

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
– Direktor: Professor Dr. med. Ingo Marzi –

**Bestimmung der Monozytenaktivität in der Akutphase
polytraumatisierter Patienten und Korrelation mit dem klinischen
Verlauf**

Inaugural-Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Thomas Thümmel
aus Gaildorf

Frankfurt am Main, 2007

Dekan:

Prof. Dr. med. Josef M. Pfeilschifter

Referent:

PD Dr. med. Felix Walcher

Koreferent:

Prof. Dr. med. Thomas J. Vogl

Tag der mündlichen Prüfung:

03. März 2008

Für meine Eltern

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Polytraumas	1
1.2	Injury Severity Score	1
1.3	Systemic Inflammatory Response Syndrome und Sepsis	2
1.4	Multiple Organ Dysfunction Score	3
1.5	Das Traumaregister der DGU	4
1.5.1	Verletzungsursachen	5
1.5.2	Verletzungsmuster und ihre Häufigkeit	5
1.5.3	Altersverteilung der Patienten	6
1.5.4	Komplikationen	6
1.5.5	Letalität	6
1.6	Ätiologie der posttraumatischen immunologischen Dysregulation	7
1.6.1	Mechanismen der posttraumatischen Inflammation	7
1.6.2	Mechanismen der posttraumatischen Immunsuppression	8
1.7	Konsequenzen der posttraumatischen immunologischen Dysregulation	8
1.7.1	Die Immunpathogenese der Sepsis	8
1.7.2	Die Pathogenese des Multiorganversagens	10
1.8	Fragestellung der vorliegenden Arbeit	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Verwendete Arbeitsgeräte und Materialien	13
2.2	Methoden	13
2.2.1	Probenentnahme	13
2.2.2	Vollblutstimulationsassay	14
2.2.3	Messung der IL-1 β -Konzentration mittels ELISA	14
2.2.4	Grundprinzip des ELISA	15
2.3	Auswahl und Klassifizierung des Patientenkollektivs	16
2.4	Erfassungsbogen	17

2.5	Datenbank	18
2.6	Statistische Auswertung	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Patientenkollektiv	20
3.1.1	Allgemeines	20
3.1.2	Unfallursachen	20
3.2	Monozytäre LPS-stimulierte IL-1β-Produktion	21
3.2.1	Abhängigkeit von der Verletzungsschwere	21
3.2.2	Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere	22
3.2.3	Betrachtung monotraumatischer Verletzungen	23
3.2.4	Verletzungen des Abdomens	24
3.2.5	Abhängigkeit vom Patientenalter	25
3.2.6	Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten	25
3.2.7	Abhängigkeit von Geschlecht und Verletzungsschwere	26
3.2.8	Abhängigkeit vom Outcome der Patienten	27
3.2.8.1	Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen	27
3.2.8.2	Vergleich von Früh- und Spätverstorbenen	28
3.2.8.3	Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen innerhalb einer Gruppe	29
3.2.9	Korrelation der stimulierten IL-1 β -Produktion mit dem Auftreten von Komplikationen	30
3.3	Vergleich der stimulierten IL-1β-Produktion mit der CRP-Konzentration	32
3.3.1	Die Konzentration von CRP in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere	32
3.3.2	CRP-Konzentration im Langzeitverlauf	33
3.3.3	CRP-Konzentration bei monotraumatischen Verletzungen	33
3.3.4	CRP bei Verletzungen des Abdomens	33
3.3.5	Korrelation der CRP-Konzentration mit dem Outcome der Patienten	34
3.3.6	Korrelation der CRP-Konzentration mit dem Auftreten von Komplikationen	35
3.4	Vergleich der stimulierten IL-1β-Produktion mit der IL-6-Serumkonzentration	36
3.5	Vergleich der stimulierten IL-1β-Produktion mit der IL-10-Serumkonzentration	37
3.6	Korrelation der stimulierten IL-1β-Produktion mit dem MOD-Score	38

3.7 Die monozytäre IL-1β-Produktion innerhalb einer Verletztengruppe	39
3.7.1 Abhängigkeit vom Patientenalter	39
3.7.2 Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten	39
3.8 Fallbeispiele	40
3.8.1 Beispiel 1	40
3.8.2 Beispiel 2	41
3.8.3 Beispiel 3	41
4 Diskussion	45
4.1 Methodenbewertung	45
4.2 LPS-stimulierte monozytäre IL-1β-Produktion	46
4.2.1 Abhängigkeit von der Verletzungsschwere	46
4.2.2 Abhängigkeit vom Geschlecht	48
4.2.3 Abhängigkeit vom Patientenalter	50
4.2.4 LPS-response bei Polytrauma mit abdomineller Beteiligung	50
4.2.5 Korrelation mit dem Outcome der Patienten	51
4.2.6 Korrelation mit dem Auftreten von Komplikationen	52
4.2.7 Korrelation mit dem MODS	52
4.3 Mediatoren nach Polytrauma	53
4.3.1 Interleukin-6	53
4.3.2 Interleukin-10	54
4.3.3 C-reaktives Protein	55
4.4 Therapeutische Ansätze	56
4.4.1 Therapie der posttraumatischen Immunsuppression	56
4.4.2 Therapie der posttraumatischen Inflammation	57
4.5 Ausblick	59
5 Zusammenfassung	61
6 Literaturverzeichnis	65
7 Anhang	75
7.1 Erfassungsbogen	75

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Polytraumas

Das Trauma ist in der westlichen Welt die häufigste Todesursache in der Altersgruppe bis 45 Jahre. Laut Statistischem Bundesamt wurden 1996 in Deutschland 1,48 Millionen Menschen aufgrund von Verletzungen (hüftgelenksnahe Frakturen ausgenommen) stationär behandelt, 23.549 Personen starben an den Folgen eines Unfalles (Bardenheuer et al. 2000). Die Bundesrepublik Deutschland steht bei den im Verkehr getöteten Personen weltweit an dritter Stelle, das Verhältnis von Verkehrstoten zu Verkehrsopfern mit bleibender Behinderung wird auf 1 : 2 geschätzt (Tingall 1994). Auch wenn die Letalität von Schwerverletzten in den letzten 20 Jahren entscheidend gesenkt werden konnte, stellt die heute große Zahl Überlebender mit bleibenden Unfallschäden eine große Herausforderung für Medizin und Gesellschaft dar. Von einem Trauma betroffen sind dabei vor allem im Arbeitsleben stehende Menschen (Bardenheuer et al. 2000). Neben den psychischen und physischen Auswirkungen auf die Betroffenen werden die volkswirtschaftlichen Kosten allein durch Verkehrsunfälle auf 11,8 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Bardenheuer et al. 2000).

1.2 Injury Severity Score

Der Injury Severity Score (ISS) wurde 1974 von Baker et al. entwickelt und stellt einen Index zur Ermittlung der Verletzungsschwere dar. Er errechnet sich aus den zunächst im Abbreviated Injury Scale (AIS) erhobenen Punktwerten. Im AIS wird der Grad der Verletzungsschwere auf einer Skala von eins bis sechs Punkten für sechs Körperregionen (Schädel und Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen, Extremitäten und Becken, Weichteile) bestimmt. Eine Punktzahl von eins steht dabei für eine leichte Verletzung, eine Punktzahl von sechs bedeutet ein schwerstes, mit dem Leben kaum zu vereinbarendes Trauma mit einer Letalitätswahrscheinlichkeit von über 90%.

Die AIS-Punkte der drei am schwersten betroffenen Körperregionen werden zunächst quadriert und dann zum ISS addiert. Ein AIS-Wert von sechs Punkten in einer Körperregion wird allerdings automatisch mit dem ISS-Maximalwert von 75 Punkten bewertet.

1.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome und Sepsis

Der Begriff Sepsis beschreibt ein komplexes klinisches Syndrom, welches das Resultat einer schädigenden Wirtsantwort auf eine Infektion darstellt (Cohen 2002). Die klinischen Zeichen einer beginnenden Sepsis sind oft unspezifisch; mögliche Symptome sind Fieber, geistige Verwirrtheit, Hypotonie, Oligurie und Thrombozytopenie. Die Gesamtletalität liegt bei ungefähr 30%, bei älteren Patienten bei ca. 40% und bei Patienten mit der schwersten Verlaufsform, dem septischen Schock, sogar bei über 50% (Cohen 2002).

Für die Definition der Sepsis nach den Kriterien von Bone 1991 ist der Nachweis einer infektiösen Ursache obligat. Hiervon abzugrenzen ist das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), für das kein Erregernachweis benötigt wird. Um die Diagnose eines SIRS stellen zu können, müssen mindestens zwei der in Tabelle 1.1 aufgeführten Kriterien vorhanden sein.

Tabelle 1.1: SIRS- und Sepsis-Kriterien nach Bone

	SIRS/Sepsis
Temperatur	> 38°C oder < 36°C
Tachykardie	> 90/min
Tachypnoe	> 20/min
pCO₂	< 32 mm Hg
Leukozyten	> 12000/µl oder < 3800/µl
unreife Neutrophile	> 10%
Erregernachweis	nein/ja

1.4 Multiple Organ Dysfunction Score

Der Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) ist ein aussagekräftiger und objektiver Index zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit intensivpflichtiger Patienten, bei denen ein Multiorganversagen (MOV) vorliegt (Marshall et al. 1995).

In seine Berechnung fließen klinische, hämatologische und laborchemische Parameter aus sechs verschiedenen Organsystemen ein, die mit null bis vier Punkten bewertet werden (Tabelle 1.2). Null Punkte bedeuten dabei eine normale Organfunktion, vier Punkte hingegen stehen für eine maximale Dysfunktion des betreffenden Organsystems. Die Punkte aus den einzelnen Organsystemen werden zum eigentlichen MODS addiert (Tabelle 1.3), maximal können 24 Punkte erreicht werden. Der resultierende Punktwert korreliert eng mit der Mortalität der intensivpflichtigen Patienten (Marshall et al. 1995, Buckley et al. 2003, Halonen et al. 2002, Peres Bota et al. 2002).

Tabelle 1.2: Parameter zur Bestimmung des MODS

Organsystem	Parameter	Punkte				
		0	1	2	3	4
Lunge	PO ₂ /FiO ₂ - ratio	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
Niere	Serum-Kreatinin [μmol/l]	<100	101-200	201-350	351-500	>500
Leber	Serum-Bilirubin [μmol/l]	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Herz-Kreislauf	PAR *	≤10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	20,1-30,0	>30,0
Hämatologie	Thrombozytenzahlen [nl]	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Neurologie	GCS	15	13-14	10-12	7-9	≤6

* Erklärung: PAR = Herzfrequenz / min x zentralvenöser Druck (ZVD) in mmHg

Tabelle 1.3: Korrelation von Mortalität und MODS (Marshall et al. 1995)

MODS	Mortalität
0	0%
9-12	25%
13-16	50%
17-20	75%
>20	100%

1.5 Das Traumaregister der DGU

Im Traumaregister der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) werden multizentrisch und prospektiv die Daten schwer verletzter Patienten vom Unfallort über den klinischen Verlauf bis zur Entlassung oder Verlegung des Patienten dokumentiert (Nast-Kolb et al. 2000). Bis zum Jahre 2005 wurden in dieser Datenbank mehr als 20.000 Patienten registriert.

Basierend auf den im Traumaregister erhobenen Daten führten Bardenheuer et al. 2000 eine epidemiologische Studie durch, in der zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12.1997 insgesamt 2.069 Patienten an 19 Kliniken in Deutschland und einer Klinik in der Schweiz untersucht wurden, die allesamt lebend über einen Schockraum in eine der jeweiligen Kliniken eingeliefert worden waren.

Dieses Patientenkollektiv wurde bezüglich der Unfallursache, des Alters und der Verletzungsmuster deskriptiv analysiert. Ferner wurden der Umfang der therapeutischen Maßnahmen sowie das Auftreten von Komplikationen dokumentiert. Als Komplikationen definiert wurden Klinikletalität, Sepsis und Organversagen (Bardenheuer et al. 2000). Die erhobenen Daten ermöglichten die Bestimmung von Scores wie Glasgow Coma Scale (GCS), Abbreviated Injury Scale (AIS), Injury Severity Score (ISS) und Polytrauma-Schlüssel (PTS), die anschließend zur Klassifikation der Verletzungsschwere herangezogen wurden (Association for the Advancement of Automotive Medicine 1990; Baker et al. 1974). Als relevantes

Trauma einer Körperregion wurden Verletzungen mit einem AIS von drei und mehr Punkten bewertet. Als früh verstorbene Patienten wurden die Verletzten gewertet, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Trauma verstarben. Die Patienten, die mehr als 24 Stunden nach dem Unfall starben, wurden als spät verstorben bewertet.

1.5.1 Verletzungsursachen

Die Studie von Bardenheuer et al. 2000 ergab, dass Unfälle im Straßenverkehr mit 56,7% die Hauptverletzungsursache des Gesamtkollektivs waren. Die nach Unfällen im Straßenverkehr zweithäufigste definierte Unfallursache waren Stürze aus großer Höhe mit 13,9%, gefolgt von Suizidversuchen mit 7,4%. Sonstige Verletzungsursachen beliefen sich auf 16,3%. Bei 7,2% der erfassten Traumen handelte es sich um penetrierende Verletzungen. Demgegenüber betrug die Zahl der stumpfen Traumen 92,8%.

1.5.2 Verletzungsmuster und ihre Häufigkeit

Bei 31% aller Patienten lag am Unfallort ein klinisch schweres Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit einem GCS von ≤ 8 vor. Das relevante SHT mit einem AIS von ≥ 3 war ein wesentlicher Letalitätsfaktor. Es erhöhte die Letalität im Gesamtkollektiv von 12,6% auf 27,9%. Zudem war das SHT die häufigste Verletzung bei Kindern bis 15 Jahre und bei alten Patienten ≥ 75 Jahre. Ein schweres SHT verlängerte außerdem die Intensivbehandlungsdauer und die Beatmungszeiten.

Die häufigste relevante Verletzung im Gesamtkollektiv mit 44,5% aller Patienten war das Thoraxtrauma. Ein relevantes Abdominaltrauma lag bei 18,9% der Patienten vor, 60,7% der Patienten mit Abdominaltrauma hatten gleichzeitig ein relevantes Thoraxtrauma.

Ein relevantes Trauma der Extremitäten mit AIS ≥ 3 lag in 42,1% der Fälle vor. Die häufigste Einzelverletzung der Extremitäten war mit 27,8% die Oberschenkelfraktur. 26,5% aller Patienten erlitten ein Beckentrauma, wobei es sich in 144 Fällen um eine schwere Beckenfraktur mit AIS > 4 handelte. Eine Wirbelsäulenfraktur erlitten 21,2% des Gesamtkollektivs.

1.5.3 Altersverteilung der Patienten

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug $38,5 \pm 18,7$ Jahre. Zur Ermittlung und Darstellung eventueller Beziehungen zwischen Verletzungsmustern, Verletzungsursachen und Patientenalter wurde das Gesamtkollektiv in Altersgruppen von 0 bis 15 Jahre, 16 bis 35 Jahre, 36 bis 59 Jahre, 60 bis 74 Jahre und älter als 75 Jahre eingeteilt. Dabei stellte sich heraus, dass mehr als 80% aller Patienten zwischen 16 und 59 Jahre alt waren.

1.5.4 Komplikationen

Als häufigste posttraumatische Komplikation trat bei 22,2% aller Patienten ein Lungenversagen auf. Beim Kreislaufversagen betrug die Häufigkeit 18,7%, gefolgt von Leberversagen mit 9,6% und Nierenversagen mit 3,1%. Die Letalität nahm mit der Zahl der Organversagen stetig zu, bei einem Organversagen lag sie bei 18%, bei drei Organversagen bei 23,9% und bei fünf Organversagen bei 54,5%.

11,6% des Patientenkollektivs entwickelten eine Sepsis nach den Kriterien von Bone (Bone 1991). Das Auftreten einer Sepsis ging mit einer hohen Rate an Organversagen einher (Lungenversagen 61%, Kreislaufversagen 57%, Leberversagen 44%). Zudem war die Entwicklung einer Sepsis abhängig vom Schweregrad der Verletzung. Bei Patienten, die keine Sepsis entwickelten, lag der mittlere ISS bei $20,1 \pm 12,2$ Punkten. Patienten, die eine Sepsis entwickelten, hatten einen mittleren ISS von $27,9 \pm 12,4$ Punkten.

1.5.5 Letalität

Die Letalität des Gesamtkollektivs lag bei 18,6%. Dabei war vor allem eine hohe Frühletalität zu beobachten: 18,7% der verstorbenen Patienten verstarben bereits innerhalb der ersten sechs Stunden nach Trauma, insgesamt 51,7% aller letalen Ausgänge ereigneten sich in den ersten 24 Stunden nach Trauma. Der Anteil der Spätverstorbenen am Gesamtkollektiv lag bei 10,0%. Diese verstarben im Median am sechsten Tag nach Trauma.

Es zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Letalität von der Verletzungsschwere: Die Verstorbenen hatten mit $31,4 \pm 16,3$ Punkten einen signifikant höheren durchschnittlichen ISS als die Überlebenden mit $20,0 \pm 11,7$ ISS-Punkten.

Die Haupttodesursache war das SHT. Die Letalität bei relevantem SHT mit AIS ≥ 3 Punkten lag bei 27,9%. Ein relevantes SHT wurde bei 58,7% aller Verstorbenen diagnostiziert.

1.6 Ätiologie der posttraumatischen immunologischen Dysregulation

1.6.1 Mechanismen der posttraumatischen Inflammation

Ein beträchtlicher Teil der spät versterbenden Patienten erliegt nicht dem primären traumatischen Ereignis, sondern den Folgen einer immunologischen Dysregulation, die sich in Form einer überschießenden inflammatorischen Entzündungsreaktion und einer parallel dazu einsetzenden immunsuppressiven Reaktion manifestiert.

Eine traumatische Verletzung löst eine Akute-Phase-Reaktion aus, die das Ziel hat, den entstandenen Gewebeschaden einzudämmen, infektiöse Mikroorganismen abzutöten und Reparaturprozesse einzuleiten (Sheeran et al. 1997). Diese Akute-Phase-Reaktion wird durch Makrophagen und Monozyten induziert. Diese sezernieren proinflammatorische Zytokine, vor allem Tumor-Nekrose-Faktor alpha ($\text{TNF}\alpha$) und Interleukin-1 beta ($\text{IL-1}\beta$) (Baumann et al 1994). $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ entfalten ihre Aktivität bereits kurz nach ihrer Freisetzung, sie haben nur relativ kurze Halbwertszeiten von etwa 20 Minuten (Bocci 1991). Im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion stimulieren $\text{TNF}\alpha$ und $\text{IL-1}\beta$ die Produktion und Freisetzung weiterer Zytokine, vor allem von Interleukin-6 (IL-6), dessen Maximalwerte vier bis 48 Stunden nach Trauma gemessen werden (Baigrie et al. 1992, Desborough 2000).

1.6.2 Mechanismen der posttraumatischen Immunsuppression

Abgesehen von seiner proinflammatorischen Aktivität fungiert IL-6 auch als Immunregulator, der auch antiinflammatorische Eigenschaften besitzt (Menger et al. 2004). So stimuliert IL-6 durch Induktion der Akute-Phase-Reaktion die Synthese von Glucokortikoiden, welche einen ausgeprägten immunsuppressiven Effekt haben. Hinzu kommt, dass IL-6 die Expression von TNF α und IL-1 β hemmt und gleichzeitig die Expression von anti-inflammatorischen Mediatoren wie Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL1ra) und löslichem TNF-Rezeptor stimuliert (Schindler et al. 1990, Ulich et al. 1991, Tilg et al. 1994). Des Weiteren stimuliert die durch IL-6 ausgelöste Akute-Phase-Reaktion Makrophagen zur Freisetzung von Prostaglandin E₂ (PGE₂), welches das wohl am stärksten wirksame endogene Immunsuppressivum ist (Menger et al. 2004).

1.7 Konsequenzen der posttraumatischen immunologischen Dysregulation

1.7.1 Die Immunpathogenese der Sepsis

Das Auftreten einer immunologischen Dysregulation nach akutem Polytrauma mit überschießender Inflammationsreaktion und gleichzeitiger Immunsuppression begünstigt die Entstehung weiterer Komplikationen, die die Prognose für den Patienten entscheidend verschlechtern können. So begünstigt eine bestehende Immunsuppression das Auftreten schwerer Infektionen, welche zur Entwicklung einer Sepsis und konsekutiv zur Entwicklung eines Multiorganversagens führen können.

In ca. 60% der Fälle wird eine Sepsis durch gramnegative Bakterien verursacht, seltener durch grampositive Bakterien oder Pilze. Bei der Auslösung einer Sepsis durch gramnegative Bakterien spielt bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) eine entscheidende Rolle. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von Wirtszellen von der Anwesenheit von LPS-bindendem Protein (LBP) und von dem opsonierenden Rezeptor CD14 abhängig war (Wright et al. 1990). CD14 wurde als der entscheidende Corezeptor identifiziert, der die Aktivierung von Monozyten durch LPS vermittelt. Außerdem vermittelt er die Apoptose von

Makrophagen (Devitt 1998) und ist wichtig für die Vermittlung von LPS an Serumproteine, die LPS binden können, z.B. an LBP und an Serum-Lipoproteine (Yu et al. 1997).

Da mCD14 aber keine intrazelluläre Domäne besitzt, bedarf es für die Zellaktivierung durch den LPS-LBP-Komplex eines weiteren Rezeptors. Dabei handelt es sich um den sogenannten toll-like-receptor (TLR) (Aderem et al. 2000, Vasselon et al. 2002, Medzhirov et al. 1997, Poltorak et al. 1998). Mittlerweile konnte eine Gruppe von 10 TLRs mit einer hohen Liganden-Spezifität identifiziert werden. Bei TLR4 handelt es sich um den LPS-Rezeptor. Für die Aktivierung von TLR4 ist ein weiteres Molekül verantwortlich, das sogenannte MD2-Molekül (Shimazu et al. 1999).

Die Bindung des LPS-LBP-Komplexes an TLR4 führt über mehrere Zwischenstufen zur Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B und über diesen schließlich zur Aktivierung von Zytokin-Genpromotoren. Dies führt letztendlich zur gesteigerten Bildung und Freisetzung von Zytokinen und anderen Effektormolekülen (siehe Abbildung 1.1). Als Folge dieser initialen Interaktion zwischen Wirtsorganismus und mikrobiellem Agens kommt es zur weitgreifenden Aktivierung der unspezifischen Abwehr mit nach 30 bis 90 Minuten einsetzender Freisetzung von IL-1 β und TNF α durch mononukleäre Zellen, was erneut zu einem Zusammenspiel von überschießender Inflamationsreaktion und gleichzeitig einsetzender Immunsuppression führt.

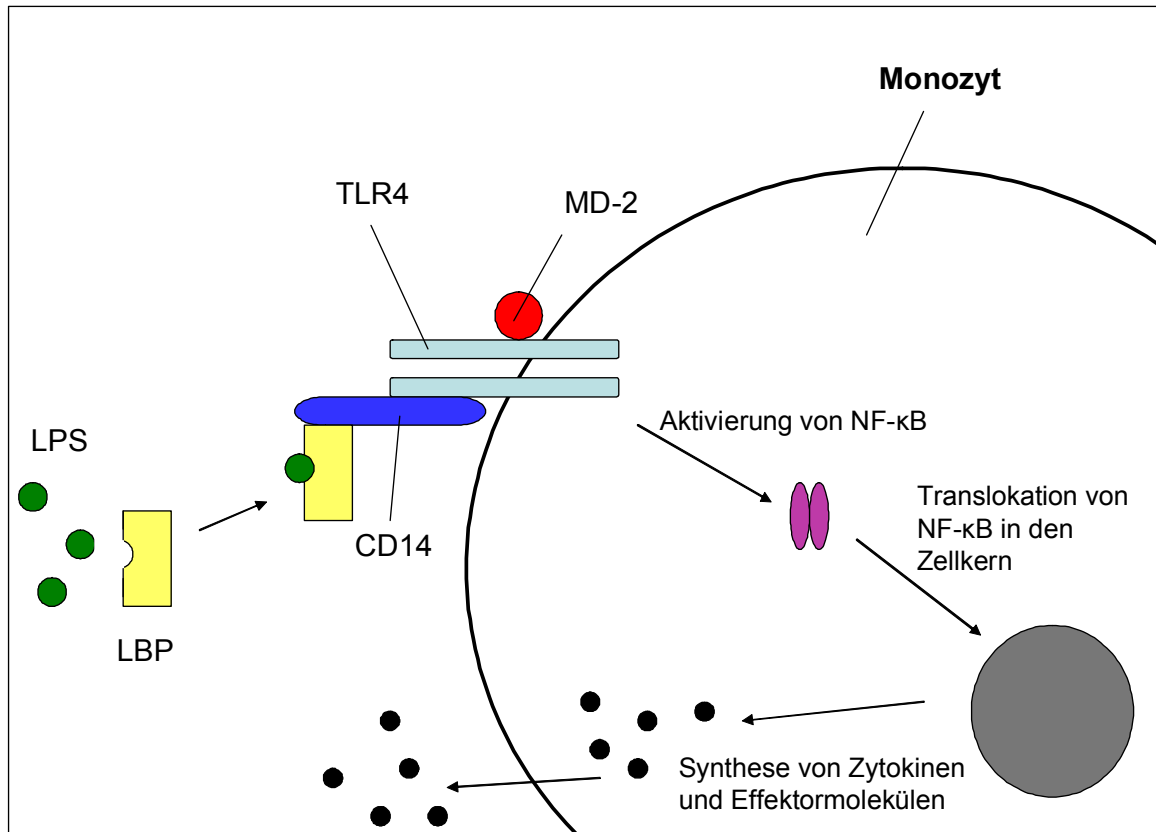


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Aktivierung von Monozyten durch LPS

1.7.2 Die Pathogenese des Multiorganversagens

Die häufigste Todesursache bei Patienten mit Sepsis ist das Multiorganversagen (MOV). Typischerweise kommt es zunächst zum isolierten Versagen eines einzelnen Organs, z.B. zum Lungenversagen. Kann dieses nicht behoben werden, folgt daraus das Versagen weiterer Organsysteme (Cohen 2002).

Neben dem Auftreten von septischen Komplikationen nach schwerem Trauma können auch andere, mit schwersten Entzündungsreaktionen einhergehende Erkrankungen, wie zum Beispiel akute Pankreatitiden oder hochgradige, ausgedehnte Verbrennungen, zur Entwicklung eines MOV führen (Glimson 1987).

Die Pathogenese des MOV ist multifaktoriell und noch nicht vollständig aufgeklärt, doch scheint die oben beschriebene immunologische Dysregulation des unspezifischen Immunsystems, insbesondere der Makrophagen, sowie die sekundäre Aktivierung von Gerinnung, Komplement- und Kallikrein-Kinin-System eine bedeutende Rolle zu spielen (Thiel 2000).

Weiterhin kommt es durch eine Dysfunktion sowohl der Mikro- wie auch der Makrozirkulation zu einer kritischen Abnahme des Sauerstoffangebotes in peripheren Geweben, was zur hypoxischen Schädigung vieler Organsysteme führt. Verantwortlich hierfür scheint die Produktion vasoaktiver Mediatoren wie Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid und Endothelin zu sein (Rensing et al. 2001). So kommt es durch die überschießende Freisetzung von Stickstoffmonoxid bei beginnendem MOV zu einem starken Abfall des peripheren Widerstandes mit konsekutiver Hypotension, die aufgrund einer gleichzeitig bestehenden myokardialen Dysfunktion nicht ausreichend kardial kompensiert werden kann (Rensing et al. 2001). Zusätzlich scheint auch eine mitochondriale Verwertungsstörung von Sauerstoff für die Entstehung der Hypoxie mitverantwortlich zu sein (Fink 2001).

Des Weiteren scheinen eine durch die Ischämie bedingte Störung der mukosalen Barrierefunktion des Darms mit daraus resultierender Translokation von Bakterien oder Bakterienprodukten in Blutbahn und Lymphsystem sowie eine generalisierte Störung zellulärer und subzellulärer Funktionen wie Signaltransduktion und Stressgenexpression als Pathogenitätsfaktoren an der Entwicklung eines MOV beteiligt zu sein (Rensing et al. 2001).

1.8 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Monozytenfunktion zum frühestmöglichen Zeitpunkt sowie an den Folgetagen nach einem Trauma in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Monozyten und Makrophagen sind als Teil des unspezifischen Immunsystems sowie als Induktoren der posttraumatischen Akute-Phase-Reaktion für die komplexen immunologischen Vorgänge nach schwerem Trauma von entscheidender Bedeutung.

Die Monozytenfunktion wurde anhand der IL-1 β -Produktion nach ex-vivo-in-vitro-Stimulierung mit LPS bestimmt. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden die gemessenen IL-1 β -Konzentrationen mit den Werten einer Kontrollgruppe gesunder Probanden verglichen. Die Klassifizierung bezüglich der Verletzungsschwere erfolgte mit Hilfe des ISS.

Der für die vorliegende Arbeit gewählte Studienaufbau ermöglichte die Untersuchung folgender Fragestellungen:

- Ist die Messung der durch Endotoxin stimulierten IL-1 β -Produktion ein geeignetes Mittel, Aussagen über den funktionellen Status bzw. die Aktivierbarkeit von Monozyten zu treffen?
- Kann eine frühe Bestimmung der Monozytenaktivität Aufschluss über den Verlauf und die Richtung der posttraumatischen Immunreaktion (Proinflammation oder Anti-Inflammation) geben?
- Inwieweit bestimmen Verletzungsschwere und Verletzungsmuster die Richtung und Stärke der Immunantwort im Sinne einer überschießenden Proinflammation bzw. Immunsuppression?
- Ist das Ausmaß der immunologischen Reaktion bzw. Dysregulation bei definierter Verletzungsschwere und definiertem Verletzungsmuster geschlechts- oder altersabhängig?
- Ist die direkte Messung immunologischer Parameter zur Bestimmung des Immunstatus der Messung von Standardparametern wie C-reaktivem Protein (CRP) überlegen?
- Inwieweit korrelieren die Ergebnisse der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion mit dem Patienten-Outcome?
- Läßt sich die Aussagefähigkeit der erhobenen Scores durch Kombination mit immunologischen Parametern verbessern?
- Inwieweit bestehen Zusammenhänge zwischen der stimulierten Monozytenaktivität und anderen an der posttraumatischen Immunreaktion beteiligten Mediatoren wie IL-6 und IL-10?

2 Material und Methoden

2.1 Verwendete Arbeitsgeräte und Materialien

- Zentrifuge Minifuge RF, Firma (Fa.) Heraeus Sepatech GmbH, Osterode
- Sicherheitswerkbank Antares 72, Fa. Anthos Mikrosysteme GmbH, Köln
- CO₂-Brutschrank Typ IG 150, Fa. Jouan GmbH, Unterhaching
- Pipette 100-1000µl Typ Eppendorf Varipette 4810, Fa. Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH, Hamburg
- Pipettenspitzen steril 101-1000µl, Fa. Starlab GmbH, Ahrensburg
- S-Monovette 9 ml LH, auf Endotoxin-Gehalt getestet, Fa. Sarstedt, Nümbrecht
- Glasröhrchen, Fa. Becton-Dickinson, Heidelberg
- ELISA-Reader Typ Ceres UV 900 C, Fa. Bio-Tek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall
- Lipopolysaccharid (LPS), Fa. Sigma, Deisenhofen
- Roswell-Park-Memorial-Institute-Nährmedium (RPMI), Fa. Invitrogen, Karlsruhe
- IL-1β-ELISA, Fa. Diaclone, Köln
- Cryoröhrchen 1,8 ml SI, Fa. Nunc, Roskilde, Dänemark
- destilliertes Wasser, Fa. B. Braun, Melsungen
- Vortex-Gerät Typ Reax 2000, Fa. Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach

2.2 Methoden

2.2.1 Probenentnahme

Innerhalb von 15 Minuten nach Eintreffen der mono- oder polytraumatisierten Patienten im Schockraum erfolgte, meist über einen bereits gelegten periphervenösen Zugang, einen zentralen Venenkatheter oder alternativ durch Punktion einer Cubitalvene, die Entnahme von ungefähr 9 ml venösen Blutes in eine sterile, auf Endotoxin getestete Li-Heparin-Monovette.

Diese wurde zur Konservierung direkt nach der Blutentnahme bis zur weiteren Verarbeitung des Vollblutes auf Eis gelegt.

2.2.2 Vollblutstimulationsassay

Innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme wurde im Labor aus der Monovette jeweils 1 ml Vollblut in zwei mit 3 ml RPMI-Nährmedium befüllte Glasröhrchen pipettiert. Ein Röhrchen enthielt 10 µg LPS pro ml RPMI, das andere Röhrchen diente als Kontrollansatz. Die Glasröhrchen wurden für exakt 24 Stunden im Brutschrank bei fünfprozentiger CO₂-Sättigung und 37,0 °C Umgebungstemperatur inkubiert. Anschließend wurden die Glasröhrchen 15 Minuten lang bei 4 °C und mit 3500 Umdrehungen pro Minute (= 2000 g) zentrifugiert. Aus dem Überstand des LPS-Ansatzes sowie des Kontrollansatzes wurden dreimal 1 ml abpipettiert und in jeweils ein Cryoröhrchen gegeben. Die Cryoröhrchen wurden bis zur weiteren Verarbeitung in einem Tiefkühlschrank bei -80 °C gelagert.

2.2.3 Messung der IL1β-Konzentration mittels ELISA

Vor der Durchführung des ELISA zur Bestimmung der IL-1β-Konzentration wurden die tiefgefrorenen Proben des Vollblutstimulationsassays zunächst bei Raumtemperatur vollständig aufgetaut und anschließend mit destilliertem Wasser um den Faktor 1:20 verdünnt. Nach gründlichem Durchmischen der in den Cryotubes verdünnten Proben mittels Vortex erfolgte die ELISA-Durchführung gemäß Herstellerprotokoll. Die Bestimmung der IL-1β-Konzentration der Proben erfolgte mit einem ELISA-Reader (Typ Ceres UV 900 C, Fa. Bio-Tek Instruments GmbH, Bad Friedrichshall) bei einer Wellenlänge von 450 nm und einer Referenzwellenlänge von 650 nm.

2.2.4 Grundprinzip des ELISA

Der Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) ist ein enzymimmunologisches Nachweisverfahren, mit dessen Hilfe spezifische Antigene quantitativ bestimmt werden können. Dabei werden antigenspezifische Antikörper zunächst an eine solide Trägersubstanz, zum Beispiel Zellulose oder Polystyrol, gebunden. Danach werden die gebundenen Antikörper mit der Probe inkubiert. Der sich anschließende Waschvorgang dient dazu, nicht gebundenes, freies Antigen zu entfernen. Im nächsten Schritt wird ein weiterer Antikörper, der für ein anderes Epitop des Antigens spezifisch ist, hinzugegeben. An diesen Antikörper ist kovalent ein Enzym gebunden. Nach einem weiteren Waschvorgang zur Entfernung freier Antikörper wird eine chromogene Substanz hinzugegeben, die als Substrat für das Antikörper-gebundene Enzym dient. Die enzymatische Umsetzung des Chromogens bewirkt eine Farbänderung, die photometrisch gemessen werden kann und deren Intensität proportional zur Menge des gemessenen Antigens ist (siehe Abbildung 2.1).

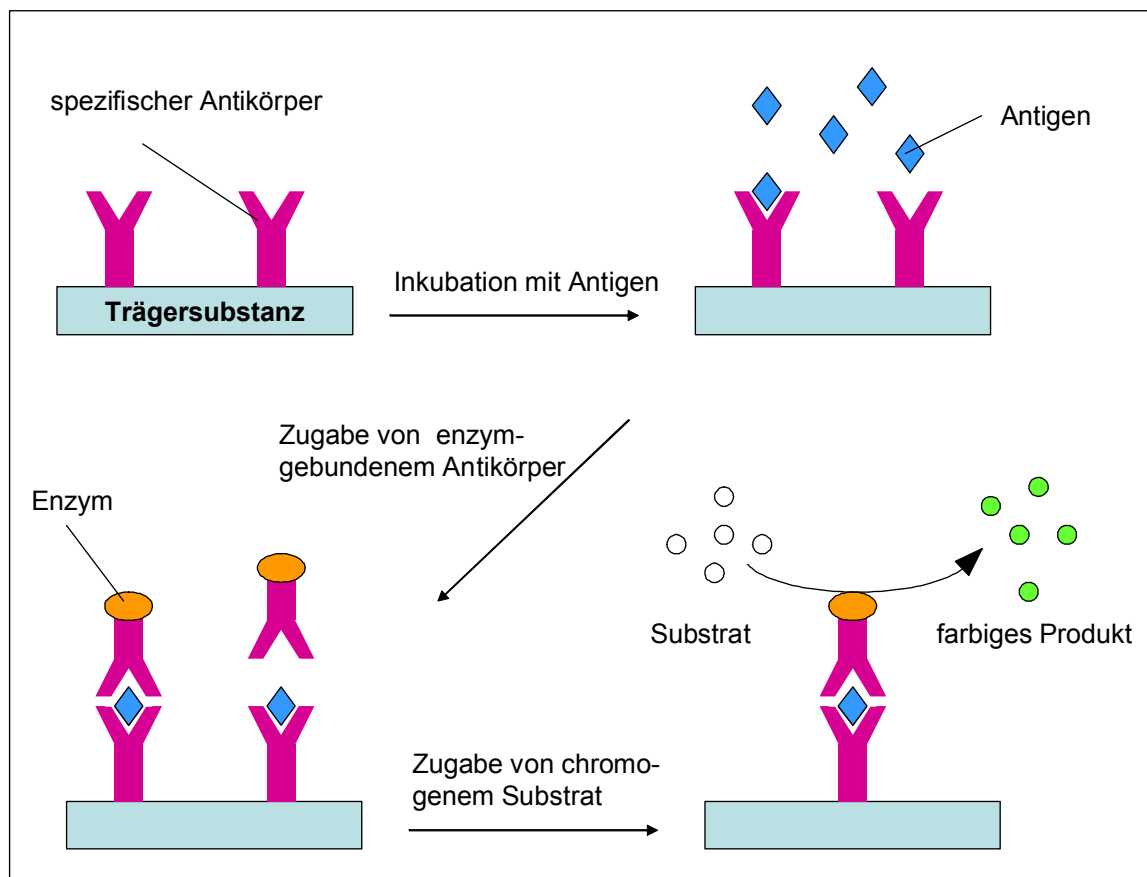


Abb. 2.1: Schematische Darstellung des ELISA

2.3 Auswahl und Klassifizierung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 57 Patienten untersucht, die alle über den Schockraum in die Universitätsklinik Frankfurt eingeliefert wurden. Einschlusskriterien waren das Vorliegen mindestens einer traumatischen Verletzung sowie die Volljährigkeit der Patienten. Die oben beschriebene Entnahme und Aufarbeitung der Blutproben erfolgte direkt nach Eintreffen der Patienten (Tag 0) sowie an den fünf folgenden Tagen (Tag 1 bis Tag 5), sofern die Patienten nicht aufgrund ihrer schweren Verletzungen vorzeitig verstarben bzw. wegen ihrer raschen Genesung vorzeitig entlassen wurden. Bei insgesamt 18 Patienten wurden über Tag 5 hinaus Blutproben entnommen.

Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere mit Hilfe des ISS in fünf Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 2.1). Um die Aktivität des unspezifischen Immunsystems Gesunder mit der von traumatisch verletzten Personen zu vergleichen, wurde eine der Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv entsprechende Kontrollgruppe, bestehend aus zwei weiblichen und sieben männlichen Probanden, erstellt. Von diesen erfolgte die einmalige Entnahme einer Blutprobe.

Tabelle 2.1: Einteilung des Patientenkollektivs nach Verletzungsschwere (ISS)

Gruppe	ISS	Patientenzahl
I	0 - 8	7
II	9 - 15	12
III	16 - 24	10
IV	25 - 40	17
V	41 - 75	11

2.4 Erfassungsbogen

Um die gemessenen IL-1 β -Konzentrationen mit dem Therapieverlauf korrelieren zu können, wurden bei jedem Patienten täglich die in Tabelle 2.3 aufgeführten Parameter registriert und in Form eines dafür konzipierten Erfassungsbogens festgehalten (siehe Anhang). Des Weiteren erfolgte die einmalige Erhebung der in Tabelle 2.2 aufgelisteten Daten.

Die erste Datenerhebung erfolgte bei Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation (ICU), die weitere Dokumentation erfolgte täglich um 9:30 Uhr. Zusätzlich wurden noch die schlechtesten Werte von Natrium, Kalium und Bicarbonat innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt.

Tabelle 2.2: Einmalige Dokumentation

- Alter
- Geschlecht
- Gewicht
- Aufnahme / Entlassung KH
- Aufnahme / Entlassung ICU
- Konservative / Operative Therapie
- Notfall-OP / Elektiv-OP
- Glasgow Outcome Score (GOS) bei KH-Entlassung
- GOS nach 90 Tagen
- Status vor Aufnahme ICU
- Schlechtester Wert in den ersten 24 h: Kalium, Natrium, Bicarbonat, Temperatur

Tabelle 2.3: Tägliche Dokumentation

- Labor: Kreatinin, Harnstoff, GOT, Bilirubin, Lactat, CRP, Quick, PTT, Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten
- Atmung: Beatmung/CPAP j/n, Atemfrequenz, pO₂, pCO₂, FiO₂, PEEP
- Kreislauf: Herzfrequenz, Blutdruck, Katecholamine, ZVD

- Nierenersatzverfahren j/n
- Sedierung j/n
- Keimnachweis j/n
- Infekt j/n
- Temperatur

- Enterale Ernährung j/n
- Urinausscheidung
- Glasgow Coma Scale (GCS)
- Subjektive Tendenz, vom verantwortlichen Arzt beurteilt

2.5 Datenbank

Zur Archivierung und Beurteilung der im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurde eine von Dr. Martin Kulla entwickelte Datenbank verwendet, die für das Programm Access 97 konzipiert wurde. Mit Hilfe dieser Datenbank konnten die im oben beschriebenen Erfassungsbogen erhobenen Parameter EDV-basiert festgehalten und ausgewertet werden. Des Weiteren wurden in ihr die zum jeweiligen Scoring-Tag gemessenen IL-1 β -Konzentrationen erfasst. Dadurch wurde es möglich, den MOD-Score nach Marshall und die SIRS-Kriterien nach Bone zu berechnen sowie anschließend eine Korrelation zwischen diesen beiden Score-Systemen und den gemessenen IL-1 β -Konzentrationen zu erstellen.

2.6 Statistische Auswertung

Zur statistischen Bewertung der Daten wurde das Programm BiAS aus dem Epsilon-Verlag, Darmstadt verwendet. Da biologische Systeme nicht einer Normalverteilung folgen, erfolgte die Berechnung möglicher Signifikanzen mit Hilfe des Wilcoxon-Tests als nicht-parametrischem Verfahren. Bei einem p-Wert kleiner als 0,05 wurden die Ergebnisse als signifikant angenommen. Die Untersuchung eventuell bestehender

Zusammenhänge von Verletzungsschwere und Verletzungsmustern mit der Konzentration von IL-1 β erfolgte mit Hilfe der Spearman-Rang-Korrelation. Weiterhin wurden die Parameter Alter und Geschlecht in Bezug zur IL-1 β -Konzentration untersucht. Da hierbei die α -Korrektur nicht durchgeführt werden konnte, erfolgte dies rein deskriptiv.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1. Allgemeines

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs der in unserer Studie untersuchten Patienten betrug 43 ± 3 Jahre, wobei das Durchschnittsalter der männlichen Patienten mit 42 ± 3 Jahren unter dem weiblichen mit 46 ± 6 Jahren lag. 39 der insgesamt 57 Unfallopfer waren männlich (68%), 18 weiblich (32%). Sieben Patienten des Gesamtkollektivs verstarben noch während ihres Aufenthaltes im Krankenhaus, die Letalitätsrate lag damit bei 12%. Vier der Verstorbenen waren männlich, drei waren weiblich. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag für das Gesamtkollektiv bei 18 ± 3 Tagen.

Eine generalisierte Entzündungsreaktion im Sinne eines „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) nach den Kriterien von Bone entwickelten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes insgesamt 59% aller Patienten. Im weiblichen Kollektiv war dies mit 67% weitaus häufiger der Fall als im männlichen mit 44%.

3.1.2 Unfallursachen

Die mit Abstand häufigste Unfallursache im Gesamtkollektiv waren mit 57% Verkehrsunfälle. Am zweithäufigsten waren Stürze aus einer Höhe von mehr als drei Metern (14%), gefolgt von Suizidversuchen (12%) und Gewaltverbrechen (7%). Bei den im Straßenverkehr Verunfallten handelte es sich in 67% der Fälle um Männer, bei den Suizidversuchen lag der Männeranteil bei 86% und bei den Unfällen aufgrund eines Sturzes sogar bei 88%. Die Männerquote bei Gewaltdelikten betrug 75%. Eine detaillierte Übersicht über die Verletzungsursachen und ihre Häufigkeit gibt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Übersicht über die Häufigkeit der Unfallursachen

	Gesamtkollektiv		Männer		Frauen	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
Verkehrsunfall	32	57	20	67	12	33
Sturz > 3m Höhe	8	14	7	88	1	12
Suizid	7	12	6	86	1	14
Gewaltverbrechen	4	7	3	75	1	25

3.2. Monozytäre LPS-stimulierte IL-1 β -Produktion

3.2.1 Abhängigkeit von der Verletzungsschwere

Bei der Einteilung nach Verletzungsschwere mit Hilfe des ISS ergab die gepoolte Messung der monozytären IL-1 β -Produktion bereits für Gruppe I eine signifikante Reduktion der IL-1 β -Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe. Gleiches konnte in den Gruppen II bis V beobachtet werden. Auch setzte sich mit steigender Verletzungsschwere die Suppression der Monozytenfunktion weiter fort. Diese fortschreitende Reduktion der stimulierten IL-1 β -Produktion war zwischen Gruppe I und II mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0,06$, zwischen Gruppe II und III mit $p = 0,08$ gegeben. Zwischen Gruppe IV und V war das Ergebnis signifikant (Abb. 3.1).

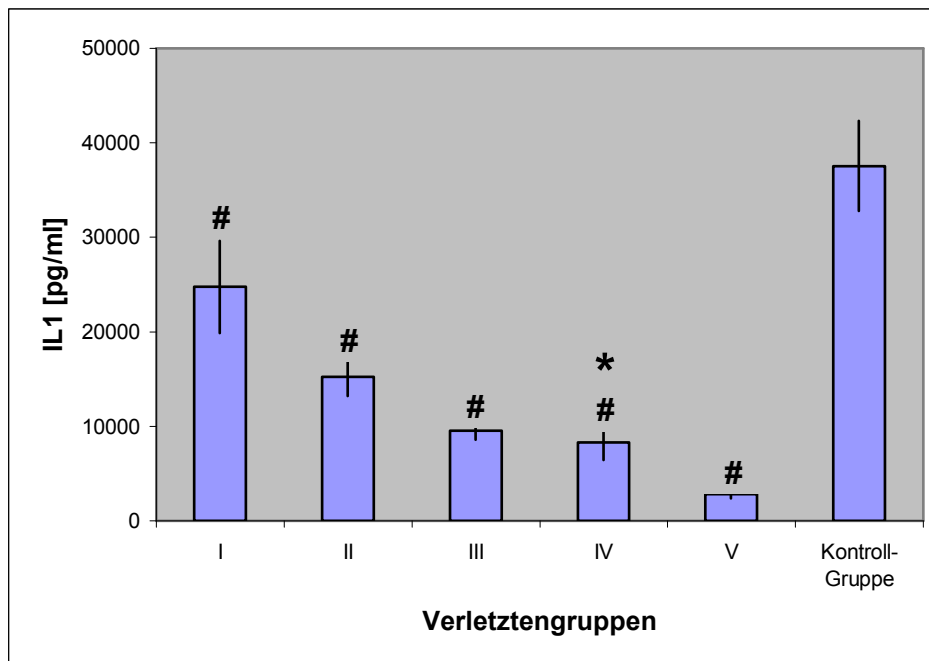


Abb. 3.1: Monozytäre Produktion von IL-1 β nach Stimulation mit LPS. Einteilung nach Verletzungsschwere anhand des ISS. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM. # = $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe, * = $p < 0,05$ vs. höhere Gruppe.

3.2.2. Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere

Über einen Zeitraum von zwei Wochen erfolgte die tägliche Messung der IL-1 β -Konzentration nach Stimulation der Monozyten im VBSA. Dabei war bereits bei Eintreffen der Patienten in der Klinik am Tag null die Monozytenaktivität gegenüber der Kontrolle signifikant in allen Gruppen erniedrigt. In Gruppe I erreichte die IL-1 β -Produktion bereits am Tag zwei nach Trauma Werte wie in der Kontrollgruppe. In Gruppe II waren ab Tag fünf wieder ansteigende Werte zu verzeichnen. In Gruppe III begannen die Werte ab Tag sieben anzusteigen und befanden sich ab Tag zehn wieder auf dem Niveau der Kontrolle. In Gruppe IV und V zeigte sich ab Tag sechs ein Wiederanstieg der Monozytenaktivität, der seine Maximalwerte an Tag zehn (Gruppe V) bzw. an Tag elf (Gruppe IV) erreichte (Abb. 3.22, Seite 43).

3.2.3 Betrachtung monotraumatischer Verletzungen

Bei der Untersuchung monotraumatischer Verletzungen wurden die Monozytenaktivitäten nach isoliertem Extremitätentrauma (ISS = $11,0 \pm 1,7$), nach Schädel-Hirn-Trauma (ISS = $22,25 \pm 8,2$) und nach isolierter Thoraxverletzung (ISS = $9,3 \pm 0,9$) untersucht und miteinander sowie mit der Kontrollgruppe verglichen. Dabei fanden sich keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen den jeweiligen Verletzungsarten. Auch die Unterschiede bezüglich der Verletzungsschwere zwischen den einzelnen Monotraumen waren nicht signifikant.

Gegenüber der stimulierten IL-1 β -Produktion in der Kontrollgruppe hingegen war die Monozytenaktivität in allen drei Verletzungsgruppen signifikant reduziert. Die stärkste Suppression der monozytären IL-1 β -Produktion wurde bei isolierten Extremitätenverletzungen registriert, gefolgt von isolierten Schädel-Hirn-Traumen. Die geringste Suppression der stimulierten IL-1 β -Produktion fand sich in der Gruppe der Thoraxverletzungen (Abb. 3.2).

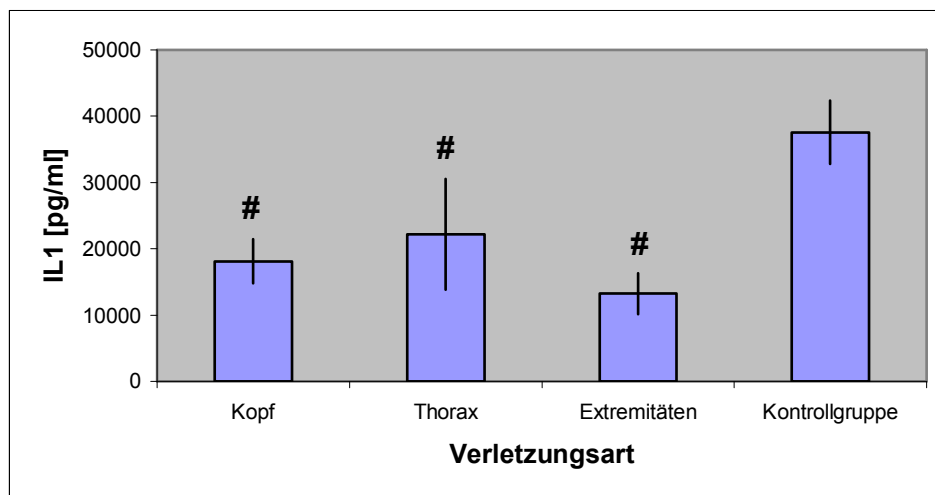


Abb. 3.2: Monozytäre IL-1 β -Produktion bei monotraumatisierten Patienten. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM. # = $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

3.2.4 Verletzungen des Abdomens

Bei der Untersuchung abdomineller Verletzungen wurden Kombinationsverletzungen mit Beteiligung des Abdomens und Traumata ohne abdominelle Komponente miteinander verglichen. Dabei war die Monozytenaktivität bei Verletzungen mit Abdominaltrauma gegenüber Traumata ohne abdominelle Beteiligung signifikant reduziert. Außerdem waren Patienten mit abdomineller Beteiligung signifikant schwerer verletzt als Patienten ohne begleitendes Abdominaltrauma (ISS = $36,6 \pm 3,2$ vs. $22,4 \pm 2,7$ / $p < 0,05$). Beide Gruppen wiesen gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Suppression der stimulierten IL-1 β -Produktion auf (Abb. 3.3).

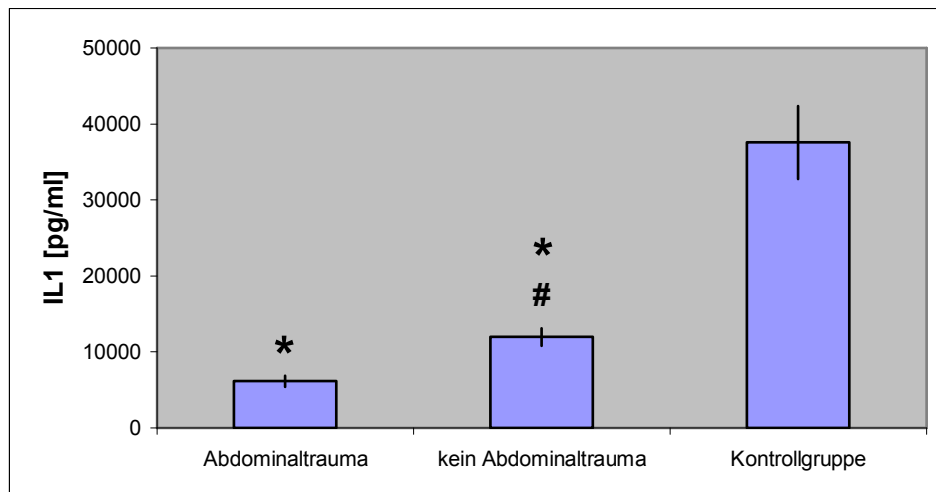


Abb. 3.3: Monozytäre IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit vom Vorliegen einer abdominellen Verletzung. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM. # = $p < 0,05$ vs. Trauma ohne abdominelle Beteiligung, * = $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

3.2.5 Abhängigkeit vom Patientenalter

Für diese Untersuchung wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Gruppe I: 20 Patienten, Alter 18-29 Jahre, ISS = $22,3 \pm 3,0$; Gruppe II: 26 Patienten, Alter 30-59 Jahre, ISS = $29,4 \pm 4,0$; Gruppe III: 11 Patienten, Alter > 59 Jahre, ISS = $26,6 \pm 5,4$). Bezüglich der Verletzungsschwere zeigten sich zwischen den einzelnen Altersgruppen somit keine signifikanten Unterschiede im ISS. Auch die Aktivität der Monozyten war in Abhängigkeit vom Alter der Patienten nicht signifikant verändert (Abb. 3.4).

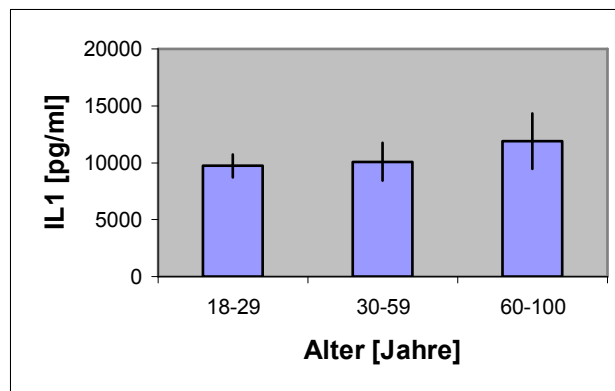


Abb. 3.4: Abhängigkeit der Monozytenaktivität vom Alter der Patienten. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM.

3.2.6 Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

Die Untersuchung der Monozytenfunktion in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten ergab gegenüber den männlichen Patienten eine signifikant reduzierte IL-1 β -Produktion im weiblichen Kollektiv. Der durchschnittliche ISS war dabei in beiden Gruppen annähernd gleich (Männer: ISS = $26,3 \pm 3,1$; Frauen ISS = $25,9 \pm 3,1$ / $p > 0,05$). Das Ergebnis zeigt Abb. 3.5.

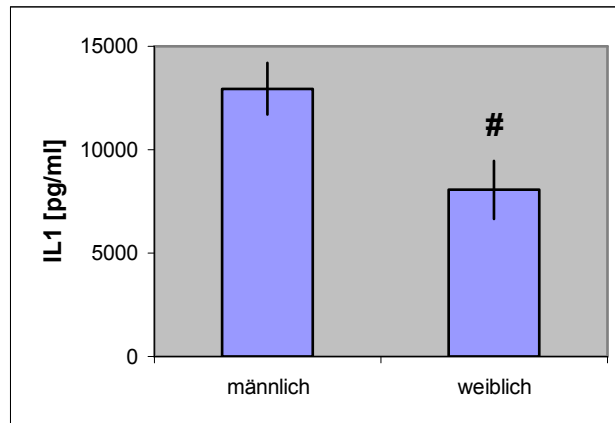


Abb. 3.5: Abhängigkeit der monozytären IL-1 β -Produktion vom Geschlecht der Patienten. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM. # = $p < 0,05$ vs. männlich.

3.2.7 Abhängigkeit von Geschlecht und Verletzungsschwere

Für diese Betrachtung wurden die Patienten zunächst bezüglich ihres Geschlechtes in zwei Gruppen getrennt. Innerhalb dieser Gruppen erfolgte dann nochmals die Aufteilung in jeweils fünf Untergruppen nach Verletzungsschwere mit Hilfe des ISS. In Verletzengruppe I war die stimulierte IL-1 β -Produktion im weiblichen Kollektiv gegenüber dem männlichen Kollektiv signifikant erhöht. In Gruppe II bis IV hingegen war die IL-1 β -Konzentration im weiblichen Kollektiv gegenüber der korrespondierenden Gruppe im männlichen Kollektiv signifikant reduziert. Der Vergleich der einzelnen Verletzengruppen mit der jeweiligen Kontrollgruppe gleichen Geschlechts zeigte für männliches und weibliches Kollektiv eine signifikante Reduktion der Monozytenaktivität, lediglich in Verletzengruppe I des weiblichen Kollektivs war dies nicht der Fall (Abb. 3.6).

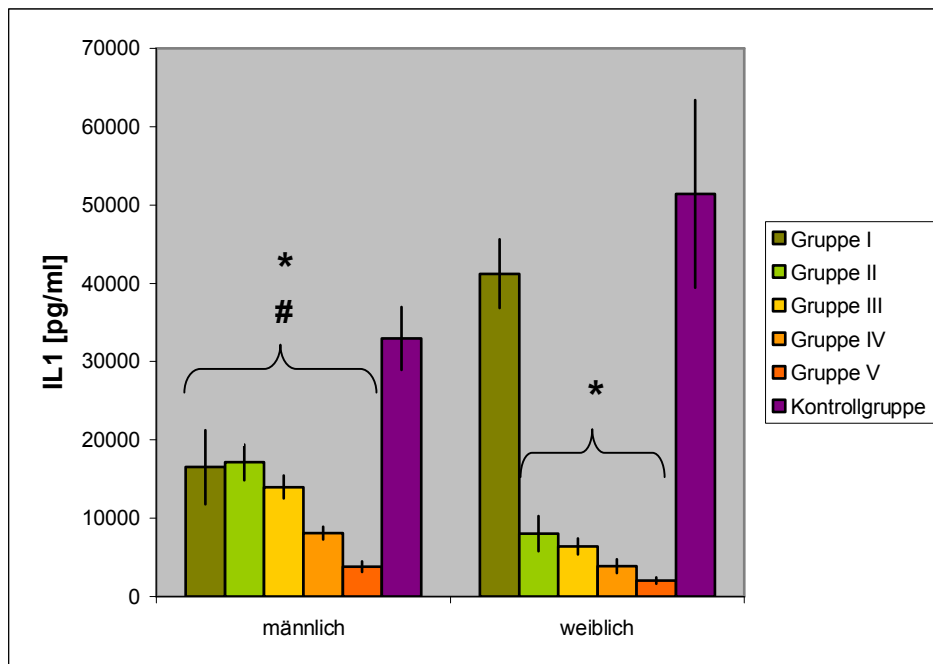


Abb. 3.6: Abhängigkeit der Monozytenaktivität von Geschlecht und Verletzungsschwere. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. weiblich, * = $p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe.

3.2.8 Abhängigkeit vom Outcome der Patienten

3.2.8.1 Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen

Hierbei wurde die Monozytenaktivität der überlebenden Patienten aus den ISS-Gruppen IV und V mit der Monozytenaktivität von Patienten verglichen, die während ihres Krankenhausaufenthaltes verstarben. Sämtliche Patienten der Verstorbenen-gruppe entstammten den ISS-Gruppen IV oder V, hatten also einen $ISS \geq 25$. Es zeigte sich keine signifikante Reduktion der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion in der Gruppe verstorbener Patienten gegenüber den beiden Schwerverletzengruppen (Abb. 3.7). Die durchschnittliche Verletzungsschwere war in der Gruppe der Verstorbenen ($ISS = 55,7 \pm 7,7$) signifikant höher als in Gruppe IV ($ISS = 28,7 \pm 1,0$), nicht jedoch als in Gruppe V ($ISS = 44,6 \pm 2,4$).

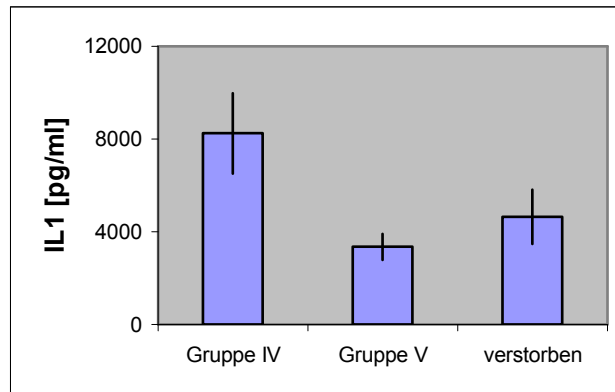


Abb. 3.7: Monozytäre IL-1 β -Produktion bei während des Krankenhausaufenthaltes verstorbenen Patienten im Vergleich mit den ISS-Gruppen IV und V. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM.

3.2.8.2 Vergleich von Früh- und Spätverstorbenen

Bei dieser Korrelation erfolgte der Vergleich von verstorbenen Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eintreffen in der Klinik verstarben, mit Patienten, die länger als 24 Stunden überlebten, in der Folge aber dennoch ihren Verletzungen erlagen. Diese beiden Verstorbenenengruppen wurden weiterhin den Überlebenden der ISS-Gruppen IV und V gegenübergestellt. Dabei war die stimulierte Monozytenaktivität der Spätverstorbenen nicht signifikant gegenüber den Frühverstorbenen supprimiert. Weiterhin war die Monozytenaktivität beider Verstorbenenengruppen gegenüber den Überlebenden der Gruppe IV nicht signifikant supprimiert. Im Vergleich mit den Überlebenden der Gruppe V zeigte sich in beiden Verstorbenenengruppen keine Verminderung der stimulierten IL-1 β -Produktion (Abb. 3.8).

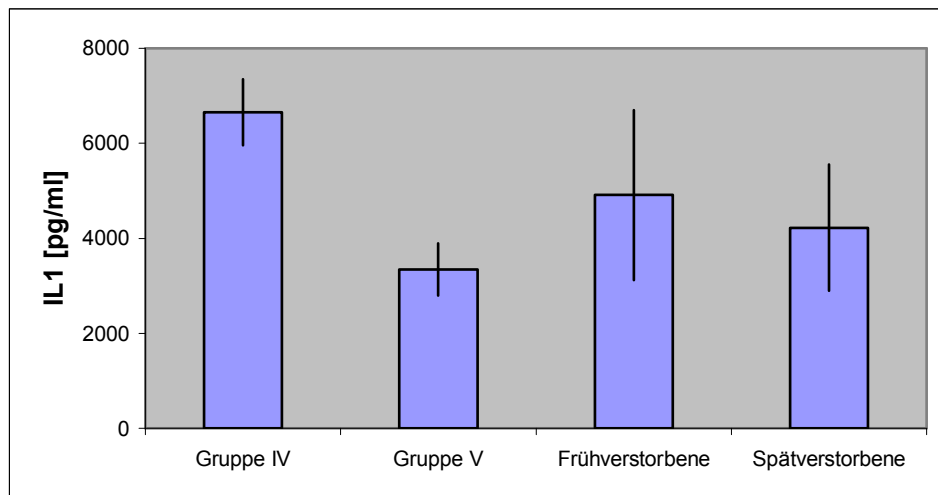


Abb. 3.8: Monozytäre IL-1 β -Produktion bei Früh- und Spätverstorbenen im Vergleich mit Überlebenden der Gruppen IV und V. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM.

3.2.8.3 Vergleich von Überlebenden und Verstorbenen innerhalb einer Gruppe

Hierbei wurden die Überlebenden der Gruppen IV und V den verstorbenen Patienten aus ihren zugehörigen Gruppen gegenübergestellt und bezüglich der stimulierten, monozytären IL-1 β -Produktion verglichen. Dabei zeigte sich bei Überlebenden der Gruppe IV eine nicht signifikante Suppression der Monozytenaktivität gegenüber den Verstorbenen der gleichen Gruppe. In Gruppe V war die Monozytenaktivität bei überlebenden Patienten gegenüber den Verstorbenen nicht signifikant erhöht (Abb. 3.9).

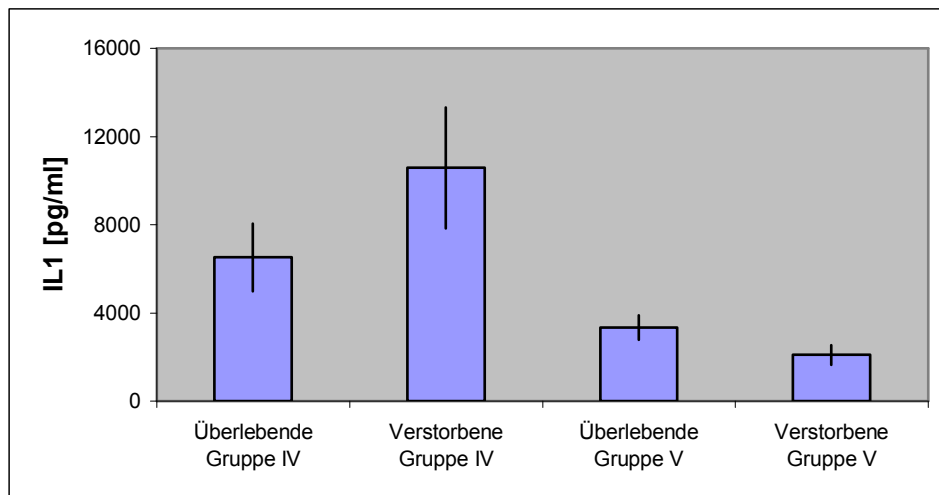


Abb. 3.9: Monozytäre IL-1 β -Produktion bei Überlebenden und Verstorbenen der Gruppen IV und V. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM.

3.2.9 Korrelation der stimulierten IL-1 β -Produktion mit dem Auftreten von Komplikationen

Hierfür wurde die monozytäre IL-1 β -Produktion von Patienten, die die Kriterien eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) nach Bone erfüllten, mit der Monozytenaktivität von Patienten verglichen, die nach Trauma kein SIRS entwickelten. Dabei war in der Gruppe der Patienten, bei denen ein SIRS vorlag, eine signifikante Reduktion der IL-1 β -Produktion zu beobachten (Abb. 3.10a). SIRS-Patienten waren im Durchschnitt auch signifikant schwerer verletzt als Patienten ohne Entwicklung eines SIRS (ISS = $27,8 \pm 3,0$ vs. $18,4 \pm 3,1$ / $p < 0,05$).

In einem weiteren Schritt wurde das Patientenkollektiv bezüglich des Geschlechts aufgeteilt und ebenfalls nach den oben genannten Kriterien untersucht. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der IL-1 β -Konzentration im Überstand männlicher Patienten mit SIRS gegenüber männlichen Patienten, die keine systemische Inflammationsreaktion entwickelten. Im weiblichen Kollektiv zeigte sich sowohl in der SIRS-Gruppe als auch in der Gruppe ohne systemische Inflammation eine signifikante Supprimierung der stimulierten IL-1 β -Produktion gegenüber der korrespondierenden Gruppe im männlichen Kollektiv (Abb. 3.10b).

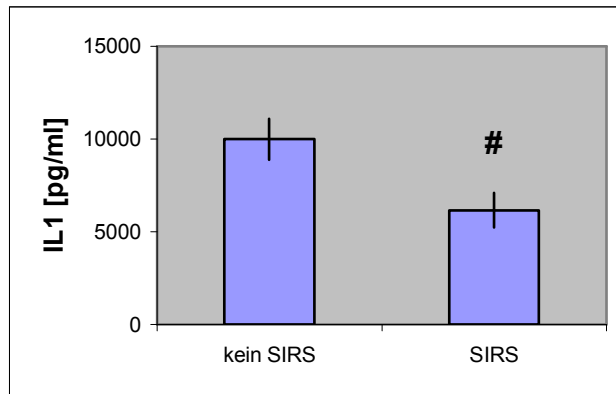


Abb. 3.10a: Vergleich der monozytären IL-1 β -Produktion bei Patienten mit SIRS und bei Patienten ohne systemische Inflamationsreaktion. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. keine systemische Inflammation.

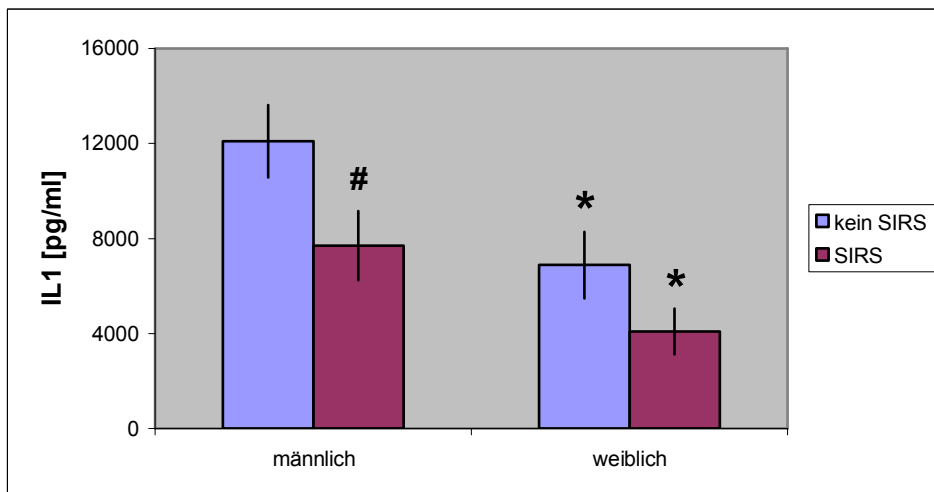


Abb. 3.10b: Die monozytäre IL-1 β -Produktion mit SIRS und ohne SIRS in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. keine systemische Inflammation, * = $p < 0,05$ vs. männlich.

3.3 Vergleich der stimulierten IL-1 β -Produktion mit der CRP-Konzentration

3.3.1 Die Konzentration von CRP in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere

Analog zu den vorausgegangenen Analysen erfolgte auch hier die Einteilung des Patientenkollektivs mit Hilfe des ISS. Dabei zeigte sich in den Gruppen II und III ein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration gegenüber der jeweils niedrigeren Gruppe (Abb. 3.11).

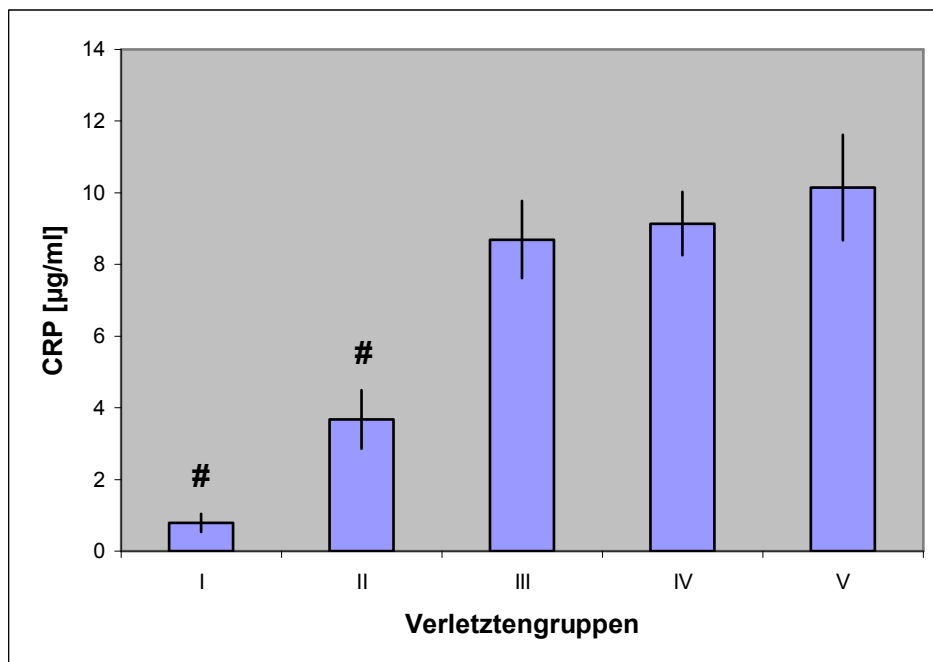


Abb. 3.11: Abhängigkeit der CRP-Konzentration von der Verletzungsschwere. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte \pm SEM. # = $p < 0,05$ vs. höhere Gruppe.

3.3.2 CRP-Konzentration im Langzeitverlauf

Bei der Betrachtung der CRP-Serumkonzentrationen über zwei Wochen in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere zeigte sich in den ersten zwei Tagen nach Trauma ein Anstieg der Werte. Dieser Anstieg war an Tag eins in Gruppe II bis V und an Tag zwei in Gruppe III und IV signifikant. Ab Tag zwei blieben die Werte in den Gruppen III bis V auf einem konstant hohen Niveau, um ab Tag zehn allmählich wieder abzufallen. Dieser Abfall der CRP-Serumspiegel war nicht signifikant (Abb. 3.23, Seite 44).

3.3.3 CRP-Konzentration bei monotraumatischen Verletzungen

Die Untersuchung der CRP-Serumspiegel bei Monotraumen zeigte keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Lokalisation des jeweiligen Traumas. Die höchsten Werte wurden bei isolierten Verletzungen des Thorax registriert, bei isolierten Extremitäten- und Schädel-Hirn-Traumen waren die Konzentrationen annähernd gleich (Abb. 3.12).

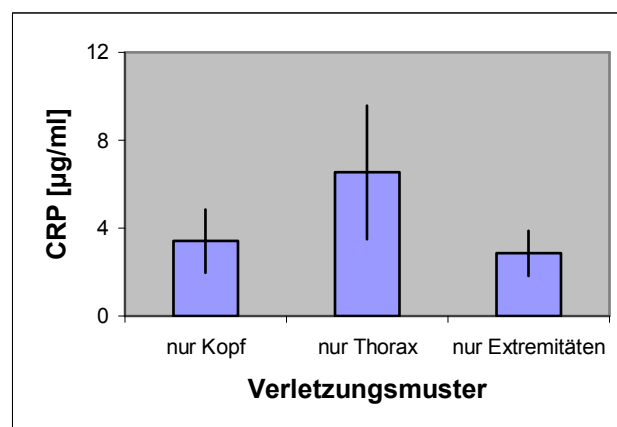


Abb. 3.12: Serumkonzentrationen von CRP bei Monotraumen. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM.

3.3.4 CRP bei Verletzungen des Abdomens

Bei der Gegenüberstellung von Verletzungen mit abdomineller Beteiligung und polytraumatisierten Patienten ohne Abdominalverletzung war die CRP-Konzentration bei bestehendem Abdominaltrauma signifikant erhöht (Abb. 3.13).

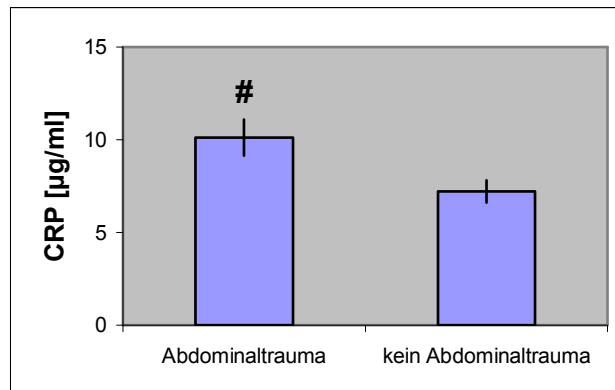


Abb. 3.13: CRP-Konzentrationen polytraumatisierter Patienten mit oder ohne begleitendem Abdominaltrauma. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. Trauma ohne abdominelle Verletzung.

3.3.5 Korrelation der CRP-Konzentration mit dem Outcome der Patienten

Der Vergleich der CRP-Serumkonzentrationen schwerstverletzter überlebender Patienten der Gruppen IV und V mit denen Verstorbener ergab in beiden Überlebendengruppen signifikant höhere CRP-Werte als bei verstorbenen Patienten (Abb. 3.14).

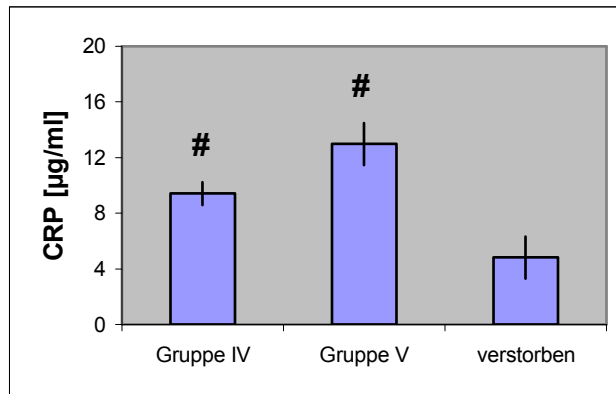


Abb. 3.14: CRP-Serumkonzentration bei Überlebenden der Gruppen IV und V und bei Verstorbenen. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. verstorben.

3.3.6 Korrelation der CRP-Konzentration mit dem Auftreten von Komplikationen

Die CRP-Konzentration war bei Patienten, bei denen ein SIRS vorlag, nicht signifikant erniedrigt gegenüber Patienten ohne SIRS (Abb. 3.15).

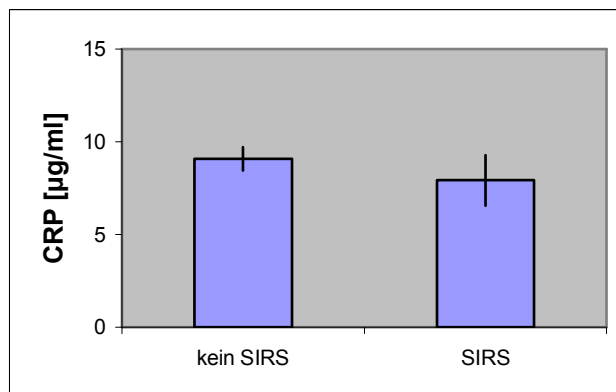


Abb. 3.15: Vergleich der CRP-Konzentrationen im Serum bei Patienten ohne SIRS und bei Patienten mit SIRS. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM.

3.4 Vergleich der stimulierten IL-1 β -Produktion mit der IL-6-Serumkonzentration

Hierfür wurde die monozytäre IL-1 β -Produktion nach LPS-Stimulation in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere mit den IL-6-Konzentrationen im Serum der entsprechenden Gruppen verglichen. Das Ergebnis zeigt einen der monozytären IL-1 β -Produktion entgegengesetzten Anstieg der IL-6-Serumspiegel bei steigender Verletzungsschwere (Abb. 3.16). Dieser Anstieg war ab ISS-Gruppe II signifikant gegenüber der Kontrollgruppe und setzte sich von dieser Gruppe an auch signifikant fort.

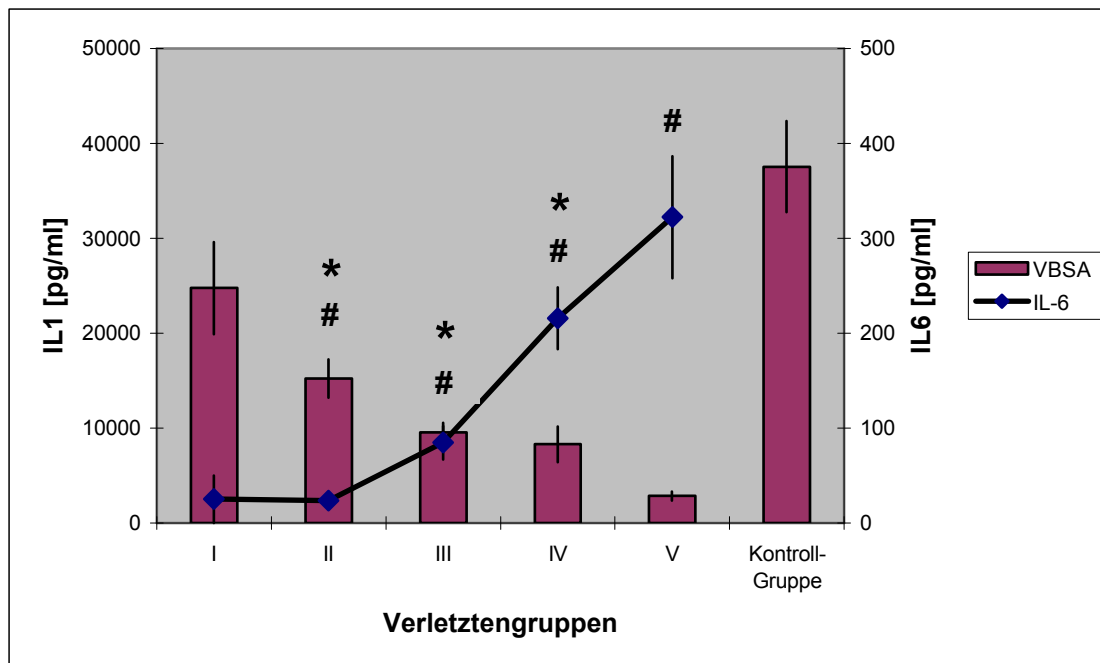


Abb. 3.16: Vergleich der monozytären IL-1 β -Produktion mit der IL-6-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ IL-6 vs. Kontrollgruppe, * = $p < 0,05$ IL6 vs. höhere Gruppe.

3.5 Vergleich der stimulierten IL-1 β -Produktion mit der IL-10-Serumkonzentration

Bei der Gegenüberstellung von monozytärer IL-1 β -Produktion und der Konzentration von IL-10 im Serum in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere zeigte die IL-10-Konzentration ebenfalls einen zur stimulierten IL-1 β -Produktion gegenläufigen Anstieg bei steigender Verletzungsschwere, welcher zwischen Gruppe II und III sowie zwischen Gruppe III und IV signifikant ausfiel. In Gruppe V war gegenüber Gruppe IV ein Abfall der IL-10-Konzentration zu verzeichnen, welcher jedoch nicht signifikant war. In den Gruppen IV und V war die Serumkonzentration von IL-10 gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (Abb. 3.17).

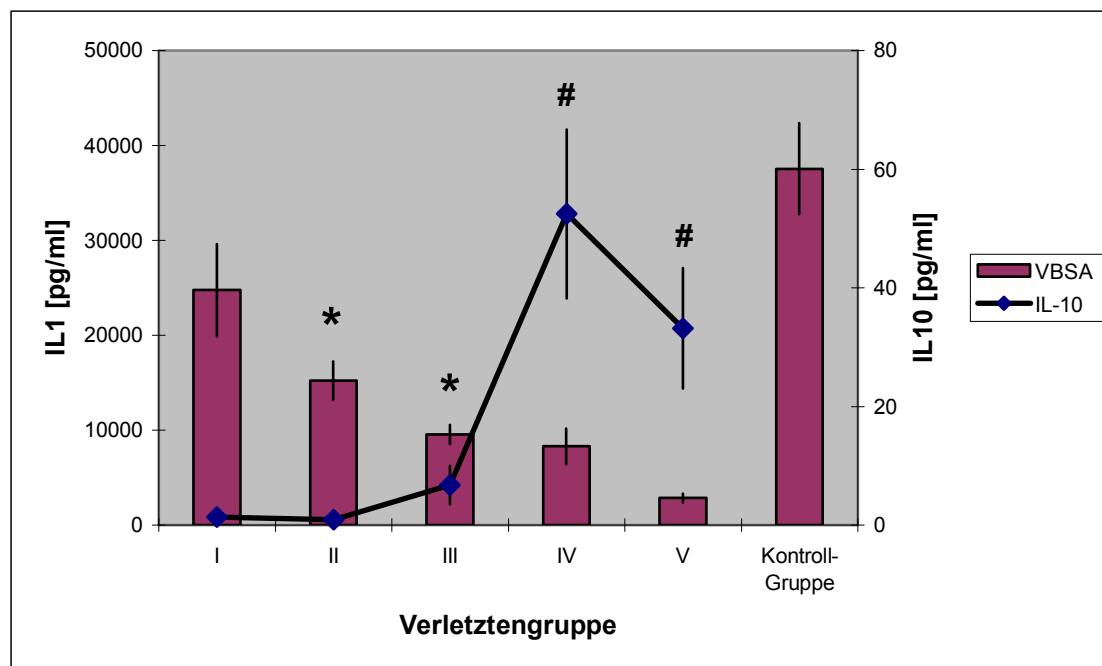


Abb. 3.17: Vergleich der monozytären IL-1 β -Produktion mit der IL-10-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ IL-10 vs. Kontrollgruppe, * = $p < 0,05$ IL-10 vs. höhere Gruppe.

3.6 Korrelation der stimulierten IL-1 β -Produktion mit dem MOD-Score

Bei dieser Korrelation erfolgte die Messung der monozytären IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit vom Multiple Organ Dysfunction Score (MODS). Bei steigendem MODS zeigte sich ein Abfall der IL-1 β -Produktion, lediglich bei einem MODS von vier Punkten war ein Anstieg der Konzentration gegenüber einem MODS von drei Punkten zu beobachten. Dieser Konzentrationsabfall war nicht signifikant, jedoch war die IL-1 β -Konzentration im Überstand ab einem MODS von fünf Punkten signifikant gegenüber einem MODS von null reduziert (Abb. 3.18).

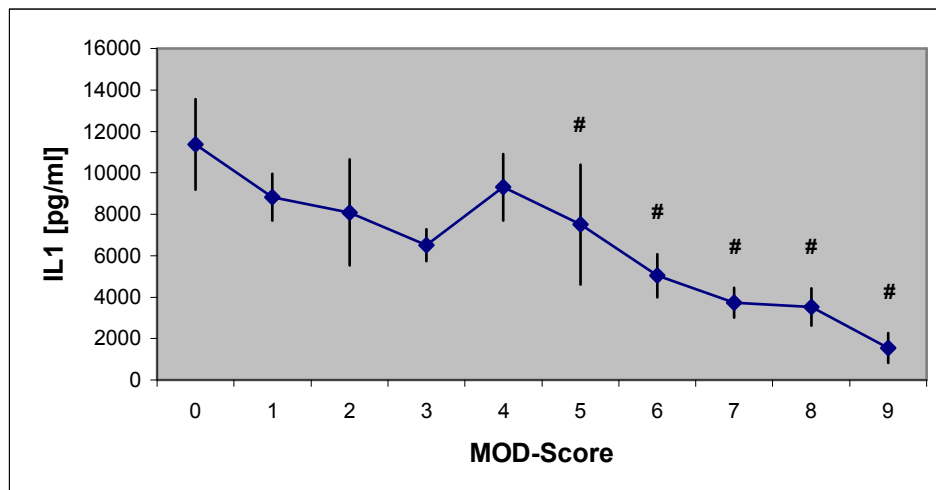


Abb. 3.18: Monozytäre IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit vom MOD-Score. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. MOD = 0.

3.7 Die monozytäre IL-1 β -Produktion innerhalb einer Verletztengruppe

Zur gezielten Untersuchung Schwerstverletzter wurde das Patientenkollektiv der Gruppe IV (ISS 25-40) verwendet, die mit insgesamt 17 Patienten am stärksten vertreten ist.

3.7.1 Abhängigkeit vom Patientenalter

Hierbei zeigte sich nach LPS-Stimulation in der Gruppe der Patienten bis 29 Jahre eine signifikante Suppression der monozytären IL-1 β -Produktion gegenüber den beiden höheren Altersgruppen (Abb. 3.19).

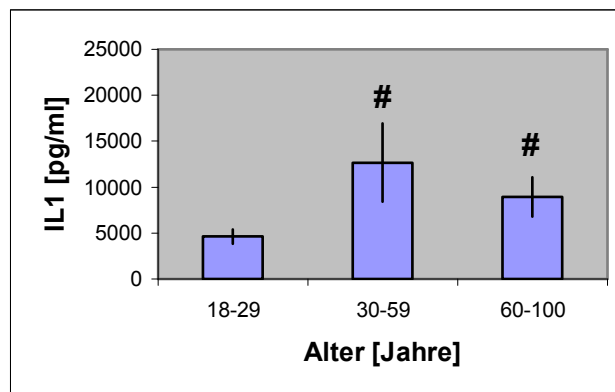


Abb. 3.19: Abhängigkeit der monozytären IL-1 β -Produktion vom Patientenalter. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. 18-29.

3.7.2 Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

Der Vergleich von männlichen und weiblichen Verletzten der Gruppe IV ergab eine signifikant reduzierte IL-1 β -Konzentration im Überstand bei weiblichen Patienten gegenüber der männlichen Gruppe (Abb. 3.20).

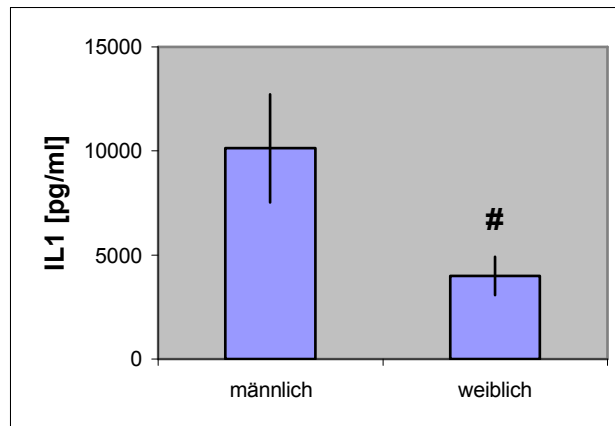


Abb. 3.20: Monozytäre IL-1 β -Produktion bei Schwerverletzten aus Gruppe IV in Abhängigkeit vom Geschlecht. Pooldaten der Tage 0 bis 5. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. männlich.

3.8 Fallbeispiele

Der folgende Abschnitt dient zur Veranschaulichung und Untersuchung der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion bei ausgewählten, repräsentativen Einzelverläufen unterschiedlicher Verletzungsschwere. Hierzu erfolgte die tägliche Bestimmung der Monozytenaktivität bei je einem Patienten aus den Gruppen I, III und V (Abb. 3.22).

3.8.1 Beispiel 1

Hierbei handelte es sich um einen beim Sturz von einer Leiter leicht verletzten männlichen 25-jährigen Patienten. Als Verletzungsmuster wurden eine Extremitätenverletzung (geschlossene Humerusfraktur) mit einem AIS von zwei Punkten sowie eine leichte Gesichtsverletzung (Stirnplatzwunde) mit einem AIS-Punkt festgestellt. Der ISS betrug damit fünf Punkte, der stationäre Aufenthalt in der Klinik dauerte drei Tage. Bereits bei Eintreffen in der Klinik war die monozytäre Aktivität signifikant gegenüber dem Normalkollektiv supprimiert, erreichte jedoch bereits an Tag eins wieder Werte wie in der Kontrollgruppe. Einem nicht signifikanten Abfall der stimulierten IL-1 β -Konzentration an Tag zwei folgte die erneute Erholung auf Werte vergleichbar dem Normalkollektiv an Tag drei, dem letzten Tag der Dokumentation.

3.8.2 Beispiel 2

Es handelte sich um einen 22-jährigen männlichen Patienten, der mit seinem Motorrad bei regennasser Fahrbahn stürzte. An Verletzungen wurden ein Schädel-Hirn-Trauma (subdurales Hämatom < 1 cm breit, Hirnkontusion) mit einem AIS von vier sowie ein Thoraxtrauma (Fraktur von drei Rippen des linken Thorax) und ein Abdominaltrauma (kleines intrahepatisches Hämatom) mit je zwei AIS-Punkten diagnostiziert. Daraus resultierte ein ISS von 24 Punkten. Schon bei Aufnahme über den Schockraum der Klinik war die stimulierte IL-1 β -Produktion signifikant gegenüber dem Normalkollektiv reduziert. Die Werte fielen bis Tag zwei weiter ab. Ab Tag drei wurde eine allmähliche Erholung der Werte registriert, bis schließlich an Tag fünf wieder Aktivitäten wie im Normalkollektiv gemessen werden konnten. Das Ergebnis verdeutlicht die bereits bei der Langzeitbetrachtung der Monozytenaktivität dargestellte Verlängerung der Erholungszeit in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere.

3.8.3 Beispiel 3

Hierbei handelte es sich um eine 44-jährige Patientin, die mit ihrem PKW verunglückt war. Die nicht angeschnallte Frau prallte beim Unfall mit der Brust gegen das Lenkrad. An Verletzungen wurden ein Thoraxtrauma (beidseitige Rippenserienfraktur mit Lungenkontusionen) mit einem AIS von vier Punkten, eine Wirbelsäulenverletzung (Fraktur der Lendenwirbelsäule mit Cauda-Equina-Symptomatik) mit ebenfalls vier AIS-Punkten sowie ein Extremitätentrauma (geschlossene Femurfraktur) mit drei AIS-Punkten festgestellt. Dies ergab einen ISS von 41 Punkten. Bereits bei der Aufnahme im Schockraum war eine signifikante Suppression der Monozytenaktivität zu verzeichnen. Diese Aktivität fiel bis Tag zwei signifikant weiter ab, um dann bis Tag sechs auf diesem niedrigen Niveau zu persistieren. Ab Tag sieben konnte eine schwach ausgeprägte, nicht signifikante Erholung der Werte registriert werden. Die Monozytenaktivität blieb bis Tag zehn, dem letzten Tag der Dokumentation der Patientin, signifikant gegenüber dem Normalkollektiv supprimiert.

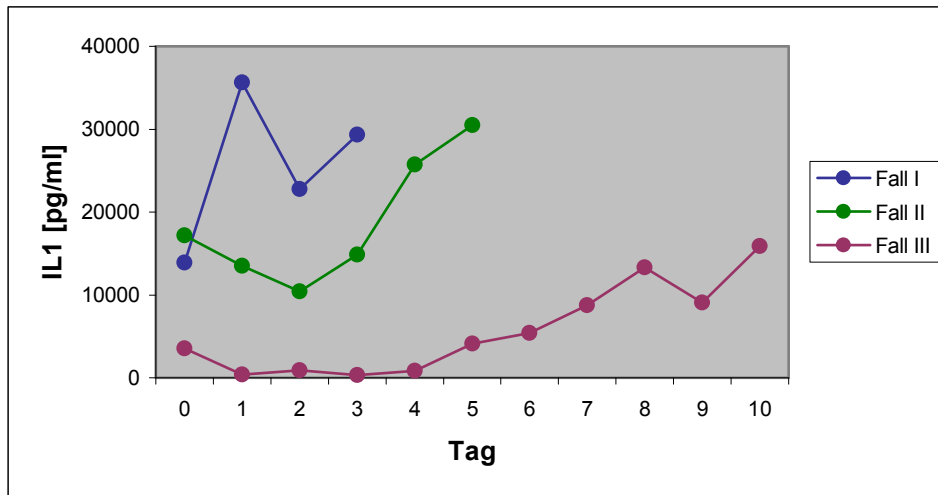


Abb. 3.21: Exemplarische Darstellung der monozytären stimulierten IL-1 β -Produktion ausgewählter Patienten aus den Gruppen I, III und V. Einzelwerte des jeweiligen Abnahmetages.

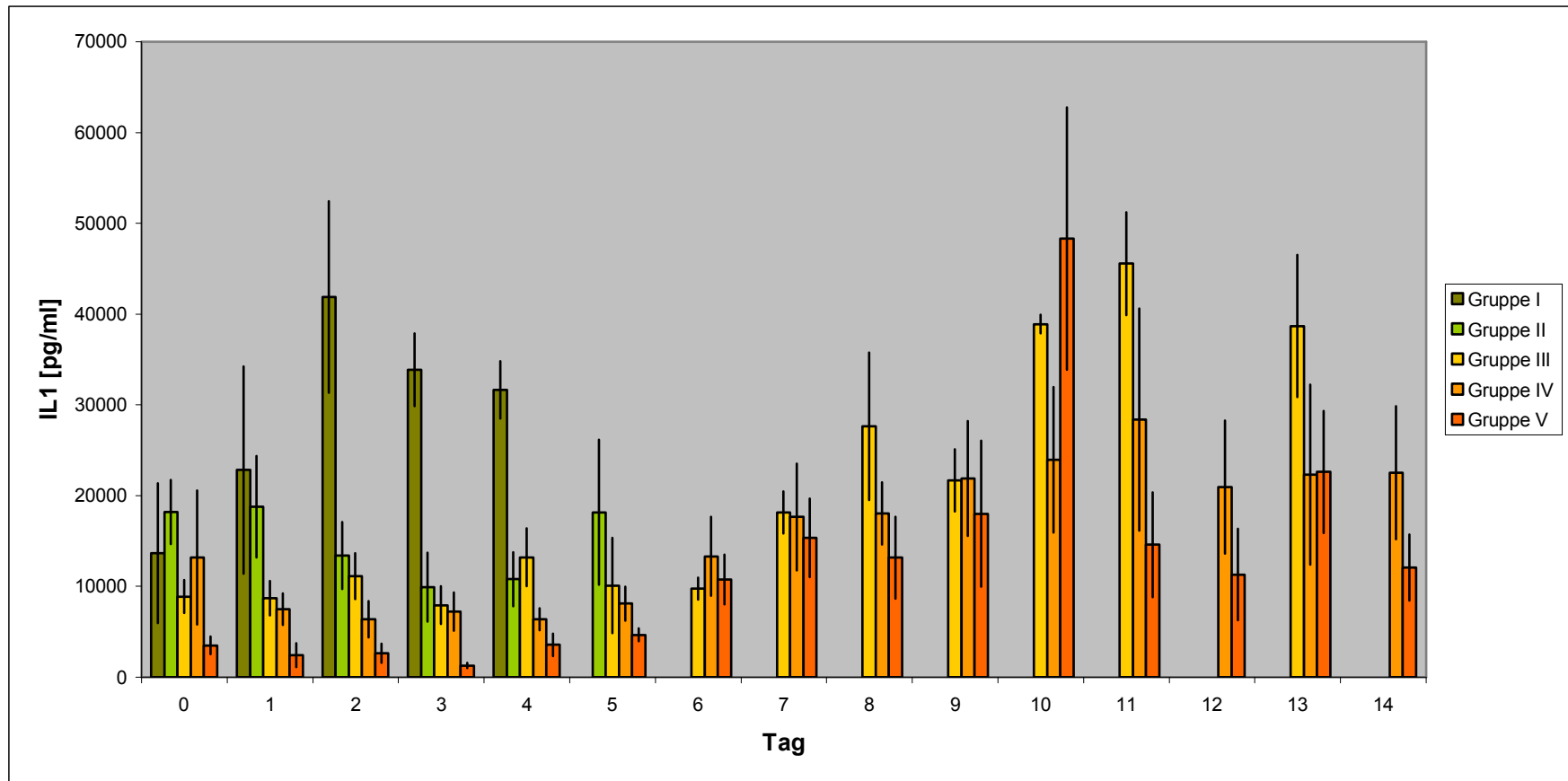


Abb. 3.22: Langzeitverlauf der monozytären IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Mittelwerte +/- SEM.

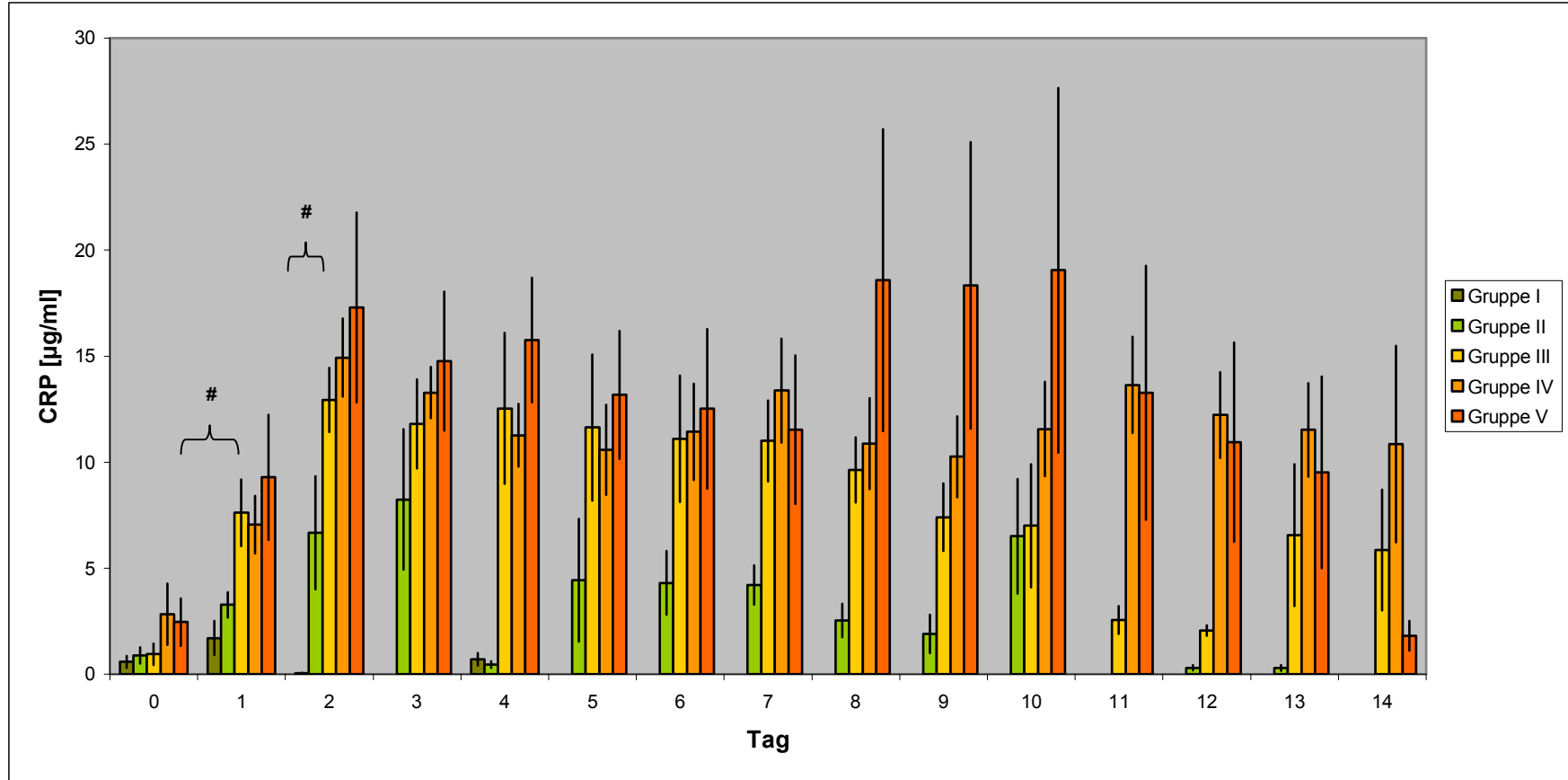


Abb. 3.23: Langzeitverlauf der CRP-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Mittelwerte +/- SEM. # = $p < 0,05$ vs. Vortag.

4 Diskussion

4.1 Methodenbewertung

In der vorliegenden Arbeit kam ein von Wendel und Hartung entwickelter Vollblutstimulationsassay (VBSA) zur Anwendung, um die immunsekretorische Potenz von Monozyten in humanem Vollblut nach 24-stündiger Stimulation mit LPS zu registrieren (Hartung et al. 1995). Mit dieser Methode war es möglich, die Monozytenaktivierbarkeit nach schwerem Trauma zu detektieren.

Das als Surrogatparameter für die sekretorische Aktivität der stimulierten Monozyten gemessene IL-1 β ist ein proinflammatorisches Zytokin, das in der Frühphase nach einem Trauma, innerhalb der ersten 20 Minuten, freigesetzt wird. Der Hauptanteil von IL-1 β wird von im Blut zirkulierenden Monozyten gebildet (Burger et al. 2002, Rusell 2003). In zahlreichen Studien wurde es bereits als Surrogatparameter für die Aktivierbarkeit der Monozyten verwendet (Cao et al. 2004, Busch et al. 2004, Keel et al. 1996, Munoz et al. 1991).

Vorteile des verwendeten Testsystems, z.B. gegenüber dem Pyrogentest am Kaninchen, sind seine höhere Sensivität und ein relativ günstiger Preis (Fennrich et al. 1999, Hartung et al. 1996) sowie eine einfache Handhabung, da der Test auch unter unsterilen Bedingungen durchführbar ist. Außerdem ist keine Tierhaltung erforderlich.

Nachteile des VBSA sind der hohe organisatorische Aufwand, da die Inkubationszeit von 24 Stunden für seine korrekte Durchführung exakt eingehalten werden muss, sowie die relativ hohe Schwankungsbreite der resultierenden Ergebnisse. Hinzu kommt, dass sämtliche benötigten Teströhrchen für die Studie vorproduziert werden sollten, um die Anzahl der möglichen Einflussparameter so gering wie möglich zu halten. Dies setzt allerdings ausreichende Lagerkapazität voraus.

4.2 LPS-stimulierte monozytäre IL-1 β -Produktion

4.2.1 Abhängigkeit von der Verletzungsschwere

Die vorliegende Studie ergab, dass die monozytäre IL-1 β -Produktion nach Stimulation mit LPS in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere bereits bei leicht verletzten Patienten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe supprimiert war. Diese Suppression verstärkte sich mit steigender Verletzungsschwere signifikant (siehe Abb. 3.1). Gleichzeitig war ein signifikanter Anstieg der Konzentration von IL-6 im Serum, abhängig von der Verletzungsschwere, zu verzeichnen (siehe Abb. 3.16).

Bei schwerstverletzten Patienten (ISS-Gruppen IV und V) stiegen auch die Konzentrationen des antiinflammatorisch wirksamen IL-10 signifikant gegenüber der Kontrollgruppe an (siehe Abb. 3.17). Diese Ergebnisse waren mit den Beobachtungen von Menger et. al 2004 zu vereinbaren, welche dem bisher als klassischem proinflammatorischen Zytokin angesehenen IL-6 neben seiner Funktion als Träger der posttraumatischen Akuten-Phase-Reaktion auch bedeutende antiinflammatorische Effekte zuschrieben. Ein wesentlicher Effekt dieser antiinflammatorischen Funktion des IL-6 scheint die Induktion der Synthese von PGE₂ zu sein. PGE₂ bewirkt über einen Anstieg von intrazellulärem cAMP und eine dadurch konsekutiv reduzierte TNF α - und IL-1 β -Synthese eine Unterbrechung der Inflammationsreaktion im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus (Phipps et al. 1991). Weiterhin induziert es die Freisetzung von IL-10. Die gesteigerte PGE₂-Freisetzung führt letztendlich zu einem antiinflammatorischen Zustand, der hauptsächlich durch eine Deaktivierung von Monozyten charakterisiert ist und als Immunparalyse bezeichnet wird (Volk et al. 1996). Diese Deaktivierung von Monozyten und Makrophagen ist vor allem charakterisiert durch eine reduzierte Expression von humanen Leukozyten-Antigen-Rezeptoren (HLA-DR), einen Verlust ihrer Fähigkeit, Antigen zu präsentieren, sowie durch eine verminderte Produktionsrate von TNF α (Döcke et al. 1997). Zwar sind bei der Literaturrecherche keine expliziten Arbeiten zur Konzentration von PGE₂ nach Polytrauma zu finden, jedoch registrierten Schneider et al. 2004 im Tiermodell nach Trauma und hämorrhagischem Schock signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-6 und PGE₂.

Die tägliche Messung der monozytären IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere über einen Zeitraum von zwei Wochen zeigte, dass die

Monozytenaktivität bereits bei Eintreffen der Patienten im Schockraum signifikant gegenüber der Kontrollgruppe supprimiert war (siehe Abb. 3.22). Allerdings waren die Aktivitätsunterschiede zwischen den einzelnen Verletztengruppen zu diesem Zeitpunkt noch nicht signifikant. Signifikante Unterschiede traten erst ab Tag eins auf. Während die monozytäre IL-1 β -Produktion in Gruppe I bereits am zweiten Tag nach Trauma wieder Werte vergleichbar zur Kontrollgruppe erreichte, kam es in Gruppe II erst nach fünf, in Gruppe III nach sieben und in Gruppe IV und V nach sechs Tagen zu einem allmählichen Anstieg der Monozytenaktivität.

Eine mögliche Ursache für die frühe, bereits bei Eintreffen in der Klinik bestehende Suppression der monozytären IL-1 β -Produktion könnte die von Desborough 2000 beschriebene traumabedingte Aktivierung des sympathischen Anteils des vegetativen Nervensystems sein sowie eine durch das Trauma verursachte Steigerung der Produktion endogener Glukokortikoide. Eine Verletzung ist einer der stärksten Stimuli für die Sekretion von adenocorticotropem Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen und damit für die endogene Cortisolsynthese. Neben seinen komplexen Einflüssen auf den Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel besitzt Cortisol auch ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften. So hemmt es z.B. die Migration und Akkumulation von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in entzündetem Gewebe und kann außerdem die Synthese einer Reihe proinflammatorischer Mediatoren blockieren (Desborough 2000).

Zu ähnlichen Ergebnissen wie in der vorliegenden Untersuchung gelangten Keel et al. 1996, die in ihrer Studie bei polytraumatisierten Patienten die Monozytenaktivität anhand der LPS-stimulierten Produktion von IL-1 β , TNF α und IL-8 registrierten. Auch in dieser Arbeit erfolgten die Untersuchungen über einen Zeitraum von zwei Wochen, allerdings nicht täglich, sondern nur an vier ausgewählten Tagen. Auch wurden die Patienten nicht ISS-abhängig in Gruppen eingeteilt, sondern das gesamte Patientenkollektiv mit einem mittleren ISS von $39,3 \pm 2,8$ Punkten der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Hierbei zeigte sich an Tag eins eine signifikante Reduktion der LPS-stimulierten IL-1 β -Produktion, des Weiteren eine signifikant verminderte Freisetzung von TNF α und IL-8. Diese Werte zeigten an Tag 10 eine deutliche Erholung, die sich bis Tag 14 fortsetzte.

Auch extrazelluläres Ubiquitin scheint für die Regulation des posttraumatisch bestehenden immunsuppressiven Status von Bedeutung zu sein. Ubiquitin ist ein kleines, hitzestabiles Protein mit einem Molekulargewicht von 8,6 kDa, welches in

allen eukaryoten Zellen vorkommt. Es wird vermutet, dass es seine Hauptfunktion intrazellulär durch Modulation der Zelldifferenzierung, Kontrolle des Zellzyklus und Regulation immunologischer Vorgänge entfaltet (Hershko et al. 1998, Pickart 2001, Ben-Neriah 2002). Jedoch konnte gezeigt werden, dass extrazelluläres Ubiquitin hingegen als zytokinähnliches Protein mit antiinflammatorischen Eigenschaften fungiert und ferner in die Regulation der Immunsuppression nach Sepsis und schwerem Trauma involviert ist. Im ex-vivo-Versuch hemmte extrazelluläres Ubiquitin, in Abhängigkeit von der Dosierung, spezifisch die Freisetzung von TNF α durch LPS-stimulierte mononukleäre Zellen (Majetschak et al. 2003). Im Gegensatz hierzu blieb die LPS-stimulierte IL-6- und IL-8-Produktion trotz Zugabe von Ubiquitin unverändert. Die Messung der Ubiquitinkonzentration im Serum septischer und schwerverletzter Patienten ergab signifikant erhöhte Werte im Vergleich zur Konzentration, die im ex-vivo-Versuch zur Hemmung der TNF α -response erforderlich war. Diese erhöhten Ubiquitin-Konzentrationen im Serum korrelierten signifikant mit der Suppression der TNF α -Produktion.

4.2.2 Abhängigkeit vom Geschlecht

In der vorliegenden Arbeit war die monozytäre IL-1 β -Produktion nach LPS-Stimulation bei weiblichen Patienten signifikant gegenüber der männlichen Gruppe erniedrigt (Abb. 3.5). Auch entwickelten in unserem Patientenkollektiv 67% aller Frauen im Laufe ihres Klinikaufenthaltes ein SIRS, bei den Männern hingegen nur 44%. Die Aufteilung des Patientenkollektivs nach Geschlecht und Verletzungsschwere zeigte für die Gruppe der Leichtverletzten (Gruppe I) signifikant höhere IL-1 β -Konzentrationen im weiblichen Kollektiv. In Gruppe II bis V war die Monozytenaktivität jedoch im weiblichen Kollektiv signifikant gegenüber dem männlichen reduziert (siehe Abb. 3.6).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse mehrerer klinischer und experimenteller Studien. Diese wiesen darauf hin, dass Männer ein erhöhtes Risiko haben, nach schwerem Trauma und hämorrhagischem Schock Komplikationen wie eine Sepsis oder ein Multiorganversagen zu entwickeln. So konnte Bone 1992 in einer prospektiven klinischen Studie zeigen, dass Männer nach Trauma häufiger septische Komplikationen entwickelten als Frauen und an diesen auch häufiger verstarben.

Auch McGowan et al. berichteten bereits 1975 über eine signifikant erhöhte Inzidenz bakterieller Infektionen nach Trauma bei männlichen Patienten.

Im Tiermodell zeigten männliche Mäuse nach Trauma und hämorrhagischem Schock eine gravierende Immunsuppression, während die Immunantwort bei weiblichen Mäusen unter den gleichen Bedingungen erhalten blieb oder sogar noch verstärkt ausfiel (Wichmann et al. 1996, Diodato et al. 2001). In diesen beiden Studien erfolgte die Aktivitätsbestimmung der monozytären Zellen wie in der vorliegenden Arbeit durch Messung der Konzentration proinflammatorischer Zytokine im Blut nach in-vitro-Stimulation mit LPS.

Als Ursache für diese geschlechtsspezifischen Unterschiede werden unter anderem die unterschiedlichen immunologischen Eigenschaften der Sexualhormone diskutiert. So konnte in mehreren Studien eine immunsuppressive Wirkung der Androgene gezeigt werden (Walker et al. 1994, Viselli et al. 1995). Auch im Tiermodell ergaben sich Hinweise auf einen immunmodulierenden Einfluss der Geschlechtshormone: Kahlke et al. zeigten 1999 in einer experimentellen Arbeit, dass hohe Spiegel von 17β -Östradiol bei jungen weiblichen Mäusen nach Trauma und hämorrhagischem Schock mit einer verstärkten Freisetzung von IL-1 β und IL-6 sowie mit einer reduzierten IL-10-Freisetzung einhergingen, während bei jungen männlichen Mäusen die IL-1 β - und IL-6-Produktion supprimiert, die IL-10-Produktion hingegen gesteigert war. Bei älteren Tieren hingegen konnte, neben einem Abfall der Sexualhormonspiegel im Plasma, konsekutiv auch eine Umkehrung der immunologischen Phänomene beobachtet werden: So zeigten ältere männliche Tiere nach Trauma und hämorrhagischem Schock eine verstärkte Produktion von IL-1 β und IL-6 sowie reduzierte IL-10-Konzentrationen. Bei älteren weiblichen Tieren zeigte sich post-traumatisch eine unveränderte IL-1 β - und IL-6-Produktion, dafür aber ein Anstieg der IL-10-Konzentration.

Die Ursache für die bei der Untersuchung der Pooldaten der Tage null bis fünf beobachtete und entgegen allen Erwartungen eingetretene signifikante Suppression der Monozytenfunktion im weiblichen gegenüber dem männlichen Patientenkollektiv kann nicht endgültig geklärt werden. Eine mögliche Ursache könnte die Altersverteilung im weiblichen Patientenkollektiv sein, da immerhin 42% der Frauen älter als 50 Jahre waren und damit bereits ein Alter erreicht hatten, in dem es im Zuge klimakterischer und perimenopausaler Phänomene zu tiefgreifenden

Veränderungen in der Steroidhormon-Biosynthese mit einem konsekutiven Abfall der Östrogenspiegel und einem relativen Anstieg der Androgenkonzentrationen kommt. Im Mittel schwerere Verletzungen im weiblichen Kollektiv konnten als Ursache ausgeschlossen werden, da der mittlere ISS bei männlichen und weiblichen Patienten annähernd gleich war (Männer: ISS = 26,5 Punkte; Frauen: ISS = 24,9 Punkte). Eine abdominelle Beteiligung an der Gesamtverletzung trat bei weiblichen und männlichen Patienten annähernd gleich häufig auf (28% vs. 26%), so dass auch der potenziell stark immunsuppressive Einfluss einer abdominellen Begleitverletzung als Ursache ausscheidet.

4.2.3 Abhängigkeit vom Patientenalter

Die Untersuchung der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit vom Alter der Patienten erbrachte bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs keine signifikanten Unterschiede der monozytären Aktivität (siehe Abb. 3.4). Die selektive Untersuchung kritisch verletzter Patienten (Gruppe IV) ergab jedoch in den beiden Gruppen mit älteren Patienten signifikant höhere Monozytenaktivitäten als in der Gruppe mit den jüngsten Patienten (siehe Abb. 3.19). Eine mögliche Ursache könnten ebenfalls die bereits oben erwähnten Aktivitätsunterschiede der Sexualhormone in Abhängigkeit vom Patientenalter und hier insbesondere der potentiell immunsuppressive Einfluss hoher Testosteronkonzentrationen bei jungen Männern sein, da in der Gruppe mit einem Alter bis 29 Jahre 67% der Patienten männlich waren.

4.2.4 LPS-response bei Polytrauma mit abdomineller Beteiligung

Bei der Differenzierung zwischen Polytraumatisierten mit Abdominaltrauma und Patienten ohne begleitende abdominelle Verletzung zeigte sich eine signifikante Reduktion der stimulierten Monozytenaktivität bei Vorliegen einer Abdominalverletzung. Allerdings waren diese Patienten nach ISS-Kriterien im Durchschnitt auch schwerer verletzt ($36,6 \pm 3,4$ vs. $22,3 \pm 1,7$ Punkte). Dies kann als weiterer Beweis für die gute Korrelation von Verletzungsschwere und stimulierter Monozytenaktivität

gewertet werden. Eine explizite Untersuchung isolierter Abdominalverletzungen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht vorgenommen werden, da es sich bei den Patienten mit Abdominaltrauma ausnahmslos um Polytraumatisierte mit zahlreichen weiteren Verletzungen handelte. Im hier untersuchten Patientenkollektiv war ein Abdominaltrauma in 93% der Fälle mit einem Thoraxtrauma assoziiert. Auch die Literaturrecherche erbrachte keine Hinweise darauf, dass eine Verletzung des Abdomens sich für den immunologischen Status des Patienten ungünstiger auswirkt als Verletzungen anderer Körperregionen mit vergleichbaren ISS-Werten.

4.2.5 Korrelation mit dem Outcome der Patienten

Die Untersuchung des Vollblutstimulationsassays auf seine Tauglichkeit als prognostischer Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten lieferte keine eindeutigen Ergebnisse. So war die stimulierte monozytäre IL-1 β -Produktion bei überlebenden Patienten aus Gruppe IV höher, bei Patienten aus Gruppe V hingegen niedriger als in der Gruppe der Verstorbenen (siehe Abb. 3.7). Beide Ergebnisse waren nicht signifikant, und dies trotz der Tatsache, dass Verstorbene im Durchschnitt signifikant schwerer verletzt waren als Patienten aus Gruppe IV.

Auch der Vergleich von früh- und spätverstorbenen Patienten lieferte keine signifikanten Ergebnisse, ebenso wenig wie die Korrelation dieser beiden Gruppen mit den Überlebenden der ISS-Gruppen IV und V (Abb. 3.8).

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass 57% der verstorbenen Patienten bereits innerhalb der ersten Stunden nach Eintreffen im Schockraum verstarben, und dass in der Gruppe der Spätverstorbenen lediglich eine Patientin länger als zwei Tage überlebte, die Menge der erhobenen Daten in Bezug auf diese Untersuchung somit äußerst gering ist. Daher werden weitere Studien erforderlich sein, um die Aussagekraft des VBSA als prognostischen Parameter für die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Polytrauma zu überprüfen.

4.2.6 Korrelation mit dem Auftreten von Komplikationen

Beim Vergleich der LPS-stimulierten Monozytenaktivität von Patienten, die im Rahmen ihres Klinikaufenthaltes ein SIRS nach den Kriterien von Bone (Bone et al. 1992) entwickelten, mit Patienten ohne SIRS zeigte sich in der SIRS-Gruppe eine signifikante Reduktion der stimulierten Monozytenaktivität gegenüber Patienten ohne Entwicklung eines SIRS (Abb. 3.10a). Allerdings muss erwähnt werden, dass Patienten in der SIRS-Gruppe (ISS = $27,8 \pm 3,0$) im Durchschnitt auch signifikant schwerer verletzt waren als Patienten, bei denen im posttraumatischen Verlauf kein SIRS beobachtet werden konnte (ISS = $18,4 \pm 3,0$).

Aufgrund dieser Unterschiede in der Verletzungsschwere beider Gruppen können in der vorliegenden Arbeit keine zuverlässigen Aussagen in Bezug auf die Hypothese unternommen werden, welche eine posttraumatische Immunsuppression, charakterisiert durch eine reduzierte Monozytenaktivität, für das Auftreten posttraumatischer Komplikationen wie SIRS und Sepsis mitverantwortlich macht (Haupt et al. 1998, Heidecke et al. 2000).

Die zusätzliche Auftrennung des untersuchten Patientenkollektivs nach Geschlecht zeigte eine signifikante Suppression der Monozytenaktivität männlicher SIRS-Patienten gegenüber Männern ohne Vorliegen eines SIRS. Im weiblichen Kollektiv war das Ergebnis nicht signifikant (Abb. 3.10b). Allerdings zeigte der Vergleich sowohl von männlichen und weiblichen SIRS-Patienten als auch von Nicht-SIRS-Patienten beiderlei Geschlechtes jeweils eine signifikant reduzierte Monozytenfunktion im weiblichen Kollektiv, was als ein weiterer Beleg für die in der vorliegenden Arbeit beobachtete stärker ausgeprägte Immunsuppression sowie für das häufigere Auftreten eines SIRS bei weiblichen Patienten gewertet werden kann.

4.2.7 Korrelation mit dem MODS

Die Untersuchung der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit vom Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) ergab ab einem Punktwert von fünf eine signifikante Suppression der stimulierten IL-1 β -Produktion gegenüber Patienten mit einem MODS von null Punkten (siehe Abb. 3.18). Der maximal erreichte Score in der vorliegenden Arbeit lag bei neun Punkten. Aufgrund zu kleiner Fallzahlen gelang

es nicht, die stimulierte IL-1 β -Produktion in einen kausalen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei steigendem MODS zu setzen. Dies lag vor allem daran, dass mehr als die Hälfte der verstorbenen Patienten bereits innerhalb der ersten Stunden nach Eintreffen in der Klinik verstarben, also noch bevor es möglich war, die zur Bestimmung des MODS notwendigen Parameter zu erheben. Jedoch lässt der kontinuierlich fortschreitende Abfall der stimulierten IL-1 β -Produktion in Abhängigkeit von steigenden MODS-Werten auch auf einen Zusammenhang der Monozytenaktivität mit der Mortalitätsrate schließen, zumal eine enge Korrelation von MODS und Mortalitätsrate bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte (Buckley et al. 2003, Halonen et al. 2002, Peres Bota et al. 2002).

4.3 Mediatoren nach Polytrauma

4.3.1 Interleukin-6

IL-6 ist ein Glykoprotein, dessen Molekulargewicht in Abhängigkeit vom jeweiligen Subtyp zwischen 22 und 29 kD beträgt. Es kann von einer Vielzahl von Zellen, darunter auch Lymphozyten und endotheliale Zellen, gebildet werden. Seine Synthese wird durch IL-1, TNF α sowie virale und bakterielle Antigene induziert. Es stimuliert die Proliferation von T- und B-Lymphozyten sowie die daraus folgende gesteigerte Freisetzung von Immunglobulinen. Weiterhin bewirkt es eine verbesserte Differenzierung zytotoxischer T-Zellen sowie eine Aktivitätssteigerung von natürlichen Killerzellen (Giannoudis et al. 2004). Seine Hauptfunktion ist jedoch die Induktion der Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie CRP, Fibrinogen und Komplementfaktoren in der Leber (Le et al. 1989).

Interleukin-6 (IL-6) zeigte in der vorliegenden Arbeit einen zur stimulierten IL-1 β -Produktion gegenläufigen Anstieg seiner Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere, der ab Verletztengruppe II signifikant ausfiel. Dieses Ergebnis unterstreicht die bereits in mehreren Arbeiten beschriebene gute Korrelation der IL-6-Plasmakonzentration mit der Schwere eines Gewebetraumas (Schietroma et al. 2004, Svoboda et al. 1994).

Die Ergebnisse der Untersuchungen von IL-6 als Prognosefaktor nach schwerem Trauma sind noch widersprüchlich: Von einigen Autoren wird IL-6 als einer der

besten Marker zur Abschätzung des Outcomes von Patienten mit SIRS, Sepsis oder MODS betrachtet. In mehreren Studien war ein früher Anstieg der IL-6-Serumkonzentration bei polytraumatisierten Patienten mit einem schlechten Outcome verknüpft (Gebhard et al. 2000, Pape et al. 2001, Damas et al. 1992). In anderen Arbeiten wiederum korrelierten die IL-6-Konzentrationen gut mit der Verletzungsschwere, nicht jedoch mit der Entwicklung septischer Komplikationen (Dofferhoff et al. 1992, Giannoudis et al. 1998).

4.3.2 Interleukin-10

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei Schwerverletzten mit einem ISS von ≥ 25 Punkten (Gruppe IV und V) ein signifikanter Anstieg der IL-10-Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe. Eine eindeutige Korrelation mit der Verletzungsschwere konnte jedoch nicht hergestellt werden, da die IL-10-Konzentration in Gruppe V zwar gegenüber der Kontrollgruppe weiterhin signifikant erhöht, gegenüber Gruppe IV jedoch reduziert war (siehe Abb. 3.17).

IL-10 ist ein Protein mit einem Molekulargewicht von 18 kD, welches vor allem von T-Lymphozyten, aber auch von Monozyten und Makrophagen synthetisiert wird. Seine Freisetzung wird zumindest teilweise durch TNF induziert (Giannoudis et al. 2004). IL-10 ist ein antiinflammatorisches Zytokin, welches seine Wirkung durch Downregulation der zellulären, proinflammatorischen Immunantwort entfaltet (Petit-Bertron et al. 2003, Mosser 2003, Moore et al. 1995). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass IL-10 die Aktivität von antigenpräsentierenden Zellen wie z.B. Monozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen inhibiert (Mosser et al. 2003, Moore et al. 2001, Waal et al. 1991). Vor allem experimentelle Studien ergaben, dass IL-10 die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie TNF α , IL-1 β und IL-6 durch aktivierte Makrophagen hemmt (Kim et al. 1998, Bogdan et al. 1992, Fiorentino et al. 1991). Des Weiteren konnte in mehreren Tiermodellen zur Untersuchung von Sepsis nach traumatischem Ereignis die immunsuppressive Wirkung von IL-10 gezeigt werden (Ayala et al. 1994, Mack et al. 1996, Kelly et al. 1997). Beim Menschen führt die Applikation von rekombinantem humanem IL-10 an gesunde Probanden zur Suppression der Synthese inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β und TNF α nach in-vitro-Vollblutstimulation mit LPS (Huhn et al. 1996). Die Ergebnisse einiger klinischer

Studien weisen darauf hin, dass eine gesteigerte IL-10-Freisetzung nach Trauma ein Indikator für eine ungünstige Prognose mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, Multiorganversagen und Mortalität darstellt (Klava et al. 1997, Neidhardt et al. 1997, Giannoudis et al. 2000).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zur Aktivität von IL-10 nach schwerem Trauma vorerst widersprüchlich bleiben: Während einige Studien erhöhte IL-10-Konzentrationen bei polytraumatisierten Patienten (Neidhardt et al. 1997, Giannoudis et al. 2000) sowie nach großen elektiven Eingriffen (Smith et al. 2000) nachwiesen, ergaben andere Untersuchungen postoperativ oder posttraumatisch unveränderte (Hensler et al. 1997) oder sogar reduzierte (Miller-Graziano et al. 1995) IL-10-Serumkonzentrationen.

4.3.3 C-reaktives Protein

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen sowohl in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere von ISS-Gruppe I zu II als auch von ISS-Gruppe II zu III einen signifikanten Anstieg der CRP-Konzentrationen im Serum. Ab einem ISS von ≥ 16 Punkten war jedoch kein signifikanter Anstieg mehr zu verzeichnen (siehe Abb. 3.11). Somit muss die Aussagefähigkeit der Serumkonzentration von CRP bezüglich der Verletzungsschwere als klar unterlegen gegenüber der Serumkonzentration von IL-6 und der stimulierten IL-1 β -Produktion gewertet werden.

Der Vergleich der CRP-Konzentration mit dem Outcome der Patienten zeigte in der vorliegenden Arbeit bei den überlebenden Patienten aus den Gruppen IV und V signifikant höhere CRP-Werte als bei Verstorbenen (siehe Abb. 3.14). Da von den Patienten, die innerhalb der ersten Stunden nach Trauma verstarben, im Rahmen des kurzen klinischen Aufenthaltes keine CRP-Werte bestimmt wurden, handelt es sich bei diesen Verstorbenen ausschließlich um Spätverstorbene mit einer Überlebensdauer von mehr als 24 Stunden. Da von diesen Spätverstorbenen allerdings nur ein Patient länger als zwei Tage überlebte, erweist sich die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Datenmenge als zu gering, um eine zuverlässige Aussage über die prognostische Fähigkeit der CRP-Serumkonzentration für die Überlebenswahrscheinlichkeit polytraumatisierter Patienten treffen zu können.

Allerdings konnte bereits früher in mehreren klinischen Studien gezeigt werden, dass weder eine Korrelation der CRP-Serumkonzentration mit der Verletzungsschwere noch mit der Überlebensrate nach Polytrauma besteht. (Mimoz et al. 1998, Gesling et al. 1992).

CRP ist ein von Hepatozyten produziertes Akute-Phase-Protein, das unter physiologischen Bedingungen in Serumkonzentrationen von 0,3 bis 1,7 mg pro Liter auftritt (Whicher et al. 1990). Abgesehen von traumatischen Ereignissen sind erhöhte CRP-Konzentrationen auch bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen und malignen Tumorleiden zu finden. Normalerweise erreicht die CRP-Konzentration innerhalb von 48 Stunden nach Einwirken des Stimulus ihren Höchstwert. Ein Abfall des CRP-Werts bedeutet üblicherweise eine Lösung bzw. einen Rückgang des zugrunde liegenden Problems, während dauerhaft erhöhte CRP-Spiegel einen Hinweis auf eine persistierende Inflammation oder Infektion geben (Whicher et al. 1990). Doch obwohl die Bestimmung der CRP-Konzentration als Parameter für den Verlauf zahlreicher, infektiöser wie nichtinfektiöser, entzündlicher Prozesse im klinischen Alltag seit Jahren Verwendung findet, erweist sich dieser Parameter als relativ unspezifisch und nicht geeignet, eine Aussage über das Auftreten und die Entwicklung septischer Komplikationen nach schwerem Trauma zu treffen (Mimoz et al. 1998, Parnaby et al. 1994).

4.4 Therapeutische Ansätze

4.4.1 Therapie der posttraumatischen Immunsuppression

Das im Rahmen der immunologischen Dysregulation gestörte Gleichgewicht zwischen inflammatorischen und antiinflammatorischen Kräften könnte möglicherweise durch Applikation von Interferon- γ (IFN γ) wiederhergestellt werden mit dem Ziel, der Monozytendeaktivierung nach schwerem Trauma entgegenzuwirken. So konnte im ex-vivo-Versuch gezeigt werden, dass IFN γ die monozytäre IL-1 β - und TNF α -Produktion nach Stimulation mit LPS bei Patienten mit schwerem Trauma wiederherzustellen vermag (Keel et al. 1996, Schinkel et al. 2001).

Ein potentielles Ziel in der Therapie der posttraumatischen Immunsuppression ist möglicherweise die Hemmung der Freisetzung des antiinflammatorisch wirksamen

PGE₂ durch Indomethacin. Indomethacin hemmte in mehreren klinischen Studien die durch Makrophagen getragene Akute-Phase-Reaktion, was zu einer reduzierten Freisetzung von IL-6 sowie zu einem erneuten Anstieg der IL-1- und IFN γ -Konzentrationen führte (Markewitz et al. 1993, Gogos et al. 1995).

Des Weiteren könnte eine Volumenersatztherapie mit Hydroxyethylstärke (HAES) in der Lage sein, das Ausmaß der posttraumatischen Immunsuppression abzuschwächen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass nach Trauma-bedingtem hämorrhagischem Schock der Volumenersatz mit HAES zur Wiederherstellung der monozytären Funktionsfähigkeit führte und einen posttraumatischen Anstieg der IL-6-Konzentration verhinderte (Schmand et al. 1995). Boldt et al. zeigten 2004, dass bei Patienten, welche sich einer abdominalen Operation unterziehen mussten, die Gabe von HAES den durch das operative Trauma bedingten Anstieg der CRP-, IL-6- und IL-8-Konzentrationen reduzierte.

4.4.2 Therapie der posttraumatischen Inflammation

Eine Möglichkeit zur Behandlung der initialen hyperinflammatorischen Phase könnte in der Applikation des antiinflammatorisch wirksamen Granulocyte-Colony-Stimulating-Factor (G-CSF) liegen. So konnten Schneider et al. 2004 zeigen, dass die perioperative Gabe von rekombinantem humanem G-CSF die Leukozytenzahlen und die Serumspiegel antiinflammatorischer Mediatoren wie IL-1ra und löslichem TNF-Rezeptor erhöhte. Weiterhin war G-CSF fähig, die im Rahmen der posttraumatischen immunologischen Dysregulation auftretende Monozyten-deaktivierung aufzuheben, was sich in einer Wiederherstellung der HLA-DR-Expression und einer gesteigerten TNF α -Freisetzung im VBSA zeigte. Zusätzlich war die durch G-CSF vermittelte Immunmodulation assoziiert mit einer Reduktion des Auftretens infektiöser posttraumatischer Komplikationen.

Des Weiteren konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie gezeigt werden, dass die Applikation von Insulin an kritisch Verletzte zu einer Senkung der Mortalität sowie zu einer reduzierten Häufigkeit von Multiorganversagen führte (Jeschke et al. 2004, van den Berghe et al. 2001). Es scheint, dass Insulin über eine Suppression der Inflammationsreaktion bei gleichzeitiger Stimulation der antiinflammatorischen Kaskade zur Wiederherstellung der systemischen Homöostase beiträgt. Die Gabe

von Insulin bewirkte eine signifikante Senkung der Serumkonzentrationen von IL-1 β und TNF α sowie eine signifikante Erhöhung der Konzentration von IL-10. Auf die Serumlevel von IL-6 und IL-8 hingegen hatte die Insulingabe keinen Einfluss (Jeschke et al. 2004).

Eine sehr effektive, aber mit durchschnittlich 9000 Euro pro Behandlung auch sehr teure Option zur Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis und Multiorganversagen, stellt die Applikation von rekombinantem humanem aktiviertem Protein C (rhAPC) dar. Mittlerweile ist es sowohl in den USA als auch in Europa zur Therapie der schweren Sepsis zugelassen (Sablitzki et al. 2005). Protein C zählt zu den endogenen Antikoagulantien, die Aktivierung erfolgt über einen Thrombin-Thrombomodulinkomplex. Der antithrombotische Effekt entsteht durch Inhibition der Faktoren Va und VIIIa (Esmon 2000) sowie durch Inaktivierung des Plasmin-Aktivator-Inhibitors 1 (Bernhard et al. 2001). Neben seinem antikoagulatorischen Effekt werden aktiviertem Protein C auch noch antiinflammatorische und fibrinolytische Eigenschaften zugeschrieben (Bernhard et al. 2001, Schmidt-Supprian et al. 2000). Im Rahmen einer internationalen Multicenter-Studie zeigte die mit rhAPC behandelte Patientengruppe verglichen mit der Placebogruppe eine signifikante Reduktion der 28-Tage-Mortalität (Bernhard et al. 2001). Im Vordergrund der unerwünschten Wirkungen von rhAPC steht, entsprechend dem Wirkungsmechanismus der Substanz, ein häufigeres Auftreten von schweren Blutungskomplikationen (Bernhard et al. 2001), weswegen sein Einsatz nur unter strenger Beachtung der geltenden Zulassungsbeschränkungen und Kontraindikationen erfolgen sollte (Meier-Hellmann 2004).

Lange Zeit kontrovers diskutiert wurde der Einsatz von Kortikosteroiden zur Therapie der Sepsis. Einige randomisierte und kontrollierte Multicenterstudien ergaben im Hinblick auf die Mortalität keine Vorteile bei Durchführung einer hoch dosierten Steroid-Therapie (Cronin et al. 1995, Lefering et al. 1995). Trotzdem wurde weiter über die Verwendung von Glukokortikoiden in der Behandlung der Sepsis nachgedacht, nicht zuletzt, da bei 50 bis 75 Prozent der Patienten mit septischem Schock eine relative Insuffizienz der Nebennierenrinde vorzufinden ist (Annane et al. 2000). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die moderate Applikation von Glukokortikoiden die zelluläre Sensivität gegenüber Vasopressoren signifikant verbessert (Briegel et al. 1999). Boellart et al. 1998 stellten bei 41 Patienten mit septischem Schock nach Substitution von 300 mg Hydrocortison über fünf Tage eine

schnellere Stabilisierung der hämodynamischen Verhältnisse fest. Aufgrund dieser Ergebnisse führten schließlich Annane et al. 2002 eine weitere multizentrische Studie durch, die für Patienten im septischen Schock unter moderater Steroid-Substitution eine signifikante Erhöhung der Überlebensrate feststellten. Angesichts der derzeitigen Datenlage wird zur Therapie des septischen Schocks aktuell eine additive Low-Dose-Kortikoidtherapie empfohlen (Meier-Hellmann 2003).

4.5 Ausblick

Dank vielfältiger Fortschritte in der modernen Medizin konnte die Letalitätsrate bei polytraumatisierten Patienten in den letzten 20 Jahren deutlich gesenkt werden. Aufgrund dieser Entwicklung stellt heute die Behandlung posttraumatischer Komplikationen eine zunehmende Herausforderung dar. Ein beträchtlicher Teil der polytraumatisierten Patienten entwickelt im Rahmen der posttraumatischen klinischen Behandlung eine immunologische Dysfunktion, die sich in Form einer überschießenden Inflammationsreaktion und einer gleichzeitigen Immunsuppression äußert. Dieses Missverhältnis zwischen hyperinflammatorischer immunologischer Aktivität einerseits und gleichzeitig vorliegender Immunparalyse andererseits begünstigt die Entstehung von Komplikationen wie der eines SIRS oder, bei zusätzlicher Infektion, einer Sepsis mit der Gefahr der konsekutiven Entwicklung eines Multiorganversagens. Die Pathogenese dieser posttraumatischen immunologischen Dysregulation ist trotz vielversprechender neuer Erkenntnisse und Theorien noch nicht vollständig aufgeklärt. Weitere Untersuchungen werden nötig sein, um ein besseres Verständnis der komplexen pathophysiologischen Vorgänge nach schwerem Trauma zu erreichen. Ein wichtiger Ansatzpunkt bei der Suche nach neuen therapeutischen Optionen scheint zu sein, Hyperinflammation und Immunsuppression nicht als einzelne und voneinander unabhängige pathophysiologische Phänomene zu betrachten, sondern vielmehr als gleichzeitig auftretende Symptome ein und desselben Krankheitsbildes zu sehen (Menger et al. 2004). Eine adäquate Behandlung sollte daher nicht in erster Linie auf die Hemmung einzelner Mediatoren innerhalb der komplexen immunologischen Vorgänge abzielen, sondern sich vielmehr auf die Wiederherstellung eines physiologischen Gleichgewichts zwischen inflammatorischer und antiinflammatorischer Immun-

reaktion konzentrieren. Während das letzte Jahrzehnt benötigt wurde, um ein tieferes Verständnis für die komplexen immunologischen Vorgänge nach schwerem Trauma zu erlangen, muss der Schwerpunkt des wissenschaftlichen Interesses innerhalb der nächsten Jahre zunächst darauf abzielen, eine auf den bisherigen Forschungsergebnissen basierende Diagnostik des Immunstatus polytraumatisierter Patienten zu erarbeiten. Mit einer zuverlässigen immunologischen Diagnostik als Grundlage könnte es innerhalb der nächsten Jahrzehnte möglich werden, sinnvolle, die komplexe Immunpathophysiologie berücksichtigende Therapieschemata für polytraumatisierte Patienten zu entwickeln.

5 Zusammenfassung

Nach schwerem Trauma wird häufig eine immunologische Dysregulation beobachtet, die durch das Vorliegen einer überschießenden Inflammationsreaktion bei gleichzeitig bestehender Immunsuppression gekennzeichnet ist. Diese inadäquate Immunreaktion wird für das Auftreten posttraumatischer Komplikationen wie Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis oder Multiorganversagen mitverantwortlich gemacht. Eine entscheidende Rolle bei den posttraumatisch ablaufenden immunologischen Vorgängen scheint dabei den Monozyten als Teil des unspezifischen Immunsystems zuzukommen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Monozytenaktivität nach Trauma unterschiedlicher Ausprägung und Schwere sowie ihre Korrelation mit an der posttraumatischen immunologischen Dysregulation potentiell beteiligten Mediatoren wie Interleukin-6 und Interleukin-10.

Im Rahmen dieser 12-monatigen prospektiven klinischen Studie wurde von insgesamt 57 Patienten bei Eintreffen im Schockraum sowie an fünf Folgetagen Vollblut abgenommen. Bei 18 ausgewählten Patienten erfolgten weitere Blutentnahmen bis Tag 14. Die Patienten wurden nach Verletzungsschwere mittels Injury Severity Score (ISS) in fünf Gruppen eingeteilt und einer Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Blutproben wurden zunächst für 24 Stunden mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS) inkubiert. Schließlich erfolgte aus den gewonnenen Proben mittels ELISA die Messung der Konzentration von Interleukin-1 β als Surrogatparameter für die Aktivierbarkeit der Monozyten. Des Weiteren erfolgte die Bestimmung der Konzentrationen von Interleukin-6, Interleukin-10 und CRP im Patientenserum.

Die Monozytenaktivität war bereits bei leicht verletzten Patienten mit einem ISS von eins bis acht Punkten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe supprimiert. Diese Suppression setzte sich mit steigender Verletzungsschwere signifikant fort. Des Weiteren zeigte sich bereits bei Eintreffen der Patienten im Schockraum in allen Gruppen eine signifikante Suppression der stimulierten monozytären IL-1 β -Produktion gegenüber der Kontrollgruppe. In der Gruppe der Leichtverletzten erreichte die IL-1 β -Konzentration im Überstand bereits am zweiten Tag nach Trauma

wieder die Werte gesunder Probanden, während in Gruppe II an Tag fünf, in Gruppe IV und V erst an Tag sechs ein partieller, nicht signifikanter Anstieg der Werte beobachtet werden konnte.

Der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Patienten zeigte eine signifikante Suppression der stimulierten IL-1 β -Produktion im weiblichen Kollektiv. Der Vergleich von Patienten mit posttraumatischer Entwicklung eines SIRS und Patienten ohne SIRS-Nachweis zeigte in der SIRS-Gruppe eine signifikante Reduktion der Monozytenaktivität, wobei die SIRS-Patienten im Durchschnitt allerdings auch schwerer verletzt waren.

Der Vergleich der stimulierten Monozytenaktivität mit den Serumkonzentrationen von IL-6 und IL-10 zeigte für IL-6 einen der stimulierten IL-1 β -Produktion entgegengesetzten, signifikanten Konzentrationsanstieg in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere. Die Serumkonzentrationen von IL-10 waren erst bei Schwerstverletzten mit einem ISS \geq 25 Punkten signifikant erhöht.

Die Untersuchung der CRP-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Verletzungsschwere zeigte von Gruppe I bis III einen signifikanten Anstieg. Ab einem ISS von \geq 16 Punkten war jedoch keine signifikante Konzentrationserhöhung des Serum-CRP mehr zu verzeichnen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass es bereits bei leichten Verletzungen zu einer Suppression des unspezifischen Immunsystems und hierbei insbesondere der Monozytenaktivität kommt. Diese Immunsuppression lässt sich bereits kurz nach dem Trauma, bei Eintreffen in der Klinik, nachweisen.

Die Ursache für die wider Erwarten deutliche Reduktion der Monozytenaktivität bei weiblichen gegenüber männlichen Patienten konnte nicht geklärt werden. Eine mögliche Ursache könnte das fortgeschrittene, postmenopausale Alter zahlreicher Patientinnen sein.

Aufgrund seiner geringer ausgeprägten Korrelation mit der Verletzungsschwere erwies sich die Serumkonzentration von CRP im Vergleich mit der stimulierten IL-1 β -Produktion und der IL-6-Serumkonzentration als der für diese Untersuchung weniger geeignete Parameter.

5 Summary

The dysfunction of cells of the innate immune system is expected to be an important reason for organ dysfunction in patients with severe trauma. However, data on monocytic function in a mixed trauma population including slightly injured patients is limited. Accordingly, we studied monocyte activity after trauma depending on the severity of injury. Additionally we correlated the results with serum concentrations of Interleukin-6 and Interleukin-10, two other cytokines of great importance in the development of immune dysfunction after severe trauma.

During this prospective clinical study with a duration of 12 months, fresh blood from 57 patients admitted via our emergency room was obtained on admission, followed by daily blood samples over five days. From 18 patients fresh blood was obtained over 14 days. The monocyte activity was assessed using whole blood stimulation with LPS [10µg/ml]. As surrogate of monocyte activity the IL-1β-concentration in the supernatant was measured using ELISA-technique (LPS-response). Based on the injury severity score (ISS) the patients were allocated to 5 subgroups. Finally the results were compared with a control group consisting of healthy individuals. The Wilcoxon-test was used for statistical evaluation. The results were presented as mean +/- SEM. A p-value less than 0.05 was considered significant.

Already on admission, the monocyte activity was rapidly and significantly reduced depending on the increase of injury severity. Even slightly injured persons showed a significant suppression of the LPS-response on admission compared to healthy volunteers.

The recovery of the monocyte activity also depends on the injury severity. Whereas the LPS-response of slightly injured patients (ISS<9) reached the values of healthy volunteers on the second day after trauma, the monocytic activity was still reduced in the groups with more severe injuries. A significant recovery of the LPS-response was observed on day five in group II. In patients with ISS≥25 (group IV and V) partial recovery of monocyte function evolved 6 days after admission. Male patients show significantly higher monocyte activity than female patients, independent from ISS. Moreover, the incidence of abdominal injuries lead to a significant decrease of the monocytic LPS-response. In patients with SIRS the LPS-response was significantly

reduced compared to those without SIRS, maybe due to increased injury severity in the SIRS-group. Comparison of severely injured but surviving patients with non-survivors no significant difference was found.

Serum concentrations of IL-6 increased significantly depending on injury severity in all groups, whereas IL-10 levels were elevated significantly only in severely injured patients with an ISS \geq 25. In contrast, serum concentrations of CRP were increased significantly from group I to III, but not in group IV and V.

The present study provides evidence that posttraumatic monocyte activity strongly depends on injury severity. Even mild trauma substantially impairs LPS-induced monocyte IL-1 β -production. Female gender enhances suppression of the LPS-response, and the recovery of monocyte function strongly depends on the degree of injury. Further study is warranted to elucidate if neurohumoral factors with release of adrenalin and endogenous glucocorticoids play a role in the changes seen after mild injury and to check whether sex hormones play a role in the differences of monocyte activity between males and females.

6 Literaturverzeichnis

1. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D, AG Polytrauma der DGU. Epidemiologie des Schwerverletzten. Der Unfallchirurg 2000; 103: 355-363
2. Tingall C. Carcrash protection: The role of the European Union. European Transport Safety Council, Brussels.
3. Nast-Kolb D, Ruchholtz S, Oestern HJ, Neugebauer E, Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der DGU. Das Traumaregister der Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Notfall & Rettungsmedizin 2000; 3: 147-150
4. Association for the Advancement of Automotive Medicine. The Abbreviated Injury Scale. Association for the Advancement of Automotive Medicine, Des Plaines, Illinois, 1990
5. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974; 14: 187-196
6. Bone RC. Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. Critical Care Medicine 1991; 19: 973-976
7. Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. Br J Anaesth 1997; 78: 201-219
8. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994; 15: 74-80
9. Bocci V. Interleukins. Clinical pharmacokinetics and practical implications. Clin Pharmacokinet 1991; 21: 274-284
10. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. Br J Surg 1992; 79: 757-760
11. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth 2000; 85: 109-117
12. Menger M, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? Langenbeck's Archives of Surgery 2004
13. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. Blood 1990; 75: 40-47

14. Ulich TR, Yin S, Guo K, Yi ES, Remick D, del Castillo J. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation. *Am J Pathol* 1991; 138: 1097-1101
15. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor p55. *Blood* 1994; 83: 113-118
16. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891
17. Glimson A. Hepatic dysfunction during bacterial sepsis. *Intensive Care Med* 1987; 13: 162-166
18. Wright S, Ramos R, Tobias P, Ulevitch R, Mathison J. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433
19. Devitt A et al. Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature* 1998; 392: 505-509
20. Yu B, Hallman E, Wright SD. Lipopolysaccharide binding protein and soluble CD14 catalyze exchange of phospholipids. *J Clin Invest* 1997; 99: 315-324
21. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature* 2000; 406: 782-787
22. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect Immun* 2002; 70: 1033
23. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394-397
24. Poltorak A et al. Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282: 2085-2088
25. Takeuchi O et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999; 11: 443-451
26. Shimazu R et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 1999; 189: 1777-1782
27. Rensing H, Bauer M. Multiple organ failure: mechanisms, clinical manifestation and therapy strategies. *Der Anaesthesist* 2001; 50: 819-841
28. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17: 219-237

29. Phipps RP, Stein SH, Roper RL. A new view of prostaglandin E regulation of the immune response. *Immunol Today* 1991; 12: 349-352
30. Volk HD, Reinke P, Krausch D, Zuckermann H, Asadullah K, Muller JM, Docke WD, Kox WJ. Monocyte deactivation – rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. *Intensive Care Med* 1996; 22 (Suppl 4): 474-481
31. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nature medicine* 1997; 8: 678-681
32. Keel M, Schrengenberger N, Steckholzer U, Ungethum U, Kenney J, Trentz O, Ertel W. Endotoxin tolerance after severe injury and its regulatory mechanisms. *J Trauma* 1996; 41: 430-437
33. Schinkel C, Licht K, Zedler S, Schinkel S, Fraunberger P, Fuchs D, Neugebauer E, Kreuzer E, Faist E. Interferon-gamma modifies cytokine release in vitro by monocytes from surgical patients. *J Trauma* 2001; 50: 321-327
34. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Fuchs D, Reichart B. Successful restoration of cell-mediated immune response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 15-24
35. Gogos CA, Maroulis J, Zoumbos NC, Salsa B, Kalfarentzos F. The effect of parenteral indomethacin on T-lymphocyte subpopulations and cytokine production in patients under major surgical operations. *Res Exp Med* 1995; 195: 85-92
36. Schneider C, von Aulock S, Zedler S, Schinkel C, Hartung T, Faist E. Perioperative recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) treatment prevents immunoinflammatory dysfunction associated with major surgery. *Ann Surg* 2004; 239: 75-81
37. Schmand JF, Ayala A, Morrison MH, Chaudry IH. Effects of hydroxyethyl starch after trauma hemorrhagic shock: restoration of macrophage integrity and prevention of increased circulating interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 1995; 23: 806-814
38. Boldt J, Ducke M, Kumle B, Papsdorf M, Zurmeyer EL. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2004; 30: 416-422

39. Cao L, Liu C, Cai B, Jia X, Kang L, Speer CP, Sun B. Nuclear factor-kappa B expression in alveolar macrophages of mechanically ventilated neonates with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 2004; 86(2): 116-123
40. Busch CJ, Wanner GA, Menger MD, Vollmar B. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces not only gram-negative but also gram-positive infection-associated proinflammatory cytokine release by interaction between Kupffer cells and leukocytes. *Inflamm Res* 2004; 53(5): 205-210
41. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1747-1754
42. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *J Am Med Assoc* 1992; 268: 3452-3455
43. McGowan JE, Barnes MW, Finland N. Bacteremia at Boston City Hospital : occurrence and mortality during 12 selected years (1935-1972) with special reference to hospital-acquired cases. *J Infect Dis* 1975; 132: 316-335
44. Wichmann MW, Zellweger R, DeMaso CM, Ayala A, Chaudry IH. Enhanced immune responses in females as opposed to decreased responses in males following hemorrhagic shock. *Cytokine* 1996; 8: 853-863
45. Diodato M, Knoferl MW, Angele MK, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH. Gender differences in the inflammatory response and survival following hemorrhage and subsequent sepsis. *Arch Surg* 2001; 14: 162-168
46. Walker SE, Besch Williford CL, Keisler DH. Accelerated deaths from systemic lupus erythematoses in NZB x NZW F₁ mice treated with the testosterone-blocking drug flutamide. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 401-407
47. Viselli SM, Stanziale S, Shults K, Kovacs WJ, Olsen NJ. Castation alters peripheral immune function in normal male mice. *Immunology* 1995; 84: 337-342
48. Kahlke V, Angele MK, Ayala A, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Immune dysfunction following trauma-haemorrhage: Influence of gender and age. *Cytokine* 2000; 12: 69-77
49. Petit-Bertron AF, Fitting C, Cavaillon JM, Adib Conquy M. Adherence influences monocyte responsiveness to interleukin-10. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 145-154
50. Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol* 2003; 73: 209-212

51. Moore KW, O`Garra A, Malefyt RD, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 1995; 11: 165-190
52. Moore KW, de Waal MR, Coffman RL, O`Garra L. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683-765
53. Waal R, Malefyt RD, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220
54. Kim HS, Armstrong D, Hamilton TA, Tebo JM. IL-10 suppresses LPS-induced KC mRNA expression via a translation-dependent decrease in mRNA stability. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 33-39
55. Bogdan C, Paik J, Vodovotz Y, Nathan C. Contrasting mechanisms for suppression of macrophage cytokine release by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *J Biol Chem* 1992; 267: 23301-23308
56. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O`Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991; 147: 3815-3822
57. Ayala A, Lehmann DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of enhanced susceptibility to sepsis following hemorrhage: interleukin(IL)-10 suppression of T-cell response is mediated by eicosanoid induced IL-4 release. *Arch Surg* 1994; 129: 1172-1178
58. Mack VE, McCarter MD, Naama HA, Calvano SE, Daly JM. Dominance of T-helper 2-type cytokines after severe injury. *Arch Surg* 1996; 131: 1303-1308
59. Kelly JL, Lyons A, Soberg CC, Mannick JA, Lederer JA. Anti-interleukin-10 antibody restores burn-induced defects in T-cell function. *Surgery* 1997; 122: 146-152
60. Huhn RD, Radwanski E, O`Connell SM, Sturgill MG, Clarke L, Cody RP, Affrime MB, Cutler DL. Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 1996; 87: 699-705
61. Klava A, Windsor AC, Farmery SM, Woodhouse LF, Reynolds JV, Ramsden CW, Boylston AW, Guillou PJ. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg* 1997; 132: 425-429
62. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, Ertel W. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 1997; 42: 863-870

63. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL, Windsor AJ, Dickson RA, Bellamy MC. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1076-1081
64. Whicher JT, Evans SW. Acute phase proteins. *Hosp Update* 1990; 899-905
65. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24: 185-188
66. Parnaby RM, Eaton SE, Shafi MS, Bell D. The value of serum C-reactive protein levels as a marker of sepsis in intensive care unit patients. *Clin Intensive Care* 1994; 5: 106-113
67. Gesling P, Dickson GR. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury* 1992; 23: 483-486
68. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma: can they predict outcome? *J Bone Joint Surg* 2004; 86-B: 313-323
69. Neidhardt TR, Keel M, Steckholzer U. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma* 1997; 42: 863-870
70. Giannoudis PV, Smith RM, Perry SL. Immediate IL-10 expression following major orthopaedic trauma: relationship to anti-inflammatory response and subsequent development of sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1076-1081
71. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC. Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing. *Clin Orthop* 2000; 373: 233-240
72. Hensler T, Hecker H, Heeg K. Distinct mechanism of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect Immunol* 1997; 65: 2283-2291
73. Miller-Graziano CL, De Kumar A, Kodys K. Altered IL-10 levels in trauma patients' M phi and T-lymphocytes. *J Clin Immunol* 1995; 15: 94-104
74. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004; 239(4): 553-560
75. Van den Berghe G, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367

76. Sablotzki A, Mühlhing J, Czeslick E. Sepsis and Multiple Organ Failure – Update of Current Therapeutic Concepts. *Anaesth Intensivmed* 2005; 40: 511-520
77. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000; 28: 44-48
78. Bernhard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe Sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709
79. Schmidt-Supprian M, Murphy C, White B, Lawler M, Kapurniotu A, Voelter W. Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11: 407-413
80. Meier-Hellmann A. Was ist gesichert bei den neuen Sepsis-Medikamenten? *Anaesth Intensivmed* 2004; 45: 81-96
81. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, Fisher CJ. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23: 1430-1439
82. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23: 1294-1303
83. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-1045
84. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, Hemmer B, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Stoll C, Peter K. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blinded, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27: 723-732
85. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-650
86. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of a treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871
87. Meier-Hellmann A. Standards in der Diagnostik und Behandlung der Sepsis. *Anaesth Intensivmed* 2003; 38: 107-135
88. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-479

89. Pickart CM. Ubiquitin enters the new millennium. Meeting review. *Mol Cell* 2001; 8: 499-504
90. Ben-Neriah Y. Regulatory functions of ubiquitination in the immune system. *Nat Immunol* 2002; 1: 20-26
91. Majetschak M, Krehmeier U, Bardenheuer M, Denz C, Quintel M, Voggenreiter G, Obertacke U. Extracellular ubiquitin inhibits the TNF α -response to endotoxin in peripheral blood mononuclear cells and regulates endotoxin hyporesponsiveness in critical illness. *Blood* 2003; 101: 1882-1890
92. Hartung T, Docke WD, Gantner F, Krieger G, Sauer A, Stevens P, Volk HD, Wendel A. Effect of granulocyte colony-stimulating factor treatment on ex vivo blood cytokine response in human volunteers. *Blood* 1995; 85(9): 2482-2489
93. Fennrich S, Fischer M, Hartung T, Lexa P, Montag-Lessing T, Sonntag HG, Weigandt M, Wendel A. Detection of endotoxins and other pyrogens using human whole blood. *Dev Biol Stand* 1999; 101: 131-139
94. Hartung T, Wendel A. Detection of pyrogens using human whole blood. *In Vitro Toxicology* 1996; 9(4): 353-359
95. Schneider CP, Schwacha MG, Chaudry IH. The role of IL-10 in the regulation of the systemic inflammatory response following trauma-hemorrhage. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689(1): 22-32
96. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
97. Haupt W, Riese J, Mehler C, Weber K, Zowe M, Hohenberger W. Monocyte function before and after surgical trauma. *Dig Surg* 1998; 15: 102-104
98. Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T, Bartels H, Holzmann B. Immune paralysis of T-lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlation of immune function with survival. *Chirurg* 2000; 71: 159-165
99. Le J, Vilcek J. Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989; 61: 588-602
100. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, et al. Is Interleukin-6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. *Arch Surg* 2000; 135: 291-295

101. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001; 50: 989-1000
102. Damas P, Ledoux D, Nys M, et al. Cytokine serum levels during sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215: 356-362
103. Dofferhoff A, Bom V, de Vrier-Hospers H, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor and acute phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992; 20: 185-192
104. Giannoudis PV, Smith RM, Evans RT, Bethany MC, Guillou PJ. Serum CRP and IL-6 levels after trauma: not predictive of septic complications. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 184-188
105. Schietroma M, Carlei F, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, Lygidakis NJ, Amicucci G. A comparison of serum interleukin-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Hepatogastroenterology* 2004; 51 (60): 1595-1599
106. Svoboda P, Kantorova I, Ochmann J. Dynamics of interleukin 1, 2 and 6 and tumor necrosis factor alpha in multiple trauma patients. *J Trauma* 1994; 36(3): 336-340
107. Burger D, Dayer JM. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF-alpha production in contact-mediated activation of monocytes by T-lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 464-473
108. Russell JA. Genetics of coagulation factors in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 243-247
109. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652
110. Buckley TA, Gomersall CD, Ramsay SJ. Validation of the multiple organ dysfunction (MOD) score in critically ill medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29(12): 2216-2222
111. Halonen KI, Pettila V, Leppanienmi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30(6): 1274-1279

112. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Nguyen Ba V, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 2002; 28(11): 1619-1624
113. Thiel M. Inflammation und Immunparalyse – Gibt es Unterscheidungskriterien? *Der Anaesthesist* 2000; 49: 466-471
114. Rensing H, Jaeschke H, Bauer I, Paetau C, Datene V, Pannen BH, Bauer M. Differential activation pattern of redox-sensitive transcription factors and stress-inducible dilator systems heme oxygenase-1 and inducible nitric oxide synthase in hemorrhagic and endotoxic shock. *Crit Care Med* 2001; 29(10): 1962-1971

7 Anhang

7.1 Erfassungsbogen

Klinik: _____ **Abtl.:** _____ **Patienten-Code:** _____

Geschlecht: w m **Alter:** _____ Jahre **Geschätztes Gewicht:** _____ kg

KH-Aufnahme: ____/____/2003 **Aufnahme ICU:** ____/____/2003

Klinische Kategorie bei Aufnahme	Labor (schlechtester Wert in ersten 24h)	Status VOR Aufnahme auf ICU
Konservativ Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja = keine OP innerhalb 1 Woche nach Aufnahme auf ICU	S-Kalium:	Met. Neoplasie Fernmetastasen Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Temperatur:	AIDS Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Operativ Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Notfall <input type="checkbox"/> = Operation innerhalb der letzten 24h vor stat. Aufnahme auf OP Plan elektiv <input type="checkbox"/> = Operation mehr als 24h vor Aufnahme auf OP Plan	S-Natrium:	hämato. Erkrankung Lymphom od. akute Leukämie od. multiples Myelom Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	S-Bicarbonat:	Beatmung (nein: post op Nachbeatmung <24h, ja z.B. häuslicher Masken CPAP) Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
		Nierenersatzverfahren (z.B. ambulant) Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
		Substitution jeglicher Blutbestandteile, ja: >5 units/24h Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
		Befolgt Aufforderung Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
		Enterale Ernährung Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
		Katecholamine Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

Outcome: **Verlegung Normalstation am:** _____
Entlassung aus Krankenhaus: _____
Exitus auf ICU: Ja am _____ Nein
Exitus auf Normalstation: Ja am _____ Nein

STATUS DER ORGANVERSAGEN bei Verlassen der ICU (durchgehend jeweils x Tage vor Verlegung/Versterben)			
seit _____ Tagen keine Beatmung		befolgt Aufforderungen seit _____ Tagen	
seit _____ Tagen keine Dialyse		enterale Ernäh. möglich seit _____ Tagen	
seit _____ Tagen keine But/FaktorSubst.		keine Katecholamine seit _____ Tagen	

GLASGOW OUTCOME SCORE bei Entlassung aus Krankenhaus: (z.B. laut Entl.bericht)
Grad 1 (verstorben) **Grad 2** (apallisch) **Grad 3** (schwere Behinderung, bewußtseinsklar aber abhängig)
Grad 4 (leicht/mäßig behindert: unabhängig, vollständiger Selbstversorger, teilweise arbeitsfähig, kann öffentliche Verkehrsmittel benutzen) **Grad 5** (ohne Behinderung, arbeitsfähig)

Klinik: _____		Pat.-Code: _____		Geschätztes Körpergewicht: _____ kg		
Datum	Werte bei Aufnahme ICU	schlechtest. Wert in ersten 24h	ab jetzt fester Zeitpunkt der Erfassung			
Beatmung/CPAP	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Atemfrequenz						
P_a O₂						
P_a CO₂						
Fi O₂						
PEEP						
Herzfrequenz						
RR syst/diast	/	/	/	/	/	/
Dopamin						
Noradrenalin						
Adrenalin						
ZVD						
Nierenersatzverf.	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Kreatinin						
Urinausscheidung						
Harnstoff						
SGOT						
Bilirubin						
Lactat						
CRP						
Quick						
PTT						
Hb						
Leukozyten						
Thrombozyten						
Sedierung	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Beste motorische Antwort 1-6						
GCS Wert						
Keimnachweis	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
Infekt	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>
Temperatur						
enterale Ernährung	TPN <input type="checkbox"/> teil <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/>		TPN <input type="checkbox"/> teil <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/>	TPN <input type="checkbox"/> teil <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/>	TPN <input type="checkbox"/> teil <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/>	TPN <input type="checkbox"/> teil <input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/>
Tendenz(subjekt.)	+ / = / -		+ / = / -	+ / = / -	+ / = / -	+ / = / -
Kenntnis IL6/ PCT beeinflusst Therapie	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/>

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. I. Marzi für die Ermöglichung dieser Doktorarbeit an der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. F. Walcher, Oberarzt der Klinik für Unfallchirurgie, für seinen Einsatz als Ideengeber und Betreuer der vorliegenden Arbeit sowie für die Gelegenheit, im Rahmen dieser Doktorarbeit einen ungewöhnlich guten und intensiven Einblick in die klinische Primärversorgung polytraumatisierter Patienten zu erhalten.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. phil. nat. D. Henrich für seine große Hilfsbereitschaft im Rahmen der Labortätigkeit sowie für zahlreiche Korrektur- und Verbesserungsvorschläge während der Entstehung dieser Arbeit.

Großer Dank gilt auch Frau K. Wilhelm für ihre ausgezeichnete und sorgfältige Unterstützung während der ELISA-Messungen im Labor.

Bei Herrn Dr. med. M. Lehnert bedanke ich mich herzlich für seine Unterstützung bei der Präsentation der vorliegenden Ergebnisse auf einigen Kongressen.

Bei Herrn K. Brauns, Herrn O. Seibert und Herrn T. Braun bedanke ich mich für die stets gute und kollegiale Atmosphäre während der Zusammenarbeit im Schockraum.

Meinen guten Freunden Herrn Dr. med. M. Krockenberger und Herrn Dr. med. M. Powerski danke ich für ihre enge und seit langen Jahren bestehende Freundschaft.

Zuletzt gilt mein großer Dank auch meiner Familie, die mich sowohl in persönlicher als auch in beruflicher Hinsicht stets begleitet und unterstützt hat und daher einen wesentlichen Anteil an dem erfolgreichen Abschluss meines Studiums und dem guten Verlauf meines bisherigen Lebensweges trägt.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Thomas Thümmel
Geburtsdatum: 15. Februar 1977
Geburtsort : Gaildorf

Schulbildung

1983 - 1987 Grundschohle Gaildorf
1987 - 1996 Schenk-von-Limpurg-Gymnasium Gaildorf, Abitur 06/96

Zivildienst

09/96 - 09/97 Arbeiter-Samariter-Bund Gaildorf

Hochschulausbildung

04/98 - 05/06 Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang
Goethe-Universität Frankfurt am Main

03/02 Ärztliche Vorprüfung (Note 3)

08/03 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 3)

03/05 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 3)

05/06 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2)

04/05 - 03/06 Praktisches Jahr im Spital Limmatal in Schlieren,
Schweiz, und in den Städtischen Kliniken Frankfurt
am Main – Höchst

seit 09/2006 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik I – Kardiologie
des Klinikums Darmstadt

Frankfurt, den 22.05.2007

Thomas Thümmel

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Bestimmung der Monozytenaktivität in der Akutphase polytraumatisierter Patienten und Korrelation mit dem klinischen Verlauf

im Zentrum der Chirurgie, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, unter Leitung von Herrn PD Dr. med. Felix Walcher ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt, den 22.05.2007

Thomas Thümmel

