrankten Probanden ohne Genesung ein erhöhtes cCK18 vorwiesen. Dagegen war das CK18 bei den Patienten mit Spontanremission im Vergleich zu den weiterhin Erkrankten vermindert. D.h. die Patienten mit Remission zeigten eine erhöhte Apoptoserate, während die ohne Remission einen höheren nekrotischen Zelluntergang vorwiesen. Dies zeigt, dass die Nekrose und nicht die Apoptose eine vorherrschende Rolle bei den kritisch kranken Patienten mit akutem Leberversagen ohne Remission spielt. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Apoptose eher ein Zeichen für die Reparatur der Leber ist, während der nekrotische Zelluntergang im Falle eines ausgedehnten Leberschadens vorherrscht. Die anderen Laborparameter, wie GOT, GPT und LDH zeigten nur bei den Patienten ohne Remission eine Korrelation mit cCK18 (53). Dabei gibt die Apoptose also möglicherweise einen positiven Hinweis auf den Krankheitsverlauf.

D.h. die Ergebnisse zu den Biomarkern können nicht ohne weiteres auf andere Krankheitsbilder und deren Entwicklung übertragen werden. Denn während die frühe

Erhöhung der Apoptoserate bei den hier untersuchten polytraumatisierten Patienten eher mit einem schlechten Outcome assoziiert ist, gibt sie bei primär leberinsuffizienten Patienten einen Hinweis auf eine spontane Remission.

Trotzdem kann, nach den Ergebnissen dieser Studie, eine genauere Betrachtung der Cytokeratine in Bezug auf die Leberfunktion auch bei polytraumatisierten Patienten ergänzende Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung geben.

### **5.2.3 Verletzungsschwere/Erkrankungsschwere**

Beim Aufnahmezustand wurde der ISS Score als Bewertungsgrundlage für die Verletzungsschwere und den Zustand nach Trauma hinzugezogen. Dieser kann in dieser Studie keine Hinweise in Bezug auf das Outcome geben.

Da der ISS sich nicht auf gemessene Parameter bezieht und er zu dem damaligen Zeitpunkt noch nicht direkt erfasst wurde, musste die Berechnung anhand der Dokumentationen der Verletzungen in der Datenbank erfolgen. Bei dem nachträglichen Scoring könnte es dadurch möglicherweise zu Fehleinschätzungen gekommen sein. Eine weitere Fehlerquelle könnte sein, dass der ISS laut S.P. Baker *et al.* zwar eine gute Korrelation mit der Letalität, Morbidität, Krankenhausaufenthaltsdauer und anderen Scoring-Systemen (47, 54) zeigt, aber Schwächen in der Beurteilung von Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumen und von Patienten über 75 Jahren aufweist. In diesen Patientengruppen wird die Verletzungsschwere systematisch unterbewertet (55), welches möglicherweise zuzüglich zu Verzerrungen in der Einschätzung bei 79,2% der hier untersuchten Patienten aufgrund des Schädelhirntraumas geführt haben könnte.

R.S. Hotchkiss *et al.* konnte in seiner Studie einen Zusammenhang zwischen der Schwere der Verletzungen, gemessen anhand des ISS, und dem apoptotischen Zelluntergang im intestinalen epithelialen Gewebe nachweisen (41). Dieser Zusammenhang zwischen dem ISS und cCK18 kann hier nicht bestätigt werden. Genauso zeigen der ISS und CK18 keinen direkten Zusammenhang.

Die drei weiteren Scores zeigen die Erkrankungsschwere der Patienten an, wobei weder der APACHE II Score, noch der SOFA Score oder SAPS II eine Korrelation mit den CK18- und cCK18-Werten zeigen. Deswegen ist keine direkte Aussage über die Verletzungsschwere und Erkrankungsschwere der Patienten durch CK18 und cCK18 möglich.

Die Nutzung der Scores zur Einschätzung des Gesundheitszustandes war in diesem Kollektiv während des Intensivstationaufenthaltes im Verlauf aussagekräftig. Wie bei polytraumatisierten Patienten zu erwarten, kam es zu einer allgemeinen Erhöhung der drei folgenden Scores im Vergleich zu den Normwerten.

Der APACHE II Score wurde entwickelt, um die Überlebenschancen von Patienten auf Intensivstationen und deren Erkrankungsschwere zu erfassen. Die Prognose bei den verstorbenen Patienten zeigte sich deutlich schlechter als in der Gruppe der Überlebenden.

Auch Patienten mit einem stärker erhöhten SOFA Score, welcher zur Beurteilung der Organfunktion bzw. Dysfunktion für den klinischen Alltag auf der Intensivstation entwickelt wurde, haben ein größeres Risiko gezeigt, aufgrund von Organversagen zu versterben.

Der SAPS II beschreibt den physiologischen Allgemeinzustand von Patienten und ihre Erkrankungsschwere und wurde ursprünglich entwickelt, um Gruppen von Patienten bezüglich ihres Gesundheitszustandes vergleichen zu können. Er zeigt hier, dass die Patienten in der Gruppe der Verstorbenen im Allgemeinen in einer schlechteren körperlichen Verfassung waren als die Überlebenden.

### **5.3 Bedeutung der Studie**

Eine erhöhte Apoptoserate führt möglicherweise zu einer verminderten inflammatorischen Abwehr (48, 51) und so während der Sepsis und SIRS unter Umständen zum Versterben der Patienten. Anhand dieser Studie konnte eine Übersicht über die Geschehnisse in Bezug auf den Zelltod bei polytraumatisierten Patienten gegeben werden. So können in Zukunft vielleicht neue therapeutische Maßnahmen entwickelt und ergriffen werden, um die Reaktion auf ein SIRS, eine Sepsis oder eine Polytraumatisierung zu beeinflussen und so Morbidität und Letalität der Patienten positiv zu bedingen.

Erkenntnisse zum Zelluntergang bei polytraumatisierten Patienten waren bis dato in so weitem Umfang noch nicht vorhanden und die Ergebnisse beinhalten möglicherweise Denkanstöße zu neuen, oder bei anderen Patientengruppen schon genutzten, Therapieansätzen. Außerdem zeigt die Studie, dass eine Vorhersage über das Outcome bei polytraumatisierten Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme anhand der

Cytokeratine nicht möglich ist, im Verlauf die Nutzung der Biomarker aber eventuell hinweisende Informationen zum Zustand von Patienten birgt und neben den klinischen Parametern zu einer besseren Einschätzung der Situation beitragen könnte.

#### **5.4 Stärken und Schwächen der Studie**

Sehr konstant und somit von großem Vorteil, ist der konsequent eingehaltene erste Zeitpunkt der Blutentnahme bei Aufnahme des Patienten in die Klinik, im Sinne der prospektiven Biomaterialbank der GRID Studie. Da die Datenerhebung zeitlich so nah am Unfallgeschehen liegt, gibt sie Aufschluss über die Entwicklung des Zelltods so früh wie möglich nach dem Trauma. Außerdem scheint die Aufbereitung und Aufbewahrung bei -80°C keine Verfälschungen der Werte nach sich zu ziehen (44).

Ein weiterer Vorteil dieser Studie ist, dass sie jederzeit wiederholt und nachgeahmt werden kann. Ferner wurde die hier genutzte Messmethode schon weit verbreitet genutzt und getestet.

Die Qualität dieser Arbeit beruht zum großen Teil auf der Dokumentationsqualität und der Datenqualität in der elektronischen Patientenakte zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes.

Außerdem können die CK18- und cCK18 Werte, wie vorherig schon erwähnt, laut Hersteller nicht als genaue Maßzahl interpretiert werden, sondern sie geben einen groben Überblick über den vorherrschenden Zelltod. Die Halbwertszeit der Cytokeratine beträgt Tage, genaue Kenntnisse über den zirkadianen Rhythmus der Cytokeratine sind jedoch noch nicht bekannt (44).

## 5.5 Unbeantwortete und neue Fragestellungen/Ausblick

Bei dem Kollektiv handelt es sich um eine sehr eng gefasste Gruppe, da das ursächliche Hauptproblem der Patienten immer das mechanische Trauma ist. Auf der anderen Seite sind die körperlichen Verletzungen in diesem Kollektiv insgesamt sehr heterogen, da die Patienten nicht nur ein Verletzungsmuster vorweisen, sondern an den inneren Organen genauso wie an Extremitäten, oder z.B. am Kopf Schädigungen vorweisen. Eine differenzierte Lokalisation der Stelle des meisten Zelluntergangs ist dadurch nicht gegeben und auch die Cytokeratine können keinen Hinweis auf den Ursprung des geschädigten Gewebes geben.

Fernerhin scheint der Magendarmtrakt eine treibende Kraft in der Sepsis zu sein (41). Wie dies bei polytraumatisierten Patienten ist, kann hier aus oben genannten Gründen nicht herausgefunden werden.

Weitere Studien zu enger gefassten Patientengruppen wären von Vorteil für die genauere Differenzierung der Ergebnisse.

Außerdem gab es in dieser Studie eine relativ geringe Anzahl an verstorbenen Patienten, weswegen weitere Studien mit größeren Kollektiven wertvolle Informationen preisgeben könnten.

Darüber hinaus sind folgende Studien zur Bestimmung von Normwerten nötig, um Beschreibungen der Cytokeratine im Verlauf bei unterschiedlichen Patientengruppen darzustellen. Dies birgt möglicherweise weitere Informationen zum apoptischen und nekrotischen Zelltod und führt somit eventuell ferner zu weiteren therapeutischen Möglichkeiten.

## 6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Vorhersage über das Outcome der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme anhand von CK18 und cCK18 nicht möglich war. Es könnte aber von Vorteil sein, den Verlauf der Cytokeratine über einen längeren Zeitraum zu beobachten und daraufhin zu interpretieren. Denn überdurchschnittlich erhöhte frühe apoptotische und späte nekrotische Reaktionen bergen ein erhöhtes Risiko für die Patienten zu versterben und können eventuell diagnostische Hinweise liefern.

Diese Studie bestätigt einige der bisher veröffentlichten Daten, da die Patienten mit Polytrauma genauso wie septische Patienten (im Vergleich zu Kontrollgruppen) im Verhältnis zum gesamten Zelltod einen verstärkten nekrotischen Zelltod vorzuweisen haben. Signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden sind hierbei im Verlauf der Biomarker und in Relation zum ersten Tag zu erkennen, wobei der nekrotische Zelltod bei den Verstorbenen stärker ausgeprägt war.

Natürlich können Biomarker eine gründliche klinische Evaluation nicht ersetzen, aber die Integration neuer prognostischer Marker gibt womöglich einen tieferen Einblick in den körperlichen Krankheitszustand des Patienten und ermöglicht so eine genauere Einschätzung und eine bessere persönliche Anpassung und Optimierung der Therapie. Weitere Studien für die prognostische Wertigkeit von Biomarkern bei polytraumatisierten Patienten sind deswegen anzustreben.

## 7 Zusammenfassung

Das Polytrauma stellt die häufigste Todesursache der unter 45-jährigen dar. Die Krankenhausletalitätsrate von schwer verletzten Trauma-Patienten beträgt 10,3%, wovon ca. die Hälfte der Patienten schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme hauptsächlich aufgrund ihrer schweren Verletzungen versterben. Spätere Haupttodesursachen sind schwerwiegende Komplikationen wie z.B. Organversagen, Multiorganversagen oder die Entwicklung einer Sepsis. Dabei ist bis jetzt unklar, ob die Apoptose und Nekrose möglicherweise eine vorherrschende Rolle bei den polytraumatisierten Patienten spielen. Von großem Interesse war vor allem die prognostische Wertigkeit der Cytokeratine CK18 und cCK18 in Bezug zum Outcome der Patienten. Die Bestimmung des vorherrschenden Zelltods ist vielleicht auch bezüglich neuer therapeutischer Interventionen, welche das schlechte Outcome von polytraumatisierten Patienten verbessern könnten, nützlich.

Die Ausgangsdaten und klinische Daten von insgesamt 77 Patienten wurden analysiert, davon überlebten 64 Patienten, 13 verstarben. Die Blutproben wurden direkt bei der Aufnahme in die Klinik, sowie an Tag 3, 5, 7 und 9 um 7 Uhr morgens entnommen. Das durch Caspasen gespaltene (cCK18) und das ungespaltene Cytokeratin18 (CK18) wurden als Marker für den Zelltod gemessen. Darüber hinaus wurde IL6 bestimmt.

Da CK18 und cCK18 zum Zeitpunkt der Aufnahme keinen signifikanten Unterschied zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten zeigten, sind diese nicht als Prädiktor für das Outcome geeignet. Jedoch waren bei den verstorbenen Patienten augenscheinliche frühe apoptotische und späte nekrotische Reaktionen nachzuweisen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass nicht die Absolutwerte, sondern der Anstieg, bzw. Abfall der Werte im Vergleich zum ersten Tag aussagekräftige Informationen preisgaben. Zudem wurden Zusammenhänge mit weiteren Parametern untersucht.

CK18 und cCK18 sind zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht als Prädiktor für das Outcome geeignet, sie bergen im Verlauf aber möglicherweise zusätzliche Informationen über den Zustand der Patienten sowie deren Outcome und könnten eventuell helfen die Entwicklung neuer Therapien zu unterstützen.

## 8 Summary

Polytrauma is the most frequent cause of death for patients under 45 years of age. The in-hospital mortality rate from severe injured trauma patients is 10,3%, with one half of the patients already dying in the first 24 hours after admission to the hospital mainly due to their severe trauma. Later, the main causes of death are serious complications such as organ failure, multi-organ dysfunction, or developing a sepsis. It is still unclear if necrosis and apoptosis possibly play a predominant role in polytraumatised patients. Particularly of great interest was the prognostic value of the cytokeratines CK18 and cCK18 regarding the outcome of the patients. Perhaps is determining the prevalent mode of cell death also valuable, concerning new therapeutic interventions might improve unsatisfactory outcomes in polytraumatised patients.

A total of 77 patients were analysed based on baseline and clinical data, of which 64 were survivors and 13 non-survivors. Blood samples from patients were collected at the time of admission to the hospital, as well as day 3, 5, 7 and 9 at 7am. Caspase-cleaved (cCK18) and uncleaved cytokeratin-18 (CK18) were measured as a marker of cell death, as well as IL6.

Since CK18 and cCK18 showed no significant difference in between the survivors and non-survivors at the time of admission they are not qualified as a predictor for the outcome. Furthermore, clear signs of early apoptotic and late necrotic reactions were detectable in non-survivors. Although it is worth noticing, that the absolute values did not reveal meaningful information, whereas the increase and decrease of the values in comparison to the first day did. Also connections with further parameters were investigated.

CK18 and cCK18 are not qualified as a predictor for the outcome at the time of admission, however in the process they possibly contain additional information over the situation of the patients and their outcome, and perhaps they can help to support the development of new therapies.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

AIS	<i>Abbreviated Injury Scale</i>
AF	Atemfrequenz
APACHE II	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	<i>Area Under Curve</i>
CARS	<i>Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom</i>
cCK18	<i>cleaved Cytokeratin-18</i> , gespaltenes Cytokeratin 18 (CK18Fs)
CK	Creatin-Kinase
CK18	Cytokeratin 18
CKMB	Creatin-Kinase aus Myokard
COPD	<i>Chronic Obstructive Lung Disease</i>
CRP	C-Reaktives Protein
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DGU	Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<i>g</i>	G-Kraft
gammaGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCP	<i>Good Clinical Practice</i> (gute klinische Praxis )
GCS	<i>Glasgow Coma Score</i>
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRID	<i>Gießen Research Center in Infectious Diseases</i>
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HF	Herzfrequenz
ICUData	<i>International Components for Unicode Data</i>
IL6	Interleukin 6
IL10	Interleukin 10
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISS	<i>Injury Severity Score</i>
IQR	<i>interquartile range</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase

MARS	<i>Mixed Antagonistic Response Ryndrome</i>
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunktion Syndrom, Multiorganversagen</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NE	Neo-epitop
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PAMPs	<i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PIRO Konzept	<b>Pr</b> ädisposition, <b>I</b> nfektion, <b>R</b> eaktion, <b>O</b> rgandysfunktion Konzept
PTT	<i>Partial Thromboplastin Time</i> =Partielle Thromboplastinzeit
ROC-Kurve	<i>Receiver Operating Characteristic</i> -Kurve
RR	Blutdruckmessung nach Riva Rocci
SAPS	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SD	<i>Standart deviation</i> = Standartabweichung
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrom</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
TGF- $\beta$ 1	<i>Transforming growth factor-<math>\beta</math>1</i>
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
TUNEL	<i>TdT mediated dUTP nick-end labelling</i>
UKG	Universitätsklinikum Gießen

## 10 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES UNTERGANGS VON EPITHELIALEN ZELLEN, MIT SPALTUNG UND FREISETZUNG VON CK18 UND cCK18. ....	5
ABBILDUNG 2: VERDEUTLICHUNG DER M65 <sup>®</sup> ELISA UND M30-APOPTOSENSE <sup>®</sup> ELISA MESSMETHODEN DURCH DIE ABBILDUNG „EPITHELIAL CELL DEATH“ MIT FREUNDLICHER GENEMIGUNG VON PEVIVA.....	11
ABBILDUNG 3: BEISPIELABBILDUNG EINER PATIENTENAKTE AUS DEM PDMS ICUDATA (FA. IMESO GMBH, GIEßEN, DEUTSCHLAND) .....	21
ABBILDUNG 4: BEISPIELABBILDUNG DES SCORINGMODULS AUS DEM PDMS ICUDATA .....	22
ABBILDUNG 5: ROC-KURVEN DER BIOMARKER ÜBERLEBENDE VS. NICHT-ÜBERLEBENDE AM ERSTEN TAG.....	28
ABBILDUNG 6: A) GESAMTES CK18 DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	30
ABBILDUNG 7: A) cCK18 DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	32
ABBILDUNG 8: A) DELTA CK18-cCK18 DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	33
ABBILDUNG 9: A) DIE RATIO VON cCK18/CK18 DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT.....	35
ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND cCK18 MIT LDH (U/L) .....	36
ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND cCK18 MIT LAKTAT (MMOL/L) .....	36
ABBILDUNG 12: IL6-WERTE (PG/ML) DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT. MANN-WHITNEY-U-TEST: TAG5 P= 0,025, TAG7 P=0,013, TAG9 P=0,018 .....	37
ABBILDUNG 13: LEUKOZYTEN(GIGA/L) DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	38
ABBILDUNG 14: CRP-WERTE (MG/L) DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	38
ABBILDUNG 15: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND cCK18 MIT IL6 (PG/ML).....	39
ABBILDUNG 16: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND cCK18 MIT LEUKOZYTEN (GIGA/L).....	40
ABBILDUNG 17: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND cCK18 MIT CRP (MG/L) .....	40

ABBILDUNG 18: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND CCK18 MIT GOT (U/L).....	41
ABBILDUNG 19: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND CCK18 MIT GPT (U/L) .....	42
ABBILDUNG 20: ZUSAMMENHANG VON CK18 UND CCK18 MIT BILIRUBIN (U/L) .....	42
ABBILDUNG 21 A) VERGLEICH VON CK18 HINSICHTLICH LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN MITTELS AUFTEILUNG DER GOT-WERTE ANHAND DES KLINISCHEN GRENZWERTES (=50 U/L) OHNE AUSREIßER DARGESTELLT, MANN-WHITNEY-U-TEST: $P<0,001$ .....	43
ABBILDUNG 22: A) VERGLEICH VON CK18 HINSICHTLICH LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN MITTELS AUFTEILUNG DES GPT-WERTES ANHAND DES KLINISCHEN GRENZWERTES (=50 U/L) OHNE AUSREIßER DARGESTELLT, MANN-WHITNEY-U-TEST: $P<0,001$ .....	44
ABBILDUNG 23: A) VERGLEICH VON CK18 HINSICHTLICH LEBERFUNKTIONSSTÖRUNGEN MITTELS AUFTEILUNG DER BILIRUBIN-WERTE ANHAND DES KLINISCHEN GRENZWERTES (=1,0 MG/DL) OHNE AUSREIßER DARGESTELLT, MANN-WHITNEY-U-TEST: $P<0,001$ .....	44
ABBILDUNG 24: ISS, CK18- UND CCK18-WERTE VON ALLEN PATIENTEN NUR ZUM ZEITPUNKT TAG 146	
ABBILDUNG 25: A) N=322, KORRELATION NACH PEARSON: 0,198, $P<0,001$ .....	46
ABBILDUNG 26: A) N=322, KORRELATION NACH PEARSON: 0,281, $P<0,001$ .....	47
ABBILDUNG 27: A) N=322, KORRELATION NACH PEARSON: 0,234, $P<0,001$ .....	47
ABBILDUNG 28: APACHE II SCORE DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT. MANN-WHITNEY-U TEST: TAG 1: $P=0,011$ ; 3: $P=0,003$ ; 5: $P=0,004$ ; 7: $P=0,001$ .....	48
ABBILDUNG 29: SOFA SCORE DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	49
ABBILDUNG 30: SAPS II DEN PATIENTENGRUPPEN ZUGEORDNET IM VERLAUF OHNE AUSREIßER DARGESTELLT .....	49
ABBILDUNG 31: „EINFLUSS VON DER APOPTOSE AUF DIE IMMUNFUNKTION“ IDEE AUS „APOPTOSIS AND CASPASES REGULATE DEATH AND INFLAMMATION IN SEPSIS“ VERÄNDERT NACH R.S.HOTCHKISS .....	57

# 11 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	GRUNDCHARAKTERISTIKA, ANGABEN: N (%); MW±SD .....	25
TABELLE 2:	BIOMARKER FÜR ÜBERLEBENDE UND NICHT-ÜBERLEBENDE AM ERSTEN TAG .....	27
TABELLE 3:	WERTE ZUR ROC-KURVE VOM ERSTEN TAG ZU CK18, cCK18, DELTA CK18-cCK18, VERHÄLTNIS cCK18/CK18 .....	28
TABELLE 4:	BOXPLOTS LEBERWERTE .....	45
TABELLE 5:	OUTCOME (Ü=ÜBERLEBENDE, N-Ü=NICHT-ÜBERLEBENDE) .....	50
TABELLE 6:	VERGLEICHE VON DEN DATEN DER HIER VORLIEGENDEN STUDIE MIT VORHERIGEN STUDIEN ZUM ERSTEN ZEITPUNKT .....	60
TABELLE 7:	LABORPARAMETER .....	81

## 12 Literaturverzeichnis

1. Nast-Kolb D, Aufmkolk M, Rucholtz S, Obertacke U, Waydhas C. Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma. *J Trauma* 2001; 51(5):835-41; discussion 841-2.
2. Rolf Lefering (IFOM) UN(. TraumaRegister DGU®, Jahresbericht 2012: für den Zeitraum bis Ende 2011; 2012, Gesichtet auf:  
URL:[http://www.traumaregister.de/index.php?option=com\\_content&view=article&id=49&Itemid=55](http://www.traumaregister.de/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=55).
3. Bertil Bouillon VBPHRHDKu. Weißbuch Schwerverletzten-Versorgung: Empfehlungen zur Struktur, Organisation und Ausstattung der Schwerverletzten-Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland; Berlin, 2006, Gesichtet auf:  
URL:[http://www.dgu-traumanetzwerk.de/images/stories/downloads/literatur/dgu\\_weissbuch\\_a4\\_internetendgueltige\\_version.pdf](http://www.dgu-traumanetzwerk.de/images/stories/downloads/literatur/dgu_weissbuch_a4_internetendgueltige_version.pdf).
4. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40(4):501-10; discussion 510-2.
5. M. Maier MLGM. Operative Sekundäreingriffe während der Intensivbehandlungsphase des Polytrauma: Was darf und was muss operiert werden? In: *Intensivmed* (2008) 45:70–75
6. Pape HC, Schmidt RE, Rice J, van Griensven M, das Gupta R, Krettek C et al. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit. Care Med.* 2000; 28(10):3441–8.
7. Pape H, Stalp M, Dahlweid M, Regel G, Tscherne H. Welche primäre Operationsdauer ist hinsichtlich eines "Borderline-Zustandes" polytraumatisierter Patienten vertretbar? Eine prospektive Evaluation anhand des Traumaregisters der DGU. Arbeitsgemeinschaft "Polytrauma" der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Unfallchirurg* 1999; 102(11):861–9.
8. Nast-Kolb D, Ruchholtz S, Waydhas C, Schmidt B, Taeger G. Damage Control Orthopedics. *Unfallchirurg* 2005; 108(10):804, 806-11.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6):1644–55.
10. Moerer O, Burchardi H. Kosten der sepsis. *Anaesthesist* 2006; 55 Suppl 1:36–42.
11. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3 Suppl):S55-60.
12. Tschoeke SK, Hellmuth M, Hostmann A, Ertel W, Oberholzer A. The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries. *J Trauma* 2007; 62(6):1396-403; discussion 1403-4.
13. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews* 2012; 25(4):609–34.
14. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267(5203):1456–62.
15. Krammer PH. CD95(APO-1/Fas)-mediated apoptosis: live and let die. *Adv. Immunol.* 1999; 71:163–210.

16. Dr.med. Markus Alexander Michael Weigand. Immunologische Veränderungen in der Sepsis: Hyperinflammation vs Immunparalyse [Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi]. Heidelberg: Ruprecht-Karls-Universität; 2003.
17. Kroemer G, Petit P, Zamzami N, Vayssière JL, Mignotte B. The biochemistry of programmed cell death. *FASEB J.* 1995; 9(13):1277–87.
18. Leist M, Single B, Castoldi AF, Kuhnle S, Nicotera P. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *Journal of Experimental Medicine* 1997; 185(8):1481–6.
19. Que FG, Gores GJ. Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist. *Gastroenterology* 1996; 110(4):1238–43.
20. Budihardjo I, Oliver H, Lutter M, Luo X, Wang X. Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1999; 15:269–90.
21. Leers MP, Kölgen W, Björklund V, Bergman T, Tribbick G, Persson B et al. Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J. Pathol.* 1999; 187(5):567–72.
22. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81(1):1–5.
23. Trump BF, Berezsky IK, Chang SH, Phelps PC. The pathways of cell death: oncosis, apoptosis, and necrosis. *Toxicol Pathol* 1997; 25(1):82–8.
24. Matteucci C, Grelli S, Smaele E de, Fontana C, Mastino A. Identification of nuclei from apoptotic, necrotic, and viable lymphoid cells by using multiparameter flow cytometry. *Cytometry* 1999; 35(2):145–53.
25. Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002 May; 40(5):403–39.
26. Chu YW, Runyan RB, Oshima RG, Hendrix MJ. Expression of complete keratin filaments in mouse L cells augments cell migration and invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90(9):4261–5.
27. Kramer G, Erdal H, Mertens HJMM, Nap M, Mauermann J, Steiner G et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res.* 2004; 64(5):1751–6.
28. Kramer G, Schwarz S, Hägg M, Havelka AM, Linder S. Docetaxel induces apoptosis in hormone refractory prostate carcinomas during multiple treatment cycles. *Br. J. Cancer* 2006; 94(11):1592–8.
29. Olofsson MH, Ueno T, Pan Y, Xu R, Cai F, van der Kuip H et al. Cytokeratin-18 is a useful serum biomarker for early determination of response of breast carcinomas to chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13(11):3198–206.
30. Bantel H, Lugering A, Heidemann J, Volkmann X, Poremba C, Strassburg CP et al. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. *Hepatology* 2004; 40(5):1078–87.
31. Kronenberger B, Wagner M, Herrmann E, Mihm U, Piiper A, Sarrazin C et al. Apoptotic cytokeratin 18 neoepitopes in serum of patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2005 May; 12(3):307–14.
32. Yagmur E, Trautwein C, Leers MP, Am Gressner, Tacke F. Elevated apoptosis-associated cytokeratin 18 fragments (CK18Asp386) in serum of patients with chronic liver diseases indicate hepatic and biliary inflammation. *Clinical Biochemistry* 2007; 40(9-10):651–5.
33. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50(4):1072–8.

34. Antoine DJ, Jenkins RE, Dear JW, Williams DP, McGill, Sharpe et al. Molecular forms of HMGB1 and keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity. *Journal of Hepatology* 2012; 56(5):1070–9.
35. Luft T, Conzelmann M, Benner A, Rieger M, Hess M, Strohmaecker U et al. Serum cytokeratin-18 fragments as quantitative markers of epithelial apoptosis in liver and intestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 110(13):4535–42.
36. Martin PJ. Cell biology comes to the bedside. *Blood* 2007; 110(13):4135.
37. Brenner T, Rosenhagen C, Brandt H, Schmitt FCF, Jung GE, Schemmer P et al. Cell Death Biomarkers as Early Predictors for Hepatic Dysfunction in Patients After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation* 2012; 94(2):185–91.
38. Hofer S, Brenner T, Bopp C, Steppan J, Lichtenstern C, Weitz J et al. Cell death serum biomarkers are early predictors for survival in severe septic patients with hepatic dysfunction. *Critical Care (London, England)* 2009; 13(3):R93.
39. Roth GA, Krenn C, Brunner M, Moser B, Ploder M, Spittler A et al. Elevated serum levels of epithelial cell apoptosis-specific cytokeratin 18 neoepitope m30 in critically ill patients. *Shock* 2004; 22(3):218–20.
40. Moore DJ, Greystoke A, Butt F, Wurthner J, Growcott J, Hughes A et al. A pilot study assessing the prognostic value of CK18 and nDNA biomarkers in severe sepsis patients. *Clinical Drug Investigation* 2012; 32(3):179–87.
41. Hotchkiss RS, Schmiege RE, JR, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP et al. Rapid onset of intestinal epithelial and lymphocyte apoptotic cell death in patients with trauma and shock. *Critical Care Medicine* 2000; 28(9):3207–17.
42. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2012; 25(3):328–36.
43. Peviva. M30 Apoptosense Elisa: Apoptosis Biomarker Assay [Catalog Prod.No. 10010]; 2007.
44. Cummings J, Ranson M, Lacasse E, Ganganagari JR, St-Jean M, Jayson G et al. Method validation and preliminary qualification of pharmacodynamic biomarkers employed to evaluate the clinical efficacy of an antisense compound (AEG35156) targeted to the X-linked inhibitor of apoptosis protein XIAP. *Br. J. Cancer* 2006; 95(1):42–8.
45. Peviva AB. Interpretation of M30/M65 ratios [gesichtet: 2013 Apr 16]. URL:<http://www.peviva.se/m30m65-verhaltnis.aspx>.
46. Menges T, König IR, Hossain H, Little S, Tchatalbachev S, Thierer F et al. Sepsis syndrome and death in trauma patients are associated with variation in the gene encoding tumor necrosis factor. *Critical Care Medicine* 2008; 36(5):1456–e6.
47. Baker SP, Long WB, Haddon W, JR., O'Neill B. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma*, Vol. 14, No. 3, 1974, p. 187-196 1974.
48. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(11):813–22.
49. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(26):1697–702.
50. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit. Care Med.* 1997; 25(7):1095–100.
51. Albert ML. Opinion: Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? *Nat Rev Immunol* 2004; 4(3):223–31.

52. Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000; 407(6805):810–6.
53. Volkmann X, Anstaett M, Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Lehner F et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2008; 47(5):1624–33.
54. Baker SP, O'Neill B. The injury severity score: an update. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* 1976; 16(11):882–5.
55. Foltin E, Stockinger A. Einfluss des Verletzungsmusters auf die Vorhersagekraft von vier Polytraumascores. Darlegung einer Methode zur Suche nach Störfaktoren. *Unfallchirurg* 1999; 102(2):98–109.

# 13 Anhang

Tabelle 7: Laborparameter

	Tag	n	MW ± SD	Median	Quantil		Range		p		
					25	75	Min	Max			
<b>CK18</b> (U/I)	1	Alle	77	806,8 ± 856,9	592,9	346,6	- 823,8	123,9	5110,4	0,870	
		Ü	64	796,2 ± 837,0	611,6	345,4	- 823,8	134,1	5110,4		
		N-Ü	13	859,0 ± 984,4	534,1	309,8	- 1013,2	123,9	3921,8		
	3	Alle	77	690,2 ± 750,0	393,2	267,1	- 738,5	76,7	3686,0	0,301	
		Ü	64	649,5 ± 691,2	378,5	272,5	- 699,0	76,7	3013,4		
		N-Ü	13	890,4 ± 1000,9	548,6	245,3	- 1021,1	151,7	3686,0		
	5	Alle	64	775,6 ± 1768,4	396,5	314,8	- 738,2	180,1	14350,4	0,252	
		Ü	54	559,7 ± 414,4	383,0	312,3	- 735,3	197,2	2204,2		
		N-Ü	10	1941,5 ± 4369,2	559,3	365,3	- 905,4	180,1	14350,4		
	7	Alle	57	659,5 ± 392,6	598,7	345,5	- 857,2	141,7	2039,2	0,629	
		Ü	47	661,2 ± 423,5	526,2	324,2	- 868,5	141,7	2039,2		
		N-Ü	10	651,2 ± 204,9	695,9	535,9	- 780,9	234,4	913,6		
	9	Alle	51	933,4 ± 1445,2	660,8	414,3	- 943,2	208,8	10507,2	0,836	
		Ü	42	733,9 ± 496,7	573,0	406,2	- 921,2	208,8	2420,2		
		N-Ü	9	1864,0 ± 3256,6	796,2	513,6	- 1241,4	358,6	10507,2		
	<b>cCK18</b> (U/I)	1	Alle	77	175,0 ± 112,9	152,5	99,3	- 220,2	28,1	720,3	0,693
			Ü	64	177,7 ± 116,2	153,2	101,2	- 219,2	36,1	720,3	
			N-Ü	13	161,5 ± 98,5	133,3	72,6	- 232,4	28,1	362,9	
3		Alle	77	187,7 ± 177,9	141,7	97,5	- 198,9	9,7	868,8	0,063	
		Ü	64	174,9 ± 167,7	133,8	90,9	- 182,8	9,7	795,7		
		N-Ü	13	250,5 ± 218,3	162,1	132,0	- 249,3	83,5	868,8		
5		Alle	64	166,0 ± 93,8	151,5	107,1	- 213,7	13,7	585,5	0,209	
		Ü	54	156,5 ± 77,4	144,5	107,0	- 212,4	13,7	443,6		
		N-Ü	10	217,1 ± 151,2	178,5	111,0	- 282,1	57,8	585,5		
7		Alle	57	208,8 ± 140,4	163,8	120,1	- 255,0	0,0	736,0	0,515	
		Ü	47	213,3 ± 151,7	157,3	117,9	- 270,0	0,0	736,0		
		N-Ü	10	188,0 ± 66,6	189,4	135,5	- 224,5	89,1	320,4		
9		Alle	51	256,0 ± 193,1	178,9	139,9	- 269,3	74,6	904,4	0,226	
		Ü	42	246,4 ± 181,1	179,9	141,2	- 258,7	85,9	904,4		
		N-Ü	9	300,7 ± 249,7	169,8	132,5	- 506,6	74,6	800,6		
<b>Delta</b> <b>CK18-cCk18</b> (U/I)		1	Alle	77	631,9 ± 806,5	463,4	172,5	- 675,8	-70,4	4390,1	0,957
			Ü	64	618,5 ± 782,4	466,9	166,4	- 679,6	-70,4	4390,1	
			N-Ü	13	697,5 ± 948,6	421,5	181,5	- 800,3	58,3	3683,1	
	3	Alle	77	502,5 ± 593,2	269,6	160,3	- 583,8	1,2	2817,2	0,559	
		Ü	64	474,6 ± 548,8	254,3	160,8	- 558,4	1,2	2220,3		
		N-Ü	13	639,9 ± 789,0	367,6	113,1	- 812,2	68,2	2817,2		
	5	Alle	64	609,6 ± 1708,6	271,6	175,3	- 541,5	67,9	13764,9	0,471	
		Ü	54	403,2 ± 375,1	264,4	176,0	- 529,1	67,9	1924,7		
		N-Ü	10	1724,3 ± 4239,1	402,3	121,1	- 660,2	73,3	13764,9		
	7	Alle	57	450,6 ± 312,2	380,6	190,0	- 668,0	38,5	1303,2		

	Ü	47	448,0 ± 334,0	352,0	179,2	- 702,5	38,5	1303,2			
	N-Ü	10	463,1 ± 190,7	461,7	330,4	- 589,4	145,3	792,7	0,489		
	<b>9</b>	Alle	51	677,4 ± 1334,1	498,8	241,8	- 724,0	-26,7	9706,6		
		Ü	42	487,6 ± 366,6	401,2	195,6	- 684,3	-26,7	1562,6		
		N-Ü	9	1563,3 ± 3059,8	656,3	381,8	- 734,9	233,5	9706,6	0,190	
<b>Ratio</b> <b>cCK18/CK18</b>	<b>1</b>	Alle	77	0,33 ± 0,24	0,27	0,16	- 0,44	0,03	1,26		
		Ü	64	0,33 ± 0,24	0,27	0,17	- 0,44	0,03	1,26		
		N-Ü	13	0,29 ± 0,20	0,23	0,13	- 0,43	0,06	0,68	0,471	
	<b>3</b>	Alle	77	0,33 ± 0,18	0,30	0,21	- 0,43	0,03	0,99		
		Ü	64	0,33 ± 0,18	0,30	0,20	- 0,42	0,03	0,99		
		N-Ü	13	0,37 ± 0,16	0,37	0,23	- 0,52	0,19	0,63	0,289	
	<b>5</b>	Alle	64	0,33 ± 0,17	0,31	0,22	- 0,45	0,04	0,81		
		Ü	54	0,34 ± 0,16	0,31	0,22	- 0,46	0,04	0,69		
		N-Ü	10	0,33 ± 0,22	0,29	0,18	- 0,40	0,04	0,81	0,671	
	<b>7</b>	Alle	57	0,35 ± 0,18	0,35	0,21	- 0,47	0,00	0,84		
		Ü	47	0,36 ± 0,19	0,36	0,20	- 0,48	0,00	0,84		
		N-Ü	10	0,31 ± 0,10	0,29	0,25	- 0,38	0,13	0,47	0,438	
	<b>9</b>	Alle	51	0,36 ± 0,19	0,33	0,24	- 0,43	0,08	1,06		
		Ü	42	0,37 ± 0,19	0,33	0,24	- 0,45	0,15	1,06		
		N-Ü	9	0,27 ± 0,13	0,25	0,15	- 0,39	0,08	0,45	0,181	
	<b>Differenz</b> <b>TagX-Tag1</b> <b>von CK18</b> <b>(U/I)</b>	<b>1-1</b>	Alle	77	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	
			Ü	64	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	
			N-Ü	13	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	1,000
		<b>3-1</b>	Alle	77	-116,62 ± 676,68	-96,40	-267,10	- 128,00	-3236,50	1980,30	
			Ü	64	-146,69 ± 712,89	-119,20	-285,63	- 115,30	-3236,50	1980,30	
			N-Ü	13	31,45 ± 450,90	18,60	-187,10	- 239,55	-993,20	993,10	0,170
		<b>5-1</b>	Alle	64	-97,34 ± 1842,96	-143,50	-480,43	- 95,30	-3472,00	13147,70	
			Ü	54	-305,03 ± 724,17	-149,25	-487,14	- 77,38	-3472,00	657,10	
			N-Ü	10	1024,18 ± 4362,43	10,10	-342,23	- 305,98	-2762,20	13147,70	0,155
<b>7-1</b>		Alle	57	-248,27 ± 859,98	-31,70	-445,77	- 176,70	-3747,90	1473,70		
		Ü	47	-261,55 ± 833,13	-140,40	-491,10	- 171,10	-3747,90	1473,70		
		N-Ü	10	-185,82 ± 1024,15	124,25	-144,58	- 264,95	-3008,20	611,80	0,186	
<b>9-1</b>		Alle	51	10,39 ± 1731,12	-28,60	-420,50	- 281,50	-3794,80	10034,40		
		Ü	42	-199,00 ± 915,47	-78,10	-425,76	- 179,10	-3794,80	1463,47		
		N-Ü	9	987,53 ± 3623,57	189,30	-259,55	- 912,40	-3303,80	10034,40	0,106	
<b>Differenz</b> <b>TagX-Tag1</b> <b>von cCK18</b> <b>(U/I)</b>		<b>1-1</b>	Alle	77	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	
			Ü	64	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	
			N-Ü	13	0,00 ± 0,00	0,00	0,00	- 0,00	0,00	0,00	1,000
		<b>3-1</b>	Alle	77	12,74 ± 199,47	-18,70	-69,10	- 55,00	-484,70	699,70	
			Ü	64	-2,76 ± 195,26	-32,00	-88,19	- 50,30	-484,70	699,70	
			N-Ü	13	89,04 ± 210,36	52,20	-51,05	- 154,90	-139,50	630,10	0,075
		<b>5-1</b>	Alle	64	-8,09 ± 150,38	-0,25	-50,28	- 59,80	-593,60	420,30	
			Ü	54	-19,67 ± 148,64	-1,65	-55,86	- 58,30	-593,60	231,90	
			N-Ü	10	54,41 ± 151,82	44,60	-53,13	- 111,30	-108,10	420,30	0,341
	<b>7-1</b>	Alle	57	35,42 ± 188,57	28,50	-44,21	- 100,40	-573,80	640,80		
		Ü	47	36,89 ± 203,94	28,50	-45,91	- 92,80	-573,80	640,80		

		N-Ü	10	28,52 ± 92,81	34,30 -56,93 - 114,70	-117,80 139,80	0,834
<b>9-1</b>	Alle	51	89,28 ± 212,25	54,90 -27,50 - 139,30	-524,00 721,00		
	Ü	42	80,53 ± 198,28	53,90 -18,43 - 125,35	-524,00 593,40		
	N-Ü	9	130,12 ± 278,93	82,70 -92,35 - 292,30	-164,10 721,00	0,894	
<b>Differenz TagX-Tag1 vom Delta</b>	1-1	Alle	77	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00	
	Ü	64	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00		
	N-Ü	13	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00	1,000	
<b>CK18-cCK18 (U/I)</b>	3-1	Alle	77	-129,36 ± 575,76	-74,80 -276,05 - 108,25	-3141,10 1280,60	
	Ü	64	-143,93 ± 604,14	-80,10 -299,10 - 94,40	-3141,10 1280,60		
	N-Ü	13	-57,59 ± 420,26	55,70 -202,45 - 213,10	-865,90 622,90	0,362	
	5-1	Alle	64	-89,25 ± 1764,42	-96,15 -415,53 - 89,87	-3144,20 12727,40	
	Ü	54	-285,36 ± 645,30	-140,70 -415,90 - 70,48	-3144,20 425,20		
	N-Ü	10	969,77 ± 4226,48	-44,80 -279,73 - 304,55	-2691,60 12727,40	0,252	
<b>7-1</b>	Alle	57	-283,69 ± 772,96	-93,30 -479,55 - 147,55	-3174,10 832,90		
	Ü	47	-298,44 ± 738,42	-155,10 -495,54 - 118,60	-3174,10 832,90		
	N-Ü	10	-214,34 ± 961,35	72,80 -124,70 - 175,80	-2890,40 472,00	0,834	
<b>9-1</b>	Alle	51	-78,89 ± 1593,54	-62,80 -453,70 - 156,80	-3433,80 9313,40		
	Ü	42	-279,53 ± 801,40	-115,19 -461,88 - 126,20	-3433,80 962,09		
	N-Ü	9	857,41 ± 3373,71	156,80 -167,20 - 620,10	-3139,70 9313,40	0,051	
<b>Differenz TagX-Tag 1 von der Ratio</b>	1-1	Alle	77	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00	
	Ü	64	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00		
	N-Ü	13	0,00 ± 0,00	0,00 0,00 - 0,00	0,00 0,00	1,000	
<b>cCK18/CK18</b>	3-1	Alle	77	0,01 ± 0,25	0,04 -0,08 - 0,13	-0,88 0,66	
	Ü	64	-0,01 ± 0,25	0,03 -0,08 - 0,12	-0,88 0,66		
	N-Ü	13	0,09 ± 0,22	0,11 -0,06 - 0,24	-0,31 0,42	0,183	
	5-1	Alle	64	0,03 ± 0,22	0,07 -0,07 - 0,14	-0,88 0,47	
	Ü	54	0,03 ± 0,23	0,06 -0,07 - 0,15	-0,88 0,47		
	N-Ü	10	0,03 ± 0,23	0,09 -0,13 - 0,15	-0,44 0,37	0,810	
<b>7-1</b>	Alle	57	0,07 ± 0,26	0,08 -0,83 - 0,62	-0,03 0,22		
	Ü	47	0,09 ± 0,27	0,14 -0,03 - 0,24	-0,83 0,62		
	N-Ü	10	-0,01 ± 0,18	0,04 -0,22 - 0,10	-0,27 0,25	0,142	
<b>9-1</b>	Alle	51	0,07 ± 0,24	0,06 -0,03 - 0,20	-0,70 0,84		
	Ü	42	0,11 ± 0,25	0,08 0,01 - 0,21	-0,70 0,84		
	N-Ü	9	-0,07 ± 0,17	-0,09 -0,20 - 0,02	-0,29 0,28	0,010	
<b>Quotient TagX/Tag1 von CK18</b>	1/1	Alle	77	1,00 ± 0,00	1,00 1,00 - 1,00	1,00 1,00	
	Ü	64	1,00 ± 0,00	1,00 1,00 - 1,00	1,00 1,00		
	N-Ü	13	1,00 ± 0,00	1,00 1,00 - 1,00	1,00 1,00	1,000	
	3/1	Alle	77	1,00 ± 0,71	0,78 0,51 - 1,25	0,19 3,80	
	Ü	64	0,95 ± 0,67	0,72 0,50 - 1,22	0,23 3,34		
	N-Ü	13	1,23 ± 0,88	1,04 0,70 - 1,42	0,19 3,80	0,131	
<b>5/1</b>	Alle	64	1,16 ± 1,62	0,75 0,45 - 1,30	0,15 11,93		
	Ü	54	0,92 ± 0,70	0,64 0,44 - 1,20	0,15 3,81		
	N-Ü	10	2,49 ± 3,64	1,00 0,62 - 2,91	0,24 11,93	0,215	
<b>7/1</b>	Alle	57	1,15 ± 0,99	0,93 5,94 - 1,44	0,10 5,94		
	Ü	47	1,05 ± 0,79	0,88 0,46 - 1,39	0,10 3,61		
	N-Ü	10	1,64 ± 1,58	1,24 0,86 - 1,70	0,23 5,94	0,136	

	<b>9/1</b>	Alle	51	1,76 ± 3,24	0,94	0,58 - 1,74	0,16	22,22		
		Ü	42	1,14 ± 0,79	0,89	0,55 - 1,54	0,21	3,39		
		N-Ü	9	4,63 ± 7,15	1,86	0,77 - 5,94	0,16	22,22	0,058	
<b>Quotient TagX/Tag1 von cCK18</b>	<b>1/1</b>	Alle	77	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00		
		Ü	64	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00		
		N-Ü	13	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	1,000	
	<b>3/1</b>	Alle	77	1,34 ± 1,47	0,88	0,58 - 1,57	0,07	8,49		
		Ü	64	1,23 ± 1,51	0,78	0,55 - 1,34	0,07	8,49		
		N-Ü	13	1,87 ± 1,17	1,66	0,72 - 3,11	0,51	3,64	0,021	
	<b>5/1</b>	Alle	64	1,33 ± 1,11	1,00	0,08 - 6,92	0,68	1,69		
		Ü	54	1,26 ± 1,11	0,99	0,67 - 1,58	0,08	6,92		
		N-Ü	10	1,72 ± 1,07	1,65	0,69 - 2,50	0,62	3,54	0,160	
	<b>7/1</b>	Alle	57	1,69 ± 1,61	1,18	0,82 - 2,17	0,00	9,37		
		Ü	47	1,67 ± 1,72	1,18	0,79 - 2,13	0,00	9,37		
		N-Ü	10	1,74 ± 1,04	1,47	0,82 - 2,78	0,51	3,17	0,463	
	<b>9/1</b>	Alle	51	2,20 ± 2,66	1,53	0,85 - 2,34	0,27	16,31		
		Ü	42	2,00 ± 2,46	1,49	0,89 - 2,28	0,27	16,31		
		N-Ü	9	3,14 ± 3,47	1,62	0,65 - 6,19	0,31	10,06	0,932	
	<b>Quotient TagX/Tag1 vom Delta CK18c-CK18</b>	<b>1/1</b>	Alle	77	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	
			Ü	64	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	
			N-Ü	13	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	1,000
<b>3/1</b>		Alle	77	4,12 ± 26,17	0,72	0,43 - 1,27	-4,44	230,13		
		Ü	64	4,70 ± 28,71	0,69	0,43 - 1,22	-4,44	230,13		
		N-Ü	13	1,28 ± 1,07	1,13	0,47 - 1,66	0,09	4,13	0,221	
<b>5/1</b>		Alle	64	3,07 ± 13,78	0,64	0,34 - 1,20	-3,40	109,38		
		Ü	54	3,08 ± 14,92	0,61	0,33 - 1,15	-3,40	109,38		
		N-Ü	10	3,01 ± 4,36	0,89	0,39 - 5,38	0,12	13,27	0,336	
<b>7/1</b>		Alle	57	1,24 ± 1,79	0,75	0,32 - 1,50	-2,13	9,10		
		Ü	47	1,06 ± 1,55	0,66	0,28 - 1,39	-2,13	8,75		
		N-Ü	10	2,09 ± 2,60	1,22	0,74 - 2,37	0,22	9,10	0,463	
<b>9/1</b>		Alle	51	1,87 ± 3,87	0,86	0,43 - 1,77	-1,82	24,69		
		Ü	42	1,08 ± 1,31	0,74	0,41 - 1,52	-1,82	6,68		
		N-Ü	9	5,60 ± 8,12	2,62	0,81 - 8,51	0,15	24,69	0,023	
<b>Quotient Tag X/Tag1 von der Ratio cCK18/CK18</b>		<b>1/1</b>	Alle	77	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	
			Ü	64	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	
			N-Ü	13	1,00 ± 0,00	1,00	1,00 - 1,00	1,00	1,00	1,000
	<b>3/1</b>	Alle	77	1,47 ± 1,21	1,14	0,76 - 1,75	0,21	7,30		
		Ü	64	1,40 ± 1,21	1,11	0,76 - 1,62	0,21	7,30		
		N-Ü	13	1,82 ± 1,18	1,46	0,81 - 2,40	0,54	4,31	0,121	
	<b>5/1</b>	Alle	64	1,64 ± 1,61	1,24	0,78 - 2,17	0,16	12,21		
		Ü	54	1,67 ± 1,71	1,23	0,78 - 2,12	0,16	12,21		
		N-Ü	10	1,48 ± 0,89	1,42	0,53 - 2,41	0,30	2,59	0,336	
	<b>7/1</b>	Alle	57	1,83 ± 1,44	1,46	0,90 - 2,35	0,00	8,69		
		Ü	47	1,93 ± 1,52	1,51	0,91 - 2,60	0,00	8,69		
		N-Ü	10	1,39 ± 0,82	1,13	0,66 - 2,18	0,53	2,97	0,378	
	<b>9/1</b>	Alle	51	1,84 ± 1,42	1,31	0,87 - 2,38	0,44	6,79		

	Ü	42	2,00 ± 1,46	1,52	1,04 - 2,45	0,44	6,79			
	N-Ü	9	1,10 ± 0,91	0,71	0,61 - 1,45	0,45	3,20	0,010		
<b>IL6</b> (pg/ml)	<b>1</b>	Alle	77	818,2 ± 1979,8	314,2	163,9 - 866,9	15,8	15325,0		
		Ü	64	748,5 ± 1968,4	300,7	156,3 - 851,0	15,8	15325,0		
		N-Ü	13	1161,1 ± 2080,7	393,2	192,6 - 1204,6	92,0	7701,0	0,480	
	<b>3</b>	Alle	77	508,2 ± 1141,2	138,4	44,4 - 349,4	0,5	7213,5		
		Ü	64	441,7 ± 1124,1	114,9	40,3 - 271,2	0,5	7213,5		
		N-Ü	13	835,7 ± 1213,9	172,3	79,0 - 1274,0	29,7	4328,7	0,098	
	<b>5</b>	Alle	63	203,1 ± 362,6	88,9	39,9 - 192,0	5,0	2372,4		
		Ü	53	177,0 ± 347,7	75,2	38,3 - 155,4	5,0	2372,4		
		N-Ü	10	341,4 ± 426,5	173,1	91,7 - 411,7	39,1	1405,0	0,025	
	<b>7</b>	Alle	57	192,8 ± 370,4	82,9	37,9 - 189,2	1,1	2314,8		
		Ü	47	162,8 ± 356,9	72,2	35,4 - 137,8	1,1	2314,8		
		N-Ü	10	333,7 ± 419,1	145,3	118,0 - 441,7	29,2	1422,3	0,013	
	<b>9</b>	Alle	51	318,4 ± 1259,4	74,4	36,6 - 161,9	1,1	8847,0		
		Ü	42	142,8 ± 349,4	55,7	33,2 - 144,1	1,1	2289,4		
		N-Ü	9	1138,0 ± 2892,9	161,9	107,7 - 337,1	21,8	8847,0	0,018	
	<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (mmHg)	<b>1</b>	Alle	74	289,4 ± 110,1	294,5	203,8 - 343,3	53,9	541,0	
			Ü	61	302,5 ± 105,1	305,0	217,5 - 352,5	91,0	541,0	
			N-Ü	13	228,0 ± 116,8	199,0	136,5 - 312,0	53,9	457,0	0,027
<b>3</b>		Alle	74	280,0 ± 99,9	280,5	197,8 - 345,3	78,0	567,0		
		Ü	61	290,3 ± 98,3	290,0	203,5 - 354,0	92,4	567,0		
		N-Ü	13	231,3 ± 96,6	230,0	169,5 - 315,5	78,0	383,0	0,087	
<b>5</b>		Alle	59	290,0 ± 101,2	288,0	214,0 - 377,0	56,9	530,0		
		Ü	49	304,5 ± 94,4	298,0	228,5 - 381,5	147,0	530,0		
		N-Ü	10	218,6 ± 108,1	213,8	127,8 - 320,5	56,9	383,0	0,024	
<b>7</b>		Alle	55	284,8 ± 120,5	265,0	200,0 - 366,0	55,0	568,0		
		Ü	45	290,6 ± 119,8	276,0	207,5 - 369,0	55,0	549,0		
		N-Ü	10	258,8 ± 126,6	232,5	163,8 - 288,8	147,0	568,0	0,266	
<b>9</b>		Alle	49	289,4 ± 92,6	266,0	225,5 - 343,5	129,0	519,0		
		Ü	41	297,7 ± 96,7	291,0	222,0 - 355,0	129,0	519,0		
		N-Ü	8	247,0 ± 54,1	243,0	231,0 - 291,3	144,0	325,0	0,256	
<b>Thrombozyten</b> (giga/l)		<b>1</b>	Alle	77	159,3 ± 64,1	151,0	126,0 - 199,0	19,0	389,0	
			Ü	64	163,5 ± 65,2	151,1	127,5 - 206,5	19,0	389,0	
			N-Ü	13	138,4 ± 56,5	149,6	97,0 - 176,5	43,0	219,0	0,245
	<b>3</b>	Alle	75	100,5 ± 51,8	95,0	70,0 - 114,0	39,0	373,0		
		Ü	62	102,7 ± 55,9	97,0	69,0 - 115,0	39,0	373,0		
		N-Ü	13	89,6 ± 23,6	79,0	72,5 - 109,0	58,0	131,0	0,515	
	<b>5</b>	Alle	64	102,8 ± 44,3	96,0	69,8 - 127,8	20,0	218,0		
		Ü	54	107,9 ± 44,8	101,0	76,8 - 136,0	20,0	218,0		
		N-Ü	10	75,0 ± 29,4	75,5	49,5 - 98,0	24,0	116,0	0,030	
	<b>7</b>	Alle	57	134,9 ± 70,1	117,0	87,5 - 181,0	23,0	327,0		
		Ü	47	142,2 ± 71,8	127,0	90,0 - 199,0	23,0	327,0		
		N-Ü	10	100,5 ± 51,3	92,0	55,0 - 140,8	40,0	199,0	0,078	
	<b>9</b>	Alle	51	205,2 ± 108,2	176,0	123,0 - 269,0	41,0	603,0		
		Ü	42	216,7 ± 111,2	192,0	136,5 - 275,3	41,0	603,0		

		N-Ü	9	151,4 ± 76,5	123,0	88,5 - 227,5	70,0	280,0	0,077	
<b>Leukozyten</b> (giga/l)	<b>1</b>	Alle	77	12,53 ± 5,43	11,72	8,29 - 16,11	4,07	26,85		
		Ü	64	12,80 ± 5,44	12,22	8,48 - 16,87	4,07	26,85		
		N-Ü	13	11,23 ± 5,39	9,93	7,69 - 14,20	4,20	21,14	0,338	
	<b>3</b>	Alle	75	9,32 ± 3,49	8,82	6,83 - 10,63	2,99	20,90		
		Ü	62	9,51 ± 3,60	8,78	6,80 - 10,91	3,70	20,90		
		N-Ü	13	8,41 ± 2,87	8,82	6,41 - 10,11	2,99	12,96	0,538	
	<b>5</b>	Alle	64	8,19 ± 2,97	7,59	6,30 - 9,93	3,01	16,79		
		Ü	54	8,35 ± 3,09	7,76	6,24 - 10,40	3,20	16,79		
		N-Ü	10	7,34 ± 2,14	7,39	6,47 - 8,83	3,01	10,84	0,554	
	<b>7</b>	Alle	57	9,25 ± 4,11	8,00	6,45 - 11,37	0,25	21,33		
		Ü	47	9,24 ± 4,20	8,16	6,40 - 10,93	0,25	21,33		
		N-Ü	10	9,32 ± 3,86	7,60	6,55 - 13,50	5,16	16,04	0,941	
<b>9</b>	Alle	51	11,86 ± 4,83	11,16	8,40 - 15,21	4,50	27,43			
	Ü	42	11,74 ± 4,94	11,05	7,55 - 15,04	4,50	27,43			
	N-Ü	9	12,40 ± 4,45	11,24	8,99 - 16,79	5,90	18,67	0,618		
<b>Hämoglobin</b> (g/l)	<b>1</b>	Alle	77	102,7 ± 23,6	100,9	90,0 - 120,0	48,0	151,0		
		Ü	64	102,7 ± 24,4	100,9	89,3 - 120,0	48,0	151,0		
		N-Ü	13	102,7 ± 20,2	100,6	93,0 - 114,0	62,0	137,0	0,838	
	<b>3</b>	Alle	75	96,8 ± 14,6	98,0	89,0 - 105,0	24,0	126,0		
		Ü	62	95,9 ± 15,0	97,0	88,0 - 103,3	24,0	126,0		
		N-Ü	13	101,1 ± 12,6	99,0	90,0 - 113,0	81,0	120,0	0,313	
	<b>5</b>	Alle	64	97,1 ± 11,9	96,0	90,0 - 104,5	76,0	156,0		
		Ü	54	96,8 ± 12,8	94,0	88,8 - 105,0	76,0	156,0		
		N-Ü	10	98,9 ± 4,4	99,0	95,8 - 101,5	91,0	107,0	0,212	
	<b>7</b>	Alle	57	94,2 ± 10,2	93,0	87,0 - 101,5	75,0	125,0		
		Ü	47	94,0 ± 10,7	93,0	87,0 - 100,0	75,0	125,0		
		N-Ü	10	94,7 ± 8,5	95,0	85,0 - 102,5	84,0	106,0	0,705	
	<b>9</b>	Alle	51	95,4 ± 11,0	95,0	87,0 - 103,0	74,0	118,0		
		Ü	42	94,3 ± 11,0	95,0	85,5 - 102,3	74,0	118,0		
		N-Ü	9	100,4 ± 10,1	97,0	93,0 - 111,5	87,0	115,0	0,226	
	<b>Hämatokrit</b> (%)	<b>1</b>	Alle	77	0,305 ± 0,069	0,300	0,267 - 0,350	0,150	0,460	
			Ü	64	0,305 ± 0,071	0,300	0,265 - 0,355	0,150	0,460	
			N-Ü	13	0,308 ± 0,058	0,300	0,291 - 0,337	0,190	0,410	0,870
<b>3</b>		Alle	75	0,290 ± 0,037	0,286	0,268 - 0,317	0,200	0,390		
		Ü	62	0,288 ± 0,036	0,285	0,270 - 0,313	0,200	0,390		
		N-Ü	13	0,299 ± 0,038	0,300	0,263 - 0,325	0,230	0,360	0,359	
<b>5</b>		Alle	64	0,290 ± 0,029	0,287	0,271 - 0,311	0,230	0,360		
		Ü	54	0,288 ± 0,030	0,280	0,269 - 0,309	0,230	0,360		
		N-Ü	10	0,305 ± 0,017	0,303	0,290 - 0,317	0,280	0,340	0,033	
<b>7</b>		Alle	57	0,286 ± 0,030	0,290	0,264 - 0,306	0,230	0,380		
		Ü	47	0,284 ± 0,032	0,290	0,260 - 0,300	0,230	0,380		
		N-Ü	10	0,292 ± 0,025	0,300	0,265 - 0,316	0,260	0,320	0,318	
<b>9</b>		Alle	51	0,289 ± 0,032	0,290	0,269 - 0,310	0,220	0,360		
		Ü	42	0,286 ± 0,033	0,286	0,260 - 0,310	0,220	0,360		
		N-Ü	9	0,304 ± 0,025	0,300	0,283 - 0,332	0,270	0,340	0,137	

<b>Creatinin (mg/dl)</b>	<b>1</b>	Alle	74	1,06 ± 0,27	0,98	0,90 - 1,21	0,66	1,93	
		Ü	61	1,07 ± 0,27	1,00	0,90 - 1,22	0,66	1,93	
		N-Ü	13	1,00 ± 0,27	0,91	0,79 - 1,21	0,70	1,46	0,219
	<b>3</b>	Alle	74	1,17 ± 0,45	1,03	0,89 - 1,27	0,67	3,03	
		Ü	61	1,12 ± 0,41	1,00	0,88 - 1,25	0,67	3,03	
		N-Ü	13	1,40 ± 0,58	1,20	1,03 - 1,74	0,80	2,55	0,047
	<b>5</b>	Alle	60	1,21 ± 0,61	1,00	0,85 - 1,28	0,70	3,50	
		Ü	51	1,14 ± 0,49	0,97	0,85 - 1,20	0,70	2,64	
		N-Ü	9	1,64 ± 1,01	1,31	0,87 - 2,39	0,82	3,50	0,123
	<b>7</b>	Alle	54	1,23 ± 0,70	1,00	0,85 - 1,39	0,60	5,06	
		Ü	44	1,16 ± 0,49	1,00	0,82 - 1,25	0,60	3,00	
		N-Ü	10	1,54 ± 1,28	1,14	0,85 - 1,67	0,76	5,06	0,600
	<b>9</b>	Alle	49	1,15 ± 0,51	1,00	0,80 - 1,33	0,54	3,16	
		Ü	40	1,11 ± 0,43	1,00	0,80 - 1,33	0,54	2,40	
		N-Ü	9	1,34 ± 0,78	1,08	0,80 - 1,73	0,73	3,16	0,602
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	<b>1</b>	Alle	73	31,9 ± 14,0	29,0	24,2 - 34,3	13,0	116,1	
		Ü	60	32,0 ± 14,8	28,1	24,1 - 33,0	13,8	116,1	
		N-Ü	13	31,7 ± 10,2	31,0	23,5 - 41,4	13,0	48,4	0,614
	<b>3</b>	Alle	72	32,4 ± 18,5	28,6	20,5 - 39,3	10,0	127,1	
		Ü	59	30,5 ± 17,2	26,8	20,0 - 38,1	10,0	127,1	
		N-Ü	13	41,1 ± 22,2	35,0	20,9 - 55,8	17,5	92,2	0,080
	<b>5</b>	Alle	59	39,1 ± 24,8	34,0	24,0 - 46,3	12,0	151,2	
		Ü	50	35,7 ± 22,0	33,0	23,7 - 39,5	12,0	151,2	
		N-Ü	9	58,0 ± 32,1	53,0	38,6 - 63,7	30,9	137,7	0,002
	<b>7</b>	Alle	54	52,1 ± 32,3	44,0	31,0 - 63,6	0,2	199,4	
		Ü	44	49,7 ± 33,6	40,0	30,9 - 59,5	0,2	199,4	
		N-Ü	10	62,8 ± 24,7	58,2	49,6 - 80,4	23,1	100,8	0,077
	<b>9</b>	Alle	50	64,0 ± 36,4	52,6	36,8 - 77,1	20,9	206,2	
		Ü	41	61,8 ± 36,3	50,0	36,6 - 76,9	20,9	206,2	
		N-Ü	9	74,2 ± 37,1	75,8	44,0 - 89,0	23,5	151,5	0,240
<b>GOT (U/l)</b>	<b>1</b>	Alle	66	172,9 ± 261,2	77,9	38,9 - 277,5	10,3	1882,0	
		Ü	54	191,5 ± 283,6	89,4	33,0 - 281,2	10,3	1882,0	
		N-Ü	12	89,4 ± 80,7	61,1	40,3 - 106,2	16,1	289,7	0,311
	<b>3</b>	Alle	68	176,4 ± 322,7	69,2	46,2 - 170,0	9,4	1929,0	
		Ü	55	198,2 ± 353,0	81,0	47,8 - 220,4	9,4	1929,0	
		N-Ü	13	84,1 ± 97,8	61,8	26,7 - 72,9	9,5	306,7	0,103
	<b>5</b>	Alle	50	81,3 ± 85,4	56,2	25,5 - 104,0	8,0	419,3	
		Ü	41	81,9 ± 74,3	59,0	31,4 - 110,5	8,0	373,0	
		N-Ü	9	78,6 ± 130,6	26,3	15,9 - 79,6	9,7	419,3	0,160
	<b>7</b>	Alle	45	54,4 ± 70,8	40,8	21,1 - 59,8	5,8	472,0	
		Ü	36	51,3 ± 30,9	44,7	30,6 - 62,3	10,0	148,9	
		N-Ü	9	67,0 ± 152,1	18,7	9,5 - 29,0	5,8	472,0	0,003
	<b>9</b>	Alle	41	77,1 ± 139,3	38,0	20,9 - 67,7	4,6	666,3	
		Ü	33	69,4 ± 112,4	46,0	23,5 - 67,7	9,6	664,0	
		N-Ü	8	108,9 ± 227,3	18,2	6,6 - 80,5	4,6	666,3	0,210
<b>GPT</b>	<b>1</b>	Alle	67	140,6 ± 189,7	68,6	24,7 - 197,7	8,8	1233,0	



	N-Ü	9	382,6 ± 191,4	345,0	243,0 - 455,0	174,0	819,1	0,320	
<b>3</b>	Alle	47	388,3 ± 242,5	310,0	222,0 - 462,0	139,0	1169,0		
	Ü	35	409,6 ± 254,2	320,0	229,0 - 514,0	139,0	1169,0		
	N-Ü	12	325,9 ± 201,2	260,0	179,5 - 380,5	150,0	768,0	0,200	
<b>5</b>	Alle	31	311,8 ± 198,8	260,0	201,0 - 351,0	149,0	1128,0		
	Ü	27	283,4 ± 136,8	249,0	184,0 - 350,0	149,0	790,0		
	N-Ü	4	503,5 ± 420,7	326,0	244,3 - 940,3	234,0	1128,0	0,173	
<b>7</b>	Alle	29	299,9 ± 132,0	282,0	207,5 - 363,5	144,0	698,0		
	Ü	23	319,4 ± 138,0	291,0	222,0 - 441,0	144,0	698,0		
	N-Ü	6	225,2 ± 72,5	208,5	169,8 - 282,8	145,0	351,0	0,090	
<b>9</b>	Alle	23	474,2 ± 536,4	319,0	256,0 - 416,0	135,0	2525,0		
	Ü	18	444,6 ± 531,9	300,5	251,8 - 417,8	135,0	2525,0		
	N-Ü	5	580,8 ± 601,7	368,0	236,5 - 1031,5	208,0	1647,0	0,691	
<b>Laktat (mmol/l)</b>	<b>1</b>	Alle	59	2,66 ± 2,60	2,20	1,30 - 3,20	0,00	18,90	
		Ü	49	2,14 ± 1,05	1,80	1,28 - 2,90	0,00	5,30	
		N-Ü	10	5,20 ± 5,40	3,60	1,55 - 7,20	0,80	18,90	0,063
<b>3</b>	Alle	72	1,83 ± 1,88	1,20	0,90 - 2,18	0,00	12,90		
	Ü	60	1,64 ± 1,75	1,15	0,90 - 1,98	0,00	12,90		
	N-Ü	12	2,83 ± 2,29	2,05	0,95 - 4,38	0,90	8,50	0,043	
<b>5</b>	Alle	61	1,10 ± 0,49	1,10	0,90 - 1,30	0,00	3,60		
	Ü	52	1,04 ± 0,39	1,10	0,83 - 1,28	0,00	1,90		
	N-Ü	9	1,43 ± 0,84	1,10	1,00 - 1,50	0,90	3,60	0,212	
<b>7</b>	Alle	55	1,02 ± 0,53	0,90	0,70 - 1,10	0,20	2,90		
	Ü	45	0,94 ± 0,41	0,90	0,65 - 1,10	0,20	2,30		
	N-Ü	10	1,35 ± 0,83	0,95	0,75 - 2,00	0,60	2,90	0,308	
<b>9</b>	Alle	48	0,93 ± 0,78	0,85	0,60 - 1,10	0,00	5,50		
	Ü	39	0,90 ± 0,86	0,70	0,50 - 1,10	0,00	5,50		
	N-Ü	9	1,03 ± 0,19	1,00	0,95 - 1,15	0,70	1,40	0,038	
<b>CRP (mg/l)</b>	<b>1</b>	Alle	66	5,2 ± 21,8	0,0	0,0 - 1,1	0,0	164,0	
		Ü	53	3,0 ± 9,8	0,0	0,0 - 0,8	0,0	56,8	
		N-Ü	13	14,4 ± 45,1	0,0	0,0 - 5,8	0,0	164,0	0,348
<b>3</b>	Alle	72	153,8 ± 76,3	142,3	111,9 - 175,0	20,2	397,0		
	Ü	59	147,7 ± 71,1	137,8	104,2 - 172,9	20,2	380,7		
	N-Ü	13	181,1 ± 95,2	159,3	123,6 - 189,3	53,0	397,0	0,158	
<b>5</b>	Alle	62	145,6 ± 81,0	139,7	80,2 - 179,5	15,6	392,3		
	Ü	52	142,9 ± 79,5	139,7	76,9 - 185,8	15,6	324,4		
	N-Ü	10	159,9 ± 91,4	143,2	117,7 - 175,8	39,7	392,3	0,619	
<b>7</b>	Alle	55	138,3 ± 124,4	159,3	89,8 - 183,8	16,9	428,9		
	Ü	45	136,1 ± 82,8	116,3	84,7 - 160,1	16,9	428,9		
	N-Ü	10	148,2 ± 49,4	170,2	106,2 - 187,9	52,2	194,9	0,222	
<b>9</b>	Alle	49	142,7 ± 93,3	114,2	78,7 - 187,5	16,3	421,0		
	Ü	40	134,2 ± 90,4	101,2	76,2 - 182,4	16,3	421,0		
	N-Ü	9	180,9 ± 101,9	172,8	114,4 - 235,4	36,8	385,7	0,162	
<b>INR</b>	<b>1</b>	Alle	77	1,54 ± 0,77	1,34	1,19 - 1,79	0,91	7,10	
		Ü	64	1,54 ± 0,81	1,31	1,14 - 1,80	0,91	7,10	
		N-Ü	13	1,55 ± 0,52	1,46	1,25 - 1,64	1,04	3,10	0,459

	<b>3</b>	Alle	76	1,28 ± 0,20	1,28	1,16 - 1,42	0,90	1,87	
		Ü	63	1,27 ± 0,19	1,27	1,10 - 1,40	0,90	1,87	
		N-Ü	13	1,37 ± 0,22	1,33	1,20 - 1,57	1,00	1,68	0,102
	<b>5</b>	Alle	64	1,12 ± 0,21	1,11	1,00 - 1,00	0,00	1,60	
		Ü	54	1,09 ± 0,20	1,10	1,00 - 1,20	0,00	1,46	
		N-Ü	10	1,25 ± 0,17	1,24	1,10 - 1,38	1,08	1,60	0,018
	<b>7</b>	Alle	57	1,11 ± 0,15	1,10	1,02 - 1,20	0,80	1,48	
		Ü	47	1,08 ± 0,13	1,10	1,00 - 1,14	0,80	1,44	
		N-Ü	10	1,25 ± 0,12	1,24	1,17 - 1,33	1,10	1,48	0,001
	<b>9</b>	Alle	51	1,16 ± 0,17	1,10	1,02 - 1,26	0,90	1,58	
		Ü	42	1,14 ± 0,16	1,10	1,00 - 1,20	0,90	1,58	
		N-Ü	9	1,25 ± 0,17	1,26	1,10 - 1,41	1,03	1,52	0,054
<b>Quick</b>	<b>1</b>	Alle	77	61,3 ± 19,9	59,0	47,0 - 77,0	6,9	108,8	
<b>(%)</b>		Ü	64	62,6 ± 20,5	59,6	47,3 - 80,5	6,9	108,8	
		N-Ü	13	55,0 ± 16,1	55,8	45,0 - 60,6	22,0	88,3	0,206
	<b>3</b>	Alle	76	79,7 ± 14,2	80,0	70,4 - 89,0	45,1	110,0	
		Ü	63	80,9 ± 14,1	80,0	71,5 - 90,0	45,1	110,0	
		N-Ü	13	74,1 ± 13,9	72,4	64,5 - 85,2	51,2	100,0	0,088
	<b>5</b>	Alle	64	90,6 ± 17,5	91,9	84,0 - 101,0	0,0	126,0	
		Ü	54	92,7 ± 16,9	94,0	85,5 - 101,3	0,0	126,0	
		N-Ü	10	79,4 ± 16,9	75,7	67,4 - 97,5	53,0	101,7	0,019
	<b>7</b>	Alle	57	93,7 ± 14,7	90,9	84,0 - 101,9	62,0	127,0	
		Ü	47	96,2 ± 14,1	95,0	86,0 - 104,2	73,8	127,0	
		N-Ü	10	81,9 ± 11,7	84,8	70,0 - 91,1	62,0	96,6	0,007
	<b>9</b>	Alle	51	87,7 ± 19,2	91,2	80,2 - 99,5	0,0	116,0	
		Ü	42	89,1 ± 19,9	92,9	84,0 - 101,0	0,0	116,0	
		N-Ü	9	80,8 ± 14,8	84,7	65,8 - 94,2	65,0	102,5	0,106
<b>PTT</b>	<b>1</b>	Alle	77	48,0 ± 25,3	40,3	31,7 - 55,4	0,0	121,0	
<b>(sec)</b>		Ü	64	45,2 ± 21,5	38,6	31,2 - 54,6	0,0	121,0	
		N-Ü	13	62,1 ± 37,2	53,0	42,6 - 92,0	0,0	121,0	0,039
	<b>3</b>	Alle	76	40,7 ± 6,3	39,5	36,8 - 43,0	29,0	61,5	
		Ü	63	40,5 ± 6,4	39,1	36,6 - 43,0	29,0	61,5	
		N-Ü	13	41,8 ± 6,1	41,2	37,6 - 46,1	33,0	52,3	0,404
	<b>5</b>	Alle	64	37,4 ± 5,5	37,0	32,6 - 40,0	28,0	54,7	
		Ü	54	36,9 ± 5,1	37,0	32,0 - 40,0	28,0	49,9	
		N-Ü	10	39,7 ± 7,2	38,5	34,0 - 43,8	32,7	54,7	0,327
	<b>7</b>	Alle	55	37,3 ± 6,0	36,9	33,8 - 40,3	26,4	52,7	
		Ü	46	36,7 ± 5,5	36,2	33,4 - 39,7	26,4	49,6	
		N-Ü	9	40,2 ± 7,8	38,5	35,3 - 47,5	29,0	52,7	0,191
	<b>9</b>	Alle	51	36,5 ± 6,2	36,0	32,0 - 40,0	25,0	52,3	
		Ü	42	36,2 ± 6,3	35,4	31,9 - 39,9	25,0	52,3	
		N-Ü	9	37,9 ± 5,6	39,3	33,6 - 42,3	27,0	44,7	0,299
<b>Fibrinogen</b>	<b>1</b>	Alle	27	1,14 ± 0,42	1,09	0,88 - 1,30	0,00	2,00	
<b>(g/l)</b>		Ü	20	1,14 ± 0,41	1,09	0,88 - 1,31	0,00	2,00	
		N-Ü	7	1,16 ± 0,48	1,08	0,77 - 1,27	0,00	2,00	0,646
	<b>3</b>	Alle	9	4,49 ± 1,09	4,41	3,48 - 5,40	3,00	6,00	

	Ü	4	4,26 ± 0,86	4,32	3,41 - 5,05	3,00	5,00		
	N-Ü	5	4,67 ± 1,31	4,41	3,48 - 6,01	3,00	6,00	0,730	
<b>5</b>	Alle	7	8,53 ± 1,70	8,30	6,80 - 10,29	6,00	11,00		
	Ü	5	9,08 ± 1,66	9,02	7,55 - 10,65	7,00	11,00		
	N-Ü	2	7,17 ± 1,10	7,17	6,39 -	6,00	8,00	0,190	
<b>7</b>	Alle	4	6,30 ± 1,57	5,93	5,03 - 7,94	5,00	8,00		
	Ü	2	5,62 ± 1,05	5,62	4,87 -	5,00	6,00		
	N-Ü	2	6,98 ± 2,11	6,98	5,49 -	5,00	8,00	1,000	
<b>9</b>	Alle	6	5,51 ± 1,66	5,13	4,53 - 6,76	3,00	8,00		
	Ü	5	5,62 ± 1,83	5,18	4,20 - 7,27	3,00	8,00		
	N-Ü	1						0,667	
<b>Myoglobin (µgr/l)</b>	<b>1</b>	Alle	20	2348,3 ± 1775,9	2194,5	1374,3 - 2494,6	324,0	8729,0	
		Ü	18	2362,9 ± 1874,5	2194,5	1122,3 - 2496,1	324,0	8729,0	
		N-Ü	2	2217,1 ± 391,9	2217,1	1940,0 -	1940,0	2494,2	1,000
	<b>3</b>	Alle	34	1477,7 ± 1906,3	624,0	1906,3 - 2082,8	27,0	8199,0	
		Ü	28	1376,9 ± 1740,9	624,0	279,3 - 2148,3	27,0	8199,0	
		N-Ü	6	1948,3 ± 2700,9	1037,5	335,0 - 3210,8	71,0	7260,0	0,947
	<b>5</b>	Alle	21	523,4 ± 845,6	275,0	119,0 - 489,5	52,0	3875,0	
		Ü	20	508,4 ± 864,7	266,0	117,5 - 414,5	52,0	3875,0	
		N-Ü	1						0,286
	<b>7</b>	Alle	8	897,3 ± 1347,9	271,5	190,3 - 1509,3	74,0	3901,0	
		Ü	7	993,9 ± 1425,7	295,0	180,0 - 1889,0	74,0	3901,0	
		N-Ü	1						0,750
	<b>9</b>	Alle	13	860,6 ± 1521,7	135,0	71,5 - 1095,5	32,0	5440,0	
		Ü	12	921,1 ± 1572,9	152,0	69,3 - 152,0	32,0	5440,0	
		N-Ü	1						1,000
<b>CK (U/l)</b>	<b>1</b>	Alle	47	749,8 ± 499,9	732,0	316,0 - 1002,0	53,0	2351,0	
		Ü	38	791,4 ± 504,5	759,0	357,0 - 1002,0	53,0	2351,0	
		N-Ü	9	547,2 ± 451,2	306,0	213,5 - 996,1	104,0	1289,0	0,212
	<b>3</b>	Alle	33	2154,2 ± 2144,8	1350,0	773,0 - 2771,0	110,0	9836,0	
		Ü	25	2453,2 ± 2338,6	1398,0	987,0 - 3815,0	110,0	9836,0	
		N-Ü	8	1220,0 ± 981,5	909,5	392,0 - 2168,0	169,0	2798,0	0,138
	<b>5</b>	Alle	16	1425,7 ± 1085,5	1238,0	427,8 - 2133,3	149,0	3878,0	
		Ü	14	1441,3 ± 1104,4	1238,0	471,3 - 2004,0	149,0	3878,0	
		N-Ü	2	1316,5 ± 1338,6	1316,5	370,0 -	370,0	2263,0	0,817
	<b>7</b>	Alle	5	467,2 ± 357,3	482,0	133,5 - 793,5	48,0	967,0	
		Ü	3	440,3 ± 203,7	482,0	219,0 -	219,0	620,0	
		N-Ü	2	507,5 ± 649,8	507,5	48,0 -	48,0	967,0	1,000
	<b>9</b>	Alle	8	752,0 ± 1183,4	226,5	109,3 - 1052,8	70,0	3523,0	
		Ü	7	789,7 ± 1273,1	214,0	98,0 - 1241,0	70,0	3523,0	
		N-Ü	1						0,750
<b>CKMB (U/l)</b>	<b>1</b>	Alle	34	108,4 ± 86,4	82,5	44,5 - 169,7	16,0	441,0	
		Ü	27	119,5 ± 90,2	100,0	50,0 - 171,2	17,0	441,0	
		N-Ü	7	65,3 ± 55,4	54,0	18,0 - 90,0	16,0	177,0	0,097
	<b>3</b>	Alle	17	47,7 ± 42,5	36,0	22,5 - 50,0	8,0	174,0	
		Ü	10	60,5 ± 50,7	40,0	30,0 - 94,5	11,0	174,0	

	N-Ü	7	29,4 ± 17,3	33,0	10,0 - 42,0	8,0	55,0	0,193	
5	Alle	8	22,3 ± 11,2	22,0	11,0 - 33,5	10,0	38,0		
	Ü	7	23,9 ± 11,1	25,0	11,0 - 35,0	10,0	38,0		
	N-Ü	1						0,500	
7	Alle	1							
	Ü	1							
	N-Ü	0							
9	Alle	4	14,8 ± 94,9	11,5	8,0 - 24,8	7,0	29,0		
	Ü	4	14,8 ± 94,9	11,5	8,0 - 24,8	7,0	29,0		
	N-Ü	0							
<b>Troponin I</b> (µg/l)	1	Alle	48	0,48 ± 0,93	0,05	0,00 - 0,60	0,00	4,88	
		Ü	38	0,33 ± 0,63	0,05	0,00 - 0,50	0,00	3,20	
		N-Ü	10	1,06 ± 1,56	0,38	0,00 - 1,73	0,00	4,88	0,309
	3	Alle	31	0,75 ± 1,45	0,20	0,00 - 0,92	0,00	6,99	
		Ü	23	0,60 ± 0,97	0,12	0,00 - 0,92	0,00	3,40	
		N-Ü	8	1,19 ± 2,40	0,26	0,03 - 1,28	0,00	6,99	0,550
	5	Alle	9	0,45 ± 0,67	0,40	0,00 - 0,56	0,00	2,10	
		Ü	8	0,43 ± 0,71	0,20	0,00 - 0,48	0,00	2,10	
		N-Ü	1						0,444
	7	Alle	4	0,13 ± 0,15	0,10	0,00 - 0,28	0,00	0,30	
		Ü	3	0,17 ± 0,15	0,20	0,00 -	0,00	0,30	
		N-Ü	1						0,500
	9	Alle	5	0,04 ± 0,08	0,00	0,00 - 0,10	0,00	0,19	
		Ü	5	0,04 ± 0,08	0,00	0,00 - 0,10	0,00	0,19	
		N-Ü	0						
	<b>maximales</b> <b>Bilirubin</b> (mg/dl)	Alle	77	4,48 ± 5,38	2,64	1,20 - 6,01	0,20	26,90	
		Ü	64	4,30 ± 5,23	2,35	1,20 - 6,02	0,20	26,90	
		N-Ü	13	5,37 ± 6,23	3,05	1,77 - 6,01	0,95	24,70	0,366

## 14 Ehrenwörtliche Erklärung

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 15 Danksagung

Mit der Fertigstellung dieser Dissertation ist es an der Zeit, all denjenigen zu danken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt dabei zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Markus Alexander Weigand für die Bereitstellung der Arbeit und die hervorragende Begleitung des Dissertationsverfahrens, sowie Dr. med. Christoph Lichtenstern für seine ausgezeichnete Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Dipl.-Biol. Florian Uhle und Dr. med. Rainer Röhrig danke ich vor allem für die wissenschaftliche und statistische Betreuung des Dissertationsprojektes.

Sie alle haben anhand von kritischen wie auch inspirierenden Fachdiskussionen den Fortgang dieser Dissertation mitgetragen und mir jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden, sowie die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens geleistet und somit wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterer Dank gilt Prof. Dr. med. Thilo Menges und Dr. med. Simon Little für die Zurverfügungstellung der Plasmaproben aus dem Gießener GRID-Projekt für die weitergehenden Analysen.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei dem gesamten Team der Sektion Medizinische Informatik in Anästhesiologie und Intensivmedizin, welches mich täglich durch die Höhen und Tiefen der Datenerfassung und des Verfassens der Arbeit begleitet hat und allzeit für eine ausgesprochen angenehme, aufmunternde und kollegiale Atmosphäre sorgte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die uneingeschränkte, liebevolle und tatkräftige Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch während des Dissertationsprojektes. Ihnen sei die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.

*Gießen, den 22. August 2013*

*Denise van den Nouland*

## **16 Tabellarischer Lebenslauf**