

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Chirurgische Klinik I
Direktor: Professor Dr. med. A. Thiede

**Präventive Gabe von standardisierten Serumeiweißlösungen in der
Traumaversorgung – kann die Ressourcenbelastung durch Einsparung
von Gerinnungssubstanzen und Erythrozytenkonzentraten reduziert
werden?**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von
Gabriele Lackner
aus Köln

Würzburg, Dezember 2007

Referent: Prof. Dr. med. A. Thiede

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Wunder

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

3. Juni 2008

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Pathobiochemische und immunpathologische Zusammenhänge	3
1.2.1	Endotoxin	5
1.2.2	Zytokine.....	5
1.2.3	Neopterin.....	10
1.2.4	Procalcitonin.....	10
1.2.5	Serumproteine.....	12
1.3	Traumatherapie.....	15
1.4	Problemstellung und Motivation	19
1.5	Hypothesen und Outcomeparameter	19
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Patientenkollektiv	21
2.2	BISEKO®.....	21
2.3	Untersuchungsparameter.....	23
2.4	Kosten.....	26
2.5	Statistik	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Patienten.....	28
3.1.1	Alter	29
3.1.2	Geschlechtsverteilung	30
3.1.3	Schweregrad der Verletzung	30
3.2	Klinische Ergebnisse.....	31
3.2.1	FFP-Verbrauch.....	32
3.2.2	Erythrozytenkonzentrat (EK)-Verbrauch.....	34
3.2.3	Aufenthaltsdauer gesamt.....	36
3.2.4	Intensivtage	37
3.2.5	Beatmungstage	39
3.2.6	Kosten	40

3.3	Laborparameter	41
3.3.1	Procalcitonin.....	42
3.3.2	Creatinin	43
3.3.3	C-reaktives Protein (CRP)	44
3.3.4	Endotoxin	46
3.3.5	Hämoglobin	47
3.3.6	Leukozyten	48
3.3.7	Thrombozyten.....	49
3.3.8	Temperatur.....	50
4	Diskussion	52
4.1	Klinische Outcomeparameter.....	52
4.1.1	Verbrauch Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma.....	52
4.1.2	Intensiv- und Beatmungsdauer, Klinikaufenthalt	54
4.1.3	Infektiöse Komplikationen.....	55
4.1.4	Kosten	55
4.2	Laborparameter	56
4.2.1	Entzündungsparameter	56
4.2.2	Blutbild.....	61
5	Zusammenfassung.....	65
6	Anhang.....	68
6.1	Hannoveraner Polytrauma Score.....	68
6.2	Zusammensetzung Biseko®	70
6.3	Handhabungsvergleich FFP – Biseko®	71
6.4	Aufstellung Komplikationen.....	73
6.5	Referenzbereiche.....	74
7	Quellenangaben	75

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Trauma stellt in der Altersgruppe bis 45 Jahren in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Die meisten Patienten verunglücken dabei im Straßenverkehr.

Durch die Verbesserung der Rettungs- und Intensivmedizin hat sich die Anzahl überlebender, polytraumatisierter Patienten nach Unfällen deutlich gesteigert. Patienten mit schweren Verletzungen müssen nach Zentralversorgung intensivmedizinisch betreut werden. Dies stellt nicht nur hohe Ansprüche in die fachliche Betreuung, sondern ist auch ein nicht unerheblicher Kostenpunkt in den Krankenhäusern (1).

Angesichts knapper Ressourcen kommt einer adäquaten Behandlung von Traumapatienten eine wachsende ökonomische Relevanz zu. Gerade die Einführung des DRG Abrechnungssystems in Deutschland hat die Diskussion ökonomischer Aspekte bei der Versorgung von verletzten Patienten in den letzten Jahren entfacht.

Eine aktuelle Studie von M. Grotz et al. stellte den Vergleich der tatsächlichen Krankenhauskosten anhand des DGU (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie)-Traumaregisters mit der DRG-Entlohnung beim Polytrauma an. Darin konnte gezeigt werden, dass die dem Krankenhaus entstehenden Kosten bei der Behandlung polytraumatisierter Patienten im Mittel um 12.893 Euro höher lagen, als die nach G-DRG zu erwartenden Erträge.

Die Möglichkeiten zur Verbesserung des betriebswirtschaftlichen Ergebnisses bei polytraumatisierten Patienten sind als äußerst begrenzt anzusehen. Das größte Einsparungspotential liegt in der Reduktion der Liegezeit. Nach den Untersuchungen der AG „Polytrauma“ stellt die Intensivbehandlung mit 700 bis 1700 Euro pro Tag je nach Behandlungsintensität den höchsten Kostenfaktor dar (2).

Abgesehen von initial letalen Verletzungskonstellationen (z.B. akutes Verbluten, schwere Schädel-Hirn-Traumata) sind die Komplikationen nach Trauma die hauptsächlichen Todesursachen. Das septisch-toxische Multiorganversagen (MOV) und das „Multiple Organ Dysfunction Syndrom“ (MODS) sind die gegenwärtig häufigsten Todesursachen polytraumatisierter Patienten (5, 6, 7).

Die Kaskade der Pathomechanismen eines Traumapatienten wird nicht nur durch den Flüssigkeitsverlust, sondern auch durch den Verlust an wichtigen Proteinen und Veränderungen des Immun- und Gerinnungssystems unterhalten. Bei mangelhafter Versorgung greift der Organismus zunächst auf Plasmaproteine mit kurzer Halbwertszeit für die Gluconeogenese zurück. Betroffen sind hierbei vor allem wichtige Transportproteine, Proteine des Immunsystems und Enzyme. Zu den Folgen zählen unter anderem schlecht heilende Wunden und erhöhte Infektanfälligkeit (3).

Zunächst machte man Infektionen für die Entstehung eines Multiorganversagen verantwortlich (8, 10), da man beobachtete, dass bei vielen Patienten das MOV mit einem septischen Krankheitsbild vergesellschaftet war. Die Tatsache eines oft fehlenden Ausgangsherd oder Nachweises einer Bakteriämie ließen Zweifel an diesem pathogenetischen Zusammenhang aufkommen (11, 12).

Weitere Forschungen sicherten die Erkenntnis einer systemischen, potentiell autodestruktiven inflammatorischen Entzündungsreaktion des gesamten Organismus und prägten den Begriff des „Systemic Inflammatory Response Syndrome“, kurz SIRS, welches je nach Literaturangabe in Assoziation mit polytraumatisierten Patienten in 60-70% der Fälle zum Tode führt (4,6).

Nach heutigen Meinungen stehen vor allem die initialen Frühveränderungen nach Trauma als entscheidende pathomechanistische Trigger späterer Komplikationen im Vordergrund, so dass neben der primären Stabilisierung und Versorgung der Verletzungen auch das Problem der Funktionseinschränkung der körpereigenen Abwehrmechanismen Beachtung finden muss (15, 16).

Ein wichtiger Fortschritt könnten prädiktive Parameter sein, die in der Lage sind, vorherzusagen, welche Patienten gefährdet sind ein MODS zu entwickeln, um

die Therapie von polytraumatisierten Patienten verbessern und frühzeitig optimieren zu können.

1.2 Pathobiochemische und immunpathologische Zusammenhänge

Trauma führt zu systemischer Entzündungsreaktion

Das Krankheitsbild Polytrauma ist definiert als die „Verletzung mehrerer Organsysteme bzw. Körperregionen, wobei die Schwere der Verletzung einer Region oder die Kombination mehrerer Verletzungen lebensbedrohlich ist“ (17).

Innerhalb der ersten 24h versterben Polytraumata vor allem an schweren Schädelhirntraumen, großen Blutverlusten oder Organzerstörungen (1). Patienten, welche die unmittelbare posttraumatische Phase überleben, zeigen häufig einen klinisch phasenhaften Verlauf, in dem die Konsolidierung vitaler Funktionen einer unkontrolliert gesteigerten Immunantwort gegenübersteht (20).

Trauma verursacht zum einen eine Aktivierung humoraler Abwehrsysteme wie das Komplement-, Kallikrein-Kinin- und Gerinnungs-Fibrinolyse-System, zum anderen aktiviert es das zellständige Abwehrsystem, wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und Endothelzellen. Damit versucht der Körper den Gewebsschaden lokal zu begrenzen. Bei einem schweren Trauma resultieren jedoch eine Überaktivierung der Kaskadensysteme und eine unkontrollierte Freisetzung von Mediatoren. Gerät der immunologische Abwehrprozess durch Verbrauch und Überforderung der körpereigenen Schutzmechanismen außer Kontrolle, führen die Abwehrkaskaden zu einer Schädigung der Gefäßendothelien und Parenchymzellen, und es kommt zu einem Ganzkörperentzündungssyndrom, dem „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) (21, 22).

Dieser Ausdruck wurde auf einer Konsensuskonferenz (Society of Critical Care Medicine/ American College of Chest Physicians, 1992) basierend auf klinisch verfügbaren Parametern neu definiert und beschreibt demzufolge das Zusammenkommen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien (13):

- Temperatur (>38° oder <36° Celsius)
- Herzfrequenz (>90/ Minute)
- Atemfrequenz (>20/ Minute oder paCO₂ <32 mmHg)
- Leukozytenzahl (>12000/ µl oder <4000/ µl oder >10% unreife Formen)

SIRS ist keine Krankheit, sondern zeigt eine physiologische Abwehrreaktion eines immunkompetenten Organismus auf. 80% der Patienten einer chirurgischen Intensivstation haben postoperativ ein passageres SIRS. Exogene Trigger können jedoch die SIRS-Modulation überfordern und so zu einer Überreaktion bis hin zur Dekompensation führen (122).

Diese systemische Entzündungsreaktion wird vor allem durch die Ischämie und Minderperfusion, sowie durch Hypoxie und Stoffe wie das Endotoxin hervorgerufen. Werden diese Prozesse zudem von einer Bakteriämie und Endotoxinämie begleitet, führt dies zu einer weiteren Steigerung der immunpathologischen Reaktionsabläufe und Ausbildung weiterer Komplikationen, und je nach Ausprägung kann das Ganzkörperentzündungssyndrom entweder in komplette Ausheilung oder in ein Multiorgan dysfunktionssyndrom (MODS) bzw. in ein irreversibles Multiorganversagen (MOV) übergehen (14).

Trauma und Sepsis

Der Begriff Sepsis wurde 1914 von Schottmüller geprägt, der als grundlegende Bedingung für das Vorliegen einer Sepsis den infektiösen Herd und/ oder die systemische Streuung stellte (24, 25, 26). Sepsis ist demnach gekennzeichnet durch eine Bakteriämie sowie SIRS-Symptomatik mit Kreislaufreaktion.

Heute sehen wir entgegen der früheren Betonung auf pathogene Mikroorganismen die inflammatorisch-immunologische Komponente als wesentlichen Mechanismus eines septischen Geschehens an (27, 28). Die wichtigste Frage für einen Patienten nach einem Trauma ist, ob sich infolge der

Verletzungen auf der Basis des sekundären Immundefektsyndroms eine Infektion entwickelt.

Maßgeblich für die Entstehung einer Sepsis sind die Art der Exposition, die Virulenz der Pathogene (Bakterien, Viren, Pilze, Zelldebrid) und die Abwehrlage des Organismus. Bei einem Polytrauma können alle drei Faktoren eine Rolle spielen (29). Die Diagnose wird jedoch nicht an Hand einzelner Laborparameter, sondern klinischer Symptome gestellt.

Klinische Untersuchungen und tierexperimentelle Studien bestätigten eine Interaktion von Trauma und Sepsis (30, 31). Die Sepsishäufigkeit bei einem polytraumatisierten Patienten wird zwischen 3,3-19% angegeben (32).

1.2.1 Endotoxin

Unter den bakteriellen Toxinen spielt das Endotoxin eine besondere Rolle. Dieses Lipopolysaccharid (LPS) ist Bestandteil der äußeren Membran gramnegativer Bakterien und besitzt aufgrund seiner Lipid- A- Struktur immunologische Funktion. Es bindet über das CD14- Molekül an die Zellmembran ihrer Zielzellen, wie Monozyten, Makrophagen oder Epithelzellen und induziert neben der Zytokinkaskade auch direkt oder indirekt die Gerinnungs- und Komplementkaskade (36, 18). Die Bindung von CD-14 wird durch das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP) vermittelt. Dieses wird als Akut-Phasen-Protein von der Leber gebildet und besitzt eine verstärkende Wirkung von LPS. Bereits kleinste Mengen an Endotoxin, welches physiologisch aus dem Darm stammt, werden durch LBP verstärkt um somit die Aktivierung der Abwehrkaskade sicher zustellen. Im Gegensatz zu den meisten Mediatoren der Akutphase (TNF- α /IL- 1 β /IL-6/IL-8) sind messbare Konzentrationen des LBP auch bei gesunden Probanden zu finden (33, 118).

1.2.2 Zytokine

Zytokine dienen als Botenstoff der interzellulären Kommunikation des Immunsystems und bewirken das An- und Abschalten bestimmter Zellvorgänge nach Bindung an den entsprechenden Membranrezeptor. Die Zytokine stellen

ein hochkomplexes Regelsystem humoraler Mediatoren zwischen den Immunzellen untereinander, sowie zwischen Immun- und Gewebszellen dar. Sie werden von einer Vielzahl von Zellen gebildet, darunter Leukozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Gewebszellen.

Der Spiegel eines bestimmten Zytokins ist als Folge einer sofortigen Reaktion auf ein Geschehen des Immunsystems anzusehen, und daher eignen sich Zytokine als sensitive Marker für den Aktivierungszustand des Immunsystems. Als wesentliche Vertreter beim SIRS haben sich z.B. Interleukine wie IL-2, IL-6, IL-8 und IL-10 etabliert (37, 38).

Interleukin-6: Hauptmediator der Akut-Phasen-Proteine

Interleukin-6 (IL-6) ist einer der ersten Botenstoffe des Immunsystems bei Infektionen und ausgedehnten Weichteiltraumata. Interleukin-6 zählt zu den proinflammatorischen Zytokinen, ist ein wesentlicher Bestandteil der physiologischen Immunantwort und wird als zentraler Marker bei der Aktivierung der Zytokinkaskade angesehen (39).

Bei gesunden Personen ist der IL-6-Spiegel meist unterhalb der Nachweisgrenze. Hohe Konzentrationen werden unter massiv inflammatorischen Situationen wie SIRS, Sepsis oder ARDS („acute respiratory distress syndrome“) gefunden (40, 41, 42).

In einer Studie von Schlüter et al. fanden sich bei Verbrennungspatienten erhöhte IL-6 Werte, wobei sich die Werte bei den Patienten ohne infektiöse Komplikationen im Gegensatz zu den Nichtüberlebenden normalisierten und nicht anstiegen (43). Ertel et al. konnten eine Korrelation zwischen extrem hohem IL-6 Konzentrationen im Serum und der Entwicklung infektiöser Komplikationen bei unfallverletzten Patienten nachweisen (44).

Das aus 184 Aminosäuren bestehende Protein mit einem Molekulargewicht von 26 kDa wird u.a. von Makrophagen, T- und B-Lymphozyten und Endothelzellen produziert und wirkt auf alle peripheren Zielzellen wie B-Lymphozyten, Hepatozyten und Fibroblasten proinflammatorisch, d.h. stimulierend auf das

Wachstum und die Differenzierung verschiedener Zelltypen wie z.B. die Umwandlung von B-Zellen in antikörperproduzierende Zellen. IL-6 beeinflusst dadurch die antigenspezifische Immunantwort. Die Wirkung von IL-6 ist der von TNF und IL-1 synergistisch. Neben seinen peripheren Effekten hat IL-6 eine zentrale Wirkung auf die neuroendokrinen Zellen des hypothalamisch-hypophysären Systems. Es kommt zur zentralen Temperaturerhöhung im Hypothalamus und zur vermehrten Freisetzung des Corticotropin-Releasing Hormons und damit zu einer erhöhten ACTH-Produktion im Hypophysenvorderlappen. Die auf diesen Stimulus hin von der Nebennierenrinde erzeugten Kortikoide wirken wiederum hemmend auf die IL-6 Produktion (47, 48, 49).

Die Interleukin-Werte können entscheidend bei der Therapiesteuerung helfen, indem sie Auskunft darüber geben, in welcher Phase der Immunstimulation sich der Patient gerade befindet, zumal der IL-6 Wert wesentlich früher erhöht ist als beispielsweise der bisher übliche Entzündungsparameter C-reaktives Protein.

Interleukin-8

Interleukin-8, oder auch NAP-1 („neutrophil-activating peptid 1“) genannt, wird nach Induktion durch den Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder Interleukin-1 hauptsächlich von Monozyten, Endothelzellen und T-Lymphozyten als chemotaktischer Faktor für neutrophile Granulozyten gebildet. Es ist ein nicht glykosiliertes Protein, bestehend aus 72 Aminosäuren und besitzt ein Molekulargewicht von 8,3kDa. Aufgrund der chemotaktischen Eigenschaften wird Interleukin-8 auch zu den Chemokinen gezählt und ist in der Lage, spezifisch neutrophile Granulozyten zu aktivieren. Hierbei kommt es durch einen intrazellulären Ca^{2+} -Anstieg zur Degranulierung und Freisetzung von Elastase, Kathepsin, Lipasen und Myeloperoxidase (51).

Interleukin-8 spielt aufgrund seiner biologischen Eigenschaften eine tragende Rolle bei vielen entzündlichen Prozessen. So fanden sich beispielsweise bei septischen Prozessen, Psoriasis, zystischer Fibrose, Pleuraerkrankungen und Tumoren erhöhte IL-8 Konzentrationen (52, 53, 54).

Eine Studie von Yamada et al. konnte eine Korrelation zwischen Höhe der IL-8-Spiegel und dem Auftreten einer Sepsis bzw. der Mortalität nachweisen (55). Weiterhin fand man bei erwachsenen Patienten mit Sepsis bis zu 40-fach erhöhte IL-8 Werte (56). Andere Einsatzmöglichkeiten sind inzwischen postoperatives Monitoring (57) und die Überwachung nach Organtransplantationen (58). Bei Krankheitsverläufen stieg IL-8 24 Stunden vor dem CRP und dem Lipopolysaccharid-bindenden Protein (LBP) an und ließ im Gegensatz zu den anderen Markern eine eindeutige Abgrenzung von septischen Komplikationen und dem operativen Trauma bzw. Stress zu. Aus Plasma gemessenes IL-8 wird heute auch mit hoher Sensitivität zur Diagnostik der neonatalen bakteriellen Infektion eingesetzt (59).

Interleukin-2: Start- und Kontrollmediator bei entzündlichen Prozessen

Interleukin-2 spielt zusammen mit Interleukin-1 eine entscheidende Rolle bei den immunologischen Vorgängen, indem sie die Immunantwort durch Wirkung auf T-Helfer-Zellen, den Hauptschenkel in der immunologischen Abwehr von Viren und Bakterien anstoßen. Gebräuchlich ist daher auch die Bezeichnung „T-cell growth factor“. Interleukin-2 stimuliert die Proliferation aller Subpopulationen von T-Zellen und kann antigenunabhängig den Zellzyklus von T-Lymphozyten stimulieren. Neben seiner Funktion als Wachstumsfaktor für alle T-Lymphozyten und deren Subpopulation fördert IL-2 das B-Zellwachstum und damit die Immunglobulinproduktion, und aktiviert das Wachstum von natürlichen T-Killer-Lymphozyten, die ein wesentlicher Bestandteil in der Primärantwort gegenüber Fremdartigen sind (44).

In experimentellen Studien konnte ein Zusammenhang des Interleukin-2-Spiegels im Blut mit der Infektanfälligkeit von Traumapatienten nachgewiesen werden (65).

Die Wirkung von IL-2 wird über einen membrangebundenen Rezeptor gesteuert. Beim Präsentieren eines Erregers durch eine Makrophage werden T-Zellen stimuliert Interleukin auszuschütten und IL-2 Rezeptoren herzustellen. Für die Regulation der Teilung ist die Dauer des Kontaktes zwischen dem IL-2

und seinem Rezeptor von Bedeutung. Eine Zelle teilt sich erst, wenn sie über mehrere Stunden etliche Rezeptorkontakte mit IL-2 hatte (60). Interleukin-2 Rezeptoren finden sich ebenfalls an B- und T-Killer-Lymphozyten.

Wir unterscheiden einen membranständigen IL-Rezeptor, der hauptsächlich auf T-Zellen gefunden wird, von dem löslichen, der Auskunft über den Aktivierungsgrad der T-Zellen geben kann. Der membranständige Rezeptor besteht aus den 3 Untereinheiten α , β und γ . Während die β - und γ -Untereinheit auch auf ruhenden T-Zellen vorkommt, wird die α -Untereinheit nur nach Aktivierung synthetisiert. Der extrazelluläre Anteil der α -Kette kann sich von der Zelloberfläche ablösen und tritt dann als löslicher sIL-2R im Blut auf. Es hat sich gezeigt, dass der sIL-2R in geringen Mengen im Serum von gesunden Individuen gefunden wird. In signifikant höheren Mengen kommt er bei verschiedenen Krankheiten wie Tumorerkrankungen, Entzündungsreaktionen, Autoimmunerkrankungen oder Organabstoßungen vor (44).

Während der Interleukin-2-Anstieg nach Trauma oder Sepsis klinisch und experimentell nachgewiesen werden konnte, weiß man über die Auswirkung von freiem Interleukin-2-Rezeptoren bislang recht wenig.

Tumornekrosefaktor (TNF- α)

Der Tumornekrosefaktor wird von aktivierten Monozyten ausgeschüttet und induziert eine weitere Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie IL-1, -2, -6 und -8 aus aktivierten Immunzellen wie Makrophagen, PMN und Endothelzellen. Daneben ist er für die Reifung und Differenzierung von weißen Blutzellen von Bedeutung (91).

Während erhöhte TNF- α -Spiegel in der bakteriellen Sepsis und nach schweren Verbrennungen mit einer erhöhten Letalität verknüpft zu sein scheinen, konnte eine derartige Korrelation bei Polytraumapatienten bislang noch nicht bestätigt werden (117). Martin et al. verglichen IL-6- und TNF- α -Spiegel von unverletzten Patienten im septischen Schock mit denen von polytraumatisierten ohne Sepsis und fanden sehr viel höhere Werte bei den Patienten im septischen Schock. Im

Gegensatz zu den Zytokin-Spiegeln polytraumatisierter Patienten waren diese hier mit dem Versterben der Patienten korreliert (94).

Als Ursachen für eine erhöhte TNF- α -Produktion unmittelbar nach Trauma wird von vielen Autoren zum einen ein klinisch bedeutsamer Blutverlust mit hypovolämischen Schock sowie Hypoxie und zum anderen Translokation von Bakterien angesehen (95, 96). Die Aussagekraft des Tumornekrosefaktors und seine Bedeutung beim polytraumatisierten Patienten sind letztlich noch nicht endgültig geklärt.

1.2.3 Neopterin

Neopterin, ein Abbauprodukt von Guanosintriphosphat (GTP) wird hauptsächlich von Makrophagen freigesetzt. Bei der Aktivierung des Immunsystems produzieren T-Lymphozyten nach Erkennung des Antigens neben anderen Lymphokinen Gamma-Interferon. Hierdurch kommt es zur Aktivierung von Makrophagen, die ihrerseits vermehrt Neopterin produzieren und freisetzen.

Paquet et al. konnten in einer klinischen Studie die prognostische Wertigkeit von Neopterin mit dem Auftreten von Sepsis und MODS bei polytraumatisierten Patienten nachweisen. 2 bis 3 Tage vor dem Ausbruch der Komplikation erhöhten sich die Konzentration von Neopterin und IL-18 signifikant und fielen wieder ab, wenn sich der Zustand der Patienten besserte (61).

Auch bei Autoimmunerkrankungen spielt die Aktivierung des zellulären Immunsystems eine Schlüsselrolle. So gilt der Neopterinspiegel z.B. bei der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythematoses, der Multiplen Sklerose oder Sarkoidose als guter Parameter zur Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und Verlaufskontrolle (60).

1.2.4 Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) ist inzwischen als prognostischer Marker einer systemischen Infektion, eines Polytraumas und einer Verbrennung klinisch

etabliert. Das Vorläuferpeptid des Calcitonins, welches unter physiologischen Bedingungen in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird, lässt sich im Serum klinisch unauffälliger Personen in nur geringen Mengen oder überhaupt nicht messen. Procalcitonin ist bereits nach 2 Stunden im Blut nachzuweisen - schneller als beispielsweise der Marker CRP, jedoch langsamer als die Zytokine (62). Die Halbwertszeit des PCT in vivo beträgt ungefähr 18-24 Stunden. Dies ist auch ein großer Vorteil gegenüber anderen Entzündungsparametern wie Interleukin-6, Interleukin-10, Interleukin-8 oder TNF- α , die wesentlich kürzere Halbwertszeiten aufweisen. Zudem unterliegt der Procalcitonin-Spiegel keinen tageszeitlichen Schwankungen, zeigt keine Unterschiede zwischen dem arteriellen und venösen Blut und scheint eine Differenzierung nichtinfektiöser zu infektiösen Ätiologien einer generalisierten Inflammation zu ermöglichen (67).

Assicot et al. zeigen in einer prospektiven Studie an 79 Kranken ohne Infektion geringe Serumkonzentrationen für PCT (<0,1 ng/ml), wohingegen solche mit schweren Infektionen hohe PCT-Werte (6-53 ng/ml) aufweisen. Unter Einsatz einer antibiotischen Therapie vermindern sich im Verlauf des Infektionsrückgangs auch die Werte für das PCT (63). Al-Nawas et al. entdecken deutlich divergierende Konzentrationen von PCT in unterschiedlichen Patientengruppen. So weisen die Patienten in der Gruppe mit formalen SIRS-Kriterien ein PCT von 0,6 ng/ml auf, 53 Patienten mit nachgewiesener bakterieller Infektion im Mittel hingegen 6,6 ng/ml (90).

Während lokalisierte Infektionen ohne Sepsis keinen Anstieg von Procalcitonin hervorrufen, wurde in einer Vielzahl von Studien sein Stellenwert als sensitiver und spezifischer Marker der schweren Sepsis und des septischen Schocks belegt (86, 87). Allerdings wurden auch PCT-Erhöhungen ohne manifesten Nachweis einer Infektion von Bakterien oder Pilzen gemessen, dies gilt insbesondere für das Polytrauma, Verbrennungen und große operative Eingriffe. Ob hierbei gestörte Mukosabarrieren mit konsekutiver Endotoxineinschwemmung oder die Zytokinantwort im Rahmen der inflammatorischen Reaktion zur PCT-Induktion beitragen ist noch unklar.

Mimoz et al. fanden bei polytraumatisierten Patienten mit einem Injury Severity Score zwischen 16 und 50 stark erhöhte PCT-Spiegel (89).

Reith et al. konnten in einer Studie mit 162 Patienten mit Peritonitis einen engen Zusammenhang des Procalcitoninverlaufs mit der Beherrschung der infektiösen oder septischen Komplikationen und einer erfolgreichen Therapie nachweisen (93).

1.2.5 Serumproteine

Akut-Phasen-Proteine

Definitionsgemäß sind Akut-Phasen-Proteine Plasmaproteine, deren Konzentration bei einem entzündlichen Geschehen um mehr als 25% zunimmt, oder deren Synthese im Rahmen einer Entzündung durch Zytokine induziert wird.

Nach einem Trauma versucht der Organismus den Gewebsschaden zu begrenzen und die Reparaturvorgänge einzuleiten. Die systemischen Reaktionen werden durch Zytokine initiiert, die im Rahmen der lokalen Reaktion freigesetzt werden. Als Antwort auf den Zytokineffekt werden in den Hepatozyten vermehrt so genannte Akut-Phase-Proteine gebildet und das Immunsystem in das Geschehen miteinbezogen, wobei es u.a. zu einer Erhöhung des zirkulierenden Lymphozytenpools kommt (66).

Während diese Proteine einen Konzentrationsanstieg im Plasma anzeigen, kommt es gleichzeitig zu einem Abfall anderer auch in Hepatozyten gebildeter Proteine wie Präalbumin, Albumin und Transferrin, die deshalb auch als Anti-Akut-Phasen Proteine bezeichnet werden.

Zu den Akut-Phasen-Proteinen zählen unter anderem das C-reaktive Protein, Serumamyloid A- Protein, α -1-Glykoprotein, α -1-Antitrypsin, Coeruloplasmin, Haptoglobin und das Fibrinogen.

Inhibitorproteine

Eine sorgfältige Überwachung des Proteasesystems wird durch eine ganze Reihe von Serumantiproteasen wie α -1-Antitrypsin, α -2-Makroglobulin oder α -1-Antichymotrypsin sichergestellt. Diese hemmen oder neutralisieren extrazellulär wirksame Enzyme des Bindegewebsabbaus, der Fibrinolyse und des Proteinabbaus. Der humanpathologisch bedeutsamste Proteaseninhibitor ist das in der Leber synthetisierte Glykoprotein α -1-Antitrypsin, das heute auch als α -1-Protease-Inhibitor bezeichnet wird.

Nach einem entzündlichen Prozess werden verschiedene Proteinasen unkontrolliert aus den Granulozyten freigesetzt und können somit nicht nur bakterielle Proteine, sondern auch körpereigene Eiweißstoffe zerstören.

Antithrombin-III ist der natürliche im Plasma vorkommende Inhibitor der Serinproteasen Thrombin und Faktor Xa, in geringem Ausmaße auch von Faktor IXa, XIa, XIIa und Plasmin. Die Antithrombin-III-Aktivität bewirkt eine irreversible Komplexbildung mit der jeweiligen Protease, in erster Linie mit Thrombin, dann mit Faktor Xa und verhindert somit die Enzymaktivität dieser Komponente. Da es bei jeder Läsion es zu einer explosionsartigen Bildung von Thrombin und damit zur Gefahr einer gefährlichen Thrombosierung kommen kann, stellen Polytrauma, Sepsis und Verbrauchskoagulopathie wichtige Ursachen für einen AT-III-Mangel dar. Auch das Glykoprotein α -2-Makroglobulin, das mit einem Molekulargewicht von 820 kDa zu den größten Plasmaproteinen gehört, zählt zu der Gruppe der Inhibitorproteine. Es besitzt zwar keine so ausgeprägte Spezifität, inhibiert aber dafür eine Vielzahl von Proteasen durch Komplexbildung (64).

Immunglobuline

Aufbau und Funktion der verschiedenen Immunglobuline lassen einen Einsatz in der Sepsis und Sepsisprophylaxe sinnvoll erscheinen. Die Wirkungsweise besteht in der Endo- und Exotoxinneutralisation. Des Weiteren steigern sie die Opsonisierungsfähigkeit und modulieren pro- und antiinflammatorische

Mediatorkaskaden. Immunglobuline enthalten Antikörperspezifitäten gegen die meisten pathogenen Keime, die bei intraabdominellen Infektionen das Krankheitsgeschehen maßgeblich beeinflussen. Immunglobuline sind Glykoproteine und werden von Plasmazellen und B-Lymphozyten produziert. Zu ihnen gehören die 5 Antikörperklassen IgG, IgA, IgM, IgD und IgE. Das vorherrschende Immunglobulin mit etwa 75% im menschlichen Serum ist das IgG. Es dient der Neutralisation von viralen und bakteriellen Antigenen und von pathologischen Autoantikörpern. IgA kommt als Serum-IgA und als sekretorisches IgA vor. Es schützt Haut und Schleimhäute gegen Mikroorganismen, bindet Toxine und entwickelt im Zusammenspiel mit Lysozym antibakterielle und antivirale Eigenschaften. IgM als Frühantikörper steigert die Phagozytose viraler und bakterieller Antigene, neutralisiert Toxine und Autoantikörper und aktiviert bzw. reguliert das Komplementsystem. Immunglobulin D ist im Serum nur in geringen Mengen nachweisbar und ist für die Erkennung spezifischer Antigene von B-Lymphozyten wichtig. IgE ist ein spezialisierter Antikörper bei parasitären Erkrankungen und Allergien.

Werdan et al. zeigten in mehrfachen Studien die positiven Effekte von Immunglobulinen bei der Therapie von septischen Patienten. Als mögliche Wirkmechanismen wurden z.B. die Neutralisation von Antikörpern, eine Steigerung der Leukozytenphagozytose, die Neutralisation von bakteriellen Endotoxinen durch Antikörper und eine Modulation der Zytokinfreisetzung aktivierter Mediatorzellen identifiziert (75).

Komplementsystem

Das Komplementsystem umfasst etwa 5% der Plasmaproteine. Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt auf dem klassischen Weg über C1 durch Antigen-Antikörper-Komplexe oder gebundenes C-reaktives Protein oder auf dem alternativen Weg (über C3) direkt durch Fremdorganismen. Das als C3 bezeichnete, die zentrale Stellung in der Kaskade einnehmende Protein hat mit etwa 1,2 g/l die höchste Plasmakonzentration der Komplementfaktoren. Die Spaltung von C3 und C5 in entzündungssteuernde Fragmente erfolgt z.B. durch

Substanzen wie Lipopolysaccharide (Endotoxine) und ohne Beteiligung von humoralen Antikörpern (66).

1.3 Traumatherapie

Die Volumentherapie beim traumatisierten Patienten ist ein viel besprochenes Thema in der medizinischen Forschung und Ausgangspunkt vieler kontroverser Debatten. Dabei stehen sich unterschiedliche Strategien wie eine forcierte versus einer moderaten Volumenersatztherapie gegenüber, wie auch die Frage, welche Infusionslösungen am besten den Erfordernissen zur Wiederherstellung der Hämodynamik entsprechen.

Neben der Sicherstellung eines ausreichenden pulmonalen Gasaustausches steht die Therapie der hämodynamischen Instabilität als Folge von Verletzungen und des begleitenden Blutverlusts im Vordergrund. Ziele der Volumentherapie sind neben der Erhöhung des Intravasalvolumens auch die Erhöhung der kardialen Vorlast, Steigerung des globalen O₂-Angebots und Verbesserung der mikrovasalen Perfusion (45, 46).

Zur primären Volumentherapie beim Polytraumapatienten werden Kristalloide und Kolloide verwendet. Da sich Kolloide gegenüber den Kristalloiden durch einen besseren Volumeneffekt auszeichnen, werden diese in der Initialphase bei schwerem Trauma und hämorrhagischem Schock vorrangig verwendet.

Die früher angeführten Argumente, dass die durch eine Permeabilitätszunahme bei protrahierten Schock vermehrt im Interstitium angereicherte Kolloidmoleküle verantwortlich sind für einen höheren Anstieg des extravasalen Lungenwassers hat sich zwischenzeitlich nicht bestätigt, da die Flüssigkeitszunahme nicht allein von der Art des verwendeten Volumenersatzmittels, sondern auch von der Zeit der kapillären Minderperfusion und vom Ausmaß der Schädigung des Kapillarendothels abhängt (34).

Kristalloide in der Volumentherapie nach Trauma sind etabliert, die Flüssigkeiten sind leicht zu lagern und zu infundieren, sie verursachen keine allergoiden Reaktionen und sie sind kostengünstig. Ihr Plasmavolumen-Effekt

dagegen ist relativ schlecht, weshalb vergleichsweise große Mengen benötigt werden. Unter physiologischen Bedingungen bleiben weniger als 30% der infundierten Menge einer Vollelektrolytlösung intravasal, wobei allerdings dieser Prozentsatz durch akuten Volumenmangel zunimmt. Als Reaktion auf die großen Flüssigkeitsmengen bilden sich interstitielle Ödeme und der kolloid-osmotische Druck sinkt (101, 102, 103).

Gerinnungsstörung und Einsatz von Gerinnungssubstanzen bei Traumapatienten

Gerinnungsstörungen beim traumatisierten Patienten sind oft multifaktoriell und schlecht vorhersagbar. Wie beschrieben reagiert der Organismus auf ein Trauma mit verschiedenen Akutmechanismen, die letztendlich mit einer systemischen inflammatorischen Reaktion enden (SIRS). Zum einen ist es unmittelbar nach dem Trauma der Blutverlust, der eine vitale Bedrohung darstellt, während in einer zweiten Phase ein hyperkoagulabiler Zustand entsteht, der mit dem Risiko des Auftretens von thrombembolischer Ereignisse vergesellschaftet ist. Es kommt zu einem blutungsbedingten Verlust an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, sprich einer Verlustkoagulopathie, sowie zu einer Verdünnung des verbleibenden prokoagulatorischen Potentials durch Kristalloide, aber v.a. auch durch Kolloide (Dilutionskoagulopathie). Darüber hinaus ist das komplexe Gleichgewicht der Hämostase fakultativ durch ein gesteigertes fibrinolytisches Potential, Hypothermie, Azidose und Anämie beeinträchtigt (69).

Die vier entscheidenden Trigger für die Entstehung der Koagulopathie sind zum einen der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, die Aktivierung der Gerinnung, die Dysfunktion und die Verdünnung von Gerinnungsfaktoren (70).

Gando et al. beschreiben das Bild einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bei ca. 40% aller polytraumatisierten Patienten. Durch das Einschwemmen von thromboplastischen Material wird die Gerinnungskaskade aktiviert und es resultiert eine beschleunigte Thrombinbildung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. DIC wird derzeit mit als

pathogenetischer Faktor für die Entstehung eines ARDS oder MOV angesehen (71).

Während vor einigen Jahren die Therapiemöglichkeiten bei komplexen Gerinnungsstörungen auf die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) beschränkt war, gibt es heute eine breite Palette an verfügbaren Gerinnungspräparaten. Für die Therapie stehen Frischplasmen, Gerinnungsfaktorenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Antifibrinolytika zur Verfügung.

Fresh Frozen Plasma (FFP)

Fresh Frozen Plasma wird bei der Behandlung plasmatischer Gerinnungsstörungen heutzutage routinemäßig eingesetzt. Es enthält neben den Gerinnungsfaktoren auch die Gerinnungsinhibitoren, sowie Immunglobuline, Faktoren des Komplementsystems, Albumine u.a. Proteine.

Jedoch stellt auch dieses, wie viele Präparationen aus Blut kein unproblematisches Therapeutikum dar, angefangen von der Gefahr einer Infektionsübertragung wie Hepatitis oder HIV, hin zu den variierenden Konzentrationen an Bestandteilen abhängig vom jeweiligen Spender.

Als wichtigster Indikator für die Gabe von FFP werden aktuell die Verdünnungskoagulopathie im Rahmen einer Massivtransfusion, sowie die DIC und akute Gerinnungsstörungen bei schweren Leberparenchymschäden angesehen. Starre Vorgaben der FFP-Verabreichung in Abhängigkeit von den transfundierten Erythrozytenkonzentraten scheinen wenig sinnvoll und divergieren in der Literatur weit auseinander. In einer aktuell veröffentlichten Metaanalyse konnte von 52 untersuchten Studien nur in 6 Arbeiten ein möglicher Benefit von FFP gezeigt werden (72).

Serumeiweißpräparate

Der Einsatz von natürlich kolloid-osmotisch wirkenden Substanzen bei der Therapie des Traumapatienten wird auch durch Nebenwirkungen der nicht natürlichen gestützt. Albumin scheint qualitative Vorteile zu haben wegen seiner

langen Eliminations-Halbwertszeit, hoher Wasserbindungskapazität und den Transport- und Bindungsfunktionen. Intravasale Volumenstabilität wird am ehesten gesichert durch Serumbestandteile mit höherem Molekulargewicht, wie sie beispielsweise als Komponenten von FFP und Serumeiweißkonserven zur Verfügung stehen.

Bei Vorbehalten gegenüber Fresh Frozen Plasma ist die Serumeiweißkonserve als initialer Volumenersatz von Vorteil. Diese ist frei von Hämolytinen und deshalb unabhängig von der jeweiligen Blutgruppe. Sie enthält zudem ein serumähnliches Inhibitorprofil. Der im Serum entsprechende Immunglobulingehalt der Eiweißkonserve kann bei einer beginnenden Sepsis hyperinflammatorische Prozesse kontrollieren helfen (73, Anhang 6.3).

Hoffnung in Bezug auf neue Therapiestrategien in der Intensivmedizin weckte auch die Cochrane-Analyse mit dem Ansatz der intravenösen Immunglobulingabe bei der Behandlung von Sepsis und septischen Schock. Hier wurde eine Letalitätssenkung bei der Anwendung von Ivlg bei Sepsis von im Mittel 36% beschrieben. Dabei wurde das IvlgM als wirksamer als das IvlgG eingestuft (74).

Eine Reanalyse der Daten von Ivlg Behandlungen zeigte jedoch, dass die Aufnahme der Sepsis in die Liste der anerkannten Indikationen der Immunglobuline nicht begründet ist. Auch die jüngst abgeschlossene, prospektive, placebo-kontrollierte SBITS Studie („score-based immunoglobulin therapy in sepsis“) mit 653 Patienten konnte keine höhere Überlebensrate für Patienten unter Ivlg Anwendung belegen (75).

Das Neue an den modernen Therapiekonzepten waren nicht die Medikamente selbst, sondern neue Erkenntnisse über deren Wirksamkeit. Dies gilt genauso für Immunglobuline wie für Antibiotika. Der Einsatz von i.v. Immunglobulinen erfolgt demnach heute weniger unter dem Aspekt der Substitution neutralisierender Antikörper als unter immunmodulatorischen Gesichtspunkten.

1.4 Problemstellung und Motivation

Die Versorgung der polytraumatisierten Patienten stellt höchste Ansprüche an die intensivmedizinische Versorgung und zeigt deutlich, wie wichtig eine Optimierung der Therapie ist. Der Behandlungserfolg wird letztendlich durch die rasche und gezielte Bekämpfung des hämorrhagischen Schocks und damit durch die Dauer des Volumenmangels bestimmt.

Neben den Erythrozyten müssen auch die im Blutplasma enthaltenen wichtigen Proteine ersetzt werden um die entzündliche Reaktion des Körpers und eine überschießende Aktivierung verschiedener Systeme zu verhindern. Dabei ist oft die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) in der Frühphase des Polytraumas zum Ausgleich von verbrauchten Gerinnungsfaktoren notwendig. Dies ist mit nicht unerheblichen Kosten verbunden.

Gelingt es durch die präventive Gabe von standardisierten Serumeiweißlösungen einen erniedrigten Verbrauch von Gerinnungssubstanzen und Erythrozytenkonzentraten zu erreichen?

1.5 Hypothesen und Outcomeparameter

In dieser Arbeit sollen folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Patienten, die mit standardisierten Serumeiweißlösungen behandelt werden, haben einen geringeren Verbrauch von FFP bzw. EK und eine geringere Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus allgemein.
2. Dies geht einher mit einem günstigeren Kosten-Nutzen-Verhältnis in der Therapie.
3. Daneben sind Letalität und Anzahl der Komplikationen verringert.
4. Die Gabe von standardisierten Serumeiweißlösungen hat eine positive Wirkung auf die kritischen Systemwerte Hämoglobin, Creatinin, Procalcitonin, Endotoxin, CRP, Thrombozyten und Leukozyten

Hierzu wurden folgende Outcome-Parameter bestimmt:

Primärer Outcome-Parameter

- Verweildauer in der Intensivstation

Sekundäre Outcome-Parameter

- **Klinische Parameter:**

- Letalität
- Infektiöse Komplikationen
- Krankenhausverweildauer
- Beatmungsdauer
- FFP-/ EK-Verbrauch

- **Laborparameter:**

- Endotoxin
- Zytokine
- Neopterin
- Procalcitonin
- Serumproteine (α -1-Antitrypsin, α -2-Makroglobulin, Transferrin, IgG, IgM, sekretorisches IgA)
- Routinediagnostik (Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, C-reaktives Protein, GOT, GPT, Creatinin, Harnstoff, Bilirubin, Quick, ATIII, Gesamteiweiß, Albumin, Laktat)

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Seit September 1996 wurden prospektiv insgesamt 71 Polytraumapatienten im Alter von 16 bis 76 Jahren in die Studie aufgenommen, die in der Universitätsklinik Würzburg behandelt wurden und länger als 24 Stunden überlebten.

	Biseko®	Kontrolle	Gesamt
Polytrauma	21	28	49
Mehrfachverletzte	5	6	11
Wirbelsäulenfraktur	5	6	11
Gesamt	31	40	71

Die Einteilung des Schweregrades der Verletzungen wurde mit Hilfe des Hannoveraner Polytrauma-Scores (PTS) vorgenommen (s. Anhang 6.1).

Es erfolgte keine Randomisierung der Patienten, die zusätzliche Gabe von Biseko® wird im Sinne eines „Heilversuchs“ ausgewertet. Die Einteilung der Patienten in Test- bzw. Kontrollgruppe erfolgte blockweise jeweils für einen bestimmten Zeitraum.

2.2 BISEKO®

Mit der Problematik der therapeutischen Eiweiß- und Antikörper-Substitution beschäftigte man sich schon in frühen Jahren, und so wurde im Jahr 1949 die erste entsprechende Blutgruppen-unabhängige Konserve von der Firma Biotest produziert.

Biseko® ist eine 5%ige standardisierte virusinaktivierte Serumproteinlösung, welche neben den Transportproteinen (Albumin, Präalbumin, Hämopexin, Haptoglobin, Transferrin, Coeruloplasmin) auch Inhibitorproteine (Antithrombin III, α -1-Antitrypsin, α -2-Antiplasmin, C-1-Inaktivator, α -2-Makroglobulin) und Immunglobuline (IgG, IgM, IgA) enthält und somit in seinen Eigenschaften und Funktionen dem menschlichen Serum weitestgehend entspricht (Zusammensetzung s. Anhang 0).

Biseko® wird aus dem Plasma von mindestens 5000 Einzelspenden hergestellt, so dass individuelle Unterschiede im Gehalt der einzelnen Plasmaproteine ausgeglichen werden. Es ist frei von Hämolytinen und kann daher unabhängig von der Blutgruppe verabreicht werden.

Biseko® wird als rationale und sichere Alternative zum frischen gefrorenen Plasma angewandt. Derzeitige Anwendungsgebiete sind neben der Volumentherapie, der Einsatz bei Hypoproteinämien, Hypergammaglobulinämien, zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten bei Antikörpermangelsyndrom und Hämodilution.

Die Kosten beliefen sich während der Studie auf 343 DM (ca. 175 Euro) pro 500 ml Infusionsflasche.

Die in Biseko® enthaltenen Inhibitorproteine sollen den proteolytischen Abbau durch lysosomale Granulozytenproteine verhindern. Aufgrund des Gehalts an Immunglobulinen der Klassen IgG, IgM und IgA wird der posttraumatische Mangel an Kolloiden ausgeglichen und die Osmolarität wieder hergestellt. Ebenso tragen die enthaltenen Immunglobuline zu einer Verminderung der Leukozytenaktivität bei (50).

So konnte in klinischen Studien beispielsweise durch die Gabe von Biseko® bei urologischen Patienten mit radikaler Prostatektomie oder Zystektomie der Verbrauch von FFP- und EK-Konserven gesenkt werden oder durch Plasmaproteinsubstitution verringerte Wundheilungsstörungen bei abdominalchirurgisch-urologischen Eingriffen beobachtet werden (3, 68).

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie den Patienten 2500 ml Biseko® (Tag 0= 1000 ml, Tag 1= 1000 ml, Tag 2= 500 ml) in der Regel über Perfusor (42 ml/h) intravenös verabreicht.

2.3 Untersuchungsparameter

Blutentnahme

Die Blutentnahme von jeweils zweimal 4 ml erfolgte unter Verwendung von Vakuum-Endo-Tubes ET (Endotoxin free, Chromogenix AB, Mölndal, Schweden) mit anschließender Standardblutentnahme (10 ml Serum) für Sonderbestimmungen und Routinediagnostik, beides in der Regel über liegenden ZVK. Zunächst wurden ca. 5 ml Blut entnommen und anschließend verworfen. Die Proben wurden sofort bei 400 Umdrehungen/min für 10 Minuten zentrifugiert. Die Eppendorf Cups wurden unter Abluftgerät abpipettiert und bis zur Analyse bei -80 Grad Celsius tiefgefroren.

Die Routinediagnostik der dafür vorgesehenen Blutentnahmeröhrchen und Bestimmung der Werte für Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Leukozyten, C-reaktives Protein, GOT, GPT, Creatinin, Harnstoff, Bilirubin, Quick, PTT, AT-III, Gesamteiweiß, Albumin und Laktat erfolgte durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg ebenso wie die Bestimmung von Transferrin, α 1-Antitrypsin, α 2-Makroglobulin, IgG, IgM, IgA durch entsprechende Sonderanforderung.

Folgende Parameter wurden durch Fr. Karenberg bzw. Fr. Dragan im Sepsislabor der Universitätsklinik bestimmt:

Procalcitonin wurde im Humanserum mittels Immunoluminometrischem Assay (ILMA) durch Einsatz von zwei antigenspezifischen monoklonalen Antikörpern (LUMItest, BRAHMS) gemessen.

Dabei werden zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper, die das Procalcitonin (Antigen) an zwei verschiedenen Stellen binden, dem Calcitonin- und dem Katalcalcin-Anteil, im Überschuss eingesetzt. Einer der beiden

Antikörper ist lumineszenzmarkiert (Tracer), der andere ist auf der Innenseite der Röhren fixiert.

Im Verlauf der Inkubation reagieren beide Antikörper mit den Procalcitonin-Molekülen der Probe zu so genannten „Sandwichkomplexen“, wodurch der lumineszenzmarkierte Antikörper an die Röhrenoberfläche gebunden wird. Nach Reaktionsende wird der verbleibende Tracerüberschuss durch sorgfältiges Waschen vollständig entfernt und verworfen. Der verbliebene Traceranteil wird durch die Messung des Lumineszenzsignals in einem dafür geeigneten Luminometer unter Verwendung der LUMItest Basiskit-Reagenzien ermittelt. Die Größe des Lumineszenzsignals ist der PCT-Konzentration der jeweiligen Probe direkt proportional. Über die Lumineszenzsignal-Werte der mitgeführten Standards lässt sich eine Standardkurve erstellen, an der die unbekanntes PCT-Konzentrationen der Patientenplasmen abgelesen werden können.

Neopterin: Die Auswertung erfolgte durch ein quantitatives Enzymimmunoassay (ELISA) unter Verwendung von beschichteten Mikrotiterplatten (ELItest, BRAHMS).

Die Kavitäten der Mikrotiterplatten sind mit Anti-Neopterin-Antikörper (polyklonal, Schaf) beschichtet. Nach Zugabe des Enzymkonjugats (Neopterin/alkalische Phosphatase-Konjugat) zu Standards und den Patientenproben konkurriert das Neopterin aus den Proben mit dem Neopterin-Enzymkonjugat um die im Überschuss vorliegenden Bindungsstellen des Antikörpers, wodurch Festphasen-gebundene Immunkomplexe gebildet werden.

Ein anschließender Waschschriff sorgt für die Entfernung sämtlicher nichtgebundener Reaktionspartner. Durch Zugabe des Substrats 4-Nitrophenylphosphat erfolgt der Start der Enzymreaktion, wobei die im Neopterin-Enzymkonjugat enthaltene alkalische Phosphatase die Phosphatabspaltung des 4-Nitrophenylphosphats unter Bildung des gelben 4-Nitrophenols katalysiert. Die enzymatische Reaktion wird durch Alkalisierung mit Natronlauge beendet. Bei konstanter Reaktionszeit ist die Farbintensität von

der Menge des gebundenen Enzymkonjugats abhängig und damit umgekehrt proportional zur Neopterin-Konzentration der Patientenprobe. Die optische Dichte wird in einem Plattenphotometer bei einem Absorptionsmaximum von 405 nm gemessen. Die Ermittlung der Ergebnisse erfolgt durch Erstellung einer Standardkurve, aus der die Neopterin-Konzentration der Proben direkt abgelesen wird.

Endotoxin: Für die Bestimmung der Endotoxin-Konzentration in den Patientenproben wurde ein kommerziell erwerbbarer Test (Limulus Amebocyte Lysate, COATEST, Endosafe, Charleston, USA) verwendet.

Der Test beruht auf der Eigenschaft des Blutes von Pfeilschwanzkrebse (Limulus), bei Anwesenheit von Endotoxinen zu gerinnen. Das aktivierte Enzym spaltet para-Nitroanilin (pNA) vom chromogenen Substrat ab und erzeugt dabei eine gelbe Farbe, die mit Hilfe eines Photometers bei 405 nm gemessen wird. Die Ergebnisse können mit Hilfe einer Standardkurve erstellt werden. (Mikrobiologisches Labor Balfanz, Lohmeyer). Mit dieser Methode können Endotoxin-Werte von 0,015 bis 1,2 EU/ml gemessen werden. Für gesunde Menschen gelten LPS-Konzentrationen unter <0,50 EU/ml als normal.

Die Plasmakonzentrationen von **IL-6, IL-8 und IL-2R** wurden jeweils mit einem Immulite-System bestimmt:

- Interleukin-6: Sequential immunometric assay (Immulite, DPC, Los Angeles, USA)
- Interleukin-8: Solid-phase, two-side chemiluminescent enzyme immunometric assay (Immulite, Los Angeles, USA)
- Interleukin-2 Rezeptor: Solid-phase, two-side chemiluminescent enzyme immunometric assay (Immulite, Los Angeles, USA)

Blutabnahmeschema

Die Entnahme der Blutproben erfolgte an den Tagen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7 und 10, wobei Tag 0 dem Tag des Traumas entspricht.

Projektplan

	Routine	Serum- proteine	Endo- toxin	Zytokine	Neo- pterin	PCT	Biseko	Normal
Tag 0	X	X	X	X	X	X	1000 ml	1000 ml
Tag 1	X	X	X	X	X	X	1000 ml	1000 ml
Tag 2	X	X	X	X	X	X	500 ml	500 ml
Tag 3	X	X	X	X	X	X		
Tag 4	X	X	X	X	X	X		
Tag 5	X	X	X	X	X	X		
Tag 7	X	X	X	X	X	X		
Tag10	X	X	X	X	X	X		

Für die Kontrollpatienten wurden statt Biseko® Elektrolytlösungen bzw. bei Bedarf FFP im gleichen Volumenverhältnis gegeben zum Ausgleich von Gerinnungsfaktoren.

Die Auswertung von Erythrozyten- und FFP- Verbrauch, sowie der Verweildauer auf der Intensivstation erfolgte nach Entlassung mittels Aktendurchsicht und vorliegender Dokumentation.

2.4 Kosten

Es wird in dieser Arbeit keine ganzheitliche, detaillierte Kostenbetrachtung wie in (2) angestrebt. Vielmehr werden die, im Hinblick auf die unterschiedliche Behandlung zwischen der Versuchs- und der Kontrollgruppe maßgeblichen Outcome-Parameter, also die Anzahl der Intensivtage, der gegebenen Erythrozytenkonzentrate, der FFP sowie der Biseko®-Infusionsflaschen in einer entsprechenden Kostenangabe zusammengefasst und verglichen.

Dabei wird ein Intensivtag mit 1000 Euro, ein Erythrozytenkonzentrat mit 60 Euro, ein FFP mit 70 Euro und eine Infusionsflasche Biseko® mit 175 Euro angesetzt.

2.5 Statistik

Es wurden alle ermittelten Werte in die Auswertung einbezogen.

Die Auswertung der gewonnenen Labordaten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA).

Wenn nicht anders erwähnt, wurden Ergebnisse mit dem einseitigen Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz untersucht, wobei die kritischen bzw. p-Werte mit Hilfe der Standardnormalverteilung approximiert wurden.

Bei der Darstellung als Box-and-Whisker- sowie XY-Scatter-Plots wurden konventionsgemäß Werte, die mehr als das 1,5-fache der Distanz zwischen drittem und erstem Quartil vom dritten Quartil nach oben bzw. ersten Quartil nach unten entfernt sind, als Ausreißer behandelt und nicht dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 71 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 49 Patienten mit Polytrauma (Gruppe 1, 69,0%), 11 Patienten mit Mehrfachverletzungen (isolierte Oberschenkelfraktur, Beckenfraktur) (Gruppe 2, 15,5%) und 11 Patienten mit isolierter Wirbelsäulenfraktur (Gruppe 3, 15,5%). Es erhielten 31 Patienten Biseko® (43,7%).

Insgesamt verstarben 6 Patienten (8,6%) während der Studie, wobei 5 Patienten aus der Kontrollgruppe (12,5%) und 1 Patient aus der Biseko®-Gruppe stammten (3,3%). Nach dem Fisher-exact-Test ist dieser Unterschied in der Sterblichkeit jedoch nicht signifikant.

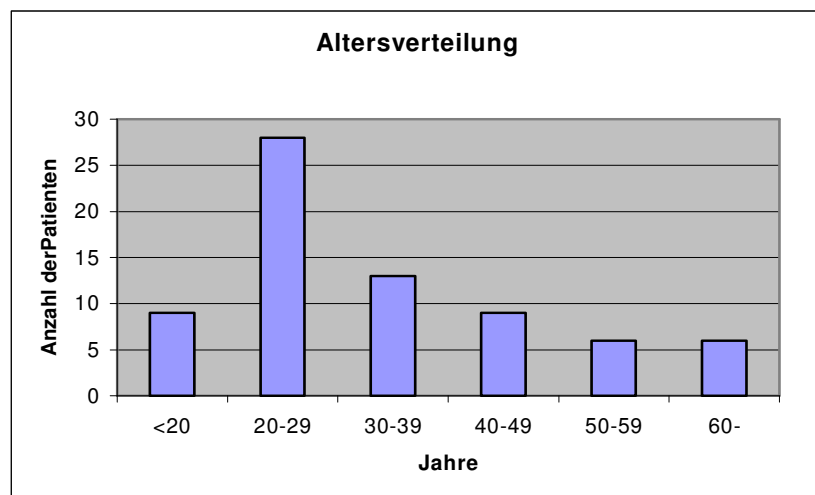
Bei 5 Patienten war das septische Multiorganversagen die Todesursache. Ein Patient verstarb am 2. Tag infolge eines schweren Schädel-Hirn-Traumas.

	PTS	Tag n. Trauma	Ursache
Biseko®- Gruppe	36	102	sept. MOV
Kontrollgruppe	28	2	Hirnödem
	57	17	sept. MOV
	67	10	sept. MOV
	14	9	sept. MOV
	43	25	sept. MOV

Insgesamt wurden unter allen 71 aufgenommenen Patienten 16 infektiöse und behandlungsbedürftige Komplikationen dokumentiert (s. Anhang 6.4). Im Einzelnen fanden sich in der mit Biseko® behandelten Gruppe 7 Patienten (22,6%), in der Kontrollgruppe 9 Patienten (22,5%). Der Unterschied ist nach dem Chi-Quadrat-Test nicht signifikant.

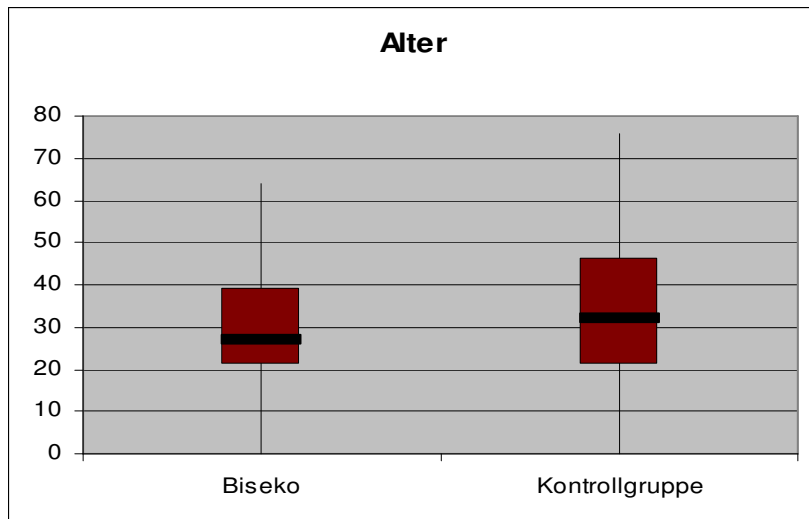
3.1.1 Alter

Das Lebensalter der Patienten lag zwischen 16 und 76 Jahren, im Mittel bei $33,5 \pm 14,8$ Jahren. Mit 39,4% hatte die Alterstufe zwischen 20-29 Jahren den größten Anteil.



Insgesamt waren die Patienten der Biseko® -Gruppe mit durchschnittlich $31,4 \pm 13,5$ Jahren jünger als die der Kontrollgruppe mit durchschnittlich $35,2 \pm 15,7$ Jahren. Die Abweichung ist jedoch nicht signifikant.

Wie im Box-and-Whisker-Plot zu erkennen ist, ist die Gruppe der Jugendlichen bis 21 Jahren jeweils gleich stark vertreten, in der Kontrollgruppe hat die Gruppe der Erwachsenen eine größere Streuung.

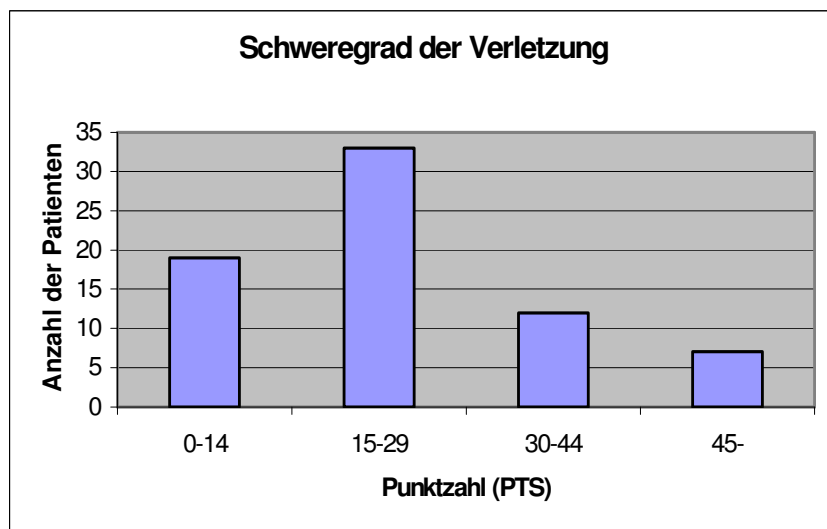


3.1.2 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechterverteilung der Patienten betrug Frauen n=25 zu Männer n=46. Bei der Biseko®-Gruppe (n=31) lag der Anteil der weiblichen Patienten bei 29,0%, in der Kontrollgruppe (n=40) befanden sich 40,0% Frauen. Die Verteilung ist nach dem Fisher-exact-Test nicht signifikant unterschiedlich.

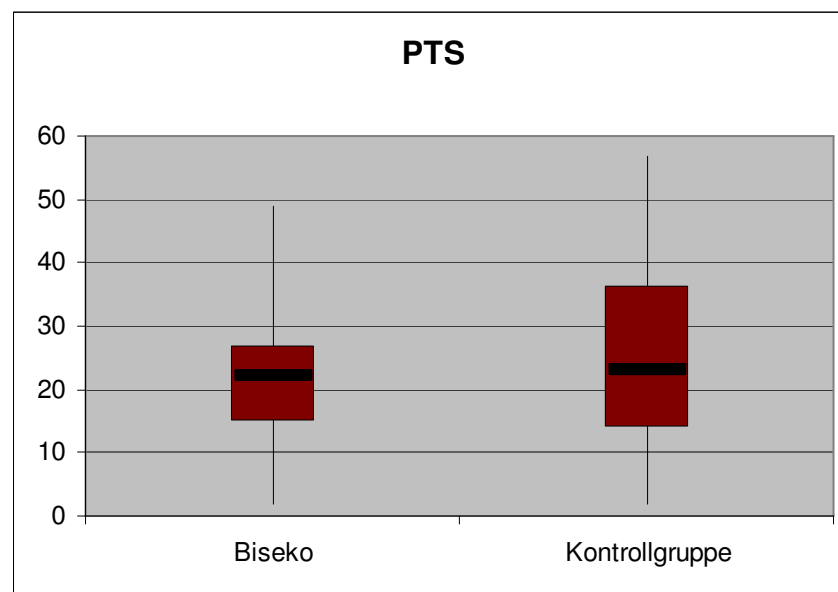
3.1.3 Schweregrad der Verletzung

Der Wert des PTS betrug bei allen Patienten durchschnittlich $24,0 \pm 13,7$ gemessen am Hannoveraner Polytrauma Score. Der mit 46,5% größte Block der Patienten hat einen PTS zwischen 15-29 Punkten.



In der Biseko®-Gruppe beträgt der durchschnittliche PTS $22,1 \pm 11,0$, in der Kontrollgruppe $25,4 \pm 15,4$ Punkte. Die Abweichung ist insgesamt nicht signifikant.

Grafisch lässt sich erkennen, dass diese Abweichung durch eine stärkere Streuung der schwerer Verletzten, d.h. oberhalb des Median liegenden Patienten in der Kontrollgruppe begründet ist.

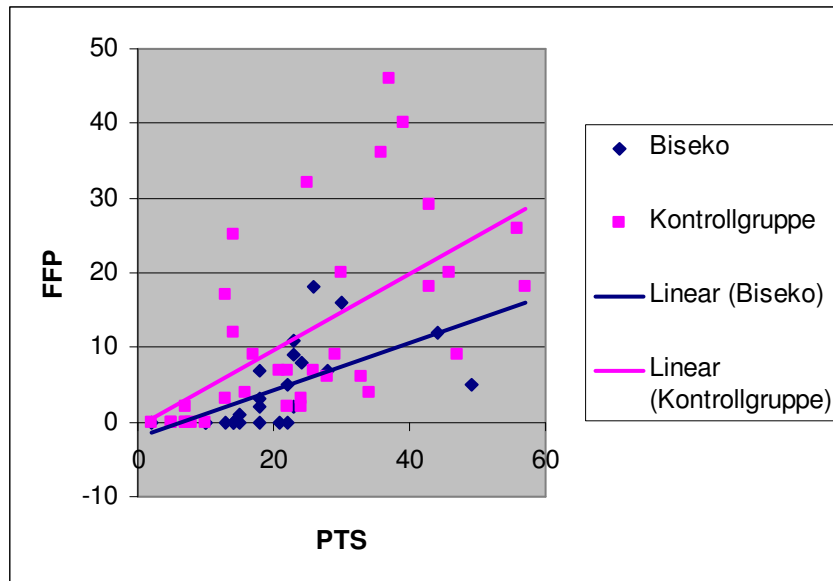


3.2 Klinische Ergebnisse

Um eine Aussage über die Korrelation mit Verletzungsschwere bzw. Traumaschwere treffen zu können, wurden zunächst die Parameter FFP-Verbrauch, EK-Verbrauch, Aufenthaltsdauer gesamt, Aufenthaltsdauer Intensivstation und Beatmungsdauer in Bezug zum Hannoveraner Polytrauma Score (PTS) gesetzt.

In diesen Graphen sind wie üblich Ausreißer nicht dargestellt.

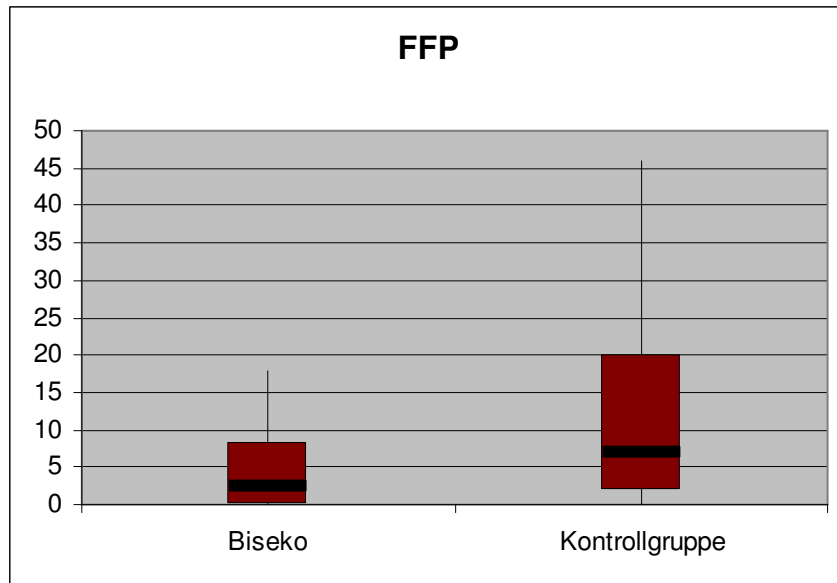
3.2.1 FFP-Verbrauch



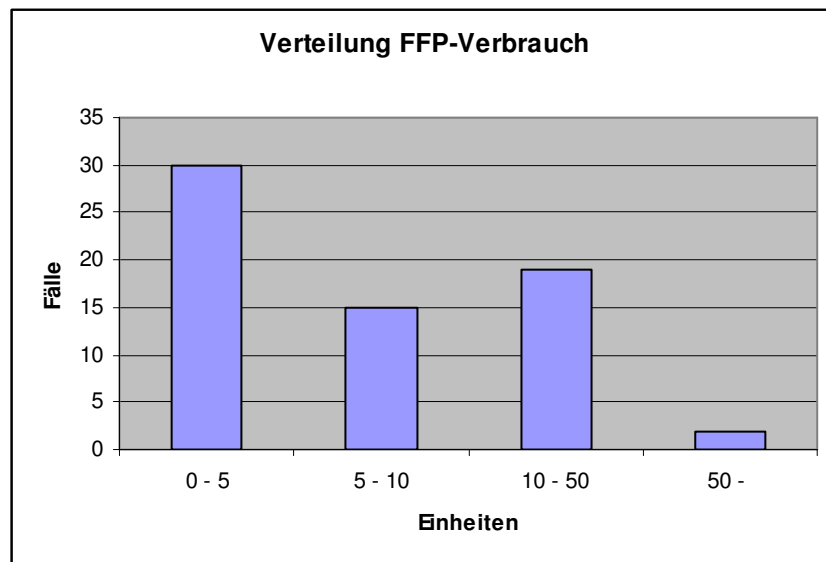
Der FFP-Verbrauch zeigt beiden Gruppen eine stark positive Korrelation mit der Traumaschwere (Biseko® $r=0,502$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,620$), wobei die Abhängigkeit in der Biseko®-Gruppe niedriger ist. Bei Mitbetrachtung der Ausreißer werden sowohl die Abhängigkeiten als auch deren Unterschied wesentlich geringer (Biseko® $r=0,438$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,448$).

Im Durchschnitt wurden pro Patient $20,8 \pm 66,6$ FFP-Konserven verbraucht, wobei die mit Biseko® behandelten Patienten im Durchschnitt $20,7 \pm 80,8$ und die Kontrollgruppe $20,8 \pm 55,0$ Konserven benötigten.

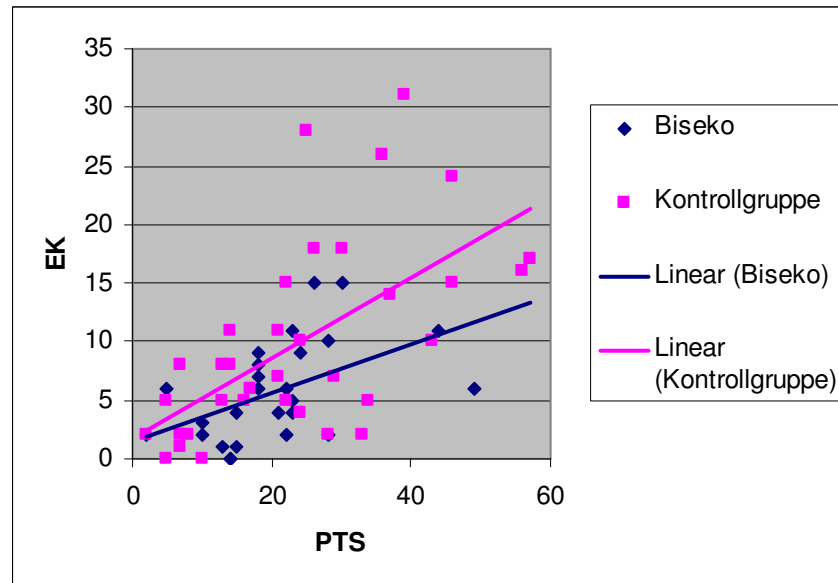
In die Durchschnittswerte gehen jedoch Extremfälle von 431 bzw. 37 Konserven bei der Biseko®-Gruppe und 342 Konserven in der Kontrollgruppe mit ein. Ohne diese Extremwerte ergäbe sich ein Durchschnittswert von $4,3 \pm 5,3$ ggü. $12,2 \pm 13,0$, d.h. eine drastische Reduzierung. Diese ist im Box-and-Whisker-Plot besonders deutlich daran zu erkennen, dass hier noch mehr als 25% der Patienten über dem in der Biseko®-Gruppe maximal vorkommenden FFP-Verbrauch liegen.



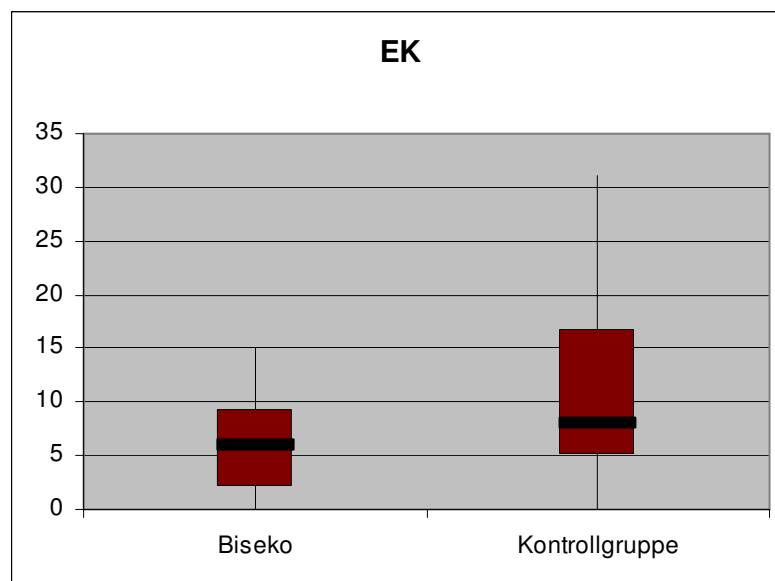
Wie man weiterhin sieht, liegen die Werte nicht symmetrisch um den Median, und Normalverteilung scheint nicht gegeben. Ein entsprechend parameterfreier Test wie der einseitige Mann-Whitney-U-Test weist dann auch die Signifikanz des erniedrigten FFP-Verbrauchs in der Biseko®-Gruppe nach ($p=0,0222$).



3.2.2 Erythrozytenkonzentrat (EK)-Verbrauch



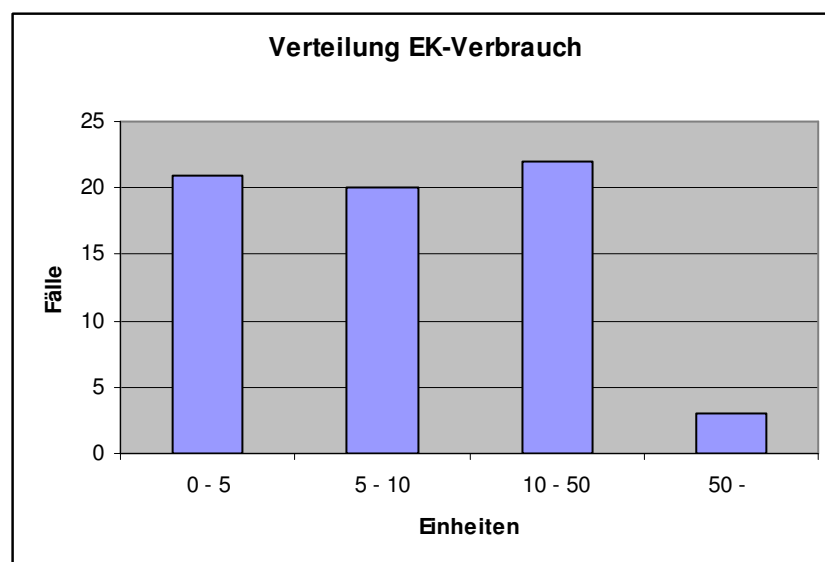
Wie der FFP-Verbrauch zeigt auch der EK-Verbrauch in beiden Gruppen eine deutliche positive Korrelation mit der Traumaschwere (Biseko® $r=0,496$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,614$), wobei die Abhängigkeit in der Biseko®-Gruppe wiederum stark herabgesetzt ist. Nimmt man die Ausreißer hinzu, werden die Abhängigkeiten geringer, deren Unterschied jedoch kaum (Biseko® $r=0,450$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,551$).



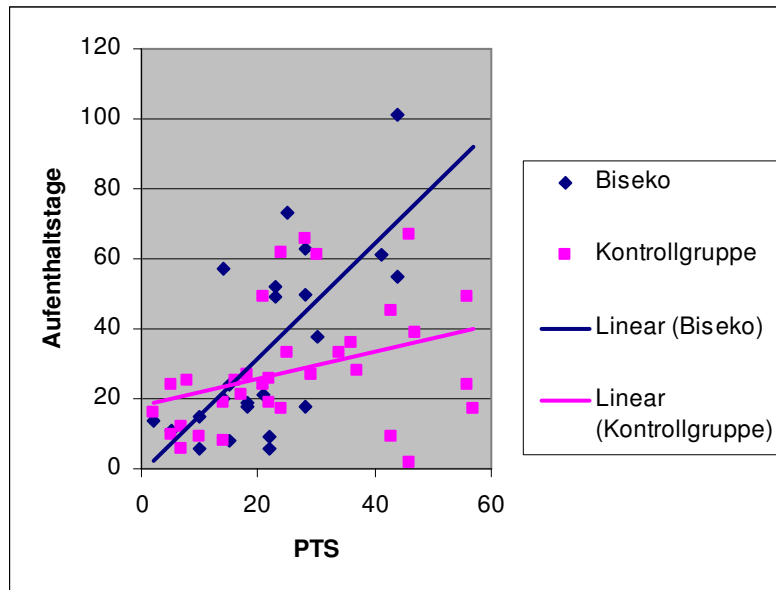
Im Durchschnitt wurden in der Biseko®-Gruppe und der Kontrollgruppe in etwa gleich viel EKs transfundiert ($16,5 \pm 50,7$ gegenüber $16,8 \pm 29,0$), allerdings enthält dies u.a. auch die Extremwerte von 272 EK in der Biseko®-Gruppe ggü. von 162 EK in der Kontrollgruppe. Werden nun analog zum Vorgehen bei FFP die Werte noch einmal ohne Ausreißer verglichen, so ergibt sich $5,7 \pm 4,3$ ggü. $9,9 \pm 8,2$, also eine deutliche Verringerung in der Biseko®-Gruppe.

Dies bestätigt sich auch visuell im Box-and-Whisker-Plot. Hier sieht man, dass 25% der Kontrollgruppe höheren Transfusionsbedarf hatten als der höchste Verbrauch in der Biseko®-Gruppe.

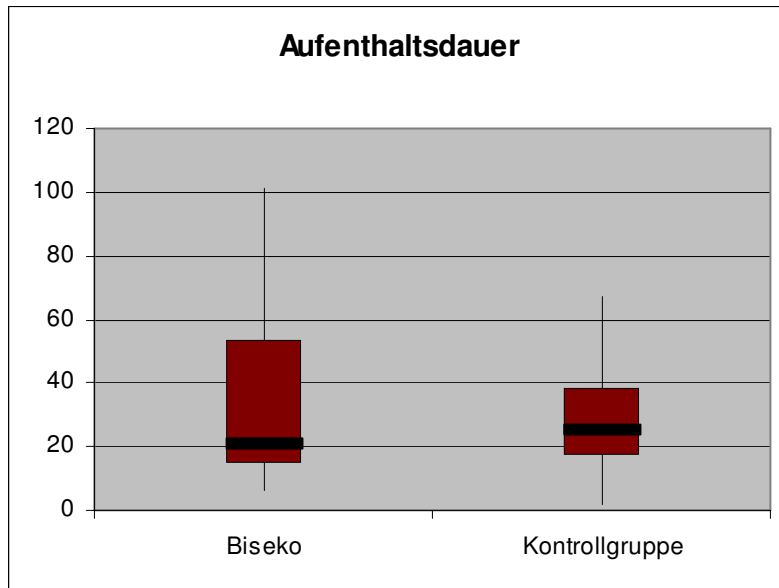
Statistisch erweist sich der verringerte EK-Verbrauch der Biseko®-Gruppe mit Hilfe des einseitigen Mann-Whitney-U-Tests als signifikant ($p=0,0428$).



3.2.3 Aufenthaltsdauer gesamt

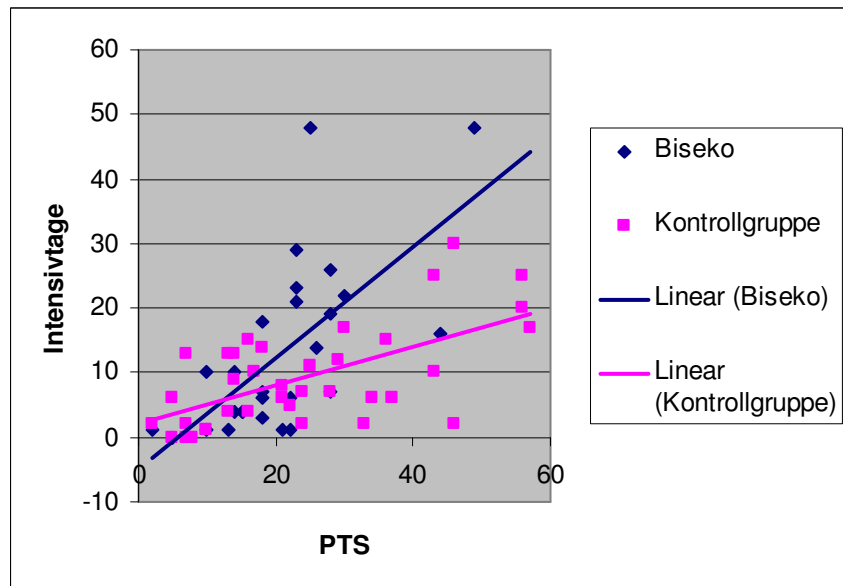


Wie zu erwarten sind Traumaschwere und Aufenthaltsstage positiv korreliert. Allerdings ist dieser Zusammenhang in der Biseko®-Gruppe stark ($r=0,704$), in der Kontrollgruppe nur schwach ($r=0,342$). Der Unterschied wird bei Hinzunahme der Ausreißer nur etwas kleiner (Biseko® $r=0,704$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,353$). Maßgeblich für die starke Korrelation in der Biseko®-Gruppe ist der u.a. verstorbene Patient PTB20 mit 102 Tagen Aufenthalt bis zum Tod, während der Zusammenhang in der Kontrollgruppe durch den verstorbenen Patienten PT10 mit nur 2 Tagen Aufenthalt abgeschwächt wird.



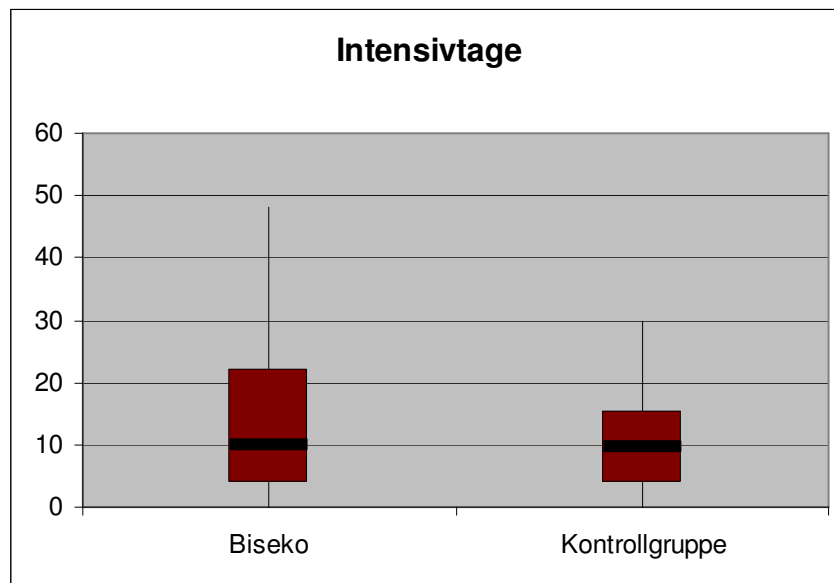
Der durchschnittliche Klinikaufenthalt betrug bei allen Patienten $32,1 \pm 23,4$ Tage. Dabei fand sich bei der Biseko®-Gruppe ein gegenüber der Kontrollgruppe um ca. 3,7 Tage verlängerter Klinikaufenthalt ($34,3 \pm 25,9$ ggü. $30,6 \pm 21,9$). Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.2.4 Intensivtage



Die Intensivtage sind stark korreliert mit der Traumaschwere (Biseko® $r=0,665$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,552$), wobei diese Abhängigkeit in der Biseko®-Gruppe

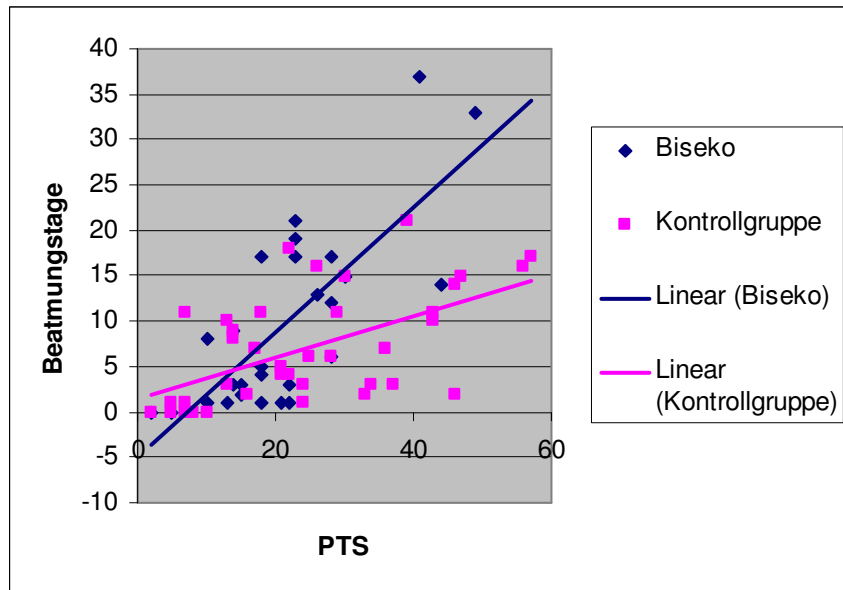
wesentlich stärker ist. Der Unterschied würde bei Hereinnahme der Ausreißer noch extremer (Biseko® $r=0,723$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,575$).



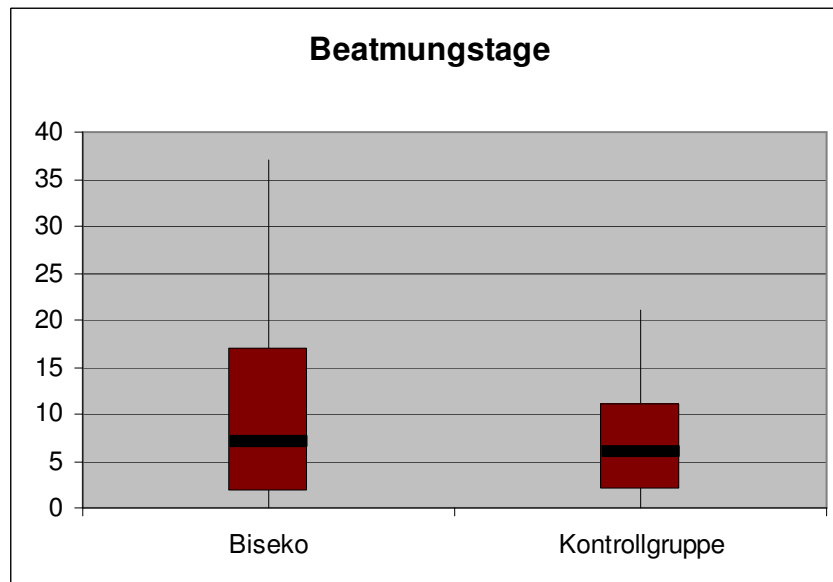
Der Intensivaufenthalt der Kontrollgruppe war im Durchschnitt um 5,9 Tage kürzer als der der Biseko®-Gruppe ($11,7 \pm 10,3$ ggü. $17,6 \pm 22,3$ Tage). Signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht.

In diesem Fall begründet sich das Ergebnis wie im Box-and-Whisker-Plot dargestellt nicht allein aus etwa dem Extremwert von 102 Tagen in der Biseko®-Gruppe, sondern aus einer größeren Streuung des 3. und 4. Quartils.

3.2.5 Beatmungstage

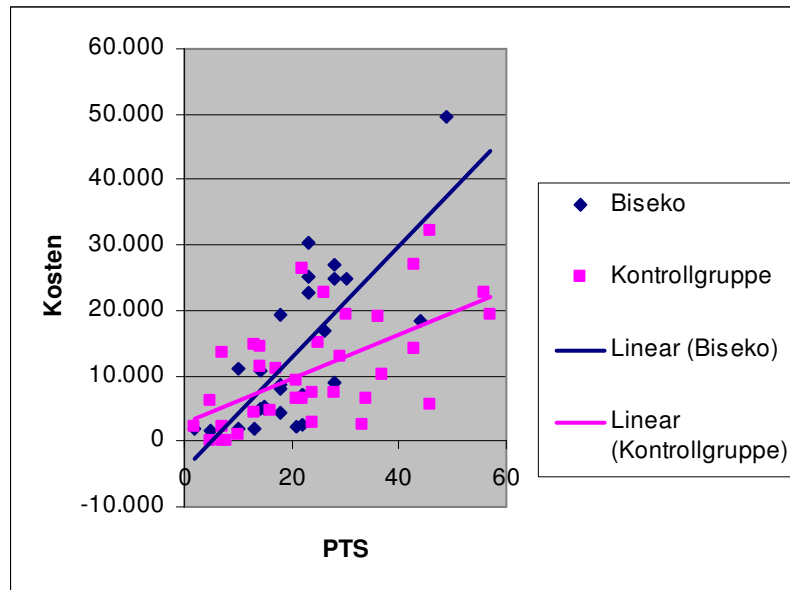


Bei den Beatmungstagen ist die Abhängigkeit von der Traumaschwere in der Biseko®-Gruppe noch stärker als bei den Intensivtagen (Biseko® $r=0,759$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,564$), allerdings wird der Unterschied zur Kontrollgruppe bei Hereinnahme der Ausreißer geringer (Biseko® $r=0,667$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,620$).



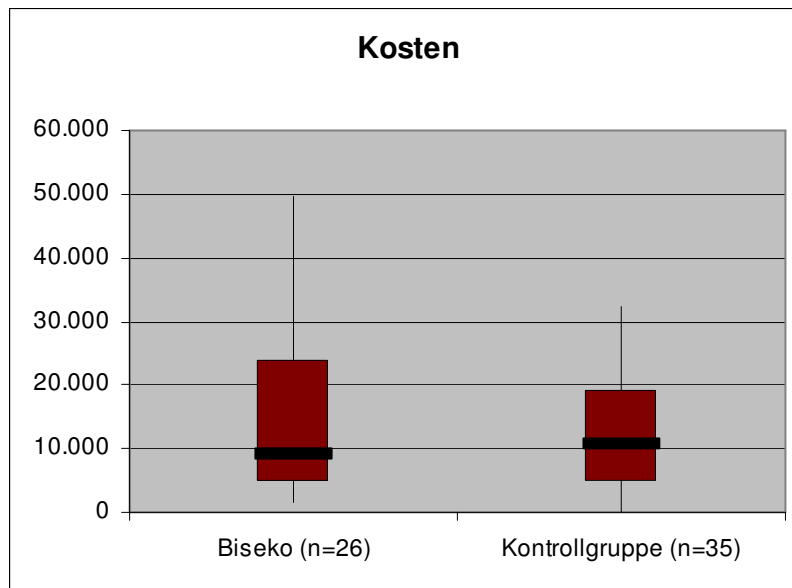
Die Dauer der Beatmung ist in der Gruppe der Biseko®-Patienten durchschnittlich 5,4 Tage höher ($13,0 \pm 20,0$ Tage ggü. $7,6 \pm 6,6$ Tage). Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.2.6 Kosten



Die Gesamtkosten sind in beiden Gruppen stark positiv mit der Traumaschwere korreliert (Biseko® $r=0,748$ ggü. Kontrollgruppe $r=0,592$). Die Abhängigkeit ist in der Biseko®-Gruppe höher. In einer Betrachtung ohne Ausreißer ist diese Abhängigkeit in beiden Gruppen etwa gleich ($r=0,647$ ggü. $r=0,656$).

Im Durchschnitt werden für Biseko®-Patienten etwa $18,3 \pm 28,7$ Tausend Euro, für Patienten der Kontrollgruppe etwa $14,0 \pm 13,6$ Tausend Euro ausgegeben. Auch ohne Ausreißer sind die Kosten der Kontrollgruppe geringer ($13,9 \pm 11,9$ ggü. $10,9 \pm 8,5$), wie man auch im Box-and-Whisker-Plot sehen kann.

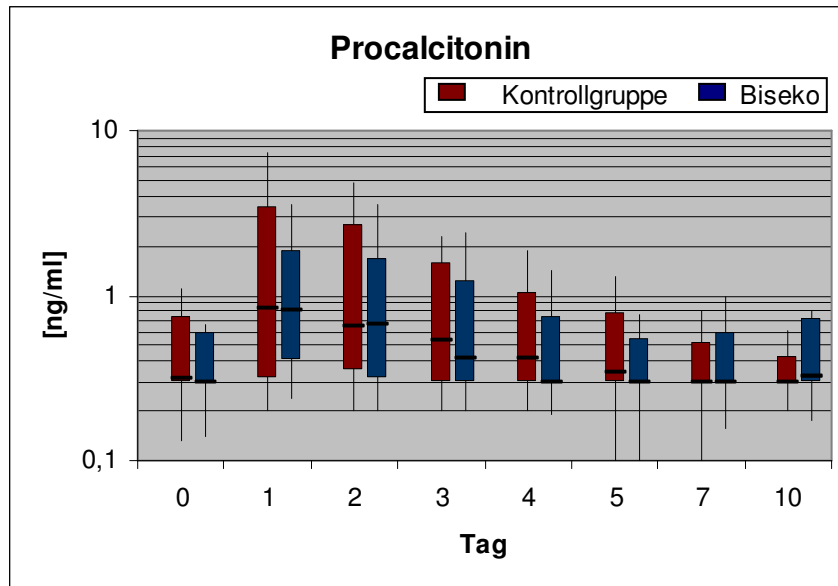


Aufgrund der großen Streuung ist die Differenz allerdings ebenfalls nicht signifikant.

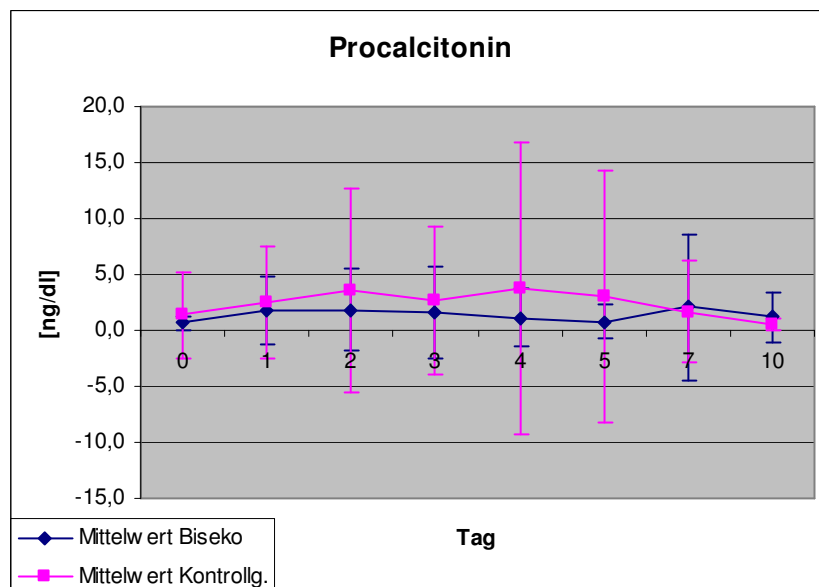
3.3 Laborparameter

In dieser Arbeit soll nur auf folgende Parameter näher eingegangen werden: Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Creatinin, Endotoxin, Procalcitonin und Temperatur.

3.3.1 Procalcitonin



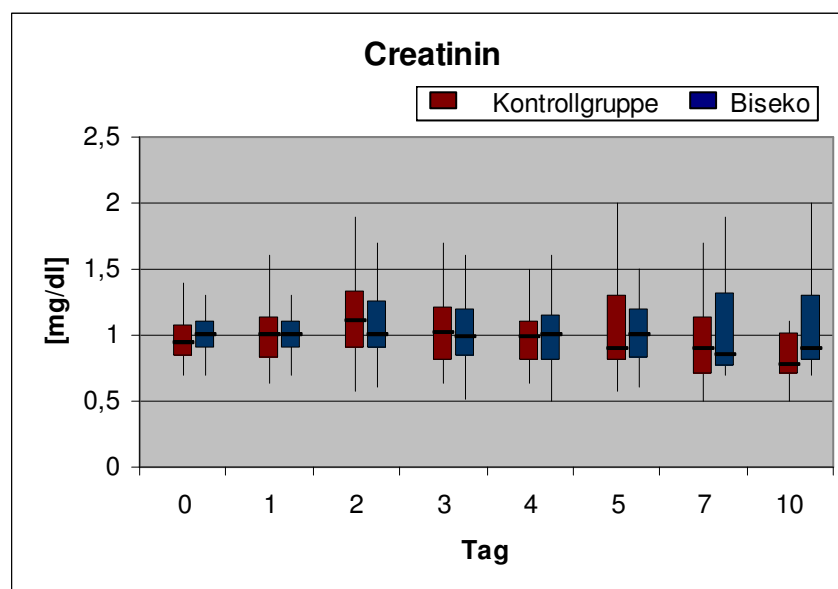
Die höchsten Procalcitoninwerte finden sich am 1. Tag nach dem Trauma und fallen dann kontinuierlich bis zum Tag 5 ab. Die Mediane der beiden Gruppen sind im Verlauf nahezu gleich bei 0,43 bzw. 0,46 ng/dl. Bei der Kontrollgruppe zeigten sich an den ersten Tagen deutlich höhere Werte bei den oberen beiden Quartilen.



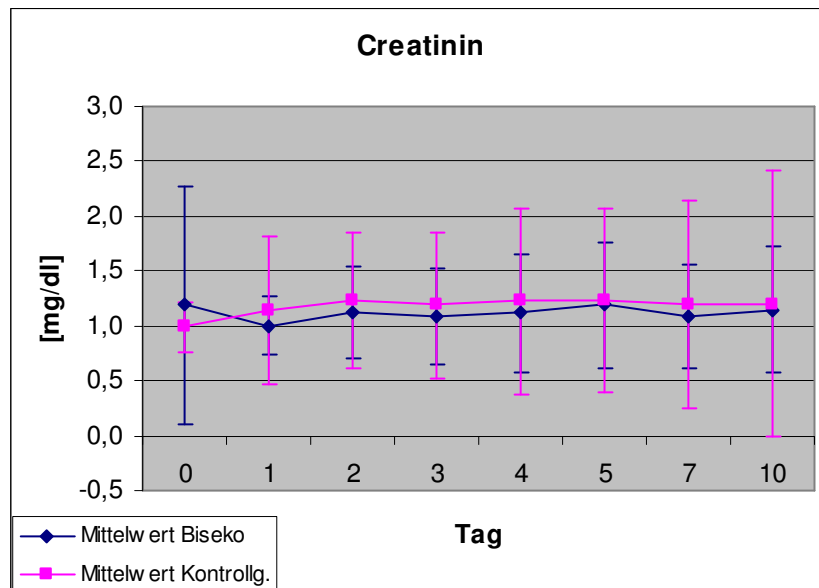
Bei den Mittelwerten zeigt das Bild durch die Hereinnahme der Ausreißer einen qualitativ anderen, nämlich unbestimmt schwankenden Verlauf auf wesentlich

höherem Niveau. Die Ausgangswerte der Kontrollgruppe lagen im Durchschnitt mit $1,4 \pm 3,8$ ng/dl höher als der in der Biseko®-Gruppe ($0,6 \pm 0,7$ ng/dl). Die höchsten Werte wurden in der Biseko®-Gruppe am Tag 7 mit $2,1 \pm 6,5$ ng/dl gemessen. Mit $3,8 \pm 13,1$ ng/dl lagen in der Vergleichsgruppe die höchsten Konzentrationen am 4 Tag vor, fielen jedoch bis zum Tag 10 auf Minimalwerte mit $0,5 \pm 0,5$ ng/dl wieder ab, stärker als bei den mit Biseko® behandelten Patienten, hier fand sich am Tag 10 ein durchschnittlicher Wert von $1,2 \pm 2,2$ ng/dl. Obwohl der Durchschnitt in der Biseko®-Gruppe bis Tag 7 gegenüber der Kontrollgruppe reduziert ist, ist dieser Unterschied nur am Tag 4 signifikant ($p=0,0441$).

3.3.2 Creatinin

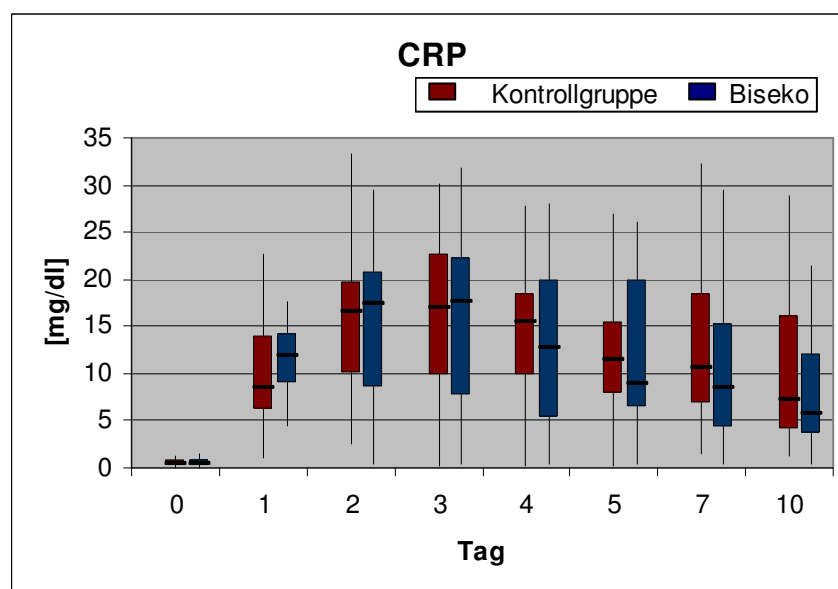


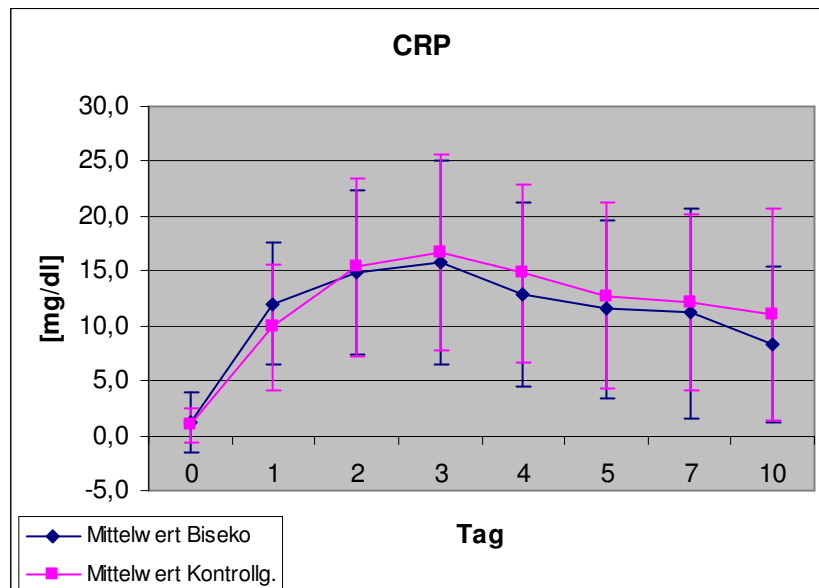
Die Creatininwerte liegen dicht beieinander, ohne eindeutige Tendenz im zeitlichen Verlauf oder zwischen den Patientenkollektiven. In der Biseko®-Gruppe ist der Median bis auf die letzten beiden Tage konstant bei 1,0 mg/dl und fällt dann auf 0,9 mg/dl ab. In der Kontrollgruppe steigt der Wert von anfänglichen 0,9 mg/dl bis auf 1,1 mg/dl an und fällt bis auf 0,8 mg/dl am Tag 10 ab.



Die Durchschnitte, inklusive Ausreißer, sind zwar für die Biseko®-Gruppe außer Tag 0 geringer als die der Kontrollgruppe, angesichts der großen Schwankung (Standardabweichung) ist diese Differenz aber nicht signifikant. Ansonsten ist der Verlauf der Creatininwerte in beiden Gruppen im Wesentlichen stabil mit Werten zwischen 1,0 mg/dl und 1,2 mg/dl.

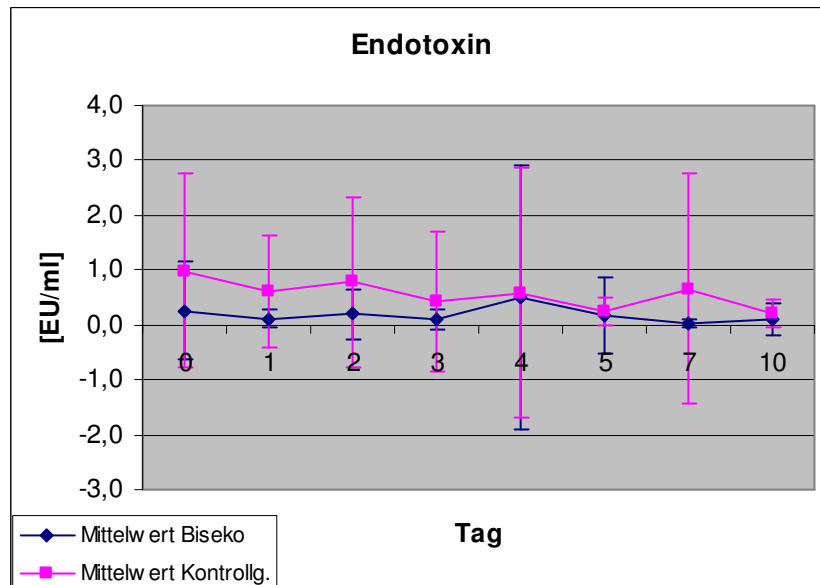
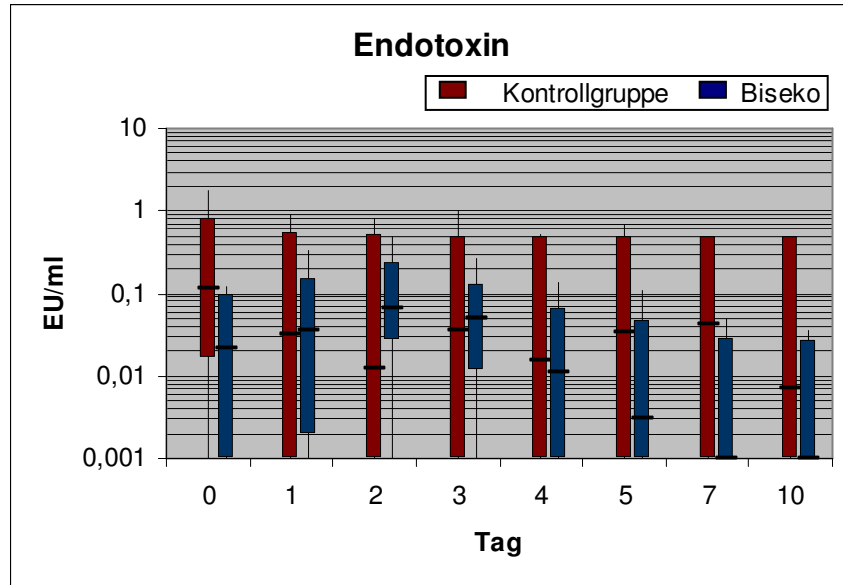
3.3.3 C-reaktives Protein (CRP)





Das CRP steigt im Mittel in beiden Gruppen von Ausgangswerten im Normbereich insbesondere am ersten sowie am zweiten postoperativen Tag stark an und erreicht durchschnittlich jeweils am 3. Tag nach Trauma die höchsten Serumkonzentrationen mit $15,8 \pm 9,3$ mg/dl bzw. $16,7 \pm 8,9$ mg/dl. Danach sinken in beiden Kollektiven die Werte kontinuierlich bis zu Tag 10 wieder ab ($8,3 \pm 7,0$ mg/dl bzw. $11,0 \pm 9,7$ mg/dl). Der Abfall ist in der Gruppe der mit Biseko® behandelten Patienten zunächst stärker. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

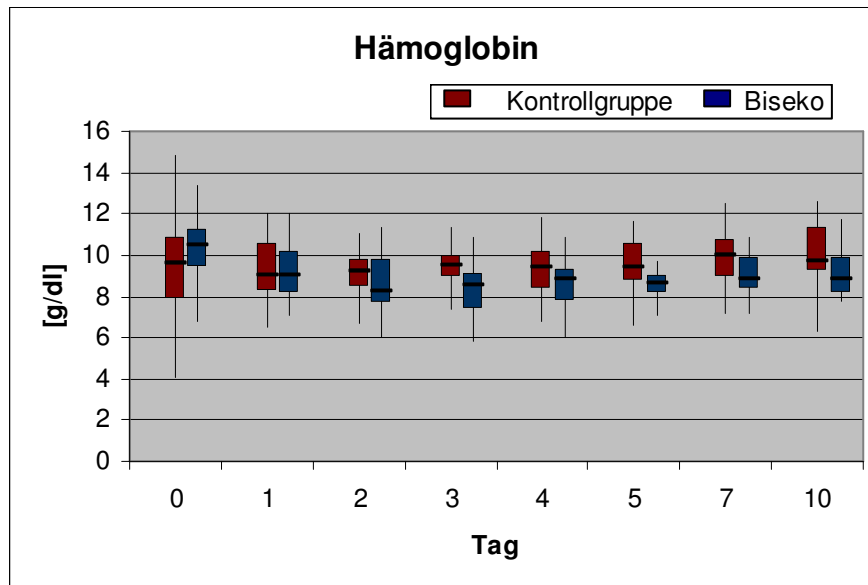
3.3.4 Endotoxin



Die Endotoxin-Konzentration unterscheidet sich bereits am Traumatag in beiden Gruppen ($0,3 \pm 0,9$ EU/ml gegenüber $1,0 \pm 1,8$ EU/ml in der Kontrollgruppe), verläuft in beiden Gruppen dann in den Folgetagen relativ stabil, ist aber in der Biseko®-Gruppe an allen Tagen gegenüber der Kontrollgruppe reduziert. Dieser Unterschied ist an den Tagen 0 und 7 hoch signifikant ($p=0,0053$ bzw. $p=0,0075$). Am 10. Tag nach Trauma zeigen sich mit

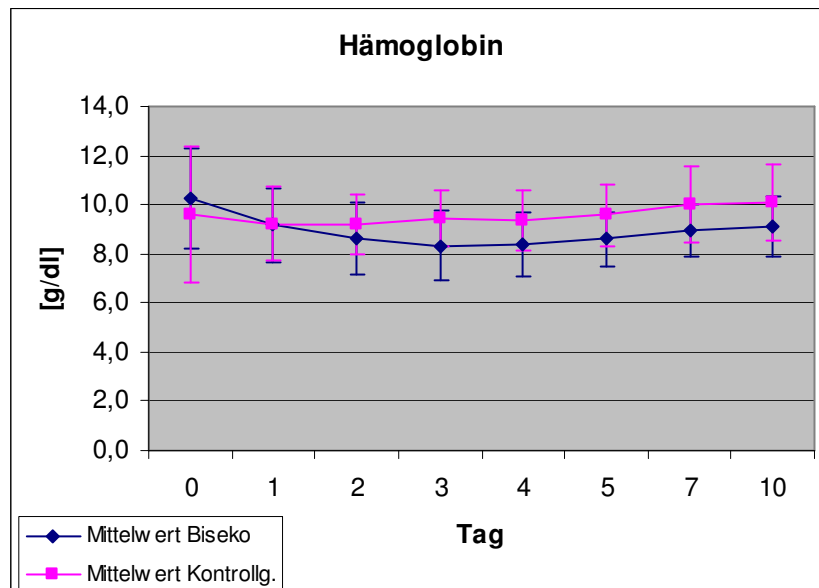
0,1 ± 0,3 EU/ml und 0,2 ± 0,2 EU/ml in beiden Gruppen durchschnittlich sehr viel geringere Spiegel als zu Beginn.

3.3.5 Hämoglobin

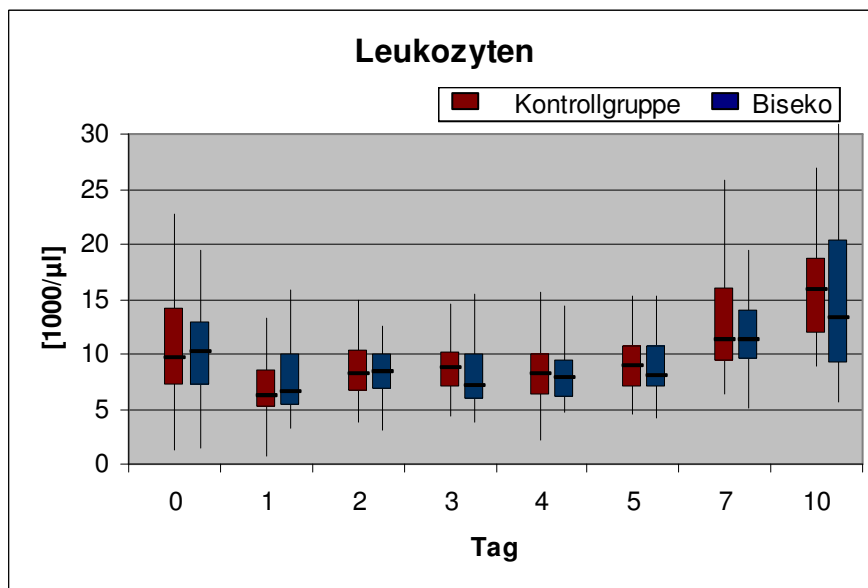


Die Hämoglobinwerte fallen zunächst am ersten postoperativen Tag bei beiden Gruppen von den Ausgangswerten $10,3 \pm 2,0$ g/dl bzw. $9,6 \pm 2,8$ g/dl leicht ab, stabilisieren sich dann allerdings in der Kontrollgruppe. In der Biseko®-Gruppe fallen die Werte bis zum Tag 2 ab. Die Werte der Biseko®-Patienten bleiben nach den ersten Tagen immer unter denen der Kontrollgruppe, sowohl im Median als auch im Durchschnitt. Ab Tag 3 ist dieser Unterschied hochsignifikant ($p=0,0003$, $p=0,0067$, $p=0,0008$, $p=0,0017$, $p=0,0097$).

In der Patientengruppe die mit Biseko® behandelt wurde erreicht der Hämoglobinspiegel seinen Ausgangswert bis zum Tag 10 nicht mehr, während in der Kontrollgruppe der initiale Wert am 5. Tag nach Trauma wieder erreicht wird.

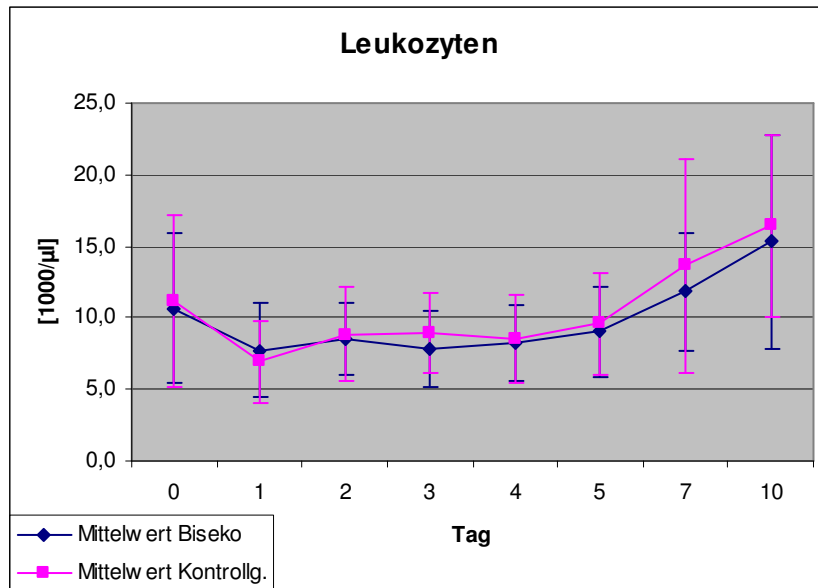


3.3.6 Leukozyten

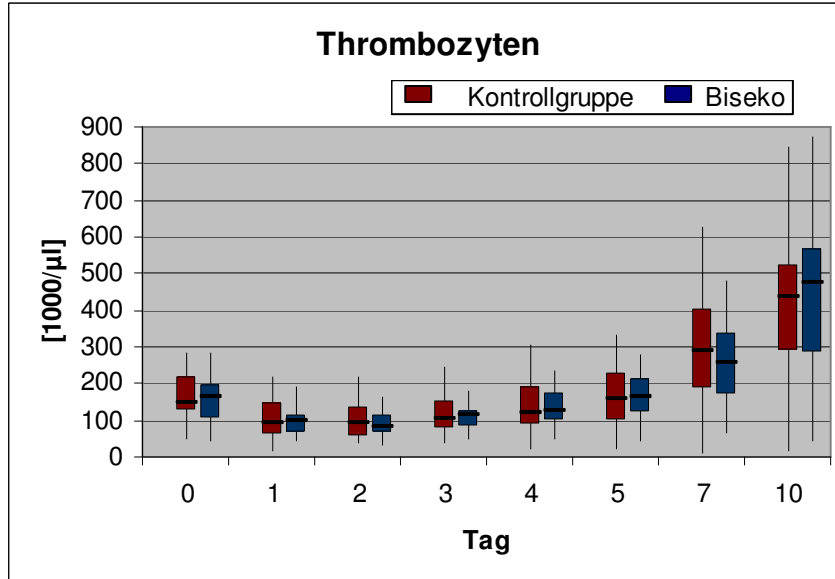


Die Leukozytenwerte nehmen am ersten postoperativen Tag von Werten $10,7 \pm 5,3 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$ in der Biseko®-Gruppe und $11,2 \pm 6,0 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$ auf das Minimum $7,7 \pm 3,3 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$ bzw. $7,0 \pm 2,9 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$ ab und steigen dann bis zum Ende wieder an, insbesondere in der Kontrollgruppe. In der Biseko®-Gruppe sind die Leukozytenzahlen die ersten 2 Tage höher (im Durchschnitt inklusive Ausreißer nur am ersten postoperativen Tag), dann leicht unter den

Werten der Kontrollgruppe. Die Abweichung ist nur am Tag 3 signifikant ($p=0,0352$).

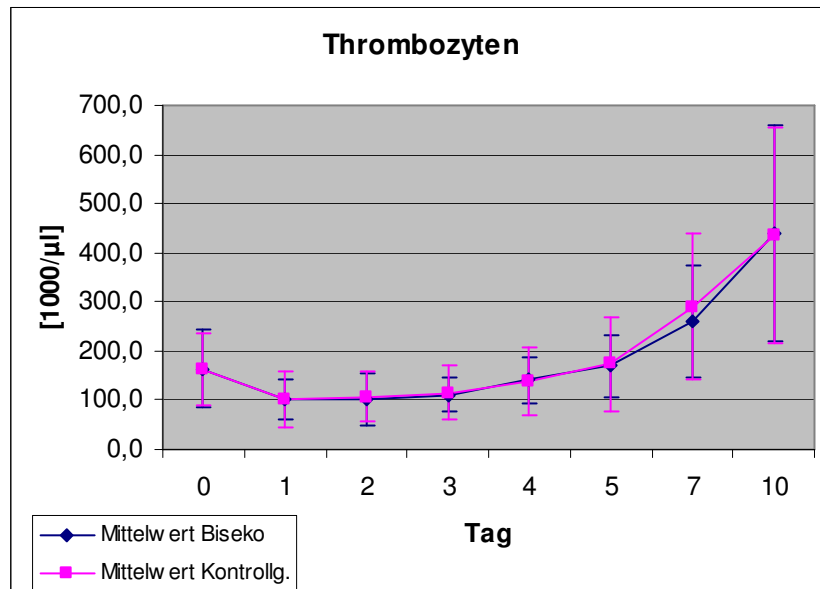


3.3.7 Thrombozyten

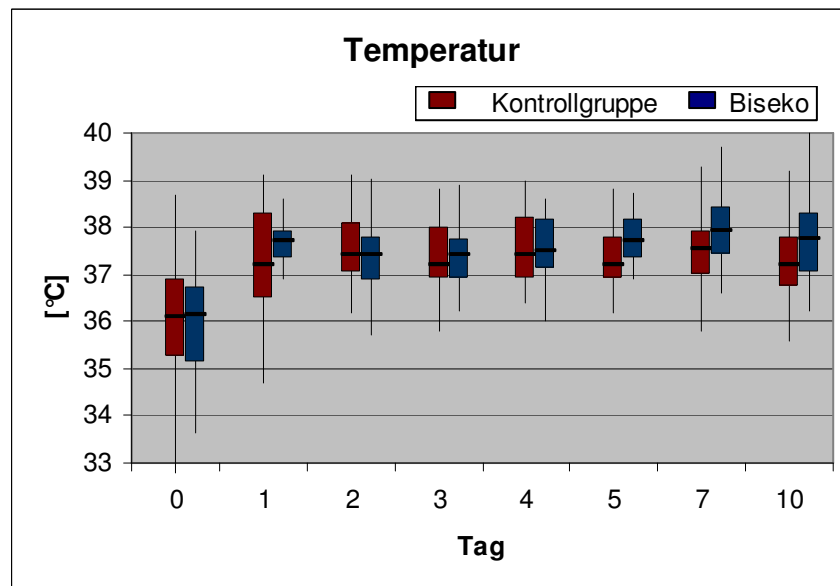


Ein ähnliches Bild findet man auch bei den Thrombozyten. In den ersten beiden Tagen zeigen beide Kollektive einen Abfall von $163 \pm 79,2$ n*1000/µl auf $102,2 \pm 52,7$ n*1000/µl in der mit Biseko® behandelten Gruppe ggü. $162,8 \pm 71,6$ n*1000/µl auf $107,0 \pm 51,5$ n*1000/µl bei den Vergleichspatienten und steigen

dann bis zum 10. Tag nach Trauma wieder auf hochnormale Werte an. ($438,0 \pm 220,1 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$ bzw. $434,0 \pm 220,0 \text{ n} \cdot 1000/\mu\text{l}$.) Die beiden Gruppen unterscheiden sich dabei in keiner eindeutigen oder signifikanten Weise.

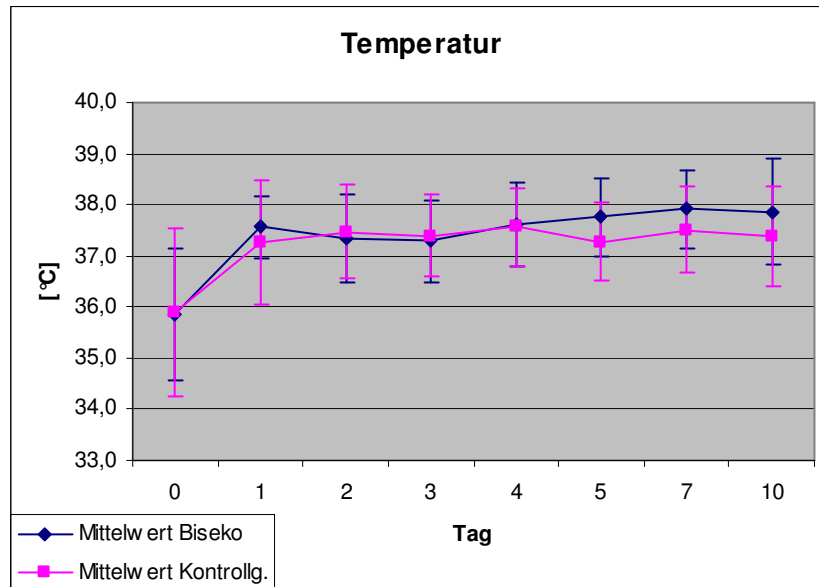


3.3.8 Temperatur



Hypotherme Werte zeigen die Patienten nur am Traumatag mit $35,9 \pm 1,3 \text{ } ^\circ\text{C}$ und $35,9 \pm 1,7 \text{ } ^\circ\text{C}$. Danach schwankt in beiden Gruppen die durchschnittliche Körpertemperatur zwischen $37,3 \text{ } ^\circ\text{C}$ und $37,9 \text{ } ^\circ\text{C}$ um den Normwert. Ab Tag 5

ist die Körpertemperatur bei der Biseko®-Gruppe insbesondere bei Betrachtung der Durchschnittswerte höher (37,8°C ggü. 37,3°C, bzw. 37,9°C ggü. 37,5°C, bzw. 37,9°C ggü. 37,4°C). Dieser Unterschied ist am Tag 5 hoch signifikant ($p=0,0037$), am Tag 7 signifikant ($0,0395$).



4 Diskussion

In dieser Studie wurde neben der Ressourceneinsparung durch Einsatz der standardisierten Serumeiweißlösung Biseko® in der Therapie von Traumapatienten auch seine Wirkung auf klinische und laborparametrische Daten, wie Hämoglobin, Creatinin, Procalcitonin, Endotoxin, CRP, Thrombozyten und Leukozyten, untersucht.

Die Auswertung dieser Arbeit beschränkt sich auf die Unterscheidung der beiden Patientenkollektive, ohne Unterschiede hinsichtlich des Verletzungsmusters (Polytrauma, Mehrfachverletzte, isolierte Wirbelkörperfrakturen) zu machen.

Im Hinblick auf mögliche systematische Fehler durch die nicht-randomisierte Patienteneinteilung ist entscheidend zu bemerken, dass die beiden Patientenkollektive hinsichtlich Alter und Verletzungsschwere gemessen am Hannoveraner Polytrauma als gleichwertig zu betrachten sind.

4.1 Klinische Outcomeparameter

4.1.1 Verbrauch Erythrozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma

Vorrangig bei polytraumatisierten Patienten steht der Ausgleich des Blutverlustes mit Erythrozytenkonzentraten. Verbindliche Grenzwerte über die Transfusion von Blutprodukten existieren nicht. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine restriktive Transfusionspolitik bei kritisch Kranken (Hämoglobin-Konzentration zwischen 7 und 9 g/dl) möglicherweise vorteilhaft gegenüber einer liberalen Transfusionshaltung (Hämoglobin-Konzentration 10-12 g/dl) ist, ausgenommen Patienten nach akutem Myokardinfarkt oder mit instabiler Angina pectoris (104).

In einer Studie von Vogt et al. konnte durch die präoperative Gabe von Humanserum statt Hydroxyethyl bei insgesamt 40 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 72 h nach großen urologischen Eingriffen der

Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma gesenkt werden (78).

Dies bestätigt sich auch in dieser Studie.

Zunächst sind Transfusionsbedarf und Traumaschwere wie erwartet korreliert. Bei gleicher Verletzungsschwere benötigt darüber hinaus ein Biseko®-Patient weniger Erythrozytenkonzentrate als ein Patient der Kontrollgruppe.

Im Durchschnitt wurden zwar in beiden untersuchten Gruppen gleich viele Erythrozytenkonzentrate gegeben ($16,5 \pm 50,7$ gegenüber $16,8 \pm 29,0$). Jedoch fließen hier unter anderem die Extremwerte von 272 EK in der Biseko®-Gruppe und 162 EK in der Kontrollgruppe mit ein.

Betrachtet man die Auswertung unter Herausnahme der Ausreißer und Extremwerte (in diesem Fall zwei Werte über 20 EK in der Biseko®-Gruppe und drei Werte über 34 EK in der Kontrollgruppe), so ergibt sich eine deutliche Reduktion: $5,7 \pm 4,3$ ggü. $9,9 \pm 8,2$.

Überdies erkennt man in den Box-and-Whisker-Plots, dass durch Biseko® eine Verringerung der Streuung des EK-Verbrauchs nach oben erreicht wird und dieser somit in der Biseko®-Gruppe vorwiegend geringer ist.

Statistisch lässt sich letztlich dann auch mittels des einseitigen Mann-Whitney-U-Test ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant niedrigerer EK-Verbrauch nachweisen ($p=0,0428$).

Ähnlich verhält es sich bei den Ergebnissen über den Verbrauch von Fresh Frozen Plasma. Auch hier wurden im Durchschnitt gleich viele Konserven in beiden Gruppen verabreicht ($20,7 \pm 80,8$ vs. $20,8 \pm 55,0$ Konserven in der Kontrollgruppe).

Lässt man auch hier die Ausreißer und Extremwerte außer Acht (zwei Werte über 21 FFPs in der Biseko®-Gruppe, ein Wert über 47 in der Kontrollgruppe) so findet sich wiederum ein deutliches Ergebnis: Hier stehen $4,3 \pm 5,3$ Konserven für die Biseko®-Gruppe $12,2 \pm 13,0$ gegenüber.

Graphisch lässt sich dies in den Box-and-Whisker-Plots gut nachvollziehen. Für die Patienten in der Biseko®-Gruppe ergibt sich hier ein geringerer FFP-Verbrauch als für die entsprechenden Patienten der Kontrollgruppe.

Mittels einseitigem Mann-Whitney-U-Test erweist sich auch diese Verringerung insgesamt als signifikant ($p = 0,0222$).

4.1.2 Intensiv- und Beatmungsdauer, Klinikaufenthalt

Die Hypothese, dass die in Biseko® enthaltenen Stoffe durch ihre immunologische Funktion letztendlich eine Reduktion der Aufenthalts-, Beatmungs- und Intensivzeit herbeiführen sollten, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Patienten der Biseko®-Gruppe hatten im Mittel einen um 5,9 Tage verlängerten Intensivaufenthalt, wurden 5,4 Tage länger beatmet und waren insgesamt 3,7 Tage länger in der Klinik.

Als Ursachen dafür scheiden eine signifikant erhöhte Verletzungsschwere, ein erhöhtes Lebensalter oder eine höhere Anzahl an Komplikationen in der Gruppe der Biseko®-Patienten nach Datenlage aus.

Für den Klinikaufenthalt ist dies viel eher darauf zurückzuführen, dass die fünf verstorbenen Patienten der Kontrollgruppe mit durchschnittlich $12,0 \pm 8,6$ Aufenthaltstagen den Schnitt über alle Patienten deutlich herabsetzen von $33,8 \pm 22,0$ ohne Verstorbene, während in der Biseko®-Gruppe der verstorbene Patient mit 102 Aufenthaltstagen den Durchschnitt deutlich erhöht von $31,2 \pm 21,9$. Ohne Verstorbene ergibt sich somit ein in der Biseko®-Gruppe um 2,6 Tage verkürzter Klinikaufenthalt ggü. der Kontrollgruppe, ohne dass dieser Unterschied allerdings signifikant wäre.

Dieser Erklärungsansatz ist für Intensiv- bzw. Beatmungsdauer jedoch nicht aufrecht zu erhalten. Hier ergeben sich auch nach Herausnahme der Verstorbenen eine um 3,0 Tage verlängerte Intensiv- bzw. eine um 2,8 Tage verlängerte Beatmungsdauer.

Die Ursachen für dieses Verhalten konnten in dieser Arbeit nicht geklärt werden.

4.1.3 Infektiöse Komplikationen

Die postulierte Verringerung der Komplikationsrate durch Biseko® konnte nicht nachgewiesen werden, mit 22,6% bzw. 22,5% zeigen sich diesbezüglich keine Unterschiede.

Die Liegezeiten korrelieren insgesamt deutlich mit dem Auftreten infektiöser Komplikationen. In der Gruppe der Patienten, die Biseko® erhielten, war der Krankenhausaufenthalt mit $58,3 \pm 26,6$ Tagen dann auch deutlich über dem Durchschnitt der Patienten ohne Komplikationen mit $25,8 \pm 20,2$ Tagen. In der Kontrollgruppe war dies anders. Hier steht eine Aufenthaltsdauer von $26,3 \pm 18,3$ Tagen bei Patienten mit Infektionen einem Durchschnitt von $31,9 \pm 23,1$ Tagen gegenüber. Dies liegt unter anderem an einem Patienten (PT05) ohne Komplikationen mit einer Aufenthaltsdauer von 105 Tagen.

4.1.4 Kosten

Aufgrund der Größenverhältnisse der einzelnen, oben näher betrachteten Kostenbestandteile untereinander werden die Gesamtkosten im Wesentlichen durch die Dauer des Intensivaufenthalts bestimmt.

Da diese, wie oben erwähnt, für die Biseko®-Gruppe länger ist, während EK- und FFP-Verbrauch nicht wesentlich herabgesetzt sind, sind insgesamt mit den Zusatzkosten für das Biseko® selbst die Gesamtkosten mit $18,3 \pm 28,7$ Tausend Euro gegenüber der Kontrollgruppe mit $14,0 \pm 13,6$ Tausend Euro deutlich, wenn auch nicht signifikant erhöht.

Bei dem hier verwendeten, auf die Unterscheidung von Biseko®- und Kontrollgruppe ausgerichteten, als Gesamtkosten bezeichneten Anteil an den Behandlungskosten handelt es sich ganz offenbar nur um einen Bruchteil – Grotz et al. bestimmen Gesamtkosten von 34.274 ± 22.501 Euro für Polytraumapatienten (2). Es erscheint jedoch nicht plausibel, dass eine solche

detailliertere Aufstellung im vorliegenden Fall systematische Verschiebungen zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe offenbaren würde, da beide Gruppen hinsichtlich der hier nicht erfassten Maßnahmen und Kosten gleichartig behandelt wurden.

4.2 Laborparameter

Die herkömmlichen Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit oder Körpertemperaturerhöhung können auf postoperative Komplikationen hinweisen, stellen im klinischen Alltag jedoch die Problematik der wenig hohen Zuverlässigkeit und der Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren, wie z.B. das Operationstrauma selbst dar. Patienten mit schwerer Infektion können beispielsweise eine erhöhte oder auch erniedrigte Körpertemperatur aufweisen, ebenso verhält es sich mit der Leukozytenzahl.

4.2.1 Entzündungsparameter

CRP

Das C-reaktive Protein als Akutphasenprotein wird in der Leber u.a. durch Interleukin-6 induziert gebildet und bei Gewebsschäden oder Entzündungen freigesetzt. Bei gesunden Erwachsenen liegt der Referenzbereich zwischen 0,06-8,2 mg/l (79, 80).

Die Bindung von CRP an die Zellwand aktiviert Komplement über den klassischen Mechanismus und stimuliert Makrophagen und andere Zellen zu phagozytieren. Im Unterschied zu Zytokinen und dem Procalcitonin erreicht das CRP nach dem auslösenden Ereignis erst nach ca. 48h sein Maximum und ist auch bei einer Vielzahl von leichten Infektionen erhöht. Erhöhte Werte lassen sich auch dann noch finden, wenn der Fokus saniert ist. Aufgrund seiner hohen klinischen Verfügbarkeit zählt das C-reaktive Protein zur Routinediagnostik und als klassischer Entzündungsmarker. Jedoch lässt es keinen Hinweis auf ein lokalisiertes oder systemisches Geschehen zu. Eine gute Spezifität für bakterielle Infekte zeigen CRP Erhöhungen oberhalb eines cut-offs von

100 mg/l, während virale Infekte meistens mit CRP-Werten unter 100 mg/l einhergehen (81). Vorteile des C-reaktiven Proteins gegenüber anderen Akut-Phasen Proteinen liegen beispielsweise in seiner Unabhängigkeit von stattgehabten Transfusionen (82). Jedoch unterliegt der CRP-Wert individuellen Schwankungen, so dass nicht der Absolutwert, sondern eher die Verlaufswertänderung für den Mediziner aussagekräftig scheint (85).

Studien über den prädiktiven Wert von CRP bei Sepsis zeigten, dass das C-reaktive Protein bei Patienten ohne Organdysfunktion zwar aussagekräftig war, bei der Patientengruppe mit schwerer Sepsis und Organkomplikationen jedoch weder in der Frühdiagnose noch in der Verlaufs- und Schweregradbeurteilung eine Bedeutung hatte (83, 84).

Korrelationen und prognostische Aussagesagekraft zwischen der CRP-Plasmakonzentrationen, Procalcitonin, TNF- α oder IL-6 bei polytraumatisierten Patienten wurden mehrfach klinisch und experimentell bestätigt (105, 106, 107).

In der vorliegenden Studie befinden sich die CRP-Werte in beiden Gruppen am Traumatag erwartungsgemäß zunächst im Normbereich und steigen in den ersten beiden Tage an. Maximalwerte werden in beiden Gruppen am Tag 3 erreicht, im Durchschnitt bei $15,8 \pm 9,3$ mg/dl in der Biseko®-Gruppe ggü. Durchschnittswerten von $16,7 \pm 8,9$ mg/dl in der Kontrollgruppe. Diese fallen im Verlauf kontinuierlich wieder ab. Signifikante Unterschiede in beiden Patientenkollektiven fanden sich nicht.

Das Verhalten der Werte im Zeitverlauf entspricht insgesamt der Studienlage und bot keine überraschenden Ergebnisse.

Procalcitonin

Procalcitonin ist inzwischen als sensitiver Marker der systemischen Infektion etabliert. Neuere Studien belegen, dass Procalcitonin-Werte einen prognostischen Aussagewert besitzen und erlauben, zwischen lokalisierter und systemischer Infektion differenzieren zu können. Vergleichsstudien über die

diagnostische Wertigkeit für Sepsis von CRP und PCT zeigen einheitlich die bessere Spezifität und Sensitivität für PCT (86).

Procalcitoninwerte sind bei bakterieller Sepsis im Gegensatz zu lokalisierten Infekten oder viraler Sepsis stark erhöht (>10 ng/ml). Bei adäquater Therapie sinken die Werte mit einer Halbwertszeit von 24 h, so dass dieser Parameter ein besserer und sensitiverer Verlaufsparemeter im Gegensatz zu beispielsweise dem o.g. CRP ist. In zahlreichen Studien wurde die Bedeutung von PCT in der Sepsis-Therapie unterstrichen. Hohe Serumkonzentrationen von PCT korrelieren mit einer schlechten Prognose der Patienten in der Mehrzahl der Studien (87, 88, 89)

Übereinstimmend mit der aktuellen Studienlage stiegen die Procalcitoninwerte nach Trauma früher als die Plasmakonzentration des C-reaktiven Proteins an und erreichten im Median am Tag 1 die höchsten Konzentrationen, während die CRP-Werte durchschnittlich am Tag 3 ihr Maximum hatten. Auch der schnellere Abfall dieser Entzündungsparemeter spiegelt sich in dieser Auswertung nach dem Box-and-Whisker-Plot wider.

Der quantitative Unterschied im Verlauf der PCT-Werte in den grafischen Darstellungen resultiert einmal mehr aus dem Einfluss der Ausreißer und Extremwerte auf Mittelwerte und Standardabweichung.

Die Patienten der Biseko®-Gruppe zeigten zu Beobachtungsbeginn PCT-Werte im Mittel von $0,6 \pm 0,7$ ng/ml, die am ersten Tag bis auf Werte $1,9 \pm 3,0$ ng/ml nach Trauma anstiegen. In der Kontrollgruppe lag der Aufnahmewert des PCT höher bei $1,4 \pm 3,8$ ng/ml. Dies mag auch der Grund sein, dass sich dort bis Tag 7 deutlich, jedoch bis auf einen Tag nicht signifikant erhöhte Werte zeigten (Anstieg Tag 1 auf $2,5 \pm 5,0$ ng/ml).

Vergleicht man nun die PCT-Werte der Patienten, die im Rahmen der Studie verstarben (insgesamt 1 Patient aus der Gruppe Biseko®, 5 Patienten aus der Kontrollgruppe, davon nur 2 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes der ersten 10 Tage) sieht man, dass der Patient in der Biseko®-Gruppe mit PCT-Werten von im Durchschnitt $12,2$ ng/ml deutlich höhere Werte zeigt als

die überlebenden Patienten in dieser Gruppe (Durchschnitt $1,01 \pm 1,35$ ng/ml). Der Durchschnitt der verstorbenen Patienten in der Kontrollgruppe lag über die 10 Tage gemittelt bei $16,20 \pm 14,0$ ng/ml deutlich erhöht ggü. $0,95 \pm 1,17$ ng/ml bei den Überlebenden. Diese Werte zeigen Signifikanz bezüglich der Aussagekraft von Procalcitonin ($p < 0,01\%$). Im Vergleich der beiden Patientenkollektive bezüglich Biseko ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

Bei Unterscheidung von Patienten mit und ohne Komplikationen finden wir auch hier signifikant erhöhte Werte im Fall von aufgetretenen Komplikationen ($5,47 \pm 8,73$ ng/ml ggü. $1,26 \pm 3,59$ ng/ml, $p = 0,005$). Auch hier kann kein signifikanter Einfluss von Biseko® nachgewiesen werden.

Insgesamt kann keine Aussage bezüglich des Einflusses von Biseko® getroffen werden, lediglich die prognostische Wertigkeit von Procalcitonin wurde bestätigt.

Temperatur

Die Veränderung der Körpertemperatur bei polytraumatisierten Patienten scheint obligat. Eine Hypothermie ist eine fast unvermeidbare Komplikation, nicht nur in der kalten Jahreszeit. Verhinderung bzw. Behandlung der Hypothermie ist oberstes Therapiegebot.

In-vitro-Studien zeigten, dass Hypothermie die Hämostase beeinträchtigt und die Gerinnselbildungszeiten verlängert. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben darüber hinaus, dass neben einer reversiblen Hemmung der plasmatischen Gerinnung auch die Thrombozytenfunktion beeinträchtigt wird. Daher ist beim hypothermen polytraumatisierten Patienten mit einer größeren Blutungsneigung zu rechnen (97). Es bleibt widersprüchlich, in wie weit die Körpertemperatur ein unabhängiger Risikofaktor ist oder ob die Korrelation der Körpertemperatur mit der Verletzungsschwere den Zusammenhang mit der Sterblichkeit bedingt.

Auf der anderen Seite sind nützliche und schützende Auswirkungen der Hypothermie für die Gewebeprotektion des Hirns bei Schädel-Hirn-Trauma und

bei Kreislaufstillstand in experimentellen Modellen belegt. Weiterhin wurde gezeigt, dass durch eine Hypothermie der Energiebedarf und der Metabolismus vermindert und die Überlebensrate im experimentellen unkontrollierten hämorrhagischen Schock gesteigert wird (98).

In einer retrospektiven Datenanalyse von 122 polytraumatisierten Patienten wurde eine signifikante Korrelation zwischen intraoperativem Blutverlust und Körpertemperatur dokumentiert (99). Die Wirksamkeit der Therapie von Gerinnungsstörungen mit Gerinnungsfaktoren oder FFP ist selbst bei milder Hypothermie bereits beeinträchtigt.

Der gemessene Temperaturverlauf entspricht in beiden Gruppen der Erwartung. So finden sich nur bei Einlieferung in dieser Studie hypotherme Werte, die sich ab dem ersten Tag mit Werten über 37 °C normalisieren. An Tag 5 und Tag 7 finden wir zwar eine signifikante Erhöhung der Körpertemperatur in der Biseko®-Gruppe, allerdings jeweils innerhalb des Normbereichs. An allen anderen Tagen ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen.

Die Auswertung der Temperaturverläufe konnte keine weiterführenden Erkenntnisse erbringen.

Endotoxin

Die prognostische Aussagekraft von Endotoxin wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während in einigen Studien eine direkte quantitative Korrelation zwischen Endotoxinspiegel und Komplikationen sowie der Mortalität gezeigt wurde, konnte in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen Endotoxinämie und dem Outcome der Patienten nachgewiesen werden (19).

Bereits geringe Mengen an Endotoxin reichen aus um ein septisches Krankheitsbild zu induzieren, jedoch sind umgekehrt hohe Endotoxinkonzentrationen kein Indiz für eine Sepsis (9).

Die gemessenen Endotoxinkonzentrationen zeigten schon am Aufnahmetag in der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte. Dies kann natürlich nicht bereits im Zusammenhang mit der späteren Gabe von Biseko® stehen. Unter Umständen spielen hier die wenn auch geringen Unterschiede des PTS zwischen den Gruppen eine Rolle.

Auch im weiteren Beobachtungszeitraum der 10 Tage bleiben die durchschnittlichen Endotoxinkonzentrationen der Patienten, die Biseko® erhielten, an jedem Tag unter denen der Kontrollgruppe, an Tag 7 signifikant. Die Aussagekraft bezüglich der Behandlung bleibt allerdings in Anbetracht der bereits initial niedrigeren Aufnahmewerte strittig.

Die Bestimmung der Endotoxin-Konzentration als möglicher Indikator der bakteriellen Translokation und somit möglicher Auslöser eines MOV zeigte zwar signifikante Unterschiede bezüglich Verstorbener und Überlebender Patienten (Verstorbene $1,36 \pm 1,55$ EU/ml ggü. Überlebende $0,36 \pm 0,69$ EU/ml, $p=0,007$). Aussagekräftige Unterschiede bezüglich Biseko® oder für Patienten mit und ohne Komplikationen konnten jedoch nicht gefunden werden.

Bezüglich der Frage der Praktikabilität und Sicherheit der Endotoxin-Bestimmung fiel bei der Auswertung zu dieser Studie auf, dass gerade bei Verdünnung Endotoxin-Werte vielfach unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Die Aussagekraft erscheint hierdurch eingeschränkt.

4.2.2 Blutbild

Hämoglobin

Exakte Empfehlungen über den optimalen Hämoglobinwert bei Polytraumapatienten existieren nicht und variieren in Bezug auf den Blutverlust, das Alter des Patienten, Kreislaufstabilität und beispielsweise kardiale Vorerkrankungen. Die Indikation für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wird individuell gestellt. Nach heutigen Erkenntnissen ist in der akuten Stabilisierungsphase, den ersten 24 - 48 h nach Polytrauma ein Hämoglobinwert von 10 g/dl anzustreben. Wenn im weiteren Verlauf keine

Blutungsprobleme mehr bestehen sollte die Substitution von Erythrozytenkonzentraten differenziert gesehen werden. Hämoglobinwerte bis 7 g/dl bei stabilen jungen Patienten können gut toleriert werden (121).

Das Gesamtrisiko der Anämie setzt sich zusammen aus der zugrunde liegenden Erkrankung, der Minderversorgung vitaler Organe und den mit der Behandlung der Anämie verbundenen Gefahren. Neben dem akuten Blutverlust durch Verletzungen führt das Trauma durch die Ausschüttung von Akutphasenproteinen wie IL-6, CRP oder TNF- α zu einer unzureichenden postoperativen Erythropoetin- und Retikulozytenproduktion sowie einer ausgeprägten Störung des Eisenstoffwechsels. Die Rolle der inflammatorischen Mediatoren wird ebenso bei der intensivmedizinischen Betreuung deutlich. Speziell im Rahmen der Sepsis kann die Produktion von endogenem Erythropoetin drastisch eingeschränkt sein (109, 115). Auch wiederholte Blutabnahmen, die Nierenersatztherapie oder okkulte Blutverluste bei Gerinnungsstörungen tragen dazu bei, dass ca. 77% der Patienten auf eine Intensivstation anämisch sind (108).

Der Einfluss eines präoperativen erniedrigten Blutbildes auf das postoperative Überleben wurde in zahlreichen Studien beschrieben. An einem Kollektiv von fast 2000 nicht-kardiochirurgischen Patienten, die eine Transfusion ablehnten, wurde retrospektiv festgestellt, dass eine präoperativ bestehende Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 10 g/dl die postoperative Mortalität und Morbidität signifikant erhöhte. Das Risiko korreliert zudem mit einem erniedrigten Hämatokritwert, dem intraoperativen Blutverlust und vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (111, 112, 113, 114). Auch bei einem Kollektiv von 4470 Intensivpatienten zeigte sich unter Berücksichtigung aller anderen Variablen, dass verstorbene Patienten erniedrigte Hämoglobinwerte und einen erhöhten Transfusionsbedarf aufwiesen. Die Mortalität stieg deutlich an, sobald der Hämoglobinwert von 10 g/dl unterschritten wurde (110).

Eigene Studienergebnisse zeigten zunächst erwartungsgemäß einen Hämoglobinwert-Abfall in beiden Kollektiven durch Blutverlust und Volumengabe an den ersten beiden Tagen. Patienten, die mit Biseko®

behandelt wurden blieben an allen Tagen ab Tag 3 signifikant unter den der Vergleichsgruppe.

Hier stellt sich natürlich die Frage der Korrelation zu den verabreichten Erythrozytenkonzentraten, welche nicht nachgewiesen werden konnte ($r=-0,05$). Somit bedingt sich der erniedrigte Hb-Wert in der Biseko®-Gruppe nicht durch die tendenziell niedrigere Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate. Weitere mögliche Ursachen wurden nicht untersucht.

Ein positiver Effekt von Biseko oder des zusätzlich darin enthaltenen Erythropoetins fand sich innerhalb der 10 Tage nicht.

Thrombozyten/Leukozyten

Folge eines Traumas kann nicht nur Thrombozytenverlust durch Blutung, sondern auch u.a. eine Thrombozytendysfunktion durch Begleitumstände wie Azidose oder Hypoxie sein. Zudem steigen die Patientenzahlen welche von hause aus Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS oder NSAR einnehmen. Die Thrombozytenzahl ist zweifelsohne eine wichtige Richtgröße für die Einschätzung des Blutungsrisikos, jedoch können thrombozytäre Blutungen auch bei einer annähernd normwertigen Thrombozytenzahlen auftreten. Beim Polytrauma wird die Gabe von Thrombozyten ab einer Thrombozytenzahl von $<50\ 000/\mu\text{l}$ empfohlen (100).

Wegen ihrer Interaktion mit Leukozyten und der Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren spielen Thrombozyten eine große Rolle im Entzündungsgeschehen (116). Die aktivierten Thrombozyten verändern ihre Gestalt, es gelangen P-Selektine auf die Außenfläche der Thrombozyten und interagieren bzw. binden an Kollagen, andere Thrombozyten oder Leukozyten (92). Diese Adhärenz ist unter anderem für die Bildung zirkulierender Leukozyten-Thrombozyten-Aggregate während einer Sepsis verantwortlich (23, 35).

Die Thrombozyten-, sowie die Leukozytenzahlen in beiden Patientenkollektiven zeigen uniforme Verläufe ohne nennenswerte Unterschiede zwischen beiden

Gruppen. Die anfänglichen erniedrigten Werte in den ersten drei Tagen sind unter dem Aspekt der Verdünnung nach Volumenausgleich zu sehen, der anschließende Anstieg andererseits ist Ausdruck der „Erholungsphase“ des Patienten.

Creatinin

Erhöhte Serumkreatininspiegel können Zeichen einer Organdysfunktion bei akutem Krankheitsgeschehen andererseits Anhaltspunkte für Organschäden durch beispielsweise nephrotoxische Substanzen sein. Bei ca. 8-10 % aller abdominalen Verletzungen kommt es zu einer Nierenbeteiligung. Gerade in der Intensivtherapie konkurrieren therapeutische Strategien der Volumensubstitution für die Lungenfunktion mit denen der Nieren.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ergaben sich nicht und die mittleren Creatininwerte im Beobachtungszeitraum schwanken im Normbereich.

5 Zusammenfassung

Die Traumaversorgung war und ist nach wie vor ein brisantes Thema und Ausgangspunkt kontroverser Debatten, nicht zuletzt in Anbetracht des hohen Kostenfaktors und knapper Ressourcen in den Krankenhäusern.

Ausgehend davon, dass die im Eiweißpräparat Biseko® enthaltenen Immunglobuline, Anti-Proteasen und Transportproteine eine verminderte zelluläre und Leukozyten-Aktivierung sowie eine verminderte Gewebsschädigung nach Trauma induzieren sollten, war Ziel der Studie zu klären, ob der Einsatz von Biseko® in der Traumaversorgung den Einsatz von Gerinnungssubstanzen (FFP) und Erythrozytenkonzentraten verringern und die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation verkürzen kann.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 71 Traumapatienten (Polytrauma/Mehrfachverletzung/isolierte Wirbelkörperfraktur) prospektiv eingeschlossen. Insgesamt erhielten davon 31 Patienten (46%) in den ersten 3 Tagen 2500 ml Biseko. Es erfolgte keine Randomisierung, FFP wurde generell zum Ausgleich von Gerinnungsfaktoren gegeben.

Als klinische Outcomeparameter wurden FFP/EK- Verbrauch, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Krankenhausverweildauer, Beatmungsdauer sowie infektiöse Komplikationen beider Gruppen gegenübergestellt. Die Einteilung der Traumaschwere erfolgte mit Hilfe des Hannoveraner Polytrauma-Scores.

Die Datenerhebung der laborchemischen Parameter erfolgte am Tag der Einlieferung, sowie Tag 1, 2, 3, 4, 5, 7 und 10 nach Trauma. Die Auswertung in dieser Arbeit beschränkte sich auf folgende Messwerte: Endotoxin, Procalcitonin, Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, C-reaktives Protein, Creatinin und Körpertemperatur.

Ergebnisse

Insgesamt reduziert Biseko® den Verbrauch von Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentraten signifikant.

Die postulierte geringere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, sowie verringerte Beatmungsdauer und verminderte infektiöse Komplikationen konnten nicht dargestellt werden. Patienten der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 5,4 Tage kürzer beatmet und wurden 5,9 Tage früher auf die chirurgische Normalstation verlegt. Signifikanz ergab sich jedoch nicht. Die beschriebenen infektiösen Komplikationen waren in beiden Patientenkollektiven mit 22,6% bzw. 22,5% gleichermaßen hoch.

Die ermittelten Laborparameter, soweit in dieser Studie ausgewertet, korrelierten weitgehend mit den allgemein belegten Forschungsergebnissen. So erfolgte z.B. der Procalcitoninanstieg der Traumapatienten erwartungsgemäß vor dem Anstieg an C-reaktivem Protein. Darüber hinaus konnte die prognostische Aussagekraft von PCT und Endotoxin weiter unterstrichen werden.

Signifikante Unterschiede fanden sich bei den Endotoxinwerten (Tag 0 und 7), wobei hier schon bei Einlieferung die gemessenen Werte der Kontrollgruppe signifikant erhöht waren und somit nicht auf die Immunmodulation von Biseko® zurückgeführt werden können. Signifikanz ergaben auch die Hämoglobinwerte ab Tag 3 mit nachgewiesenen erniedrigten Werten im Patientenkollektiv der Biseko®-Gruppe. Die klinische Relevanz und der direkte Zusammenhang mit der Gabe von Biseko® bleiben hier jedoch fraglich.

Fazit

Der Einsatz der standardisierten Serumeiweißlösung Biseko® in der Behandlung von Traumapatienten senkt den Verbrauch von Fresh Frozen Plasma und Erythrozytenkonzentraten. Im Bezug auf eine Kosten-Nutzen-Analyse, welche sich v.a. auf eine Verkürzung des Intensivaufenthalts stützt, erbrachte Biseko® keine Vorteile.

Die immunologischen Veränderungen durch die enthaltenen Proteine und Proteasen scheinen nicht so ausgeprägt wie erhofft und spiegeln sich in ihrer Auswirkung auf sekundäre, hier betrachtete Outcomeparameter nicht wider. Nachfolgende Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv könnten hierzu mehr Aufschluss bringen.

6 Anhang

6.1 Hannoveraner Polytrauma Score

Abdomen	Punkte	Schädel	Punkte
Milzruptur	5	GCS 9-12	2
Leberruptur	8	GCS 6-8	4
Ausgedehnte Leberruptur	10	GCS 3-5	16
Pankreasverletzung	8	Mittelgesichtsfraktur	1
Magen-, Darm-, Nieren-, Mesenterialverletzung	5	schwere Mittelgesichtsfraktur	2
Thorax		paO₂/FiO₂	
Sternum, Rippenfrakturen (1-3)	1	<50	22
Rippenserienfraktur	4	50-99	12
Rippenserienfraktur bds	10	100-149	8
Pneumothorax	2	150-199	5
Hämatothorax	1	200-249	3
Lungenkontusion	3	250-299	2
Lungenkontusion bds	5	300-349	1
Aortenruptur	16	>350	0
Becken		base excess	
Beckenfraktur (einfach)	2	<-16	26
Beckenfraktur (kombiniert)	5	-14 bis -15,9	20
Becken- und Urogenitalverletzung	8	-12 bis -13,9	14
Wirbelfraktur	2	-10 bis -11,9	9
Querschnittslähmung	8	-8 bis -9,9	5
Beckenquetschung	12	-6 bis -7,9	3
		-4 bis -5,9	1
		> - 3,9	0

Extremitäten		Alter	
Oberschenkeltrümmerfraktur	8	<39 Jahre	0
Oberschenkelfraktur	6	40- 54 Jahre	1
Oberarm, Schulterfraktur	4	55- 59 Jahre	2
Unterschenkelfraktur	2	60- 64 Jahre	3
Patella-, OSG-Fraktur,	1	65- 69 Jahre	5
Kniebandruptur,		70- 74 Jahre	8
Unterarm- und Ellbogenfraktur		> 75 Jahre	17
Gefäßverletzung			
- Oberschenkel	5		
- Oberarm	4		
- Unterschenkel, Unterarm	2		
2.- und 3.-gradig offene	3		
Frakturen			
Weichteilverletzung	1		

Schweregrad der Verletzung	Punktezahl	Letalität (%)
I	0- 19	bis zu 10
II	20- 34	bis zu 25
III	35- 48	bis zu 50
IV	49-	bis zu 75

6.2 Zusammensetzung Biseko®

Albumin	31000 mg
Präalbumin	172 mg
Coeruloplasmin	90 mg
Haemopexin	760 mg
Haptoglobin	700 mg
Transferrin	2300 mg
Saures α -1-Glykoprotein	600 mg
α -1-Antitrypsin	1500 mg
α -2-Makroglobulin	1300 mg
Antithrombin-III	160 mg
C1-Inaktivator	172 mg
α -1-Antichymotrypsin	380 mg
IgM	500 mg
IgG	7000 mg
IgA	1350 mg
C3	420 mg
C4	86 mg
Serum-Cholinesterase	1420 U
Erythropoetin	16 U
Natrium-Ionen	3560 mg
Kalium-Ionen	160 mg
Kalzium-Ionen	80 mg
Chlorid-Ionen	3650 mg
Wasser	

(in 1000 ml)

Hersteller: Biotest Pharma GmbH, Landsteinerstr.5, D- 63303 Dreieich

6.3 Handhabungsvergleich FFP – Biseko®

	FFP	Biseko®
Haltbarkeit	2 Jahre eingefroren (einschließlich 6 Monate Quarantäne)	3 Jahre im Kühlraum
Dokumentierter kalter Transport	Ja	Nein
Anlieferungs- und Ansammlungsservice	Ja	Nein
Auftauen	Ja	Nein
Blutgruppeunterlagen	Ja	Nein
Kopfundetest	Ja	Nein
Überprüfungen und Kontrollen	Quarantäne PCR-Prüfung der einzelnen Spender	Quarantäne PCR-Prüfung der einzelnen Spender PCR-Prüfung von minipools
Maßnahmen zur Virusreduktion	Sd-Behandlung	UV-Bestrahlung/ Behandlung mit beta- Propiolakton; Aerosiladsorption, Lagerung bei 37 °C für 30 Tage
Sicherheit	Gemäßigte Virusreduktion	Hohe Virusreduktion

Faktormenge	Verringert	Nein
Faktorverhältnisse	Geändert	Nein
Leukozyten	Bis $0,5 \times 10^9$ /Liter	Nein
Erythrozyten	bis 6×10^9 /Liter	Nein
Plättchen	20×10^9 /Liter	Nein
Il-6	Hohe Konzentration	Nein
Zitronensäuremonohydrat	Ja	Nein
Wasserfreies Glukosemonohydrat	Ja	Nein
Natriumwasserstoff- Phosphatdihydrat	Ja	Nein
Zitrat	47,5 g/l	Nein
Leukozytenantikörper	Ja	Nein

6.4 Aufstellung Komplikationen

Biseko®-Gruppe

PTB03	Pneumonie (Pseudomonas)
PTB04	Osteitis
PTB06	Sepsis (Staph. aureus)
PTB10	Pneumonie (Pneumokokken/Candida)
PTB19	Sepsis (Staph. aureus)
PTB20	sept. MOV
PTB21	Sepsis (MRSA)

Kontrollgruppe

PT01	Sepsis (ORSA)
PT05	Pneumonie (Staph. aureus)
PT12	sept. MOV
PT13	Sepsis (ORSA)
PT15	sept. MOV
PT17	Wundinfektion (Staph. aureus)
PT20	Wundinfektion (Pseudomonas)
PT22	sept. MOV
PT26	sept. MOV

6.5 Referenzbereiche

Hämoglobin	Männer	13,5 - 17 g/dl	Frauen	12 - 16 g/dl
Hämatokrit	Männer	40 - 52 Vol. %	Frauen	37 - 48 Vol. %
Leukozyten	3.800 - 10.500 n/μl			
Thrombozyten	140.000 - 345.000 n/μl			
GOT	Männer	bis 19 U/l	Frauen	bis 15 U/l
GPT	Männer	bis 23 U/l	Frauen	bis 19 U/l
Albumin	3,7 - 5,3 g/dl			
Gesamteiweiß	6,6 - 8,3 g/dl			
Creatinin	Männer	0,5 - 1,1 mg/dl	Frauen	0,5 - 0,9 mg/dl
Harnstoff	12- 50 mg/dl			
Bilirubin (ges.)	bis 1,1 mg/dl			
Quick	70 - 100 %			
PTT	20 - 35 sec			
Antithrombin-III	22 - 39 mg/dl			
Transferrin	Männer	210 - 340 mg/dl	Frauen	200 - 310 mg/dl
CRP	bis 0,8 mg/dl			
IgG	690 - 1.400 mg/dl			
IgA	70 - 370 mg/dl			
IgM	Männer	60 - 250 mg/dl	Frauen	70 - 280 mg/dl
α1-Antitrypsin	Männer	210 - 340 mg/dl	Frauen	200 - 310 mg/dl
α2-Makroglobulin				
19 - 29 Jahre	Männer	140 - 300 mg/dl	Frauen	170 – 370 mg/dl
>= 30 Jahre	Männer	120 - 250 mg/dl	Frauen	130 – 270 mg/dl
Neopterin	bis 2,5 ng/ml			
Procalcitonin	<0,5 ng/ml			

7 Quellenangaben

- 1 Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G: Epidemiology of polytrauma; Der Chirurg 1997.11:1053-1058
- 2 Grotz M, Schwermann T, Lefering R, Ruchholtz S, Graf von der Schulenburg JM, Krettek C, Pape HC: DRG-Entlohnung beim Polytrauma; Unfallchirurg 2004.107:68-76
- 3 Bauer HW: Komplikationsprophylaxe nach abdominalchirurgisch-urologischen Eingriffen durch Plasmaproteinsubstitution; Infusionstherapie 11(1984) 130-133
- 4 Stüber F: Immunmonitoring auf der Intensivstation; Vortrag auf dem II. internationalen Symposium „Sepsis, SIRS, Immunantwort“, Hamburg 11/2001
- 5 Baue AE: Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? Arch Surg 1997; 132(7):703-707.
- 6 Baue AE, Durham R, Faist E: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): Are we winning the battle?; Shock 1998; 10(2):79-89.
- 7 Goris RJ, te-Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS: Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; 120(10):1109-1115.
- 8 Baker CC, Miller ID, Baue AE: Multi organ failure: Predictors of outcome; J Trauma 1983; 23:627-653.
- 9 Bone RC: The pathogenesis of sepsis; Ann Intern Med 115: 457-469 (1991)
- 10 Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G: Multiple organ failure in polytrauma patients. ; J Trauma 1983; 23(9):775-787.

- 11 Faist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE:
Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation; Arch Surg 1986; 121(9):1000-1005.
- 12 Goris RJ, Boekholtz WK, van Bebber IP, Nuytinck JK, Schillings PH:
Multiple organ failure and sepsis without bacteria. An experimental model; Arch Surg 1986; 121(8):897-901.
- 13 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA:
Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine; Chest 1992; 101(6):1644- 1655.
- 14 Taylor KM: SIRS - The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations; Ann Thorac Surg. 1996 Jun;61(6):1607-8
- 15 Tscherne H, Trentz O: Mehrfachverletzungen; In: Heberer G, Köle WK und Tscherne H; Lehrbuch der Chirurgie. Springer Verlag, Berlin, New York, Heidelberg 1977
- 16 Pittet D, Rangel FS, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients; Intensive Care Med 1995; 21(4):302- 309.
- 17 Heiss M, Madler C, Jauch KW: Polytrauma. In: Madler C, Jauch KW, Werdan K (eds.): Das NAW Buch. München;Wien;Baltimore; Urban&Schwarzenberg, 1994.
- 18 Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock; N Engl J Med 328:1471-1477 (1993)
- 19 Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S, Sorensen E: Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease; J Infect Dis (1989) 159: 195-204

- 20 Yao YM, Redl H, Bahrami S, Schlag G: The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure; *Inflamm Res* 1998; 47(5):201-210.
- 21 Neugebauer E, Dimmeler S, Troidl H: Mediator systems and infection; *Chirurg* 1995.66(1):2-10
- 22 Siegel JH, Goodzari S, Guadelupi P, Coleman WP, Malcom D, Badellino MC et al: The host defense to trauma and sepsis: Multiple organ failure as a manifestation of host defense failure disease. In: Schlag G, Redl H, eds.: *Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure*; Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1993: 626-664.
- 23 Ehlers R, Ustinov V, Chen Z, Zhang X, Rao R, Luscinskas FW, Lopez J, Plow E, Simon DI: Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Iba α ; *J. Exp. Med.* 2003, 198, 7, S. 1077 - 1088.
- 24 Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk-HC J: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection; *Arch Surg* 1980; 115(2):136-140.
- 25 Hoyt DB, Ozkan AN: Immunosuppression in Trauma Patients; *Intensive Care Med* 1991; 6:71-90.
- 26 Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E: Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study; *Chest* 1992; 101(3):810-815.
- 27 Friedl HP, Trentz O: Multiple trauma: definition, shock, multiple organ failure; *Unfallchirurgie* 1992; 18(2):64-68.
- 28 Marshall J, Sweeney D: Microbial infection and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome; *Arch Surg* 1990; 125(1):17-22.
- 29 Schuster HP, Müller-Werdan U: Abriss der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie. In: Schuster HP, Werdan K, (eds.):

Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999: 27-72.

- 30 Deitch EA, Bridges W, Berg R, Specian RD, Granger DN: Hemorrhagic shockinduced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals; J Trauma 1990; 30(8):942-951.
- 31 Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R: The gut as a portal of entry for bacterimia. Role of protein malnutrition; Ann Surg 1987; 205(6):681-692.
- 32 Rixen D, Siegel JH, Friedman HP: Sepsis/SIRS, physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness; J Trauma 1996; 41(4):581-598
- 33 Rietschel ET, Brade: Lipopolysaccharide, die Endotoxine und O-Antigene gramnegativer Bakterien: Chemische Struktur, biologische Wirkung und serologische Eigenschaften; Infection 15 (1987), 576-584
- 34 Arfors K: Pharmacological characteristics of artificial colloids. In: Haljamäe H (eds.) Plasma Volume Support. Bailliere Tindal; London 1997:15-49.
- 35 Weyrich AS, Lindemann S, Zimmerman GA: The evolving role of platelets in inflammation; J Thromb. Haemost., (2003) 1, 9, S. 1897 - 1905.
- 36 Schumann RR, Lamping N, Kirschning C, Knopf HP, Hoess A, Herrmann F: Lipopolysaccharide binding protein: Its role and therapeutic potential in inflammation and sepsis; Biochem Soc Transact 22 (1994), 80-83
- 37 Casey LC: Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure; Ann Thorac Surg 1993; 56(5 Suppl): S92-6.
- 38 Davies MG, Hagen PO: Systemic inflammatory response syndrome; Br J Surg 1997; 84(7): 920-35.
- 39 V Fisher CJ, Jr., Marra MN, Palardy JE, Marchbanks CR, Scott RW, Opal SM: Human neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein reduces mortality rate from endotoxin challenge: a placebo-controlled study; Crit Care Med 1994; 22(4):553-558.

- 40 Headley AS, Tolley E, Meduri GU: Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome; Chest. 1997 May;111(5):1306-21.
- 41 Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL: Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock; J Crit Care. 1997 Dec;12(4):183-7.
- 42 Ikeda U, Ohkawa F, Seino Y, Yamamoto K, Hidaka Y, Kasahara T, Kawai T, Shimada K: Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction; J Mol Cell Cardiol. 1992 Jun;24(6):579-84.
- 43 Schluter B, Konig B, Bergmann U, Muller FE, Konig W: Interleukin 6--a potential mediator of lethal sepsis after major thermal trauma: evidence for increased IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells; J Trauma 1991; 31(12):1663-1670.
- 44 Ertel W, Faist E, Nestle C, Hueltner L, Storck M, Schildberg FW; Kinetics of interleukin-2 and interleukin-6 synthesis following major mechanical trauma. J Surg Res 1990; 48(6):622-628.
- 45 Kreimeier U, Lackner CK, Ruppert M, Peter K: Neue Strategien in der Volumentherapie beim Polytrauma Notfall und Rettungsdienst 2003 6:77-88
- 46 Kulier A, Gombotz H: Perioperative Anämie; Anaesthesist (2001) 50:73–86
- 47 Kishimoto T, Hibi M, Murakami M, Narazaki M, Saito M, Taga T: The molecular biology of interleukin 6 and its receptor; Ciba Found Symp. 1992;167:5-16; discussion 16-23.
- 48 Heinrich PC, Horn F, Graeve L, Dittrich E, Kerr I, Muller-Newen G, Grotzinger J, Wollmer A: Interleukin-6 and related cytokines: effect on the acute phase reaction; Ernährungswiss 1998;37 Suppl 1:43-9.
- 49 Oethinger M (Hrsg.): Mikrobiologie und Immunologie; 9.Auflage, Gustav Fischer Verlag, Ulm; Stuttgart, Jena, Lübeck; (1997):215-262

- 50 Biotest Pharma GmbH: Biseko Produktbeschreibung
- 51 Mukaida N, Hishinuma A, Zachariae CO, Oppenheim JJ, Matsushima K: Regulation of human interleukin 8 gene expression and binding of several other members of the intercrine family to receptors for interleukin-8; *Adv Exp Med Biol.* 1991;305:31-8.
- 52 DeWinter RJ, Manten A, de-Jong YP, Adams R, van-Deventer SJ, Lie KI: Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to erythrocytes; *Heart.* 1997 Dec; 78(6): 598-602
- 53 Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, Kitao M: Interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte elastase in newborns with fetal distress; *Gynecol-Obstet-Invest.* 1996; 42(3): 174-7
- 54 Kalfin RE, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kreutzer DL, Das DK: Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass; *Circulation.* 1993 Nov; 88(5 Pt 2): II401-6
- 55 Yamada Y, Endo S, Inada K: Plasma cytokine levels in patients with severe burn injury -- with reference to the relationship between infection and prognosis; *Burns* 1996 Dec;22(8):587-93.
- 56 Marie C, Fitting C, Cheval C, Losser MR, Carlet J, Payen D Foster K, Cavaillon JM: Presence of high levels of leukocyte-associated interleukin-8 upon cell activation and in patients with sepsis syndrome; *Infect-Immun.* 1997 Mar; 65(3): 865-71
- 57 Tarnok A, Hamsch J, Emmerich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W et al: Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass; *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 113-25
- 58 Pirenne J, Pirenne-Noizat F, De Groote D, Vrindts Y, Lopez M, Gathy R et al : Cytokines and organ transplantation. A review; *Nucl Med Biol* 1994; 83-88

- 59 Steinbach G: CRP, LBP and IL-8 in haemolysed whole blood in the monitoring of intensive care patients: Clin Chem Lab Med 2001; 39(9): A73
- 60 Ibelgaufts H: Lexikon Zytokine; Medikon Verlag 1992
- 61 Paquet: IL-18 und Neopterin nach Polytrauma sind Indikatoren für Sepsis und MODS; Meeting Abstract (DGU); German Medical Science; 2004. Doc 04dguQ1-46
- 62 Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects; J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6):1605-1608.
- 63 Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection; Lancet 1993; 341(8844):515-518.
- 64 Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen; 4. Auflage, Georg Thieme Verlag 1993
- 65 Schäffer M, Becker HD: Immunregulation der Wundheilung; Der Chirurg, Volume 70, Number 8, 8/99, 897-908
- 66 Thomas C, Schmitz-Moormann P, Gebert G: Allgemeine Pathologie; 1. Auflage, Schattauer 1995, S121-126
- 67 Gabler-Sandberger E: Procalcitonin: Hilfreicher Marker bei Entzündungsreaktionen; Deutsches Ärzteblatt 94 (1997), 11, Seite A-646 / B-499 / C-459
- 68 Hartlapp JH: Infektprophylaxe mit Immunglobulinen - Kontrollierte randomisierte klinische Studie; Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 89 (1983), 1054-1058
- 69 Gando S, Tede I, Kubota M: Post traumatic coagulation and fibrinolysis; Crit Care Med 1992; 20:594-600
- 70 Belisle S: Coagulation disorders and thrombosis; Current Opinion in Critical Care 5:517-519; 1999

- 71 Gando, Satoshi MD; Nakanishi, Yoshimi MD; Tedo, Ichiro MD: Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: Relationship to multiple organ dysfunction syndrome; *Critical Care Medicine*. 23(11):1835-1842, November 1995
- 72 Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, McClelland DB, Murphy MF: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systemic review of randomized controlled trials; *Br J Haematol*. 2004 Jul; 126(1):139-52
- 73 Rommelsheim K: *Therapiekonzepte mit Emotionen: Einsatz von Eiweißpräparaten bei SIRS*; Perspektive 7/97, Bonn
- 74 Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB: *Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Library)*; The Cochrane Library Oxford: Update Software 2001
- 75 Werdan K: *Intravenous immunoglobulin for prophylaxis and therapy of sepsis*; *Current Opinion in Critical Care* 7(2001), 354-361
- 78 Keller E, Beeser H, Peter HH, Arnold A, Kotitschke R: *Comparison of Fresh Frozen Plasma with a Standardized Serum Protein Solution Following Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Autoimmune Disease: A Prospective Controlled Clinical Trial*; *Therapeutic Apheresis* (2000) 4 (5), 332-337.
- 79 Thomas L (Hrsg): *Labor und Diagnose*; Marburg: Med Verlagsgesellschaft 1998;717
- 80 Wahl HG, Herzum I, Renz H: *(CRP/PCT) Sepsis and Marker of Sepsis - An Update*; *J Lab Med* 2003;27(11/12):431-439 2003 Blackwell Verlag, Berlin
- 81 Shaw AC: *Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection*; *J Clin Pathol* 1991 44:596-9
- 82 Schmidt-Matthiesen A, Oremek G: *C-reaktives Protein zur Erkennung postoperativer infektiöser Komplikationen*; *Chirurg* 1990; 61 (12):895-899.

- 83 Schentag JJ, O'Keeffe D, Marmion M, Wels PB: C-reactive protein as an indicator of infection relapse in patients with abdominal sepsis; Arch Surg 1984; 119(3):300-304.
- 84 Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I: Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein; Scand J Clin Lab Invest 1984; 44(4):357-362.
- 85 Young B, Gleeson M, Cripps AW: C-reactive protein: a critical review; Pathology 1991; 23 (2):118-124.
- 86 Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J: Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis; Clinical Infectious Diseases, volume 39 (2004), pages 206–217
- 87 de Werra I, Jaccard C, Betz Corradin S, Chiolero R, Yersin B, Gallati H: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia; Crit Care Med 1997; 25(4):607-613.
- 88 Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS: Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; 120(10):1109-1115.
- 89 Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrom; Intensive Care Med 1998; 24: 185-188
- 90 Al Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections; Eur J Med Res 1996; 1(7):331-333.
- 91 Debets JM, Kampmeijer R, van der Linden MP, Buurman WA, van der Linden CJ: Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients; Crit Care Med 1989; 17(6):489-494.

- 92 McCarty OJ, Zhao Y, Andrew N, Machesky LM, Staunton D, Frampton J, Watson SP: Evaluation of the role of platelet integrins in fibronectin-dependent spreading and adhesion; *J. Thromb. Haemost.* (2004) 2, 10, S. 1823 - 1833.
- 93 Reith HB, Lehmkuhl R, Beier W, Högy B: Procalcitonin ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis; *Chir Gastroenterol* 1995; 11
- 94 Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL: Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma; *Crit Care Med* 1997; 25(11):1813-181
- 95 Roumen RM, Hendriks T, van d, V, Nieuwenhuijzen GA, Sauerwein RW, van der Meer JW: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure; *Ann Surg* 1993; 218(6):7
- 96 Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M, Rosandich ME, Repine JE, White CW: Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells; *Cytokine* 1991; 3(3):189-194.
- 97 Wolberg A, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M: A systemic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function; *J Trauma* 2004; 56:1221-1228
- 98 Cosgrif N, Moore EE, Sauaia A: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited; *J Trauma* 1997; 42:857-862
- 99 Bernabei A, Levison M, Bender J: The effects of hypothermia and injury severity on blood loss during trauma laparotomy; *J Trauma* 1992; 33:835-839
- 100 Lanzer G, Mayr WR: Therapiekonzepte in der Transfusionsmedizin; *Anaesthesist* 44:143-146; 1995

- 101 Kreimeier U, Prückner S: Volumetherapie bei Hypovolämie und Schock; Notfall und Rettungsdienst (1998)1:119-129
- 102 Pape HC, Meier R, Sturm JA: Physiological changes following infusion of colloids or crystalloids; International Journal of Intensive Care 1999;Summer:47–53.
- 103 Drobin D, Hahn RG.: Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers; Anesthesiology 1999;90:81–91.
- 104 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group; N Engl J Med 1999;340:409–17.
- 105 Körner H, Söreide JA, Söndena K: Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers in Patients Operated on for Suspected Acute Appendicitis: a Receiver Operating Characteristic Curve Analysis; European Journal of Surgery 165:679-685, 1999.
- 106 Garden OJ: Prediction of outcome following acute variceal haemorrhage; British Journal of Surgery 72:91-95, 1985.
- 107 Pettila V: Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis; Intensive Care Medicine 28:1220-1225, 2002.
- 108 von Ahsen N, Muller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. Crit Care Med (1999) 27: 2630–2639
- 109 Rogiers P, Zhang H, Leeman M, Nagler J, Neels H, Melot C, Vincent JL; Erythropoietin response is blunted in critically ill patients; Intensive Care Med (1997)23: 159–162
- 110 Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, Blajchman M, Schweitzer I, Pagliarello G: Does transfusion practice affect

mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group; *Am J Respir Crit Care Med* (1997)155: 1618–1623

- 111 Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ Sr:
A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery; *J Am Coll Cardiol* (1996)28: 1147–1153
- 112 Ferraris VA, Ferraris SP: Risk factors for postoperative morbidity; *J Thorac Cardiovasc Surg* (1996)111: 731–738
- 113 Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL: Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity; *Lancet* (1996)348: 1055–1060
- 114 Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence VA, Poses RM, Huber EC, O'Hara DA, Noveck H, Strom BL: Perioperative blood transfusion and postoperative mortality; *JAMA* (1998)279: 199–205
- 115 Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin J: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial; *Crit Care Med* (1999)27: 2346–2350
- 116 Siegel-Axel D, Langer H, Lindemann S, Gawaz M: Role of Platelets in Atherosclerosis and Inflammation; *Medizinische Klinik, Urban und Vogel* 101 (2006):467-475
- 117 Waage A, Aasen AO: Different role of cytokine mediators in septic shock related to meningococcal disease and surgery/polytrauma; *Immunol Rev* 1992; 127:221-230.
- 118 Bone RC: Important new findings in sepsis; *Jam Med Ass* 278: 234-240 (1997)
- 119 Wakefield CH, Carey PD, Foulds S, Monson JR, Guillou PJ:
Polymorphnuclear leukocyte activation. An early marker of the postsurgical sepsis response; *Arch Surg* 128 (1993), 390-395

- 120 Liao F, Huynh HK, Eiroa A, Greene T, Polizzi E, Muller WA: Migration of monocytes across endothelium and passage through extracellular matrix involve separate molecular domains of PECAM; J Exp Med 182 (1995), 1337-1343
- 121 Rüter A, Reilmann H, Nast-Kolb D: Intensivbehandlung beim polytraumatisierten Patienten; Unfallchirurg 1999 102:474±491 Springer-Verlag
- 122 Töns Ch, Rau H: Kompartmentsyndrom des Abdomens. In: Töns Ch, Schumperlich V (eds.): Chirurgische Notfall- und Intensivmedizin, Enke, Stuttgart (1997), 152

Danksagung

Für meine Oma, meine Eltern und Andy.

Lebenslauf

Gabriele Lackner, geboren am 08.07.1977 in Berchtesgaden

Ausbildung

- 09/1983 - 08/1987 Grundschule Berchtesgaden
- 09/1987 - 06/1996 Gymnasium Berchtesgaden
- 11/1996 - 09/1998 Vorklinisches Studium an der Universität Regensburg
- 10/1998 - 09/2001 Klinisches Studium am Universitätsklinikum Würzburg
- 11/2002 Ärztliche Prüfung mit der Gesamtnote „gut“ bestanden
- 02/2004 Fortbildungsveranstaltung der Nordrheinischen Akademie
„Strahlenschutz- Grundkurs“
- 06/2004 Fortbildungsveranstaltung der Nordrheinischen Akademie
„Sonographie- Grundkurs“
- 11/2005 Fortbildungsveranstaltung der Nordrheinischen Akademie
„Strahlenschutz- Spezialkurs“

Praktische Tätigkeiten

- 09/1996 - 10/1996 Freiwilliges Soziales Jahr beim iB Nürnberg in der
Häuslichen Krankenpflege
- 03/1999 - 04/1999 Famulatur in der Chirurgie des Kreiskrankenhauses
Berchtesgaden
- 08/1999 - 11/2001 Mitarbeit am Transplantationszentrum Würzburg

04/2000	Famulatur in der Nephrologie und Inneren Medizin an der Universitätsklinik Würzburg
02/2001 - 03/2001	Famulatur in einer Praxis für Konservative und Operative ambulante Chirurgie
10/2001 - 09/2002	Praktisches Jahr mit den Tertialen Neurochirurgie, Innere Medizin und Chirurgie jeweils am Universitätsklinikum Würzburg
seit 01.05.03	Beschäftigung als Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Viszeralchirurgie im Marien-Hospital Düsseldorf

Gabriele Lackner