

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b><i>Einleitung</i></b>   | <b>4</b>  |
| 1.1      | Polytrauma – Definition / Epidemiologie .....  | 4         |
| 1.2      | Leberversagen und Multiorganversagen nach Polytrauma –<br>Epidemiologie und Pathophysiologie ..... | 5         |
| 1.3      | Der Ketonkörpermetabolismus .....  | 10        |
| 1.4      | Die arterielle Ketonkörper-Ratio (AKBR).....   | 12        |
| 1.4.1    | Die Redox-Theorie.....   | 13        |
| <b>2</b> | <b><i>Zielsetzung der Arbeit</i></b>   | <b>14</b> |
| <b>3</b> | <b><i>Material und Methoden</i></b>  | <b>15</b> |
| 3.1      | Studiendesign .....  | 15        |
| 3.2      | Patienten.....   | 15        |
| 3.2.1    | Einschlusskriterien.....   | 15        |
| 3.2.2    | Ausschlusskriterien .....  | 16        |
| 3.3      | Erfassung der Verletzungsschwere .....   | 16        |
| 3.3.1    | Die Abbreviated Injury Scale (AIS) .....   | 16        |
| 3.3.2    | Der Injury Severity Score (ISS).....   | 17        |
| 3.3.3    | Die Erfassung der Verletzungsschwere der Leber.....  | 18        |
| 3.4      | Definition der Vorerkrankungen .....   | 19        |
| 3.5      | Definition des Outcomeparameters .....   | 19        |
| 3.6      | Dokumentation.....   | 20        |
| 3.7      | Zeitpunkt der Probenentnahme, Lagerung, Verarbeitung.....  | 21        |
| 3.8      | Bestimmung der Laborwerte.....   | 22        |
| 3.8.1    | Ketonkörper: $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ HB) und Acetessigsäure<br>(AcAc) .....          | 22        |
| 3.8.2    | Gesamtbilirubin.....   | 24        |
| 3.8.3    | Arterieller pH-Wert .....  | 25        |
| 3.8.4    | Hämoglobin.....  | 25        |
| 3.8.5    | Hämatokrit .....   | 26        |
| 3.8.6    | Leukozyten .....   | 26        |
| 3.8.7    | Kalium und Natrium .....   | 26        |
| 3.8.8    | Kreatinin.....   | 27        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.9      | Bestimmung der Klinischen Parameter.....   | 27        |
| 3.9.1    | Kreislaufparameter (Hf, arterieller Blutdruck, MAD).....   | 27        |
| 3.9.1.1  | Schockindex .....  | 28        |
| 3.9.2    | Beatmungs- / Atmungsparameter .....  | 29        |
| 3.9.2.1  | Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ) .....  | 29        |
| 3.9.2.2  | Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ ).....  | 29        |
| 3.9.3    | Körpertemperatur.....  | 30        |
| 3.10     | Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II<br>(APACHE II).....  | 30        |
| 3.11     | Statistische Auswertung.....   | 33        |
| <b>4</b> | <b><i>Ergebnisse</i></b>   | <b>34</b> |
| 4.1      | Das Patientenkollektiv.....  | 34        |
| 4.2      | Posttraumatisches Leberversagen in der Studienpopulation .....   | 37        |
| 4.3      | Einfluss von traumatisch bedingten und nicht traumatisch bedingten<br>Eingangsparametern auf die initiale AKBR.....                            | 38        |
| 4.4      | Assoziation der anatomischen Verletzungsschwere mit der Inzidenz<br>eines posttraumatischen Leberversagens .....                               | 40        |
| 4.5      | Assoziation der nicht-anatomischen Traumabelastung mit der<br>Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens .....                            | 42        |
| 4.6      | Assoziation der initialen Arteriellen Ketonkörper-Ratio mit der<br>Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens .....                       | 43        |
| 4.7      | Das Risiko für ein posttraumatisches Leberversagen bei einer<br>initialen AKBR < 0,3.....  | 44        |
| 4.8      | Untersuchung der Testgüte für die analysierten Parameter AKBR,<br>anatomische und nicht-anatomische Verletzungsschwere .....                   | 45        |
| 4.9      | Multivariate Analyse der Assoziation von Parametern der<br>Verletzungsschwere mit der Inzidenz eines posttraumatischen<br>Leberversagens ..... | 46        |
| 4.10     | Zusammenfassung des Ergebnisteils .....  | 49        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>5</b>  | <b><i>Diskussion</i></b>  | <b>51</b> |
| 5.1       | Allgemeines .....   | 51        |
| 5.2       | Methodische Diskussion .....  | 52        |
| 5.2.1     | Definition des Cut-off-Punktes AKBR < 0,3 .....   | 52        |
| 5.2.2     | Definition des Outcomereignisses Leberversagen.....   | 52        |
| 5.2.3     | Methode der Bestimmung der AKBR.....  | 52        |
| 5.3       | Leberversagen nach Trauma.....  | 53        |
| 5.3.1     | Kupffer-Zellen bilden Sauerstoffradikale .....  | 53        |
| 5.3.2     | Zytokine und Stickstoffmonoxid (NO) – parakrine Zell-Zell-Interaktion<br>zwischen Hepatozyten und Kupffer-Zellen..... | 54        |
| 5.4       | Diskussion der Ergebnisse .....   | 55        |
| 5.5       | Gewebshypoxie und Verletzung – Risikofaktoren für die Entstehung<br>eines Leberversagens.....                         | 57        |
| <b>6</b>  | <b><i>Zusammenfassung</i></b>   | <b>59</b> |
| <b>7</b>  | <b><i>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</i></b>   | <b>60</b> |
| <b>8</b>  | <b><i>Tabellenverzeichnis</i></b>   | <b>63</b> |
| <b>9</b>  | <b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b>   | <b>64</b> |
| <b>10</b> | <b><i>Literaturverzeichnis</i></b>  | <b>65</b> |
| <b>11</b> | <b><i>Erklärung an Eides statt</i></b>  | <b>79</b> |
| <b>12</b> | <b><i>Lebenslauf</i></b>  | <b>80</b> |
| <b>13</b> | <b><i>Danksagung</i></b>  | <b>81</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Polytrauma – Definition / Epidemiologie

Das Polytrauma ist definiert als gleichzeitig entstandene Verletzung mehrerer Körperregionen und Organsysteme, wobei mindestens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen lebensbedrohlich sein müssen.<sup>[92]</sup>

Grundsätzlich ist eine Restitutio ad integrum möglich und jede Einzelverletzung muss bei weitem nicht lebensgefährlich sein, sondern die Kombination der Einzelverletzungen kann vielmehr zu einer vitalen Bedrohung führen – im Sinne eines akuten Geschehens oder als Komplikation in Form einer Sepsis, eines Einzel- oder Mehrorganversagens. Auf Letzteres wird im nächsten Kapitel gesondert eingegangen.

Die Letalität des Polytraumas wird in der Literatur – je nach Einschlusskriterien und Polytrauma-Definition – auf 18 % bis 75 % geschätzt.<sup>[28, 72, 78]</sup>

Das Trauma stellt in der so genannten westlichen Welt nach wie vor die häufigste Todesursache in der Altersgruppe bis 40 Jahre dar.<sup>[11, 103]</sup> Allein im Jahr 1999 starben in Deutschland 19.715 Menschen an den Folgen eines Unfalles, wovon 3.419 als Tod durch Mehrfachverletzung (♀ 1.078, ♂ 2.341) verschlüsselt sind.<sup>[3]</sup>

Die Kosten für die Behandlung von polytraumatisierten Patienten wurden auf ca. 33.000 € (mit Multiorganversagen auf ca. 50.000 €)<sup>[79]</sup> bis 55.000 € pro Patient<sup>[61]</sup> bzw. auf 2.400 € / Tag<sup>[103]</sup> geschätzt. Überlebende verursachen mindestens 125.000 €, wenn man die Folgekosten für Nachbehandlung und Rehabilitation mit einberechnet.<sup>[89]</sup>

Wenn man nicht nur die Behandlungs- und Rehabilitationskosten, sondern auch den Verlust an „produktiven“ Lebensjahren (die meisten Patienten sind im erwerbsfähigen Alter) und die daraus resultierenden fehlenden Einnahmen im Sozialversicherungs- und Rentensystem berücksichtigt, wird deutlich, dass das Polytrauma einen wesentlichen volkswirtschaftlichen Kostenfaktor darstellt.

Nicht zuletzt ergeben sich aus den sozialen und psychischen Folgen sowie dem Verlust an Lebensqualität für Patient und Angehörige hohe Belastungen.

## 1.2 **Leberversagen und Multiorganversagen nach Polytrauma – Epidemiologie und Pathophysiologie**

Eine Dysfunktion der Leber bzw. ein Versagen der hepatischen Organfunktionen kann im Verlauf nach schwerem Polytrauma im komplexen Geschehen von unterschiedlich schweren Dysfunktionen mehrerer Organe auftreten.

Dieses so genannte Multiorganversagen (MOF) wurde zuerst 1973 von Tilney<sup>[91]</sup> an einem Kollektiv von Patienten mit rupturiertem Bauchaortenaneurysma beschrieben. In den folgenden Jahrzehnten wurden umfangreiche Forschungen betrieben. Zunächst wurde angenommen, dass die nicht entdeckte oder unzureichend behandelte Sepsis, also eine Infektion die Hauptursache des MOF sei<sup>[31, 69]</sup>. Es wurde jedoch klar, dass sepsis-ähnliche Syndrome auch ohne Erregernachweis vorkommen können.<sup>[32, 33, 55]</sup> Darauf folgend rückte das so genannte Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), ein Syndrom der generalisierten Entzündungsreaktion, bei den Betrachtungen der Ursachen für das MOF in den Mittelpunkt der Forschung. Es wird eine primär nicht-infektiöse, immunologisch-entzündliche autoaggressive Entstehung angenommen, wenn nicht eine Sepsis nachgewiesen werden kann.<sup>[14, 16, 30, 49, 85]</sup>

Mehrfach wurde versucht, das MOF sinnvoll zu definieren.<sup>[12, 15, 16, 24, 25, 30, 31]</sup> Die Definition der ACCP-Consensus-Konferenz<sup>[2]</sup> ist die derzeit gebräuchlichste, der zufolge das MOF in „Multiple Organ Dysfunction Syndrome“ (MODS) und das darauf folgende, letal endende Organversagen (Multiple Organ Failure = MOF) differenziert wurde. Im Folgenden wird deshalb auch ausschließlich der Terminus MODS verwendet.

Circa 11 %<sup>[71]</sup> aller Polytrauma-Patienten entwickeln ein MODS, wobei die Letalität auf 50 bis 70 %<sup>[25, 26, 73]</sup> geschätzt wurde.

66 % aller Patienten, die ein MODS erleiden, entwickeln in diesem Rahmen ein Leberversagen mit einer Letalität von 54 %. Das Leberversagen setzt durchschnittlich nach 7 Tagen ein. Die Leberfunktion versagt nach der Lunge am zweithäufigsten. Auch in der Reihenfolge der versagenden Organe steht sie zumeist an zweiter Stelle, wiederum nach der Lunge.<sup>[71]</sup> Letzteres verdeutlicht, dass die Organe keinesfalls zum gleichen Zeitpunkt ihre Funktion versagen, sondern dass es sich vielmehr um ein sequenzielles Geschehen handelt.

Im Folgenden sollen einige der Systeme und Symptome sowie die Art ihrer Beteiligung bei der Entstehung eines MODS charakterisiert werden (Tabelle 1 auf S. 8).

Eine Verletzung induziert nahezu sämtliche Systeme der zellulären und humoralen Immunabwehr sowie weitere Komponenten, wie zum Beispiel das Gerinnungssystem.<sup>[76]</sup> Die Vernetzung dieser Systeme und humoralen Faktoren untereinander ist außerordentlich komplex.

Der hypovolämisch-hämorrhagische Schock tritt bei vielen polytraumatisierten Patienten auf.<sup>[29]</sup> Dieser führt selbst zu einer Minderperfusion und setzt Mechanismen wie zum Beispiel gesteigerte Katecholaminsekretion und konsekutive Vasokonstriktion in Gang, die wiederum zu einer verminderten Kapillardurchblutung führen. Es resultiert ein Sauerstoffmangel in den Geweben.<sup>[29]</sup> Diese Ganzkörperischämie führt zu Funktionsstörungen und strukturellen zellulären und intrazellulären Schäden in den Organen, so zum Beispiel auch in den Kapillaren selbst, was wiederum zu Kapillarschäden mit Volumenverlust ins Interstitium führt. Im Ganzen resultiert ein *circulus vitiosus*, der das Herz-Kreislaufsystem in einen refraktären Schock bringen kann.<sup>[29]</sup> Auf zellulärer Ebene fällt vermehrt  $\text{NADH}_2$  in den durch Hypoxie asphyktischen Mitochondrien an, welches in diesem Umfang nicht durch die Atmungskette oxidiert werden kann.<sup>[59]</sup> Dadurch wird der Citratzyklus gehemmt.<sup>[68, 102]</sup> Die Energie wird nun vermehrt aus der anaeroben Glykolyse gewonnen. Es fallen saure Stoffwechselmetabolite an.<sup>[76]</sup> Des Weiteren erfolgt – wenn die Reperfusion, also auch die Wiederversorgung mit Sauerstoff einsetzt – ein rascher Anfall von Xanthin und Hypoxanthin. Aus der Verstoffwechslung dieser Metabolite der Adenin-nukleotide resultieren aggressive Sauerstoffradikale, die als wesentliche Ursache für Gefäß- und Gewebeschädigung gelten und auch maßgeblich an der Inangangsetzung der inflammatorischen Reaktionen beteiligt sind.<sup>[34, 76]</sup> Dieser erhebliche Umsatz an Sauerstoff wird als „respiratory burst“ bezeichnet. In der Leber findet die Bildung von Sauerstoffradikalen hauptsächlich extrazellulär, also in den Lebersinusoiden statt, weil die Hepatozyten die Radikale zum Beispiel durch die Reduktion durch Glutathion kompensatorisch eliminieren können.<sup>[36]</sup> So konnten JAESCHKE et al. zeigen, dass in der Leber besonders die Kupffer-Zellen für die Radikalbildung verantwortlich sind<sup>[37]</sup> (siehe auch 5.3.1).

Durch die Gewebeerstörung wird via Komplementfaktor C3 das Komplementsystem aktiviert. Dabei entstehen C3a und C5a, die hochpotente Chemotaxine für

Phagozyten darstellen und gleichzeitig deren Mediatorausschüttung fördern.<sup>[77]</sup> Des Weiteren werden die Kapillarpermeabilität mit oben genannten Folgen gesteigert und die Ausschüttung von Histamin mit ähnlichen Folgen bewirkt.<sup>[51]</sup> Komplementfaktoren sind darüber hinaus auch mit verantwortlich für die Aktivierung der Kupffer-Zellen in der Leber.<sup>[38]</sup>

Es wurde diskutiert, ob die Minderperfusion des Gastrointestinaltraktes zu einer Translokation von Bakterien und deren Bestandteilen führt <sup>[17, 26]</sup>, die wiederum die Kupffer-Zellen, die sessilen Makrophagen der Leber, in den Lebersinusoiden aktivieren. Diese Zellen produzieren nach ihrer Aktivierung unter anderem die Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und den so genannten Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ), wobei letzterer ein potentes Pyrogen darstellt und unter anderem den Proteinkatabolismus fördert. Eine Funktion des IL-6 stellt die Regulation der Akutphasenprotein-Synthese dar.<sup>[88]</sup> Diese Akutphasenproteine (CrP, Haptoglobin, saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein, C5a, Zoeruloplasmin und Transferrin) werden auf Kosten des so genannten negativen Akutphasenproteins Albumin von der Leber synthetisiert. Ihre Aufgaben sind nicht vollständig geklärt. In diesem Zusammenhang wurden der Darm als Quelle und die Leber als Motor für die Entwicklung eines SIRS und konsekutiven MODS bezeichnet.<sup>[41, 51, 76, 101]</sup> Des Weiteren scheinen Darm und Leber für die gesteigerte Stickstoffmonoxid-Produktion (NO) nach Hämorrhagie mit verantwortlich zu sein.<sup>[84]</sup> Im Tiermodell konnte die Induktion des apoptotischen Zelltodes von Hepatozyten durch NO nachgewiesen werden <sup>[98]</sup> (siehe Tabelle 1 auf der nächsten Seite).

| <b>Physiologische Reaktion</b>  | <b>Bekannte Mediatoren mit angenommener kausaler Funktion</b>   |
|---|---|
| Vasodilatation  | Hageman-Faktor (XII), Bradykinin, Laktat, Azidose, Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin   |
| Vasokonstriktion  | Thromboxan A <sub>2</sub> , Leukotrien B <sub>4</sub> , Komplementfaktor C5a  |
| gesteigerte Kapillarpermeabilität   | Prostaglandin PGE <sub>2</sub> , Komplementfaktoren C3a und C5a, Leukotriene C und D, Hageman-Faktor (XII), Bradykinin, Prostazyklin, Histamin  |
| Chemotaxis für / Adhärenz / gesteigerte Phagozytose von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) | IL-1, C3a, C5a, Plättchen-aktivierender Faktor (PAF), Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF $\alpha$ , Kachektin), Fibronektin, Heparan, Kollagenfragmente, Leukotriene, Laminin (adhäsives Glykoprotein) |
| Fieber  | TNF $\alpha$ , Interleukine 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6, 8 und 11, PGE <sub>2</sub>  |
| Schmerz   | PGE <sub>2</sub> , Bradykinin, Histamin, Serotonin  |

Tabelle 1: Mediatoren der Entzündungsreaktionen (modifiziert nach BANKEY<sup>[10]</sup>)

Die Forschung auf diesem Gebiet ist in den Teilgebieten noch zu sehr im Fluss, als dass man in diesem Rahmen einen vollständigen Überblick geben könnte. Im Folgenden soll eine Synopsis über die gängigen Theorien zur Entstehung des Leberversagens nach Trauma informieren (siehe Abbildung 1 auf der nächsten Seite).



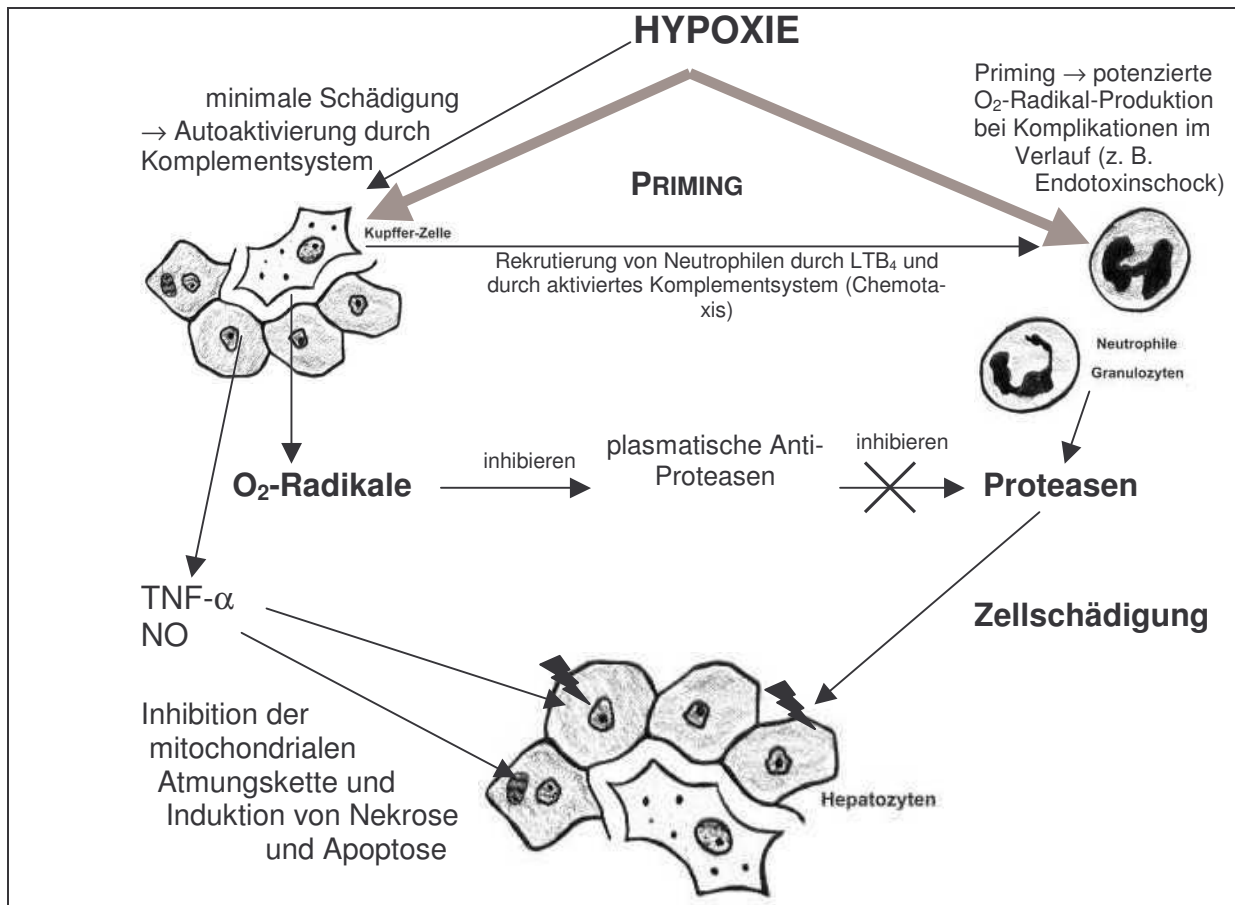


Abbildung 1: Synopsis über wichtige Komponenten der Pathogenese des Leberversagens

Eine entstandene partielle Dysfunktion der Leber kann soweit fortschreiten, dass die Regression der hepatozytären Funktionen zum vollständigen Versagen des Organs führen kann. Dieses ist gekennzeichnet durch

- einen progressiven Ikterus,
- eine reduzierte Aminosäure-Extraktion,
- eine reduzierte Proteinsynthese trotz ausreichenden Aminosäuren-Angebotes,
- eine gesteigerte hepatische VLDL-Freisetzung bei reduzierter peripherer Triglyzerid-Clearance,
- eine gesteigerte Harnstoffproduktion trotz fehlenden Protein-Überangebotes,
- einen reduzierten Redoxstatus sowie
- mangelnde Glucose-Freisetzung und konsekutive Hypoglykämie.<sup>[18, 19, 83]</sup>

Somit wird klar, dass eine Dysfunktion beziehungsweise ein Organversagen der Leber schwere metabolische und immunologische Fehlfunktionen zur Folge haben kann.

Die Leber ist das zentrale Organ im Stoffwechsel des gesamten Körpers. Es erscheint demzufolge als sinnvoll, bei der Behandlung von schwer kranken Patienten ein diagnostisches Instrument zu Verfügung zu haben, mit dessen Hilfe Aussagen über den Energiestatus und somit über die Funktion der Leber möglich sind.

### 1.3 Der Ketonkörpermetabolismus

Als Ketonkörper werden zusammenfassend die Acetessigsäure (Acetoacetat = AcAc), die  $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ -Hydroxybutyrat =  $\beta$ HB) und das Aceton bezeichnet, obwohl nur die Acetessigsäure und das Aceton tatsächlich eine Keto-Gruppe (C=O) enthalten (Abbildung 2).

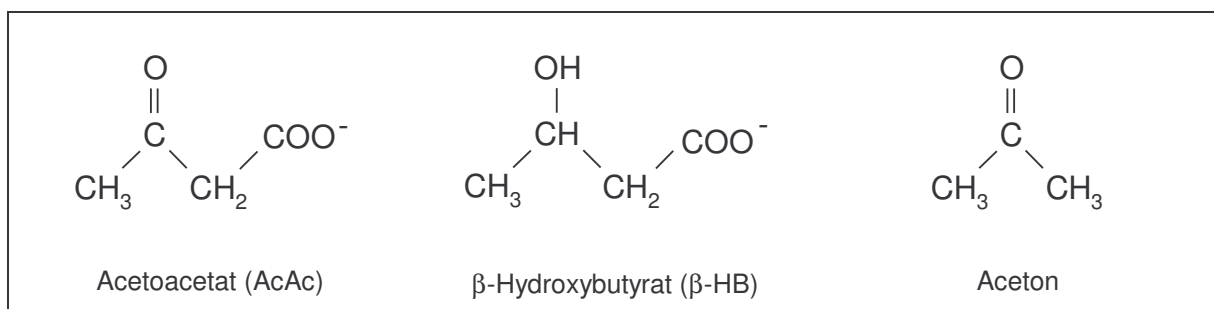


Abbildung 2: Die Ketonkörper

Die Ketonkörper sind als Metabolite im Blut und Urin von Patienten mit Diabetes mellitus geläufig – schon um die vorletzte Jahrhundertwende waren die Hyperketonämie und Ketonurie bei Diabetikern bekannt. Die diabetische Hyperketonämie stellte sich als ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der diabetischen Stoffwechsellage heraus.<sup>[47]</sup>

Aber auch unter physiologischen Bedingungen finden sich Ketonkörper. Diese stellen wichtige Energieträger für Gehirn, Herz, Nierenrinde und Skelettmuskulatur dar. Da im Gehirn die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren nur in geringem Ausmaß angesiedelt ist, stellen die Ketonkörper hier eine essentielle Energiequelle dar. Bei länger andauerndem Fasten und konsekutiver Induktion der benötigten Enzyme kann das Gehirn seinen Energiebedarf zu zwei Dritteln aus Ketonkörpern decken. Die Ketonkörper werden ausschließlich in den Mitochondrien der Leberzellen synthetisiert, selbst verwerten kann sie die Leber jedoch nicht.<sup>[47, 53, 96]</sup>

Zu Beginn der Biosynthese der Ketonkörper werden zwei Moleküle Acetyl-CoA, die hauptsächlich der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren entstammen, mittels der  $\beta$ -KETOTHIOLASE (= METHYLACETOACETAT-THIOLASE = MAT) zu Acetacetyl-CoA kondensiert. Dieses Enzym stellt auch das letzte der  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren dar. Dies verdeutlicht auch die integrative Stellung des Ketonkörpermetabolismus im Gesamtstoffwechsel. Im Folgenden synthetisiert die mitochondriale  $\beta$ -HMG-CoA-SYNTASE die Anbindung eines weiteren Moleküls Acetyl-CoA. Es entsteht das  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl-CoA ( $\beta$ -HMG-CoA). Nun folgt die Abspaltung von Acetyl-CoA unter Bildung von Acetoacetat. Diese Reaktion wird von der  $\beta$ -HMG-CoA-LYASE katalysiert. Acetoacetat wird durch eine NADH<sub>2</sub>-abhängige  $\beta$ HB-DEHYDROGENASE zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat reduziert.<sup>[47]</sup>

Bei einer sehr hohen Syntheserate können bis zu 20 % der benötigten Acetyl-CoA-Bausteine aus den ketogenen Aminosäuren Leucin, Lysin und Tryptophan rekrutiert werden. Bei einer hohen Ketonkörpersyntheserate können bei Erwachsenen 115 – 180 g Ketonkörper am Tag produziert werden. Bei einem Energiegehalt von ungefähr 19 J/g könnte durch die Ketonkörpersynthese zumindest theoretisch fast die Hälfte des Grundumsatzes gedeckt werden.<sup>[53]</sup>

Die Ketogenese wird unter anderem durch die gut regulierte  $\beta$ -HMG-CoA-SYNTASE gesteuert. Ihre Aktivität ist bei einem hohen Angebot von Fettsäuren gesteigert.<sup>[53]</sup> Dieses wird zum Beispiel durch Fasten (mit gesteigerter Lipolyse), Diabetes mellitus (Insulinmangel führt zu gesteigerter Lipolyse) oder durch sehr fettreiche Ernährung bedingt.

Vor der Verwertung in extrahepatischen Geweben muss  $\beta$ -HB zunächst zu AcAc oxidiert werden, um dann durch die SUCCINYL-CoA-ACETACETYL-CoA-TRANSFERASE zu Acetacetyl-CoA aktiviert zu werden.<sup>[47]</sup>

## 1.4 Die arterielle Ketonkörper-Ratio (AKBR)

Die AKBR berechnet sich aus dem Verhältnis von Acetoacetat zu  $\beta$ -Hydroxybuttersäure

$$\frac{\text{AcAc}}{\beta\text{HB}}$$

Sie spiegelt die Energieladung der Hepatozyten wider.<sup>[106]</sup> Die Energieladung konnte wie folgt berechnet werden:

$$\frac{\text{ATP} + \frac{1}{2} \text{ADP}}{\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}} \cdot [7, 8]$$

Der Normalwert für diese Energieladung liegt unter physiologischen Bedingungen zwischen 0,85 und 0,90.<sup>[63]</sup> Dieser Referenzbereich verdeutlicht also eine relativ konstante und gut regulierte Energieladung der Zellen.

In experimentellen Modellen, wie zum Beispiel ausgedehnter Hepatektomie, obstruktive Hyperbilirubinämie und hämorrhagischer Schock korreliert die AKBR eng mit Änderungen der hepatischen Energieladung.<sup>[59, 66, 90, 106]</sup>

Bisher wurde die AKBR hauptsächlich zur Bewertung der Funktion von Spenderlebern bei Lebertransplantationen verwendet.<sup>[6, 62, 107]</sup>

Die Leber verbraucht große Mengen an Energie, um ihre verschiedenen Aufgaben zu erfüllen. Die Kapazität der hepatischen Mitochondrien, Energie zu produzieren, könnte man somit als funktionelle Reserve der Leber bezeichnen. Die AKBR steht normalerweise im Gleichgewicht mit dem im Mitochondrium bestehenden Verhältnis  $\frac{\text{NAD}^+}{\text{NADH}_2}$ .<sup>[104]</sup> Die AKBR ist demzufolge ein Parameter zur Bewertung der Leberfunktion.<sup>[56]</sup>

Die Messung der AKBR korreliert gut mit einer Methode, die direkt den mitochondrialen Redoxstatus misst. Dieser so genannte Redox Scanner<sup>[70]</sup> misst die zwei- oder dreidimensionale Verteilung des Verhältnisses von oxidiertem Flavoprotein zu reduziertem Pyridinnucleotid (FP/PN) im Lebergewebe.<sup>[65]</sup>

### 1.4.1 Die Redox-Theorie

Die AKBR lässt auf das Verhältnis von freiem oxidierten  $\text{NAD}^+$  zu freiem reduziertem  $\text{NADH}_2$  schließen:

$$\frac{\text{NAD}^+}{\text{NADH}_2} = \frac{\text{AcAc}}{\beta\text{HB}} \cdot \frac{1}{K},$$

wobei K die Gleichgewichtskonstante der in den Cristae der Mitochondrien befindlichen <sup>[21]</sup>  $\beta$ -HYDROXYBUTTERSÄURE-DEHYDROGENASE ist.<sup>[63, 64, 95, 106]</sup> Die KBR im Hepatozyten entspricht der KBR im Blut, weil die Ketonkörper die Zellmembran frei passieren können.<sup>[64]</sup> Die AKBR ist demzufolge ein sensibler Indikator für den Redoxstatus der hepatozytären Mitochondrien.

Der mitochondriale Redoxstatus wird unter normalen Bedingungen, also bei genügender Sauerstoffversorgung, in einem wenig reduzierten Zustand gehalten. Wenn die Sauerstoffversorgung absinkt, wird aufgrund der dadurch beeinträchtigten mitochondrialen Atmungskette weniger  $\text{NADH}_2$  zu  $\text{NAD}^+$  oxidiert.<sup>[90]</sup> Das Verhältnis  $\frac{\text{NAD}^+}{\text{NADH}_2}$  wird kleiner. Das Redoxgleichgewicht wird noch stärker zugunsten des reduzierten Zustandes verschoben.<sup>[59]</sup> Dadurch werden die Aufnahme von Pyruvat in die Mitochondrien, die Umwandlung zu Acetyl-CoA und dessen Einschleusung in den Citrat-Zyklus inhibiert.<sup>[68, 102]</sup>

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, welchen Einfluss die hepatische Gewebshypoxie, die nach schwerem Trauma vorliegen kann, auf die Entwicklung eines posttraumatischen Leberversagens hat. Dazu wird die initiale arterielle Ketonkörper-Ratio (AKBR) gemessen. Weitere Parameter, die Hypoxie, Hämorrhagie und Schock detektieren, sollen ebenfalls auf mögliche Assoziationen zum posttraumatischen Leberversagen untersucht werden. Des Weiteren soll untersucht werden, wie sich die anatomische Verletzungsschwere auf die Entwicklung eines Leberversagens auswirkt. Es soll gefunden werden, ob und inwieweit diese primär nicht-immunologischen Faktoren den klinischen Verlauf nach schwerer Mehrfachverletzung hinsichtlich der Entstehung eines Leberversagens beeinflussen. Weiterhin soll überprüft werden, ob anhand dieser Parameter schon während der ersten Stunden eine Vorhersage hinsichtlich des oben genannten Outcomes gemacht werden kann.

Im Einzelnen ergeben sich folgende konkrete Fragestellungen:

1. Wie häufig und zu welchem Zeitpunkt tritt ein Leberversagen nach schwerer Mehrfachverletzung auf?
2. Wie wirkt sich die anatomische Verletzungsschwere auf die Entwicklung eines Leberversagens nach Polytrauma aus?
3. Welchen Einfluss haben Hypoxie, Hämorrhagie und Schock auf den Verlauf nach schwerem Trauma hinsichtlich der Leberfunktion?
4. Gibt es eine Assoziation zwischen dem initial gemessenen Wert der AKBR und dem Auftreten eines posttraumatischen Leberversagens?
5. Gibt es eine Assoziation zwischen nichttraumatischen und traumatischen Faktoren und der initialen AKBR?
6. Kann ein Risiko errechnet werden, mit dem Patienten mit erniedrigter initialer AKBR ein Leberversagen erleiden werden?
7. Können anatomische und nicht-anatomische Parameter einschließlich AKBR in einem vereinfachten pathophysiologischen Gesamtmodell verarbeitet werden, das es ermöglichen könnte, bei Vorliegen der entsprechenden Parameter eine Aussage über den Verlauf zu machen?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die Untersuchung wurde als prospektive, nicht-interventionelle, monozentrische Kohortenstudie an Patienten eines Grad I Traumazentrums, dem Unfallkrankenhaus Berlin (ukb) durchgeführt. Im Zeitraum zwischen Mai 1999 und Juni 2002 wurden 118 polytraumatisierte Patienten in diese Studie aufgenommen.

Die Patienten wurden im ukb von einem Team behandelt, das sich jeweils aus folgenden Fachrichtungen zusammensetzte:

- Traumatologie und Anästhesiologie / Intensivmedizin / Schmerztherapie
- bei Bedarf Neurochirurgie, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Urologie und Augenheilkunde.

Zur Diagnosefindung wurde bei allen Patienten ein initiales Spiral-CT des Körperstammes und bei entsprechendem Verdacht ein kraniales CT mit Datenverarbeitung in einem System digitaler Radiologie durchgeführt.<sup>[57]</sup> Die Patienten wurden gemäß den hausüblichen und internationalen Standards behandelt. Der Behandlungsablauf der Studienpatienten erfuhr keine Modifikationen.

Die Studie wurde vor Beginn durch die zuständige Ethikkommission gebilligt. Das schriftliche Einverständnis wurde bei Erlangung einer normalen Hirnfunktion von den Patienten eingeholt.

### **3.2 Patienten**

#### **3.2.1 Einschlusskriterien**

1. Vorliegen eines Polytraumas nach der Definition von TSCHERNE und TRENTZ<sup>[92]</sup>
2. Ein Injury Severity Score (ISS) > 15

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

1. Alter unter 14 Jahren
2. Tod vor dem vollendeten 2. Tag des stationären Aufenthaltes
3. Eine angeborene oder erworbene Immundefizienz
4. Ein Organversagen als Ursache des Unfallereignisses
5. Vorliegen einer Schwangerschaft
6. Nicht-Einverständnis zur Teilnahme

## 3.3 Erfassung der Verletzungsschwere

### 3.3.1 Die Abbreviated Injury Scale (AIS)

Die AIS in der Revision von 1990 <sup>[1]</sup> beruht auf einem in neun anatomische Bereiche gegliederten Katalog von Verletzungen und Symptomen, denen jeweils ein Schweregrad zugeordnet ist (Tabelle 2).

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 1. Kopf                         | Grad 1 leicht                              |
| 2. Gesicht                      | Grad 2 mäßig                               |
| 3. Hals                         | Grad 3 ernst, nicht lebensbedrohlich       |
| 4. Thorax                       | Grad 4 schwer, potentiell lebensbedrohlich |
| 5. Abdomen                      | Grad 5 kritisch, Überleben unsicher        |
| 6. Wirbelsäule                  | Grad 6 tödlich                             |
| 7. Obere Extremität             |  |
| 8. Untere Extremität            |  |
| 9. Unspezifizierte Verletzungen |  |

Tabelle 2: AIS-Regionen

AIS-Verletzungsschwere



### 3.3.2 Der Injury Severity Score (ISS)

Der Injury Severity Score <sup>[9]</sup>, der auf der AIS aufbaut, ist bis heute das international gebräuchlichste Scoring-System zur Beurteilung der anatomischen Verletzungsschwere. Dieser Score soll eine Abschätzung der Mortalität des schwerverletzten Patienten ermöglichen. Dem ISS liegt eine Einteilung der Verletzungen in 6 Körperregionen zugrunde, die jedoch nicht mit den Regionen der AIS übereinstimmen (Tabelle 3):

- |      |   |
|------|---|
| I.   | Kopf und Hals                                 |
| II.  | Gesicht                                       |
| III. | Thorax  |
| IV.  | Abdomen und Beckeninhalt                      |
| V.   | Extremitäten sowie Schulter- und Beckengürtel |
| VI.  | Äußere Verletzungen                           |

Die Wirbelsäulenverletzungen werden der entsprechenden Region zugeordnet.

Tabelle 3: ISS-Regionen

Zur Berechnung des ISS wird nun jeweils der höchste AIS-Schweregrad jeder der sechs ISS-Regionen ermittelt und die Quadrate der drei höchsten AIS-Schweregrade werden addiert. Es ergibt sich folgende Formel:

$$\text{ISS} = (\text{AIS}_{\text{Region 1}})^2 + (\text{AIS}_{\text{Region 2}})^2 + (\text{AIS}_{\text{Region 3}})^2$$

Bei einer Verletzung des AIS-Schweregrades 6 nimmt der ISS definitionsgemäß den Höchstwert 75 an, was bedeutet, dass diese Verletzung nicht überlebt werden kann.

### 3.3.3 Die Erfassung der Verletzungsschwere der Leber

Die Verletzungsschwere der Leber wurde gesondert radiologisch und gegebenenfalls intraoperativ ermittelt und dann nach dem Organ Injury Scaling System nach MOORE <sup>[54]</sup> verschlüsselt. Dieses System ähnelt weitestgehend dem AIS-System.

Es werden stumpfe und penetrierende bzw. Verletzungen, die mit Zerreißen von Organen und Organteilen einhergehen, unterschieden.

Die Beschreibung der Verletzungen erfolgt in den meisten Fällen unter einem Oberbegriff: Die Beschreibung der stumpfen Verletzung im Sinne einer Kontusion wird dabei allgemein als Hämatom bezeichnet, die Beschreibung der penetrierenden Verletzung erfolgt unter dem Oberbegriff Lazeration. Bezieht sich die Beschreibung primär auf Gefäße, so erfolgt sie auch unter diesem Oberbegriff. Die genaue Einteilung nach MOORE zeigt die folgende Tabelle:

| Grad | Beschreibung der Verletzung |  |
|------|-----------------------------|--|
| I    | Hämatom                     | • Subkapsulär, < 10 % der Oberfläche   |
|      | Lazeration                  | • Kapselriss, < 1 cm Parenchymtiefe  |
| II   | Hämatom                     | • Subkapsulär, 10 – 50 % der Oberfläche<br>• Intraparenchymal, < 10 cm Durchmesser   |
|      | Lazeration                  | • 1 – 3 cm Parenchymtiefe, < 10 cm Länge   |
| III  | Hämatom                     | • Subkapsulär, > 50 % der Oberfläche oder expandierend<br>• Rupturiertes subkapsuläres oder intraparenchymales Hämatom<br>• Intraparenchymales Hämatom > 10 cm Durchmesser oder expandierend |
|      | Lazeration                  | • > 3 cm Parenchymtiefe  |
| IV   | Lazeration                  | • Parenchymale Zerreißen, die 25 – 75 % eines Leberlappens mit einbezieht oder 1 – 3 Couinaud'sche Segmente innerhalb eines einzelnen Lappens betrifft                                       |

| Grad  | Beschreibung der Verletzung   |
|---|---|
| <b>V</b>  | Laceration • Parenchymale Zerreißung, die über 75 % eines Leberlappens oder mehr als 3 Coinaud'sche Segmente innerhalb eines einzelnen Lappens betrifft |
|   | Gefäße • Juxtahepatische venöse Verletzungen, das heißt, retrohepatische V. cava / zentrale große Lebervenen  |
| <b>VI</b>   | Gefäße • Abriss der Leber   |
| Bei multiplen Verletzungen der Grade I, II und III ist der Schweregrad um einen zu erhöhen. |   |

Tabelle 4: Verletzungsschwere der Leber nach MOORE <sup>[54]</sup>

### 3.4 Definition der Vorerkrankungen

Zur Erfassung der prtraumatischen Morbidität wurden die Patienten im Rahmen einer Anamnese systematisch nach Vorerkrankungen befragt. Für den Fall, dass diese Eigenanamnese unmöglich war, wurden die Vorerkrankungen fremdanamnestisch vom behandelnden Hausarzt oder von den Angehörigen eingeholt. Die Definitionen der Vorerkrankungen entsprachen den internationalen Standards der Weltgesundheitsorganisation WHO.

### 3.5 Definition des Outcomeparameters

Primärer Messpunkt für die untersuchten Parameter war die Entwicklung eines Leberversagens innerhalb von 30 Tagen nach dem Trauma. Die Definition für ein Leberversagen orientierte sich an dem international renommierten Multiple-Organ-Dysfunction-Syndrome-Score nach MARSHALL <sup>[50]</sup> (Tabelle 5). Prinzipiell wurden die schlechtesten Werte jedes Tages in die Berechnungen einbezogen. Dabei wurde die

Leberfunktion anhand der Serum-Gesamtbilirubin-Konzentration mit 0 bis 4 Punkten bewertet, wobei fehlende Werte 0 Punkte erhielten:

|  | <b>0 Punkte</b> | <b>1 Punkt</b> | <b>2 Punkte</b> | <b>3 Punkte</b> | <b>4 Punkte</b> |
|--|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Gesamtbilirubin<br>[ $\mu\text{mol/l}$ ] | < 20            | 21 – 60        | 61 – 120        | 121 - 240       | > 240           |
|  |                 |                | Leberversagen   |                 |                 |

Tabelle 5: Bewertung der Leberfunktion nach MARSHALL<sup>[50]</sup>

Vor Beginn der Studie wurde ein Leberversagen ab einer Serum-Konzentration des Gesamtbilirubins von 61  $\mu\text{mol/l}$  ( $\sim 3,6 \text{ mg/dl}$ ) definiert, dies entspricht also 2 und mehr Punkten im MODS-Score nach MARSHALL.<sup>[50]</sup>

### 3.6 Dokumentation

Die Dokumentation der studienbezogenen Daten der Patienten wurde bis zum Verlassen der Intermediate Care Station bzw. bis zur Entfernung aller arteriellen und venösen Zugänge über 24 Stunden am Tag auf Dokumentationsbögen unabhängig von der kliniküblichen Patientenakte durchgeführt. Die Daten wurden ab Aufnahme der Patienten im Schockraum zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- Sofort nach Eintreffen des Patienten.
- Bis zur ersten Operation alle 30 Minuten.
- Zu Beginn der ersten Operation.
- 6, 12 und 18 Stunden nach Beendigung der initialen Operation.
- Ab Tag 2 wurde die Dokumentation einmal täglich durchgeführt.

Tabelle 6: Zeitpunkte für die Dokumentation

Die Daten wurden grundsätzlich innerhalb von 24 Stunden nach ihrem Eintritt dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte ausschließlich auf Bögen, die gleichermaßen der Datenerhebung wie auch der Dokumentation dienten.

### **3.7 Zeitpunkt der Probenentnahme, Lagerung, Verarbeitung**

Zur Gewinnung des Probematerials wurde den Patienten Blut entnommen und zwar ausschließlich aus Zugängen, die im Rahmen der Therapie angelegt wurden. Das Blut wurde mittels eines Vakuum-Systems (Vacutainer<sup>®</sup> von der Firma Becton Dickinson) abgenommen. Die Probengewinnung wurde bei allen Patienten ausschließlich von Mitgliedern der Studie durchgeführt. Die Proben wurden sofort nach Eintreffen des Patienten entnommen, soweit Möglichkeiten zur Blutentnahme bestanden. Wenn möglich, wurde die Probengewinnung zusammen mit den Blutentnahmen, die für die Diagnostik erfolgten, durchgeführt. Somit wurde die Behandlung so wenig wie möglich gestört.

Das Probematerial für die Laborparameter, die ausschließlich für die Studie bestimmt werden sollten, wurde umgehend in das Zentrallabor im ukb transportiert und dort dem Protokoll entsprechend verarbeitet. Dies beinhaltete die Trennung von Plasma und korpuskulären Elementen mittels Zentrifugation (innerhalb von 10 Minuten) und die Schockgefrierung des Plasmas bei minus 80°C. Zur Bestimmung der AKBR wurden die gefrorenen Plasmaproben bei Raumtemperatur aufgetaut und innerhalb von 5 Minuten nach vollständigem Auftauen analysiert. Die präanalytischen Arbeitsschritte wurden vom Personal des Labors durchgeführt, die Analyse selbst jedoch nur von einer einzigen Mitarbeiterin, um somit beobachterabhängige Unterschiede zu vermeiden.

Für die anderen Laborparameter wurden die entsprechenden Proben nach kliniküblichen Standards transportiert und behandelt.

### 3.8 *Bestimmung der Laborwerte*

Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte im Zentrallabor des ukb, wobei die Analysen zur Bestimmung der Ketonkörper immer von der gleichen Person durchgeführt wurden.

#### 3.8.1 **Ketonkörper: $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ HB) und Acetessigsäure (AcAc)** <sup>[44]</sup>, (Abbildungen 3 und 4)

Die bidirektionale  $\beta$ -HYDROXYBUTTERSÄURE-DEHYDROGENASE-Methode ( $\beta$ HBDH-Methode) wurde nach einem vorliegenden Protokoll (Roche-Boehringer Mannheim) mit dem Ziel modifiziert, ein hochsensitives halbautomatisches Assay zu erhalten. Die  $\beta$ -HYDROXYBUTTERSÄURE-DEHYDROGENASE Typ IV (Roche) wird in einer 25 mM Kaliumphosphat-Pufferlösung, die außerdem 0,2 mM Triethanolamin (TEA) enthält, gelöst, um so eine Enzymlösung als Grundlage zu erhalten, die 0,70 I.E./ml enthält. Zubereitungen von  $\beta$ HBDH können unter Umständen mit anderen Enzymen, speziell mit LACTATDEHYDROGENASE (LDH) oder MALATDEHYDROGENASE (MDH), verunreinigt sein. Aus diesem Grund werden 5 Minuten bevor die Reaktion durch Zugabe von  $\beta$ HBDH gestartet wird, LDH und MDH bis zum Erreichen einer Konzentration von 17 I.E./ml respektive 19 I.E./ml zugegeben.

Das Volumen der Lösung vor der Zugabe der Probe beträgt 300  $\mu$ l. Das Probenvolumen beträgt 20  $\mu$ l. Die DIAPHORASE liegt in einer Konzentration von 30 I.E./ml vor.

Für die Bestimmung von Acetoacetat (AcAc) betragen die Konzentrationen des TEA 64 mmol/l und die des Kaliumphosphates 8 mmol/l, die des Triton X-100 (Sigma) 13  $\mu$ l/ml, die des NADH<sub>2</sub> 190  $\mu$ mol/l bei einem pH-Wert von 6,8.

Für die Bestimmung von  $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ HB) werden NADH<sub>2</sub> durch NAD ersetzt und der pH-Wert auf 8,6 eingestellt.

## Reagenzien

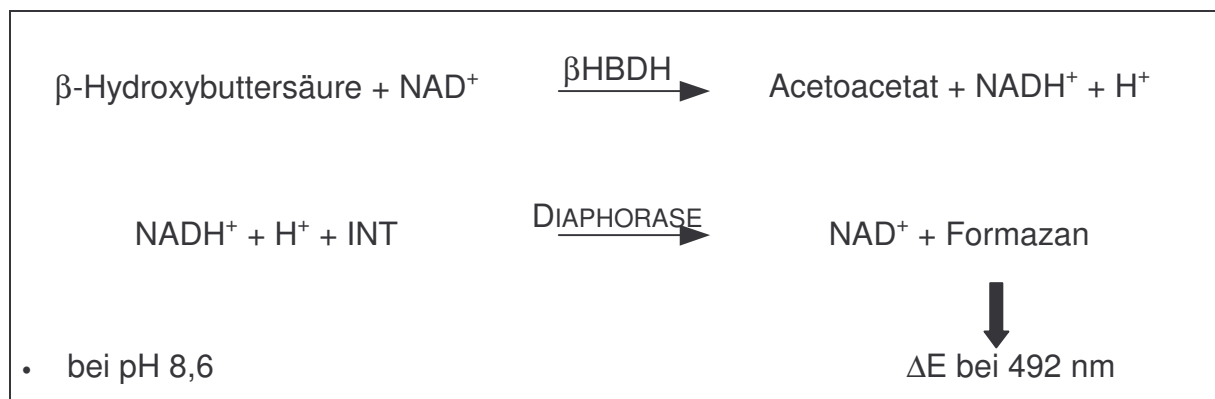
- Acetoacetat, Lithiumsalz (Sigma, Deisenhofen, Germany)
- DL-3-Hydroxybuttersäure, Natriumsalz, 98%ige Reinheit ( $\beta$ -HB) (Sigma, Deisenhofen, Germany)
- Ketonkörper-Kalibratoren 300  $\mu$ M und 40  $\mu$ M, mit 0,025 % w/v Natriumazid (Wako Chemicals, Neuss, Germany)
- 3-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase (3-HBDH oder  $\beta$ -HBDH) (E. C. 1.1.1.30.) (Roche)
- Lactat-Dehydrogenase (LDH, E. C. 1.1.1.27) (Roche)
- Malat-Dehydrogenase (MDH, E. C. 1.1.1.37) (Roche)
- Diaphorase (E. C. 1.6.99.2.) (Roche)
- Triethanolaminhydrochlorid (TEA, p.a.)
- Kaliumphosphat ( $K_2HPO_4$  und  $KH_2PO_4$ , p.a.), Kaliumhydroxid (KOH), Kaliumcarbonat ( $K_2CO_3$ , p.a.), Perchlorsäure ( $HClO_4$ , p.a.), Nicotinamidadenindinucleotid-Dinatrium (NAD [oxidierte Form] und  $NADH + H^+$  ( $NADH_2$ ) [reduzierte Form]), Triton X-100 und Tris (Hydroxymethyl)-Aminomethan (alle von Sigma, Deisenhofen, Germany)
- Iodo-Nitro-Tetrazoliumchlorid (INT, p.a., Serva, Heidelberg, Germany)

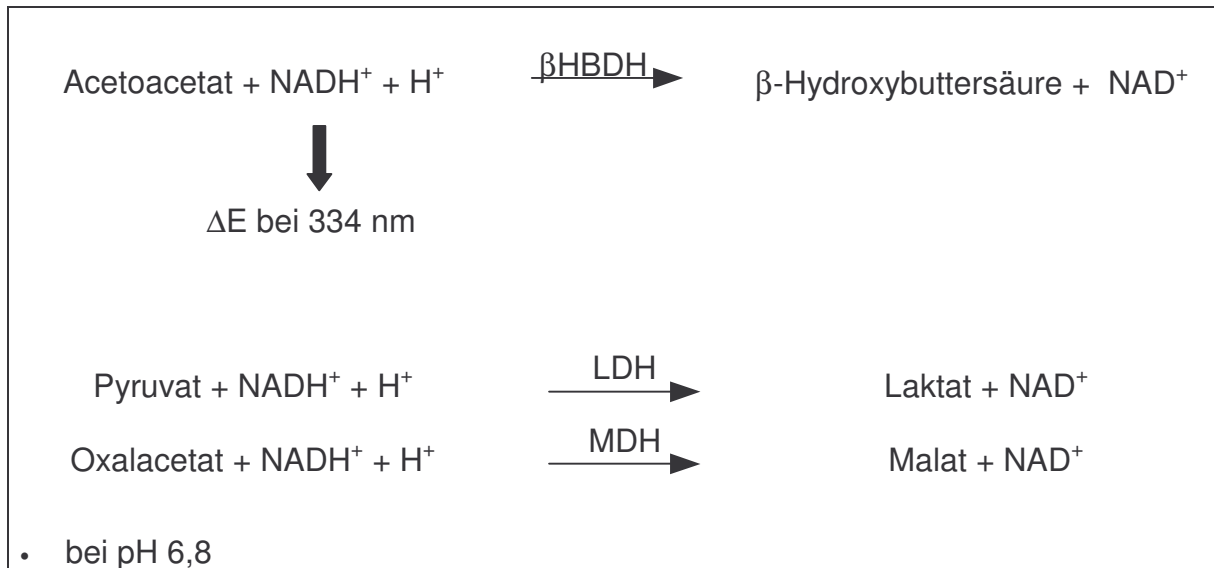
Tabelle 7: Verwendete Reagenzien

## Geräte

- *Cobas Mira S* Analyseautomat (Hoffmann La Roche, Basel, Switzerland)
- *Hitachi 902* bzw. *912* Analyseautomat

Tabelle 8: Verwendete Geräte

Abbildung 3: Bestimmung von  $\beta$ HB mit der  $\beta$ HBDH-Methode.

Abbildung 4: Bestimmung von AcAc mit der  $\beta$ HBDH-Methode.

### 3.8.2 Gesamtbilirubin (Abbildung 5)

Die quantitative Bestimmung von Gesamtbilirubin im Serum wurde mit der DPD-Methode entsprechend der Methode von WAHLEFELD et al. <sup>[97]</sup> mit dem Test-Kit Bil-T der Firma Roche durchgeführt.

Hierbei wird zunächst durch ein Detergenz (Triton X-100) das indirekte Bilirubin freigesetzt. Dann bildet das Bilirubin mit 2,5-Dichlorbenzoldiazoniumsalz in saurem Milieu (0,1 mol/l HCl) Azofarbstoffe, deren Konzentrationsänderung nun photometrisch bei 540 bis 560 nm gemessen werden kann. Das Reaktionsgemisch des Probenleerwertes enthält nur 0,1 mol/l HCl, somit erfolgt keine Farbreaktion.

Die Messung wurde mit dem vollautomatischen Probenanalysator *BM Hitachi 912* durchgeführt.

Referenzbereich: < 18,8  $\mu\text{mol/l}$  (entspricht  $\sim 1,1 \text{ mg/dl}$ ).

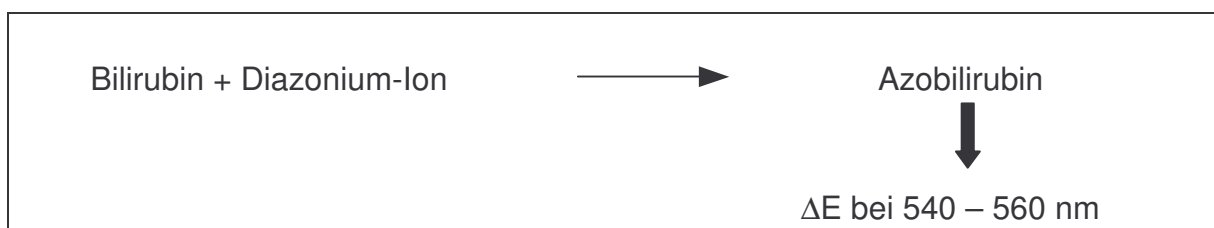


Abbildung 5: Bestimmung von Gesamtbilirubin



### 3.8.3 Arterieller pH-Wert

Der pH-Wert ist definiert als der negativ dekadische Logarithmus der Konzentration der Wasserstoffionen:  $\text{pH} = -\log \cdot [\text{H}^+]$ . Die Bestimmung erfolgte potentiometrisch aus arteriellem Blut mittels des Blutgasanalysegerätes *IL 35 Synthesis* der Firma Instrumentation Laboratory.

Sind zwei Lösungen unterschiedlichen pH-Wertes durch eine protonenempfindliche Glasmembran voneinander getrennt, so baut sich über dieser Membran eine Potentialdifferenz auf. Ist der pH-Wert der einen Lösung bekannt, so lässt sich die  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration der anderen Lösung berechnen.

Referenzbereich für arterielles Blut: 7,35 – 7,45.

### 3.8.4 Hämoglobin

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration erfolgte mit dem Messgerät *SE 9000* von der Firma Sysmex (Kobe, Japan) aus EDTA-Blut. Mittels der Natriumlaurylsulfat-Hämoglobin-Methode werden die Blutprobe verdünnt und die Erythrozyten hämolyisiert. Das Hämoglobin wird durch das Reagenz Sulfolyser in SLS-Hämoglobin umgewandelt und einer spektrophotometrischen Messung im Wellenlängenbereich von 555 nm unterzogen. Das transmittierte Licht wird von einem Fotodetektor gemessen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Die nicht absorbierte Lichtmenge ist umgekehrt proportional zur Hämoglobinkonzentration. Aus der Differenz der Leerwertmessung und der Probenmessung kann die Hämoglobinkonzentration bestimmt werden.

Referenzbereich:      Frauen: 7,4 – 9,9 mmol/l  
                                 Männer: 8,3 – 10,5 mmol/l

### 3.8.5 Hämatokrit

Der Hämatokrit gibt den prozentualen Volumenanteil der Erythrozyten im Vollblut an und wurde nach dem mechanisierten Verfahren mittels Impedanzprinzips (siehe 3.8.6) und darauf folgender Berechnung aus dem MCV (mean corpuscular volume) und der Erythrozytenzahl ermittelt. Diese Messungen erfolgten ebenfalls mit dem Gerät *SE 9000* von der Firma Sysmex (Kobe, Japan).

Referenzbereich: Frauen: 35 – 47 %

Männer: 40 – 54 %

### 3.8.6 Leukozyten

Die Zählung der Leukozyten erfolgte in EDTA-Blut nach dem Impedanzprinzip ebenfalls mit dem Gerät *SE 9000* der Firma Sysmex (Kobe, Japan). Die Blutprobe wird zur Zählung mit einer leitenden Flüssigkeit verdünnt und nach Lyse der Erythrozyten über eine Kapillare angesaugt, an deren Öffnung ein elektrisches Feld aufgebaut ist. Jede Zelle löst bei der Passage eine Widerstandsänderung aus. Die Impulshöhe ist zur Zellengröße proportional. Jede Zellart besitzt einen spezifischen Schwellenwert, der zur Zählung und Differenzierung der Blutzellen herangezogen wird.

Referenzbereich: 3.800 – 9.800 /  $\mu\text{l}$

### 3.8.7 Kalium und Natrium

Die beiden Blutelektrolyte Kalium und Natrium wurden im Serum mit dem Gerät *Roche / Hitachi 912* (Firma Hoffmann-La-Roche, Basel, Schweiz) nach der Methode der kalium- bzw. natriumselektiven Elektrode bestimmt. Das Grundprinzip dieser Methode beruht auf einer Potentialmessung in einer Lösung zwischen einer Mess- und einer Referenzelektrode, die über eine leitende Brücke miteinander in Verbindung stehen. Die Einstellung der Messelektrode ändert sich entsprechend der Ionenaktivität des zu messenden Elektrolytes. Die Spitze der Messelektrode besteht aus einer für

das jeweilige Ion hochselektiven Membran. Von der Referenzelektrode wird immer eine konstante Spannung aufgebaut. Bei Kontakt mit einer Elektrolytlösung diffundieren die zu messenden Ionen durch die Membran und rufen eine Potentialveränderung hervor. Die entstehende Spannungsänderung steht mit der Ionenaktivität in einer logarithmischen Beziehung. Die entsprechende Konzentration wird abhängig von einem Aktivitätskoeffizienten berechnet.

Referenzbereich Kalium: 3,5 – 5,0 mmol/l

Referenzbereich Natrium: 135 – 145 mmol/l

### 3.8.8 Kreatinin

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Kreatininkonzentration im Serum mit Hilfe des vollautomatischen Analysators *Roche / Hitachi 912* (Firma Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz) analysiert. Bei der Bestimmungsmethode nach JAFFÉ bildet Kreatinin mit Pikrinsäure im alkalischen Milieu einen orangefarbenen Komplex. Die Absorptionsänderung des Farbkomplexes wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm und einer Referenzwellenlänge von 505 nm gemessen. Bei dieser kinetischen Testmodifikation werden die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten von Kreatinin und Nicht-Kreatinin-Chromogenen (Pseudokreatinine) ausgenutzt, um falsch hohe Kreatininwerte, verursacht durch Pseudokreatinine, zu verhindern.

Referenzbereich: Frauen: 58 – 96  $\mu\text{mol/l}$

Männer: 74 – 110  $\mu\text{mol/l}$

## 3.9 *Bestimmung der Klinischen Parameter*

### 3.9.1 **Kreislaufparameter (Hf, arterieller Blutdruck, MAD)**

Die Parameter Herzfrequenz (Hf), arterieller Blutdruck und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) wurden zu den oben genannten Zeitpunkten bestimmt. Ab dem 2. Tag wurden aus den intensivmedizinischen Dokumentationen die jeweils schlechtesten Werte des Tages verwendet.

Die aktuelle Herzfrequenz ermittelt der Herzfrequenzzähler der Überwachungseinheit *SC 9000* von der Firma Siemens. Dabei wertet das Gerät unter anderem die R-Zacken der EKG-Kurve aus.

Über ein Druckmesssystem erfolgt die Übertragung der arteriellen Druckpulsationen auf einen piezoelektronischen Druckaufnehmer. Die von einem Druckwandler aufgenommenen Signale werden im Druckmodul verarbeitet und an die Überwachungseinheit *SC 9000* der Firma Siemens weitergeleitet, wo sie als Echtzeitkurven oder numerische Werte angezeigt werden.

Nichtinvasive Blutdruckmessungen erfolgten im Intervall nach der automatischen oszillometrischen Methode.

Die Berechnung des MAD nahm das Gerät *SC 9000* automatisch vor. Wenn dieses Gerät nicht zur Verfügung stand, wurde der MAD mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

$$\text{MAD} = \text{Blutdruck}_{\text{diastolisch}} + \frac{\text{Blutdruck}_{\text{systolisch}} - \text{Blutdruck}_{\text{diastolisch}}}{3} .$$

### 3.9.1.1 Schockindex

ALLGÖWER et al. <sup>[4]</sup> publizierten 1967 den Schockindex als einen orientierenden klinischen Parameter für den Schweregrad eines hypovolämischen Schockzustandes. Der Schockindex wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Schockindex} = \frac{\text{Herzfrequenz}}{\text{Blutdruck}_{\text{systolisch}}} .$$

Dabei wird der Schockindex (SI) wie folgt interpretiert:

- SI < 1,0: Kein Schock, Blutverlust unter 10%,
- SI ≥ 1,0: Kompensierter Schock, Blutverlust 20 – 30 %,
- SI > 1,5: Manifester dekomensierter Schock, Blutverlust 30 – 50 %.

### 3.9.2 Beatmungs- / Atmungsparameter

Die Parameter, die im APACHE-II-Score die Oxygenierung des Blutes widerspiegeln, sind – je nach  $FiO_2$  – der Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ ) und die Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ ), (siehe auch Tabelle 10).  $FiO_2$  ist der prozentuale Sauerstoffanteil in der inspiratorischen Atemluft. Die Analyse der arteriellen Blutgase erfolgte aus arteriellem heparinisiertem Vollblut mit dem Messsystem des *IL Synthesis 35* der Firma Instrumentation Laboratory (Barcelona, Spanien).

#### 3.9.2.1 Sauerstoffpartialdruck ( $p_aO_2$ )

Die Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes im arteriellen Blut erfolgte nach dem Elektrodenprinzip, bei dem zwischen einer Kathode und einer Anode eine konstante Polarisierungsspannung von 0,6 V produziert wird. Anode und Kathode sind von einer Elektrolytlösung und von einer sauerstoffdurchlässigen Membran umgeben. Sauerstoff diffundiert durch die Membran aus der Blutprobe in die Elektrolytlösung. Die an der Kathode erfolgende Sauerstoffreduktion erzeugt proportional zum Partialdruck des Sauerstoffs einen Strom zwischen den Elektroden.

Referenzbereich  $p_aO_2$ : 9,5 – 13,9 kPa bzw. 71 – 104 mmHg

#### 3.9.2.2 Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz ( $AaDO_2$ )

Die  $AaDO_2$  wird zur Beurteilung von Ventilations-Perfusions-Störungen der Lunge herangezogen und ist die Differenz zwischen dem alveolären ( $p_AO_2$ ) und dem arteriellen ( $p_aO_2$ ) Sauerstoffpartialdruck:

$$AaDO_2 = p_AO_2 - p_aO_2.$$

Die  $AaDO_2$  wird von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ) und dem Patientenalter beeinflusst. So steigt die  $AaDO_2$  um 5 bis 7 mmHg je 10% Steigerung der  $FiO_2$  beziehungsweise mit zunehmendem Patientenalter. Bei Spontanatmung beträgt die  $AaDO_2$  5 – 10 mmHg bei jungen pulmonal gesunden Menschen bzw. 10 – 30 mmHg bei älteren Personen.

Zur Berechnung des alveolären Sauerstoffpartialdrucks ( $p_{A}O_2$ ) werden

- die inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $F_iO_2$ ),
- der arterielle Kohlendioxidpartialdruck ( $p_aCO_2$ )
- der Barometerdruck ( $p_B$ ),
- der Wasserdampfdruck ( $p_{H_2O}$ ) (47 mmHg bei 37 °C) sowie
- der respiratorische Quotient (RQ) (Verhältnis, des im Stoffwechsel anfallenden  $CO_2$  zum aufgenommenen  $O_2$ )

herangezogen.

Mit Hilfe der folgenden Formel kann der  $p_{A}O_2$  berechnet werden:

$$p_{A}O_2 = F_iO_2 \cdot (p_B - p_{H_2O}) - \frac{p_aCO_2}{RQ}$$

### 3.9.3 Körpertemperatur

Die Messung der Körpertemperatur erfolgte mittels transurethraler Sonde (Modell *Curity Thermistor YSI 400* der Firma Kendall) nach dem Widerstandsmessprinzip mit dem Gerät Siemens *SC 9000*.

## 3.10 *Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II (APACHE II)*

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score II (APACHE II) wurde in dieser Studie zur Einschätzung der initialen nicht anatomischen Traumabelastung verwendet. Der APACHE-II-Score ist ein international häufig verwendeter Score zur Beurteilung der Krankheitsschwere von Intensivpatienten und wurde von KNAUS et al. 1985 publiziert.<sup>[42]</sup> In den Score-Wert gehen neben einer Bewertung von Alter und chronischen Erkrankungen Punktwerte für 12 verschiedene physiologische Parameter ein, wobei hier die jeweils am meisten von der Norm abweichenden Werte berücksichtigt werden (Tabellen 9 und 10).

| <b>Alter<br/>[Jahre]</b>   | 0 Punkte<br>≤ 44 | 1 Punkt<br>45 – 54 | 2 Punkte<br>55 – 64 | 3 Punkte<br>65 – 74 | 4 Punkte<br>≥ 75 |
|--|------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| <b>Chronische Erkrankungen</b>   |                  |                    |                     |                     |                  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicherte Leberzirrhose</li> <li>• Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV</li> <li>• schwere chronisch-obstruktive Atemwegserkrankung</li> <li>• dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz</li> <li>• Immunsuppression</li> </ul> <p style="text-align: right; margin-right: 100px;">jeweils 5 Punkte</p> |                  |                    |                     |                     |                  |

Tabelle 9: Auswertung APACHE-II-Score

| Punkte   | 4   | 3           | 2           | 1           | 0             | 1 | 0           | 1 | 2           | 3           | 4      |
|--|---|-------------|-------------|-------------|---------------|---|-------------|---|-------------|-------------|--------|
| <b>Temperatur [°C]</b>   | ≥ 41  | 39,0 – 40,9 |             | 38,5 – 38,9 | 36,0 – 38,4   |   | 34,0 – 35,9 |   | 32,0 – 33,9 | 30,0 – 31,9 | ≤ 29,9 |
| <b>MAD<sup>1</sup> [mmHg]</b>  | ≥ 160   | 130 – 159   | 110 – 129   |             | 70 – 109      |   |             |   | 50 – 69     |             | ≤ 49   |
| <b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>   | ≥ 180   | 140 – 179   | 110 – 139   |             | 70 – 109      |   |             |   | 55 – 69     | 40 – 54     | ≤ 39   |
| <b>Atemfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>   | ≥ 50  | 35 – 49     |             | 25 – 34     | 12 – 24       |   | 10 – 11     |   | 6 – 9       |             | ≤ 5    |
| <b>AaDO<sub>2</sub><sup>2</sup> (bei F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> ≥ 0,5)<br/>p<sub>a</sub>O<sub>2</sub><sup>3</sup> (bei F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> &lt; 0,5) [mmHg]</b> | ≥ 500   | 350 – 499   | 200 – 349   |             | < 200<br>> 70 |   | 61 – 70     |   |             | 55 – 60     | < 55   |
| <b>Arterieller pH-Wert</b>   | ≥ 7,70  | 7,60 – 7,69 |             | 7,50 – 7,59 | 7,33 – 7,49   |   |             |   | 7,25 – 7,32 | 7,15 – 7,24 | < 7,15 |
| <b>Natriumkonzentration im Serum [mmol/l]</b>  | ≥ 180   | 160 – 179   | 155 – 159   | 150 – 154   | 130 – 149     |   |             |   | 120 – 129   | 111 – 119   | ≤ 110  |
| <b>Kaliumkonzentration im Serum [mmol/l]</b>   | ≥ 7,0   | 6,0 – 6,9   |             | 5,5 – 5,9   | 3,5 – 5,4     |   | 3,0 – 3,4   |   | 2,5 – 2,9   |             | < 2,5  |
| <b>Kreatininkonzentration im Serum [mg/dl]</b>   | ≥ 3,5   | 2,0 – 3,4   | 1,5 – 1,9   |             | 0,6 – 1,4     |   |             |   | < 0,6       |             |        |
| <b>Hämatokrit [%]</b>  | ≥ 60,0  |             | 50,0 – 59,9 | 46,0 – 49,9 | 30,0 – 45,9   |   |             |   | 20,0 – 29,9 |             | < 20   |
| <b>Leukozyten [1000/μl]</b>  | ≥ 40,0  |             | 20,0 – 39,9 | 15,0 – 19,9 | 3,0 – 14,9    |   |             |   | 1,0 – 2,9   |             | < 1,0  |
| <b>Glascow Coma Scale (GCS)</b>  | Als Punktwert geht die Differenz 15 minus GCS-Punkte ein. |             |             |             |               |   |             |   |             |             |        |

Tabelle 10: Der APACHE-II-Score<sup>[42]</sup><sup>1</sup> Mittlerer arterieller Blutdruck<sup>2</sup> Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz<sup>3</sup> Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut



### 3.11 Statistische Auswertung

Die Werte metrischer Parameter wurden als Median und Interquartilsspanne (25. – 75. Quartile, = IQR) angegeben. Tests auf signifikante Unterschiede zwischen Gruppen wurden im Fall metrischer Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests und im Fall dichotomer Variablen mit dem  $\chi^2$ -Test oder dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Letzterer kam zur Anwendung, wenn die Anzahl der erwarteten Fälle in einem Feld der Vierfeldertafel kleiner als 5 war. Die Dichotomisierung erfolgte jeweils am Median. Risikoschätzer wurden in der univariaten Analyse als Odds Ratio nach der unten stehenden Formel bestimmt.

|  | Ereignis eingetreten | Ereignis nicht eingetreten |
|--|----------------------|----------------------------|
| gemessener Parameter / Bedingung trifft zu       | A                    | B                          |
| gemessener Parameter / Bedingung trifft nicht zu | C                    | D                          |

Kreuztabelle

$$\text{Odds Ratio (OR)} = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Formeln für

Sensitivität:  $\frac{A}{A + C}$

Spezifität:  $\frac{D}{D + B}$

positiv prädiktiven Wert (ppW):  $\frac{A}{A + B}$

negativ prädiktiven Wert (npW):  $\frac{D}{D + C}$

Das Signifikanzniveau wurde auf  $< 0,05$  festgelegt. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS für Windows, Version 12.0 (SPSS, München, Deutschland) <sup>[86]</sup> durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 *Das Patientenkollektiv*

Im Zeitraum Mai 1999 bis Juni 2002 wurden 137 polytraumatisierte Patienten im Unfallkrankenhaus Berlin aufgenommen. 19 Patienten verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, die überlebenden 118 Patienten wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug  $34,7 \pm 17,6$  Jahre, wobei ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von rund 1 : 3 vorlag. Die durchschnittliche Verletzungsschwere lag bei einem ISS-Wert von  $36,2 \pm 12,1$ .

Die detaillierte Charakterisierung des Patientenkollektives ist der Tabelle 11 auf der nächsten Seite zu entnehmen. Die Angabe nicht dichotomisierter Daten erfolgt als Median und Interquartilspanne (= Interquartile range = IQR), dichotome Parameter sind als absolute Anzahl und relativer Anteil in Prozent angegeben.

| <b>Charakteristika</b>                      | <b>Gesamtkollektiv (n = 118)</b> |               |
|---|----------------------------------|---------------|
| <b>Alter</b> [Jahre, Median (IQR)]          | 30                               | (19 – 47)     |
| <b>Geschlecht</b>                           |                                  |               |
| weiblich                                    | 29                               | (24,6 %)      |
| männlich                                    | 89                               | (75,4 %)      |
| <b>Unfallursache</b> (Abbildung 6)          |                                  |               |
| Verkehrsunfall                              | 101                              | (86,4 %)      |
| Suizidversuch                               | 8                                | (6,8 %)       |
| Andere                                      | 9                                | (7,6 %)       |
| <b>Anatomische Verletzungsschwere</b>       |                                  |               |
| ISS [Punkte Median (IQR)]                   | 34                               | (27 – 43)     |
| Schwere Kopfverletzung                      | 77                               | (65,3 %)      |
| Schwere Thoraxverletzung                    | 102                              | (86,4 %)      |
| Schwere Abdominalverletzung                 | 48                               | (40,7 %)      |
| Schwere Extremitätenverletzung              | 67                               | (56,8 %)      |
| <b>Nicht anatomische Verletzungsschwere</b> |                                  |               |
| APACHE II [Punkte, Median (IQR)]            | 19                               | (16 – 24)     |
| Arterieller pH [Median (IQR)]               | 7,34                             | (7,25 – 7,39) |
| Hämoglobin [mmol/l, Median (IQR)]           | 6,14                             | (5,09 – 7,10) |
| Schockindex [Median (IQR)]                  | 0,80                             | (0,68 – 0,98) |
| Körpertemperatur [°C, Median (IQR)]         | 35,5                             | (34,5 – 36,1) |

Tabelle 11: Patientencharakterisierung

Die genauere Aufschlüsselung der Unfallarten ist in Abbildung 6 auf der nächsten Seite dargestellt.

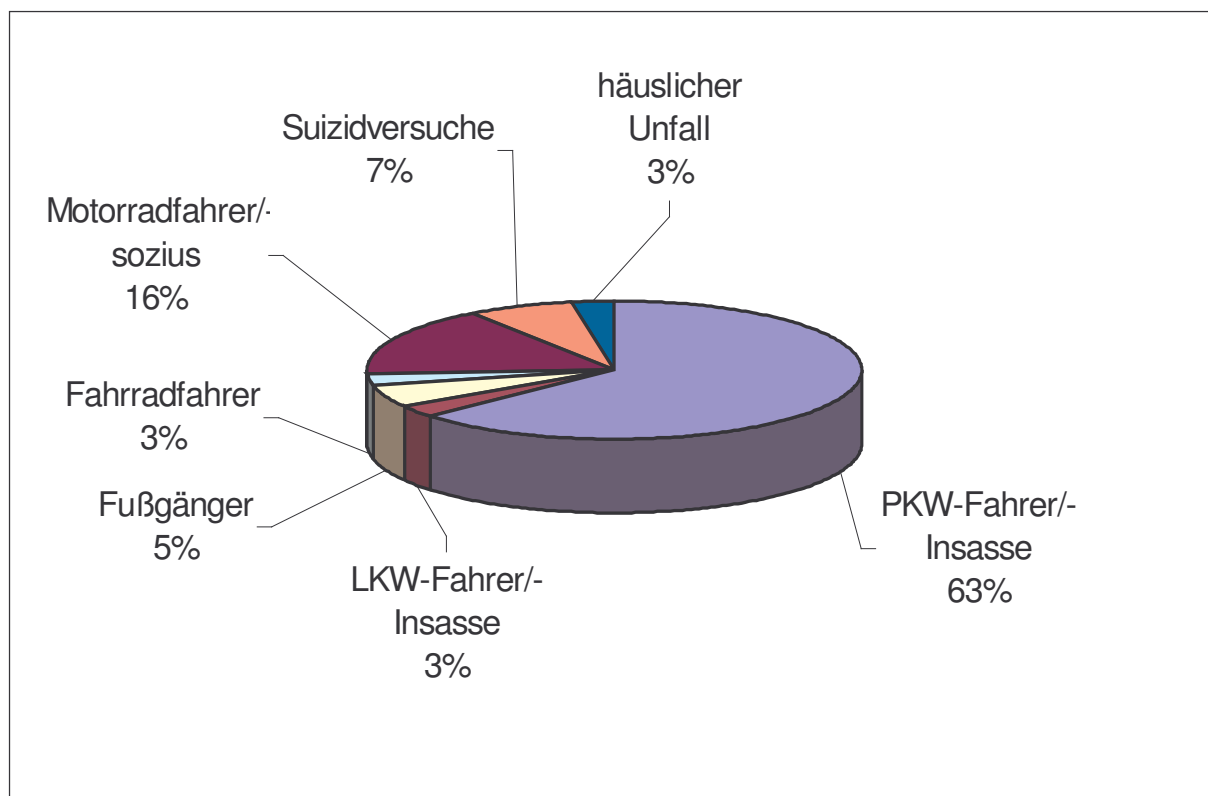


Abbildung 6: Unfallarten

Die allgemeine Komorbidität der Patienten ist als gering einzustufen: 4 Patienten (3,9 %) litten an einer Herzinsuffizienz > NYHA Grad I und ebenfalls 4 Patienten an chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen bzw. Emphysem. Bei 3 Patienten (2,5 %) lag anamnestisch eine chronische Lebererkrankung vor. Bei 5 Patienten (4,2 %) war prätraumatisch eine neurologische Erkrankung diagnostiziert worden. Die häufigste Nebendiagnose stellte der arterielle Hypertonus mit 19 Patienten (16,1 %) dar. Prätraumatische Nierenerkrankungen und Krebserkrankungen kamen in der Studienpopulation nicht vor.

Die Patienten wurden im Median 3 mal (IQR 2 – 6) operiert. Die Behandlung auf den intensivtherapeutischen Stationen dauerte im Median 14 Tage (IQR 7 – 23 Tage).

Die Letalität innerhalb der ersten 90 Tage nach Aufnahme betrug 24,1 % (33 Patienten), wobei 14 Patienten später als 24 Stunden nach Aufnahme verstarben. Diese Patienten verstarben im Zeitraum vom 2. bis zum 19. Tag.

## 4.2 Posttraumatisches Leberversagen in der Studienpopulation

Ein Leberversagen wurde definiert ab einer Serumbilirubinkonzentration von 61  $\mu\text{mol/l}$ , die länger als einen Tag vorlag. Dem wurden die Vorgaben für hepatische Dysfunktion des MODS-Scores nach MARSHALL<sup>[50]</sup> zu Grunde gelegt. 26 Patienten (22 %) entwickelten ein so definiertes Leberversagen im Median nach 7 Tagen (IQR 4 – 9 Tage), wobei sich dieses bei 14 Patienten im Rahmen eines MODS manifestierte. In Abbildung 7 sind die Patienten den Bilirubinkonzentrationen, die den Punkten des MODS-Scores entsprechen zugeordnet.

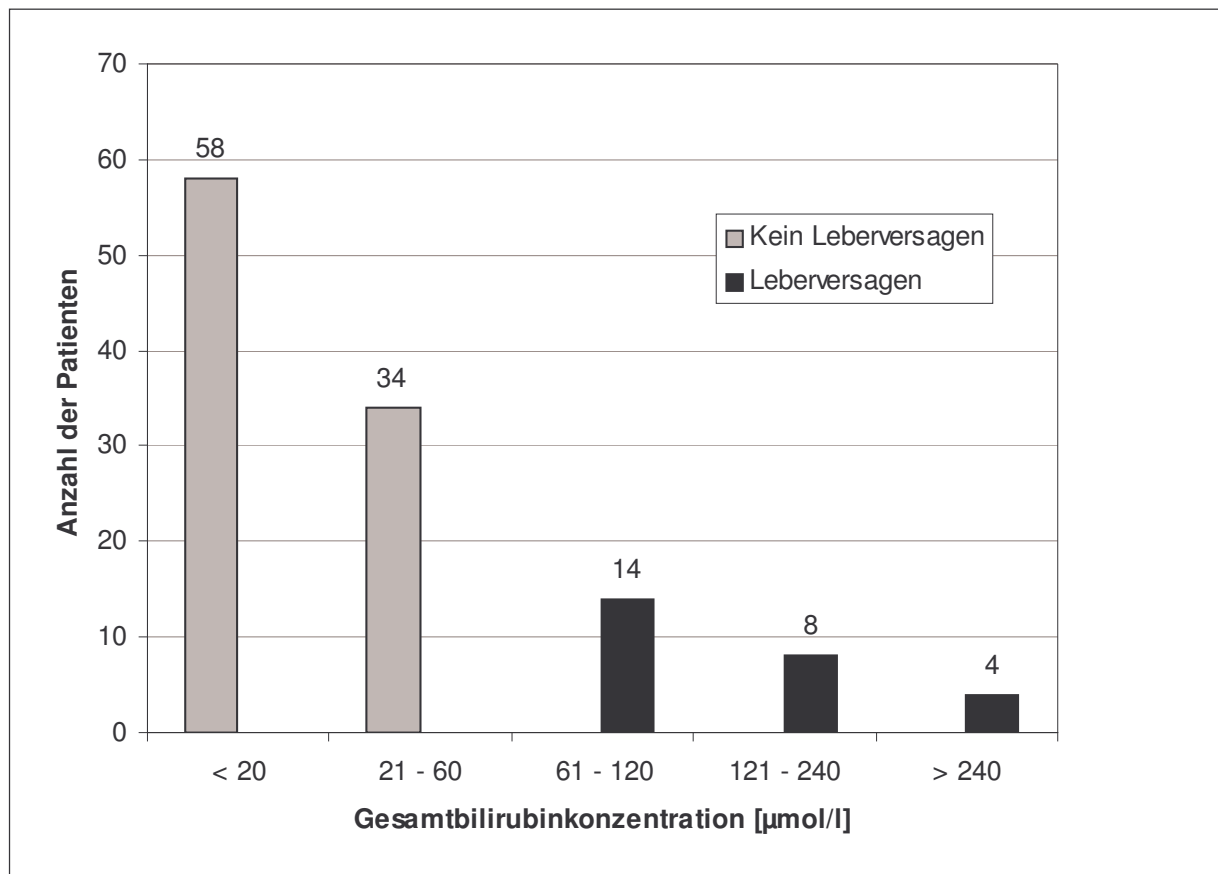


Abbildung 7: Bezug des Patientenkollektives auf den MODS-Score nach MARSHALL

### 4.3 Einfluss von traumatisch bedingten und nicht traumatisch bedingten Eingangsparametern auf die initiale AKBR

Um zu untersuchen, inwieweit Parameter der anatomischen und nicht-anatomischen Verletzungsschwere sowie das Alter und das Geschlecht Einfluss auf die initiale AKBR haben, bzw. ob die AKBR mit den erstgenannten Parametern assoziiert ist, wurden die beiden Teilkollektive

- AKBR < 0,3 und
- AKBR ≥ 0,3

hinsichtlich eventuell vorhandener signifikanter Unterschiede bei diesen Parametern untersucht. Für nicht dichotomisierte Parameter sind wiederum Median und IQR angegeben. Für dichotomisierte Parameter erfolgt die Angabe als Anzahl der Patienten. Siehe Tabelle 12 auf dieser und der nächsten Seite.

| Parameter                             | AKBR            |                 | Irrtumswahrscheinlichkeit |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
|                                       | < 0,3<br>n = 37 | ≥ 0,3<br>n = 81 | p                         |
| <b>Alter</b> [Jahre]                  | 29<br>(20 – 44) | 31<br>(19 – 49) | 0,220                     |
| <b>Geschlecht</b>                     |                 |                 |                           |
| weiblich                              | 8               | 22              | 0,521                     |
| männlich                              | 29              | 59              |                           |
| <b>Anatomische Verletzungsschwere</b> |                 |                 |                           |
| ISS [Punkte]                          | 34<br>(28 – 44) | 34<br>(27 – 43) | 0,693                     |
| ISS > 34                              | 18              | 36              | 0,671                     |
| Schwere Kopfverletzung                | 26              | 51              | 0,439                     |
| Schwere Thoraxverletzung              | 34              | 68              | 0,242                     |
| Schwere Extremitätenverletzung        | 19              | 48              | 0,421                     |
| Schwere abdominelle Verletzung        | 19              | 29              | 0,111                     |
| Leberverletzung                       | 11              | 22              | 0,773                     |

| Parameter                                   | AKBR                  |                       | Irrtumswahrscheinlichkeit<br>p |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
|   | < 0,3<br>n = 37       | ≥ 0,3<br>n = 81       |                                |
| Leberverletzung                             |                       |                       |                                |
| > Grad I nach MOORE                         | 5                     | 12                    | 0,852                          |
| > Grad II nach MOORE                        | 3                     | 4                     | 0,676                          |
| > Grad III nach MOORE                       | 3                     | 1                     | 0,091                          |
| Milzverletzung                              | 10                    | 21                    | 0,900                          |
| Pankreasverletzung                          | 1                     | 1                     | 0,567                          |
| Darmverletzung                              | 0                     | 5                     | 0,323                          |
| Gefäßverletzung / Blutung                   | 7                     | 7                     | 0,130                          |
| <b>Nicht-anatomische Verletzungsschwere</b> |                       |                       |                                |
| Initialer APACHE II [Punkte]                | 23<br>(18 – 26)       | 18<br>(15 – 22)       | <b>0,003</b>                   |
| Initialer arterieller pH                    | 7,26<br>(7,19 – 7,34) | 7,36<br>(7,28 – 7,41) | <b>0,016</b>                   |
| Initialer Schockindex                       | 0,83<br>(0,71 – 1,04) | 0,76<br>(0,68 – 0,96) | <b>&lt;0,0001</b>              |

Tabelle 12: Einfluss verschiedener Eingangsparameter auf die initiale AKBR

Für Alter und Geschlecht fanden sich keine Unterschiede in den AKBR-Teilkollektiven. Für die Parameter der anatomischen Verletzungsschwere waren ebenfalls keine Unterschiede zu finden. Für die Parameter der nicht-anatomischen Verletzungsschwere, also Parameter, die Hämorrhagie und Schock sowie Hypoxie detektieren, konnten signifikante Unterschiede zwischen den Teilkollektiven gefunden werden.

#### 4.4 Assoziation der anatomischen Verletzungsschwere mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens

Um den Einfluss der anatomischen Verletzungsschwere auf den Outcomeparameter Leberversagen zu untersuchen, wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Dafür wurde untersucht, ob es für die Teilkollektive

- Leberversagen (LV+) und
- kein Leberversagen (LV-)

Unterschiede in den Eingangsparametern für anatomische Verletzungsschwere gab. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt. Für dichotomisierte Parameter wurde ein Risiko in Form von Odds Ratios angegeben.

| Parameter  | Leberversagen<br>[Anzahl der Patienten] |                 | Odds Ratio<br>(95 % KI) | Irrtumswahrscheinlichkeit<br><br>p |
|--|---|-----------------|-------------------------|------------------------------------|
|  | ja<br>n = 26                            | nein<br>n = 92  |                         |                                    |
| <b>Allgemeine anatomische Verletzungsschwere</b> |   |                 |                         |                                    |
| ISS gesamt [Punkte, Median (IQR)]                | 34<br>(29 - 41)                         | 34<br>(27 - 41) | -                       | 0,693                              |
| ISS > 34   | 11                                      | 43              | 1,2<br>(0,5 – 2,9)      | 0,689                              |
| AIS Kopf [Punkte, Median (IQR)]                  | 3<br>(1,5 - 4)                          | 3<br>(2 - 5)    | -                       | 0,149                              |
| Schwere Kopfverletzung<br>(AIS ≥ 3)              | 14                                      | 63              | 0,5<br>(0,2 – 1,3)      | 0,166                              |
| AIS Thorax [Punkte, Median (IQR)]                | 3<br>(2,3 - 4)                          | 4<br>(3 - 4)    | -                       | 0,150                              |
| Schwere Thoraxverletzung<br>(AIS ≥ 3)            | 20                                      | 82              | 0,4<br>(0,1 – 1,3)      | 0,117                              |
| AIS Extremitäten [Punkte, Median (IQR)]          | 3<br>(2 - 3)                            | 3<br>(2 - 3)    | -                       | 0,308                              |
| Schwere Extremitätenverletzung<br>(AIS ≥ 3)      | 17                                      | 50              | 1,6<br>(0,6 – 3,9)      | 0,316                              |
| <b>Abdominelle Verletzungsschwere</b>            |   |                 |                         |                                    |
| AIS Abdomen [Punkte, Median (IQR)]               | 3<br>(2 - 4)                            | 1<br>(0 - 3)    | -                       | 0,002                              |
| Vorliegen einer abdominalen Verletzung           | 20                                      | 45              | 3,5<br>(1,3 – 9,5)      | 0,011                              |
| Schwere abdominelle Verletzung<br>(AIS ≥ 3)      | 17                                      | 31              | 3,7<br>(1,5 – 9,3)      | 0,004                              |



| Parameter               | Leberversagen<br>[Anzahl der Patienten] |                | Odds Ratio<br>(95 % KI) | Irrtumswahr-<br>scheinlichkeit<br><br>p |
|-------------------------|---|----------------|-------------------------|---|
|                         | ja<br>n = 26                            | nein<br>n = 92 |                         |   |
| <b>Leberverletzung</b>  |   |                |                         |   |
| alle Grade              | 11                                      | 20             | 2,6<br>(1,1 – 6,6)      | 0,035                                   |
| > Grad I nach MOORE     | 6                                       | 11             | 2,2<br>(0,7 – 6,7)      | 0,203                                   |
| > Grad II nach MOORE    | 4                                       | 3              | 5,4<br>(1,1 – 25,9)     | 0,021                                   |
| > Grad III nach MOORE   | 3                                       | 1              | 11,9<br>(1,2 – 119,5)   | 0,033                                   |
| Milzverletzung          | 10                                      | 21             | 2,1<br>(0,8 – 5,3)      | 0,110                                   |
| Pankreasverletzung      | 2                                       | 0              | -                       | 0,047                                   |
| Darmverletzung          | 1                                       | 4              | 0,9<br>(0,1 – 8,2)      | 1,0                                     |
| Nierenverletzung        | 4                                       | 5              | 3,2<br>(0,8 – 12,8)     | 0,106                                   |
| Lumbale Wirbelfrakturen | 6                                       | 11             | 2,2<br>(0,7 – 6,7)      | 0,203                                   |

Tabelle 13: Assoziation der anatomischen Verletzungsschwere mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens

Für alle Bereiche der allgemeinen Verletzungsschwere außerhalb des Abdomens konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens gefunden werden.

Erst die weitere Aufschlüsselung der abdominellen Verletzungsschwere und die Kategorisierung von Parametern konnten Zusammenhänge aufzeigen. So wurde ein Zusammenhang zwischen der Schwere der abdominellen Verletzung und der Inzidenz des posttraumatischen Leberversagens gefunden. Weiterhin gab es einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Leberverletzung und dem Auftreten eines posttraumatischen Leberversagens.

#### 4.5 Assoziation der nicht-anatomischen Traumabelastung mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens

Wie in der Einleitung bereits dargestellt, finden direkt nach einem schweren Trauma erhebliche pathophysiologische Veränderungen statt. Diese werden hier vereinfachend als nicht-anatomische Verletzungsschwere / Traumabelastung bezeichnet. Aus der vorliegenden Literatur wurden zu weiteren Analysen der APACHE II, der arterielle pH-Wert sowie der Schockindex, alle initial gemessen, ausgewählt.

Um die Assoziation dieser Parameter mit dem Outcomeparameter Leberversagen zu untersuchen, wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Für dichotomisierte Parameter wurde ein Risiko in Form von Odds Ratios angegeben (Tabelle 14). Für metrische Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Für dichotomisierte Parameter erfolgte die Berechnung mittels des  $\chi^2$ -Tests beziehungsweise mittels des exakten Tests nach Fisher. Die Dichotomisierung erfolgte am Median (siehe Tabelle 11).

| Parameter                                     | Leberversagen<br>[Anzahl der Patienten] |                       | Odds Ratio<br>(95 % KI) | Irrtumswahrscheinlichkeit<br><br>p |
|---|---|-----------------------|-------------------------|------------------------------------|
|   | ja<br>n = 26                            | nein<br>n = 92        |                         |                                    |
| <b>Nicht-anatomische Verletzungsschwere</b>   |   |                       |                         |                                    |
| Initialer APACHE II [Punkte,<br>Median (IQR)] | 23<br>(19 – 26)                         | 18<br>(16 – 23)       | -                       | 0,003                              |
| Initialer APACHE II > 19                      | 19                                      | 40                    | 3,5<br>(1,4 – 9,2)      | 0,008                              |
| Initialer pH<br>[Median (IQR)]                | 7,27<br>(7,23 – 7,36)                   | 7,35<br>(7,27 – 7,40) | -                       | 0,016                              |
| Initialer pH < 7,34                           | 18                                      | 41                    | 2,7<br>(1,1 – 7,0)      | 0,030                              |
| Initialer Schockindex<br>[Median (IQR)]       | 0,99<br>(0,80 – 1,10)                   | 0,75<br>(0,67 – 0,94) | -                       | <0,0001                            |
| Initialer Schockindex > 0,8                   | 19                                      | 37                    | 4,0<br>(1,5 – 10,6)     | 0,003                              |

Tabelle 14: Assoziation der physiologischen Verletzungsschwere mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens

#### 4.6 Assoziation der initialen Arteriellen Ketonkörper-Ratio mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens

Die arterielle Ketonkörper-Ratio wurde sofort nach Aufnahme in den Schockraum bestimmt sowie im Verlauf wie oben beschrieben. Retrospektiv wurde analysiert, inwieweit sich die Teilkollektive

- Leberversagen (LV+) und
- kein Leberversagen (LV-)

hinsichtlich der initial gemessenen AKBR unterschieden. Für die initiale AKBR ergab sich ein signifikanter Unterschied: Der Median der initialen AKBR im Teilkollektiv LV+ betrug 0,28 (IQR 0,19 – 0,45). Im Teilkollektiv LV- wurde ein Median von 0,45 bestimmt.

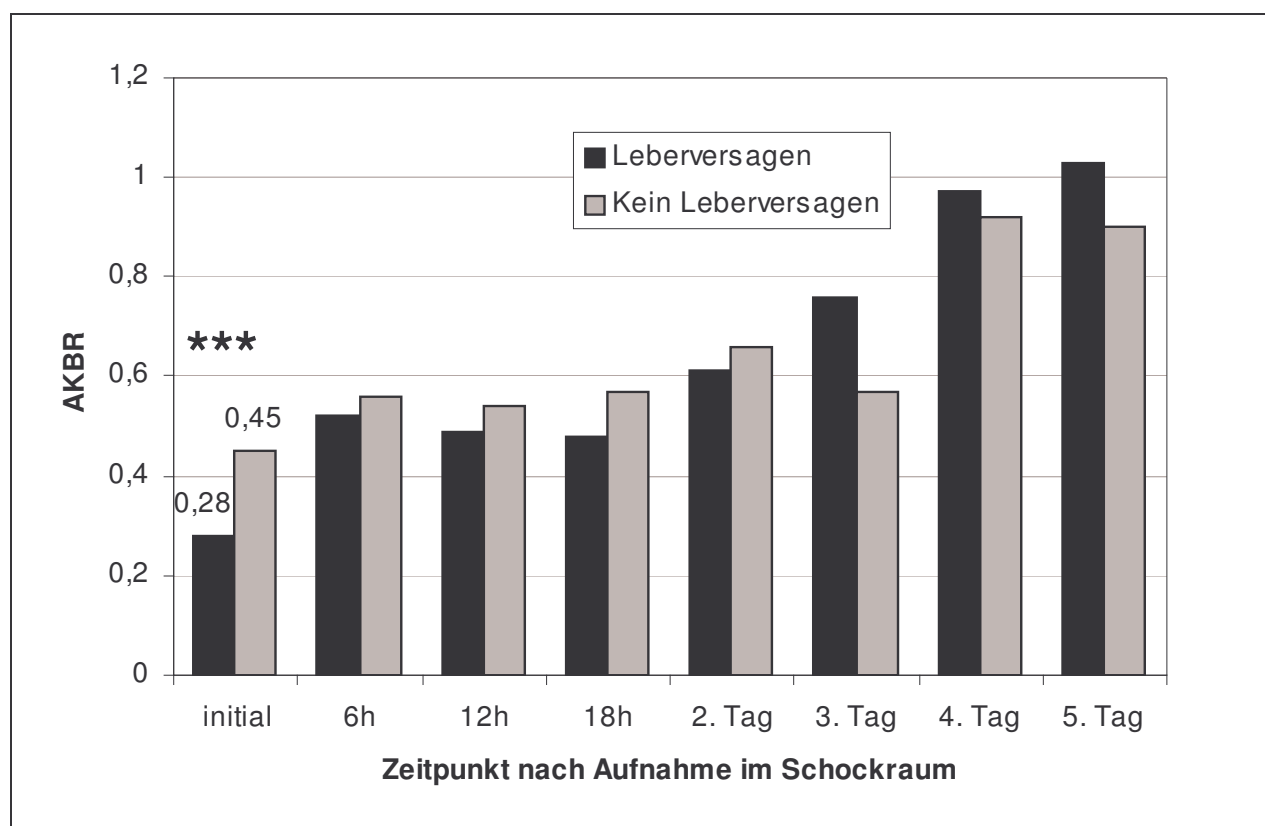


Abbildung 8: Der Verlauf der AKBR bei Patienten mit und ohne Leberversagen

Die dazugehörigen Werte unter Angabe des Medians, der IQR und der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeiten sind der Tabelle 15 auf der nächsten Seite zu entnehmen.

| Zeitpunkt                  | initial             | 6h                  | 12h                 | 18h                 | 2. Tag              | 3. Tag              | 4. Tag              | 5. Tag              |
|----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Gesamt-kollektiv</b>    | 0,44<br>0,25 – 0,53 | 0,53<br>0,38 – 0,70 | 0,51<br>0,40 – 0,70 | 0,54<br>0,39 – 0,77 | 0,66<br>0,49 – 0,85 | 0,76<br>0,57 – 1,04 | 0,95<br>0,66 – 1,23 | 0,92<br>0,65 – 1,16 |
| <b>Leber-versagen</b>      | 0,28<br>0,19 – 0,45 | 0,52<br>0,37 – 0,67 | 0,49<br>0,37 – 0,56 | 0,48<br>0,38 – 0,62 | 0,61<br>0,45 – 0,88 | 0,76<br>0,49 – 1,35 | 0,97<br>0,73 – 1,25 | 1,03<br>0,63 – 1,33 |
| <b>Kein Leber-versagen</b> | 0,45<br>0,29 – 0,55 | 0,56<br>0,38 – 0,71 | 0,54<br>0,43 – 0,73 | 0,57<br>0,41 – 0,79 | 0,66<br>0,51 – 0,84 | 0,57<br>0,58 – 1,04 | 0,92<br>0,66 – 1,21 | 0,9<br>0,66 – 1,1   |
| p                          | 0,007               | 0,586               | 0,072               | 0,147               | 0,838               | 0,836               | 0,729               | 0,508               |

Tabelle 15: Verlauf der AKBR im Gesamtkollektiv und in den Teilkollektiven LV+ und LV-, Angaben als Median und IQR

#### 4.7 **Das Risiko für ein posttraumatisches Leberversagen bei einer initialen AKBR < 0,3**

Um zu überprüfen, wie sich das Risiko für ein posttraumatisches Leberversagen bei alleiniger Betrachtung der initial gemessenen AKBR verhält, wurde ein  $\chi^2$ -Test für folgende Vierfeldertafel durchgeführt:

|            | Leberversagen | kein Leber-versagen | Gesamt | p     |
|------------|---------------|---------------------|--------|-------|
| AKBR < 0,3 | 14            | 23                  | 37     | 0,008 |
| AKBR ≥ 0,3 | 12            | 69                  | 81     |       |
| Gesamt     | 26            | 92                  | 118    |       |

Tabelle 16: Vierfeldertafel initiale AKBR vs. Leberversagen

Es wurde ein erhöhtes Risiko im Sinne einer **Odds Ratio von 3,5** (95 % Konfidenzintervall: 1,4 – 8,6) berechnet, mit dem Patienten, die initial eine AKBR < 0,3 aufwiesen, ein Leberversagen nach schwerem Trauma entwickeln.

#### **4.8 Untersuchung der Testgüte für die analysierten Parameter AKBR, anatomische und nicht-anatomische Verletzungsschwere**

Um die Fähigkeit auf Prädiktion eines posttraumatischen Leberversagens im Sinne von gängigen Test-Gütekriterien zu überprüfen, wurden Sensitivität, Spezifität sowie die prädiktiven Werte aller in der univariaten Analyse signifikanten Parameter berechnet (siehe Tabelle 17).

| Initial erhobene Parameter     | Sensitivität | Spezifität | positiv prädiktiver Wert | negativ prädiktiver Wert |
|--------------------------------|--------------|------------|--------------------------|--------------------------|
| AKBR < 0,3                     | 53,9         | 75,0       | 37,8                     | 85,2                     |
| pH < 7,34                      | 69,2         | 55,4       | 30,5                     | 86,4                     |
| Schock Index > 0,8             | 73,1         | 59,8       | 33,9                     | 88,7                     |
| APACHE II > 19                 | 73,1         | 56,5       | 32,2                     | 88,1                     |
| Schwere abdominelle Verletzung | 76,9         | 51,1       | 30,8                     | 88,7                     |
| Leberverletzung                | 42,3         | 78,3       | 35,5                     | 82,8                     |

Tabelle 17: Test-Gütekriterien für alle initial erhobenen Parameter, die signifikant mit dem posttraumatischen Leberversagen assoziiert waren

#### **4.9 *Multivariate Analyse der Assoziation von Parametern der Verletzungsschwere mit der Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens***

Nach den jeweiligen univariaten Analysen der Zusammenhänge zwischen Parametern, die bei Einlieferung in den Schockraum erhoben wurden und dem Outcomeparameter posttraumatisches Leberversagen wurden Größen mit signifikanten Zusammenhängen in eine multivariate Analyse mittels logistischer Regression eingeschlossen. Es sollte nunmehr ein Modell entworfen werden, das durch schrittweisen Ausschluss von einzelnen Parametern ein reduziertes, möglichst einfaches Schema darstellen kann, mit dem entscheidende Risikofaktoren für ein posttraumatisches Leberversagen aufgezeigt werden können. Letztlich sollte es möglich sein, darzustellen, welchen Einfluss die verbliebenen Parameter im pathophysiologischen Gesamtmodell auf die Entwicklung eines posttraumatischen Leberversagens haben. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 18 auf der nächsten Seite.

| Parameter                         |                                | Univariate Analyse      |       | Multivariate Analyse |       |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------|----------------------|-------|
|                                   |                                | Odds Ratio<br>(95 % KI) | p     | Exp (B)<br>(95 % KI) | p     |
| Anatomische Verletzungsschwere    | Schwere abdominelle Verletzung | 3,7<br>(1,5 – 9,3)      | 0,004 | 2,7<br>(1,0 – 7,0)   | 0,051 |
|                                   | Leberverletzung                | 2,6<br>(1,1 – 6,6)      | 0,035 | 1,8<br>(0,6 – 5,2)   | 0,260 |
| Nicht-anatomische Traumabelastung | AKBR < 0,3                     | 3,5<br>(1,4 – 8,6)      | 0,008 | 2,9<br>(1,1 – 7,4)   | 0,032 |
|                                   | APACHE II > 19                 | 3,5<br>(1,4 – 9,2)      | 0,008 | 1,6<br>(0,5 – 5,3)   | 0,470 |
|                                   | Schock-Index > 0,8             | 4,0<br>(1,5 – 10,6)     | 0,003 | 2,9<br>(1,0 – 7,9)   | 0,044 |
|                                   | Arterieller pH < 7,34          | 2,7<br>(1,1 – 7,0)      | 0,030 | 1,7<br>(0,6 – 5,0)   | 0,329 |
|                                   | Konstante                      | -                       | -     | 0,034                | 0,004 |

Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten Analyse wichtiger klinischer Incomeparameter mit dem Outcome posttraumatisches Leberversagen

Die Parameter

- arterieller pH < 7,34
- APACHE II > 19 und
- Vorliegen einer Leberverletzung

wurden schrittweise aus dem Modell entfernt.

Die maximal mögliche Reduktion des Modells ergibt letztlich folgende 4 Parameter:

- **AKBR < 0,3,**
- **Vorliegen einer schweren abdominellen Verletzung,**
- **Schock-Index > 0,8 sowie eine**
- Konstante.

Mittels der Gleichung 
$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

lässt sich für jeden Patienten eine Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der er *kein* posttraumatisches Leberversagen entwickeln wird.

z wird mittels der Eingangsparameter sowie unter Einbeziehung der jeweiligen Regressionskoeffizienten B (Rk) aus der multivariaten Analyse bestimmt:

$z = Rk_1 \cdot \text{Parameter}_1 + Rk_2 \cdot \text{Parameter}_2 + Rk_3 \cdot \text{Parameter}_3 + \dots + \text{Konstante}$

Die Regressionskoeffizienten B für die jeweiligen Parameter lauten:

- Initiale AKBR < 0,3: B = 1,045
- Vorliegen einer schweren abdominellen Verletzung: B = 0,973
- Initialer Schock-Index: B = 1,050.

Beim Vorliegen aller 3 Parameter nimmt z den Wert -0,318 an.

Damit ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit kein posttraumatisches Leberversagen zu entwickeln:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-0,318}} = 0,579.$$

Das heißt: Beim Vorliegen aller drei Eingangsparameter liegt die Wahrscheinlichkeit für ein posttraumatisches Leberversagen bei 42,1 % im Gegensatz zu 0,3 %, wenn keiner der genannten Parameter vorliegt.

Die Quote der mit diesem Modell richtig klassifizierten Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 83,1 %.



#### 4.10 Zusammenfassung des Ergebnisteils

In einem Zeitraum von 36 Monaten wurden 118 schwerst verletzte Patienten mit einem mittleren ISS von 36,2 (Standardabweichung 12,1) in die vorliegende Studie aufgenommen. Es handelte sich hierbei vorwiegend um junge männliche Patienten mit einer geringen Komorbidität (siehe 4.1).

26 Patienten entwickelten ein entsprechend den Kriterien nach MARSHALL definiertes posttraumatisches Leberversagen (siehe 4.2), 14 im Rahmen eines MODS.

Das Gesamtkollektiv wurde in zwei Teilkollektive aufgeteilt:

- initiale AKBR  $\geq 0,3$  und
- initiale AKBR  $< 0,3$

Diese Kollektive wurden hinsichtlich der Entwicklung eines Leberversagens beobachtet (siehe weiter unten).

Zunächst wurde jedoch untersucht, ob prätraumatische und traumatisch bedingte Faktoren einen Einfluss auf die initiale AKBR haben: In Alter, Geschlecht und anatomischer Gesamtverletzungsschwere unterschieden sich die Kollektive nicht. Hinsichtlich einiger wesentlicher initialer Hämorrhagie- / Schock- / Hypoxieparameter unterschieden sich die Teilkollektive jedoch signifikant (siehe 4.3).

Des Weiteren wurde retrospektiv erhoben, inwieweit die allgemeine und spezielle anatomische Verletzungsschwere Risikofaktoren für ein posttraumatisches Leberversagen darstellen. Dazu wurden die zwei Teilkollektive gebildet:

- Leberversagen (LV+) und
- kein Leberversagen (LV-)

Hierbei wurden keine Unterschiede in der Gesamtverletzungsschwere gefunden. Hinsichtlich der abdominellen Verletzungsschwere und nach weiterer Aufschlüsselung der selben unterschieden sich die Kollektive jedoch zum Teil signifikant. Des Weiteren konnte eine Tendenz gefunden werden, nach der der Grad der Leberverletzung das Risiko für ein posttraumatisches Leberversagen proportional zu beeinflussen scheint (siehe 4.4).

In den gleichen Kollektiven (LV+ / LV-) wurde erhoben, inwieweit gängige, initial erhobene Parameter, die Hämorrhagie, Schock und Hypoxie detektieren, mit der Entwicklung eines posttraumatischen Leberversagens assoziiert sind. Diese Parameter stellen in dieser Studie die nicht-anatomische Verletzungsschwere dar. Hier wur-

den signifikante Unterschiede in den Teilkollektiven LV+ und LV- gefunden. Dies zeigt einen engen Zusammenhang dieser initial gemessenen Werte und der Entwicklung eines Leberversagens im Verlauf nach Polytrauma (siehe 4.5).

Wie oben bereits erwähnt, wurden die Teilkollektive  $AKBR < 0,3$  und  $AKBR \geq 0,3$  hinsichtlich der Entwicklung eines Leberversagens beobachtet. Von den 37 Patienten mit einer initialen  $AKBR < 0,3$  entwickelten 14 ein Leberversagen, wohingegen von den 81 Patienten mit einer initialen  $AKBR \geq 0,3$  12 Patienten ein Leberversagen entwickelten. Dieser Unterschied ist signifikant (siehe 4.6).

Aus diesen Ergebnissen konnte ein 3,5-faches Risiko für die Entstehung eines posttraumatischen Leberversagens bei einer initialen  $AKBR < 0,3$  in Form einer Odds Ratio ( $p = 0,008$ ) berechnet werden (siehe 4.7).

Um alle in dieser Studie beobachteten Parameter nicht nur einzeln sondern auch im pathophysiologischen Kontext zu betrachten, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Hier wurden Parameter in eine logistische Regression eingeschlossen, die in dieser Studienpopulation signifikant mit der Entwicklung eines Leberversagens assoziiert waren. Sukzessive wurde das Modell von 6 auf 3 wesentliche Risikofaktoren reduziert. Mit den verbliebenen Parametern

- initiale  $AKBR < 0,3$ ,
- Vorliegen einer schweren abdominellen Verletzung ( $AIS \geq 3$ ),
- initialer Schock-Index  $> 0,8$  und

einer Konstante wurden die Risikofaktoren mit dem größten Gewicht und einer möglichst geringen gegenseitigen Assoziation in einem Gesamtmodell für diese Studienpopulation zusammengefasst (siehe 4.8).

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemeines

Das Patientenkollektiv, das im Laufe von 36 Monaten für die vorliegende Arbeit entstand, ist weitestgehend mit anderen Polytraumakollektiven vergleichbar. So sind Alter, Geschlechtsverteilung, prätraumatische Morbidität, Unfallarten und Verletzungsschwere als typisch anzusehen.

Tabelle 19 zeigt charakteristische Daten einiger anderer Polytraumastudien im Vergleich zur vorliegenden.

| Autor                            | Studie   | ISS     | Anzahl der Patienten | Durchschnittsalter |
|----------------------------------|--|---------|----------------------|--------------------|
| NAST-KOLB et al. <sup>[60]</sup> | Multiple Organ Failure Still a Major Cause of Morbidity but Not Mortality in Blunt Multiple Trauma                 |         |                      |                    |
|                                  | 1975 – 1980  | 29      | 317                  | 33                 |
|                                  | 1981 – 1990  | 28      | 554                  | 37                 |
|                                  | 1991 – 1997  | 27      | 368                  | 38                 |
|                                  | 1998 – 1999  | 31      | 122                  | 40                 |
| WAYDHAS et al. <sup>[99]</sup>   | Inflammatory Mediators, Infection, Sepsis and Multiple Organ Failure After Severe Trauma                           | 37      | 100                  | 38                 |
| RIXEN et al. <sup>[74]</sup>     | Prognoseabschätzung des Schwerverletzten – Eine Analyse von 2069 Patienten des Traumaregister der DGU <sup>1</sup> | 22 ± 13 | 2069                 | 39 ± 19            |
| LAUN et al.                      | Polytraumastudie im Unfallkrankenhaus Berlin   | 36 ± 12 | 118                  | 34 ± 18            |

Tabelle 19: Vergleich des Patientenkollektives mit denen anderer Polytraumastudien  
<sup>1</sup> Patienten aus 20 beteiligten Kliniken mit einem Erhebungszeitraum von 5 Jahren

## **5.2 Methodische Diskussion**

### **5.2.1 Definition des Cut-off-Punktes AKBR < 0,3**

Die Festlegung des cut-off-Punktes AKBR < 0,3 erfolgte vor Beginn der Studie. Hierbei wurde der unterste Bereich der Werte gewählt, die in der ausgewerteten Literatur genannt wurden.<sup>[5, 59, 63, 64, 67, 108]</sup>

### **5.2.2 Definition des Outcomereignisses Leberversagen**

Das Outcome-Ereignis Leberversagen wurde in der vorliegenden Arbeit anhand der Serumkonzentration des Gesamtbilirubins diagnostiziert. Da es bisher keinen internationalen Konsens ähnlich den Konsenses zu den Definitionen des ARDS (American / European Consensus Conference) oder des SIRS und der Sepsis (ACCP) gibt, wurde als Orientierung der international renommierte und häufig angewandte Multiple-Organ-Dysfunction-Syndrome-Score (MODS-Score) nach MARSHALL<sup>[50]</sup> herangezogen.

### **5.2.3 Methode der Bestimmung der AKBR**

Die Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ HB) und Acetoacetat (AcAc) im arteriellen Blut wurden mittels der von LAUN et al. modifizierten bidirektionalen  $\beta$ HBDH-Methode<sup>[44]</sup> bestimmt (Siehe 3.8.1, S. 22). Diese Methode misst valide die genannten Ketonkörper, ist preiswert und in jedem Labor mit Standardausrüstung durchführbar.<sup>[44]</sup>

### 5.3 Lebersversagen nach Trauma

Nach einem schweren Trauma kommt es zu einer Hypoxie in der Leber. Diese kann verursacht sein durch eine massive Blutung und den damit verbundenen Verlust an Sauerstoffträgern, durch eine Minderperfusion der Leber im Schock, durch zentralnervöse Beeinflussung der Atemzentren, durch pulmonale Beeinträchtigungen oder durch Verletzungen der die Leber versorgenden Strukturen. Der Sauerstoffmangel führt in den hepatischen Mitochondrien zu einem vermehrten Anfall von reduziertem Nicotinamiddinucleotid (NADH<sub>2</sub>), weil dieses nun nicht mehr oxidiert werden kann. Es resultiert ein Mangel an ATP. Die Energieladung der Hepatozyten sinkt.<sup>[59]</sup> Dies ist messbar mittels der AKBR.<sup>[59, 66, 90, 106]</sup>

Die meisten Konzepte, die zur Pathogenese eines Lebersversagens entwickelt wurden, gehen im Wesentlichen von der Gewebshypoxie als wichtigstem ätiologischen Faktor aus. Dies soll im Folgenden kurz erläutert werden.

#### 5.3.1 Kupffer-Zellen bilden Sauerstoffradikale

Durch Ischämiezeiten unter 2 Stunden konnte JAESCHKE<sup>[37]</sup> erheblichen oxidativen Stress im Sinusoidalraum der Leber nachweisen.

Die durch Ischämie verursachte Hypoxie ruft eine geringgradige Schädigung der Kupffer-Zellen hervor. Diese setzen intrazelluläre Proteine frei und aktivieren damit das Komplementsystem.<sup>[38]</sup> Die Kupffer-Zellen selbst werden nun durch Komplement aktiviert und beginnen, Sauerstoffradikale zu produzieren. In der Reperfusionsphase wird diese Aktivierung durch Komplementfaktoren kontinuierlich verstärkt. Schon eine relativ kurze Ischämiezeit von ca. 20 bis 30 Minuten reicht dazu aus. Im weiteren Verlauf werden auch Neutrophile aktiviert und infiltrieren die Leber. Ein sich selbst verstärkender Mechanismus (durch weitere Komplementaktivierung und Zytokinproduktion [zum Beispiel Leukotrien B<sub>4</sub>]) wird in Gang gesetzt.<sup>[23, 35]</sup>

Die Sauerstoffradikale sind nun ihrerseits indirekt an der Schädigung der Hepatozyten beteiligt: Es wird angenommen, dass sie durch die Inaktivierung der sensitiven plasmatischen Anti-Proteasen die von Neutrophilen sezernierten Proteasen in die Lage versetzen, die Hepatozyten zu schädigen.<sup>[35, 100]</sup>

Bei Ischämiezeiten über 2 Stunden konnte zusätzlich ein intrazellulärer Anfall von Sauerstoffradikalen nachgewiesen werden <sup>[39]</sup>, wobei hier im Besonderen die Mitochondrien ursächlich am oxidativen Stress beteiligt sind. Bei Ischämiezeiten unter 2 Stunden konnten die Hepatozyten den intrazellulären Anfall von Sauerstoffradikalen mittels effektiver Schutzmechanismen (Katalase, Superoxiddismutase, Glutathion-system) gut kompensieren.<sup>[36]</sup> Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass diese Mechanismen speziell im hämorrhagischen Schock möglicherweise nicht mehr suffizient sind und somit auch schon früher den deletären Vorgängen, die zur Hepatozytenschädigung führen, freien Lauf geben.<sup>[40, 75]</sup>

Weiterhin bewirkt die Hypoxie ein so genanntes „Priming“ der Kupffer-Zellen und Neutrophilen, das heißt sie werden sensitiviert und verursachen bei einer Komplikation im klinischen Verlauf (zum Beispiel Endotoxinanflut bei Sepsis) eine dramatische Erhöhung der Sauerstoffradikale <sup>[46]</sup> im Sinne eines Booster-Effektes, so dass solche Komplikationen ihrerseits wiederum eine weitere Schädigung der Hepatozyten bewirken können.

### **5.3.2 Zytokine und Stickstoffmonoxid (NO) – parakrine Zell-Zell-Interaktion zwischen Hepatozyten und Kupffer-Zellen**

Als Konsequenzen der Produktion von Sauerstoffradikalen im hämorrhagischen Schock wurden die direkte Störung der Mikrozirkulation <sup>[13]</sup> sowie die gesteigerte TNF- $\alpha$ -Produktion <sup>[40]</sup> gefunden. Auch hier wird wiederum ein circulus vitiosus in Gang gesetzt. Die Kupffer-Zellen verstärken ihre eigene Sauerstoff-Radikal-Produktion sowie die Produktion von Zytokinen wie TNF- $\alpha$ .<sup>[45]</sup> Dieses Zytokin wiederum soll direkt die mitochondriale Atmungskette in den Hepatozyten inhibieren <sup>[80, 81]</sup> und auch für die Induktion von nekrotischem und – in Anwesenheit von reaktiven Sauerstoffradikalen – auch apoptotischem Zelluntergang verantwortlich sein.<sup>[98]</sup>

Auch NO wird in diesem Zusammenhang genannt. Es inhibiert ebenso die mitochondriale Atmungskette <sup>[22]</sup> und induziert apoptotischen Zelltod.<sup>[98]</sup>

Noch einige weitere Faktoren und Mechanismen werden bei der Forschung nach den Ursachen des Leberversagens herangezogen.<sup>[40, 48]</sup> Es werden für die selben Komponenten zum Teil sich widersprechende Aussagen getroffen.

Hinsichtlich dieses Mangels an terminalen Fakten und auch hinsichtlich der wahrscheinlich noch viel komplexeren Vorgänge bleibt nur, einige der derzeit scheinbar feststehenden Hypothesen zusammenfassend darzustellen.

Hierbei fällt auf, dass der Mangel an Sauerstoff im Gewebe – egal welcher Ursache geschuldet – der Hauptinitiator der deletären Vorgänge ist, die zum Leberversagen führen. Die Sauerstoffschuld wurde in diesem Zusammenhang auch als das am frühesten beobachtbare Ereignis bezeichnet.<sup>[82]</sup>

Darauf aufbauend erscheint es sinnvoll, diesen Sauerstoffmangel messbar zu machen, ihn zumindest semiquantitativ zu klassifizieren und seinen Einfluss auf den klinischen Verlauf nach Polytrauma zu untersuchen. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der AKBR versucht.

Es ist naheliegend, dass auch die direkte mechanische Verletzung einen weiteren, eventuell von der Hypoxie unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines Leberversagens darstellt.

## **5.4 Diskussion der Ergebnisse**

Das Alter, das Geschlecht und die Gesamtverletzungsschwere hatten keinen Einfluss auf die initiale arterielle Ketonkörper-Ratio der Schwerverletzten.

Die nicht-anatomische Traumabelastung, also die durch mannigfache Prozesse entstandene Hypoxie der Gewebe scheint jedoch in diesem Kollektiv höhergradig mit der AKBR assoziiert zu sein (Tabelle 12, S. 39). Die AKBR spiegelt also die Folgen der akuten hypoxischen Stoffwechsellage des Polytraumatisierten wieder und reiht sich als leberspezifischer Wert in die Menge der Marker für Hypoxie ein.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die Vorgänge, die zu dieser Stoffwechsellage führen, mit gängigen und anerkannten Messwerten und -systemen für Hypoxie, Hämorrhagie / Hypovolämie / Kreislaufdysfunktion und Krankheitsschwere zu erfassen. Alle verwendeten Parameter – initial ermittelt – scheinen eng mit der Entwicklung eines posttraumatischen Leberversagens assoziiert zu sein (siehe Tabelle 14, S. 42).

Auch eine initiale AKBR  $< 0,3$  ist in hohem Maße mit der Entwicklung eines Leberversagens nach Polytrauma assoziiert (Odds Ratio 3,5) (siehe 4.6 und 4.7 ab S. 43).

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Pathogenese ist offenbar die abdominelle und tendenziell auch die hepatische Verletzungsschwere. Es erscheint naheliegend, dass Verletzungen des Abdomens die Sauerstoffversorgung der Leber kompromittieren können, womit wiederum der Zusammenhang zur Hypoxie als Ursache für Funktionsstörungen der Leber hergestellt ist. Ebenso selbstverständlich scheint die Annahme zu sein, dass Verletzungen des Organs selbst die Leberfunktion beeinflussen. In diesem Kollektiv ist auch eine Tendenz erkennbar, nach der das Risiko für hepatische Dysfunktion mit dem Grad der Verletzung steigt. Die Zahl der Fälle in den Verletzungsschwerekategorien nach MOORE ist jedoch zu gering, um eindeutigere Aussagen machen zu können.

Für den Entwurf eines pathophysiologischen Gesamtmodells für das Leberversagen nach Polytrauma wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Nach dieser lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studienpopulation die entscheidenden Faktoren für die Entwicklung eines posttraumatischen Leberversagens

- die akute Gewebshypoxie der Leber, ausgedrückt durch die initiale arterielle Ketonkörper-Ratio
- die Kreislaufdysfunktion im Sinne eines initialen Schockindex'  $> 0,8$  und
- das Vorliegen einer schweren abdominellen Verletzung ( $AIS \geq 3$ )

waren.

Die Fähigkeiten all dieser Parameter, ein posttraumatisches Leberversagen im Verlauf nach schwerster Mehrfachverletzung vorherzusagen sind jedoch nicht sehr ausgeprägt.



## **5.5 Gewebshypoxie und Verletzung – Risikofaktoren für die Entstehung eines Leberversagens**

Bei einem Polytrauma kommt es auf Grund von hämorrhagischem Schock zum Verlust von Sauerstoffträgern und zu einer Minderperfusion der Leber. Weiterhin können zentralnervöse Strukturen und Funktionen eingeschränkt sein, die die Atemtätigkeit insuffizient werden lassen. Die Lunge selbst kann in ihrer Funktion beeinträchtigt werden und auch die die Leber versorgenden Arterien können verletzt werden. All diese Ereignisse führen letztlich zu einer Gewebshypoxie in der Leber.

Diese Hypoxie führt zu mannigfachen Vorgängen, die noch nicht bis in das letzte Detail aufgeklärt werden konnten. Ebenso wenig ist geklärt, wie genau sich die Chronologie dieser Vorgänge gestaltet. Die wichtigsten bisher diskutierten Mechanismen sind in der Abbildung 1 und im Kapitel 5.3 zusammengefasst.

Zusammenfassend gilt es festzustellen, dass die Hypoxie wahrscheinlich eine zentrale Rolle in der Initiierung des posttraumatischen Leberversagens einnimmt.

Aber auch eine schwere Verletzung der Leber stellt einen Risikofaktor für die Entstehung eines Leberversagens dar.

Deshalb muss für alle schwer verletzten Patienten auch in Zukunft gelten, dass die Vermeidung aller Faktoren, die ein Organversagen begünstigen könnten, oberste Priorität hat. Dazu gehören die Stabilisierung des Schocks und der Hypoxie, die Vermeidung der Minderperfusion der Leber, die Aufrechterhaltung und Unterstützung der hepatozellulären Funktionen mittels aggressiver nutritiver Therapie und die Vermeidung von großen Hämatomen.<sup>[20, 58]</sup> Die Infektionsprophylaxe sollte für alle Patienten als selbstverständlich angesehen werden.

Die frühzeitige Beherrschung des Schocks wird inzwischen durch progressive Infusionstherapie schon am Unfallort begonnen.<sup>[43, 52]</sup> Die Frühintubation und Beatmung tragen ihren Teil zur Aufrechterhaltung des O<sub>2</sub>-Partialdruckes in den Geweben bei.<sup>[93, 94]</sup> Ein Faktor, der jedoch noch weitere Verbesserungen der Sauerstoffversorgung mit sich bringen könnte, wäre die noch frühere Infusion von Sauerstoffträgern. Sei es als Erythrozytenkonzentrate, die auf Notarztwagen mitgeführt würden oder in Form von künstlichen Sauerstoffträgern. Dies erscheint noch visionär bei dem entsprechend zu

erwartenden finanziellen und logistischen Aufwand bzw. bei noch fehlender breiter  
Einsetzbarkeit was den artifiziellen Blutersatz betrifft.<sup>[27, 87, 105]</sup>

## 6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, pathogenetische Faktoren, die für die Entstehung eines Leberversagens nach schwerem Polytrauma verantwortlich sind, zu bewerten und Risiken – falls vorhanden – zu quantifizieren.

An einem repräsentativen Polytraumakollektiv wurde untersucht, ob und inwieweit Parameter der nicht-anatomischen Traumabelastung und der anatomischen Verletzungsschwere an der Entstehung des posttraumatischen Leberversagens beteiligt sind.

Die nicht-anatomischen Parameter AKBR, Schock-Index, arterieller pH und APACHE II sind sämtlich hochgradig mit dem Leberversagen assoziiert. Die letzten drei – oft benutzte und anerkannte, z. T. klinische Parameter – sind mit der AKBR, die hier zum ersten Mal mit dem Leberversagen nach Polytrauma in Zusammenhang gebracht wird, in hohem Maße in Verbindung zu bringen. Es wurde dargestellt, dass die initiale AKBR sich durchaus in die Reihe von Hypoxie detektierenden Markern einfügen lässt. Das Risiko, bei einer AKBR  $< 0,3$  ein posttraumatisches Leberversagen zu entwickeln, konnte in Form einer Odds Ratio von 3,5 quantifiziert werden.

Naheliegender war, dass schwere abdominelle Verletzungen im Allgemeinen und Leberverletzungen im Speziellen den Verlauf nach schwerer Mehrfachverletzung hinsichtlich der Leberfunktion beeinflussen. Dies bestätigte sich auch. Die entsprechenden Risiken konnten mit Odds Ratios von 3,7 bzw. 2,6 bewertet werden.

Die Fähigkeit zur Prädiktion des posttraumatischen Leberversagens sind bei der aus den anspruchsvollen Einschlusskriterien resultierenden kleinen Fallzahl und bei ohnehin niedriger Prävalenz des Outcome-Ereignisses als eingeschränkt zu bewerten. Eine Validisierung der hier vorgelegten Daten müsste im Rahmen von weiteren Studien vorgenommen werden.

Abschließend wurde versucht, mittels schrittweiser Reduktion ein einfaches pathophysiologisch orientiertes Modell zur Risikoeinschätzung hinsichtlich der Leberfunktion nach Polytrauma zu entwerfen.

## 7 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

|                   |  |
|-------------------|--|
| $\Delta E$        | Extinktionsänderung  |
| $\beta HB$        | $\beta$ -Hydroxybuttersäure                                |
| $\beta HBDH$      | $\beta$ -Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase                  |
| AaDO <sub>2</sub> | Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz                     |
| AcAc              | Acetessigsäure, Acetoacetat                                |
| ACCP              | American College of Chest Physicians                       |
| ADP               | Adenosindiphosphat   |
| AIS               | Abbreviated Injury Scale                                   |
| AKBR              | Arterial Ketone Body Ratio (Arterielle Ketonkörper-Ratio)  |
| ALAT              | Alaninaminotransferase                                     |
| AMP               | Adenosinmonophosphat                                       |
| APACHE            | Acute Physiology And Chronic Health Evaluation             |
| ARDS              | Adult Respiratory Distress Syndrome                        |
| ASAT              | Aspartataminotransferase                                   |
| ATP               | Adenosintriphosphat  |
| BE                | Base Excess  |
| bzw.              | beziehungsweise  |
| C3a               | Komplementfaktor   |
| C5a               | Komplementfaktor   |
| CoA               | Co-Enzym A   |
| COLD              | Chronic obstructive lung disease                           |
| CRP               | C-reaktives Protein  |
| CT                | Computertomographie  |
| DGU               | Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie                  |
| DPD               | 2,5-Dichlorbenzoldiazoniumsalz (Diazo-Reagenz)             |
| E. C.             | Enzyme Commission  |
| e. V.             | eingetragener Verein                                       |
| EDTA              | ethylene diamine tetraacetic acid                          |
| et al.            | et alii  |
| FiO <sub>2</sub>  | Inspiratorische Sauerstofffraktion im Beatmungsluftgemisch |

---

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| FP                              | Flavoprotein   |
| GCS                             | Glasgow Coma Scale   |
| H <sup>+</sup>                  | Wasserstoff-Ion, Proton  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | Wasserstoffperoxid   |
| HCl                             | Salzsäure  |
| HClO <sub>4</sub>               | Perchlorsäure  |
| Hf                              | Herzfrequenz   |
| I.E.                            | Internationale Einheiten   |
| ICD                             | International Classification of Diseases                         |
| IL-6                            | Interleukin 6  |
| INT                             | Iodo-Nitro-Tetrazoliumchlorid                                    |
| IQR                             | Inter Quartile Range (Spanne von der 25. bis zur 75. Perzentile) |
| ISS                             | Injury Severity Score  |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | Kaliumcarbonat   |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | Kaliumphosphat   |
| KBR                             | Ketone Body Ratio  |
| KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | Kaliumphosphat   |
| KI                              | Konfidenzintervall   |
| KOH                             | Kaliumhydroxid   |
| LDH                             | Laktatdehydrogenase  |
| log                             | Logarithmus  |
| LV+                             | Patientengruppe mit Leberversagen                                |
| LV-                             | Patientengruppe ohne Leberversagen                               |
| MAD                             | Mittlerer Arterieller Druck                                      |
| MAP                             | Mean Arterial Pressure   |
| MAT                             | Methylacetoacetat-Thiolase                                       |
| MDH                             | Malatdehydrogenase   |
| MODS                            | Multiple Organ Dysfunction Syndrome                              |
| MOF                             | Multiple Organ Failure   |
| n. s.                           | nicht signifikant  |
| NAD <sup>+</sup>                | Nicotinamidadenindinucleotid, oxidierte Form                     |
| NADH <sub>2</sub> bzw.          | Nicotinamidadenindinucleotid, reduzierte Form                    |
| NADH + H <sup>+</sup>           |  |

|                      |  |
|----------------------|--|
| NO                   | Stickstoffmonoxid  |
| NYHA                 | New York Heart Association                                 |
| O <sub>2</sub>       | Sauerstoff   |
| p.a.                 | pro analysi  |
| PAF                  | Platelet Activating Factor, Plättchen aktivierender Faktor |
| pCO <sub>2</sub>     | Kohlendioxid-Partialdruck                                  |
| PEEP                 | Positive Endexpiratory Pressure                            |
| PGE <sub>2</sub>     | Prostaglandin E <sub>2</sub>                               |
| PMN                  | Polymorphkernige Neutrophile Granulozyten                  |
| PN                   | Pyridinnucleotid   |
| ®                    | eingetragenes Warenzeichen                                 |
| Rk                   | Regressionskoeffizient                                     |
| SIRS                 | Systemic Inflammatory Response Syndrom                     |
| SPSS                 | Statistical package for the social sciences                |
| TEA                  | Triethanolamin   |
| TNF alpha / $\alpha$ | Tumornekrosefaktor alpha                                   |
| ukb                  | Unfallkrankenhaus Berlin                                   |
| VLDL                 | Very Low Density Lipoproteins                              |
| vs.                  | versus   |
| w/v                  | weight per volume  |
| WHO                  | World Health Organization                                  |
| ZVD                  | Zentralvenöser Druck                                       |
| ZVK                  | Zentraler Venenkatheter                                    |

## 8 Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Mediatoren der Entzündungsreaktionen .....   | 8  |
| Tabelle 2: AIS-Regionen / AIS-Verletzungsschwere .....  | 16 |
| Tabelle 3: ISS-Regionen .....   | 17 |
| Tabelle 4: Verletzungsschwere der Leber nach MOORE .....  | 19 |
| Tabelle 5: Bewertung der Leberfunktion nach MARSHALL .....  | 20 |
| Tabelle 6: Zeitpunkte für die Dokumentation .....   | 20 |
| Tabelle 7: Verwendete Reagenzien .....  | 23 |
| Tabelle 8: Verwendete Geräte.....   | 23 |
| Tabelle 9: Auswertung APACHE-II-Score .....   | 31 |
| Tabelle 10: Der APACHE-II-Score .....   | 32 |
| Tabelle 11: Patientencharakterisierung .....  | 35 |
| Tabelle 12: Einfluss verschiedener Eingangsparameter auf die initiale AKBR.....   | 39 |
| Tabelle 13: Assoziation der anatomischen Verletzungsschwere mit der<br>Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens.....                               | 41 |
| Tabelle 14: Assoziation der physiologischen Verletzungsschwere mit der<br>Inzidenz eines posttraumatischen Leberversagens.....                            | 42 |
| Tabelle 15: Verlauf der AKBR im Gesamtkollektiv und in den Teilkollektiven<br>LV+ und LV-, Angaben als Median und IQR.....                                | 44 |
| Tabelle 16: Vierfeldertafel initiale AKBR vs. Leberversagen .....   | 44 |
| Tabelle 17: Test-Gütekriterien für alle initial erhobenen Parameter,<br>die signifikant mit dem posttraumatischen<br>Leberversagen assoziiert waren ..... | 45 |
| Tabelle 18: Ergebnisse der multivariaten Analyse wichtiger klinischer<br>Incomeparameter mit dem Outcome<br>posttraumatisches Leberversagen.....          | 47 |
| Tabelle 19: Vergleich des Patientenkollektives mit<br>denen anderer Polytraumastudien.....  | 51 |

## 9 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Synopsis über wichtige Komponenten der Pathogenese des<br>Leberversagens ..... | 9  |
| Abbildung 2: Die Ketonkörper .....  | 10 |
| Abbildung 3: Bestimmung von $\beta$ HB mit der $\beta$ HBDH-Methode. ....                   | 23 |
| Abbildung 4: Bestimmung von AcAc mit der $\beta$ HBDH-Methode.....                          | 24 |
| Abbildung 5: Bestimmung von Gesamtbilirubin .....   | 24 |
| Abbildung 6: Unfallarten .....  | 36 |
| Abbildung 7: Bezug des Patientenkollektives auf den MODS-Score .....                        | 37 |
| Abbildung 8: Der Verlauf der AKBR bei Patienten mit und ohne Leberversagen ....             | 45 |



## 10 Literaturverzeichnis

1. Association for the Advancement of Automotive Medicine / Committee on Injury Scaling (1990): **Abbreviated Injury Scale 1990 Revision**. 2340 Des Plaines, River Road, Des Plaines, IL 60018 USA.
2. ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference) (1992): **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis**. *Crit Care Med* 20: 864 - 874.
3. Statistisches Bundesamt: **Gesundheitsberichterstattung des Bundes**, im Internet verfügbar unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
4. Allgöwer M, Burri C (1967): **Schock Index**. *Dtsch Med Wochenschr* 92: 1947 - 1950.
5. Asano M, Ozawa K, Tobe T (1983): **Postoperative Prognosis as Related to Blood Ketone Body Ratios in Hepatectomized Patients**. *Eur Surg Res* 15: 302 - 311.
6. Asomuma K, Takaya S, Selby R, Okamoto R, Yamamoto Y, Yokoyama T, Todo S (1991): **The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation**. *Transplantation* 51: 164 - 171.
7. Atkinson DE (1968): **The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter: Interaction with feed back modifiers**. *Biochemistry* 7: 4030 - 4034.

8. Atkinson DE (1970): **Enzymes as control elements in metabolic regulation.** In: *The enzymes*. Boyer (Hrsg.), 3. Aufl., Academic Press New York, London: 461 - 489.
9. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB (1974): **The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care.** *J Trauma* 14: 187 - 196.
10. Bankey PE, Cerra FB (1993): **Hepatic dysfunction in shock and organ failure.** In: *Pathophysiology of Shock, Sepsis and Organ Failure*. Schlag, Redl (Hrsg.), 1. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York: 948 - 960.
11. Bardenheuer M, Obertacke U, Waydhas C, Nast-Kolb D (2000): **Epidemiologie des Schwerverletzten - Eine prospektive Erfassung der präklinischen und klinischen Versorgung.** *Unfallchirurg* 103: 355 - 363.
12. Baue AE (1975): **Multiple, progressive or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s.** *Arch Surg* 110: 779 - 781.
13. Bauer M, Feucht K, Ziegenfuss T, Marzi I (1995): **Attenuation of shock-induced hepatic microcirculatory disturbances by the use of a starch-deferoxamine conjugate for resuscitation.** *Crit Care Med* 23: 316 - 322.
14. Bone RC (1996): **Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS).** *Ann Intern Med* 125: 680 - 687.
15. Bone RC (1991): **Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions.** *Ann Intern Med* 114: 332 - 333.
16. Bone RE (1991): **Let's agree on terminology: Definition of sepsis.** *Crit Care Med* 19: 973 - 976.

17. Border JR, Hassett J, LaDuca J, Seibel R, Steinberg S, Mills B, Losi P, Border D (1987): **The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU.** *Ann Surg* 206: 427 - 448.
18. Cerra FB (1987): **Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support.** *Surgery* 101: 1 - 14.
19. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, Border JR, McMenemy RR (1980): **Septic autocannibalism. A failure of exogenous nutritional support.** *Ann Surg* 192: 570 - 580.
20. Cerra FB, West M, Billiar TR, Holman RT, Simmons R (1989): **Hepatic dysfunction in multiple systems organ failure as a manifestation of altered cell-cell interaction.** *Prog Clin Biol Res* 308: 563 - 573.
21. Chapman MJ, Miller LR, Ontro JA (1973): **Localization of the enzymes of ketogenesis in rat liver mitochondria.** *J Cell Biol* 58: 284 - 306.
22. Cleeter MW, Cooper JM, Darley-Usmar VM, Moncada S, Schapira AH (1994): **Reversible inhibition of cytochrome c oxidase, the terminal enzyme of the mitochondrial respiratory chain, by nitric oxide. Implications for neurodegenerative diseases.** *FEBS Lett* 345: 50 - 54.
23. Cutrin JC, Llesuy S, Boveris A (1998): **Primary role of Kupffer cell-hepatocyte communication in the expression of oxidative stress in the post-ischaemic liver.** *Cell Biochem Funct* 16: 65 - 72.
24. Deitch EA (1993): **Multiple organ failure.** *Adv Surg* 26: 333 - 356.
25. Deitch EA (1992): **Multiple Organ Failure - Pathophysiology and Potential Future Therapy.** *Ann Surg* 216: 117 - 134.

26. Deitch EA (1990): **The Role of Intestinal Barrier Failure and Bacterial Translocation in the Development of Systemic Infection and Multiple Organ Failure.** *Arch Surg* 125: 403 - 404.
27. Dinkelmann S, Northoff H (2003): **[Artificial oxygen carriers -- a critical analysis of current developments].** *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38: 47 - 54.
28. Ekkernkamp A, Brand J, Wernet E, Muhr G, Rehn J (1992): **Was beeinflusst das Resultat von Abdominaltraumen? Eine Analyse von 558 Patienten.** *Unfallchirurg* 95: 380 - 386.
29. Ertel W, Trentz O (1994): **Polytrauma und Multiorgan-Dysfunktionssyndrom (MODS). Definition - Pathophysiologie - Therapie.** *Zentralbl Chir* 119: 159 - 167.
30. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G (1983): **Multiple organ failure in polytrauma patients.** *J Trauma* 23: 775 - 787.
31. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC, Jr. (1980): **Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection.** *Arch Surg* 115: 136 - 140.
32. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS (1985): **Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation?** *Arch Surg* 120: 1109 - 1115.
33. Goris RJA, Boekholtz KF, van Bebber IPT, Nuytinck JKS, Schillings PHM (1986): **Multiple-organ failure and sepsis without bacteria. An experimental model.** *Arch Surg* 121: 897 - 901.
34. Granger DN, Rutili G, McCord JM (1981): **Superoxide radicals in feline intestinal ischemia.** *Gastroenterology* 81: 22 - 29.

35. Jaeschke H (1994): **Pathogenetische Mechanismen des akuten Leberversagens.** *Zentralbl Chir* 119: 309 - 316.
36. Jaeschke H, Benzick AE (1992): **Pathophysiological consequences of enhanced intracellular superoxide formation in isolated perfused rat liver.** *Chem Biol Interact* 84: 55 - 68.
37. Jaeschke H, Farhood A (1991): **Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver in vivo.** *Am J Physiol* 260: G355 - G362.
38. Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ (1993): **Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia.** *Am J Physiol* 264: G801 - G809.
39. Jaeschke H, Smith CV, Mitchell JR (1988): **Hypoxic damage generates reactive oxygen species in isolated perfused rat liver.** *Biochem Biophys Res Commun* 150: 568 - 574.
40. Jarrar D, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH (2000): **Critical role of oxygen radicals in the initiation of hepatic depression after trauma hemorrhage.** *J Trauma* 49: 879 - 885.
41. Keller GA, West MA, Cerra FB, Simmons RL (1985): **Multiple systems organ failure. Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells.** *Ann Surg* 201: 87 - 95.
42. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): **APACHE II: A severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 13: 818 - 829.
43. Kreimeier U, Messmer K (2002): **Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions.** *Acta Anaesthesiol Scand* 46: 625 - 638.

44. Laun RA, Rapsch B, Abel W, Schröder O, Röher H-D, Ekkernkamp A, Schulte K-M (2001): **The determination of ketone bodies: preanalytical, analytical and physiological considerations.** *Clin Exp Med* 1: 201 - 209.
45. Liu P, McGuire GM, Fisher MA, Farhood A, Smith CW, Jaeschke H (1995): **Activation of Kupffer cells and neutrophils for reactive oxygen formation is responsible for endotoxin-enhanced liver injury after hepatic ischemia.** *Shock* 3: 56 - 62.
46. Liu P, Vonderfecht SL, Fisher MA, McGuire GM, Jaeschke H (1994): **Priming of phagocytes for reactive oxygen production during hepatic ischemia-reperfusion potentiates the susceptibility for endotoxin-induced liver injury.** *Circ Shock* 43: 9 - 17.
47. Löffler G (1998): **Biosynthese und Abbau der Ketonkörper.** In: *Biochemie und Pathobiochemie*. Löffler, Petrides (Hrsg.), 6. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
48. Losser M-R, Payen D (1996): **Mechanisms of Liver Damage.** *Semin Liver Dis* 16: 357 - 367.
49. Marshall JC (2001): **Inflammation, coagulopathy and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome.** *Crit Care Med* 29 (Suppl.): S99 - S106.
50. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ (1995): **Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.** *Crit Care Med* 23: 1638-1652.

51. Marzi I, Bauer M (2001): **Multiorganversagen**. In: *Intensivmedizin*. Burchardi, Larsen, Schuster, Suter (Hrsg.), 8. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York: 1086 - 1098.
52. Mauritz W, Schimetta W, Oberreither S, Polz W (2002): **Are hypertonic hyperoncotic solutions safe for prehospital small-volume resuscitation? Results of a prospective observational study**. *Eur J Emerg Med* 9: 315 - 319.
53. Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, Lambert M, Lapierre P, Potier E (1995): **Medical aspects of ketone body metabolism**. *Clin Invest Med* 18: 193 - 216.
54. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, Shackford SR, Malangoni MA, Champion HR (1995): **Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision)**. *J Trauma* 38: 323 - 324.
55. Moore FA, Moore EE (1995): **Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure**. *Surg Clin North Am* 75: 257 - 277.
56. Mori K, Ozawa K, Yamamoto Y, Maki A, Shimahara Y, Kobayashi N, Yamaoka Y, Kumada K (1989): **Response of Hepatic Mitochondrial Redox State to Oral Glucose Load - Redox Tolerance Test as a New Predictor of Surgical Risk in Hepatectomy**. *Annals of Surgery* 211: 438 - 446.
57. Mutze S, Madeja C, Paris S, Ostermann PAW, Ekkernkamp A (1999): **Helical CT examination of multiple trauma patients in a digitized radiology department**. *Emerg Radiol* 6: 77 - 80.
58. Nakatani T, Endoh Y, Kobayashi K (1995): **Significance of the Hepatic Mitochondrial Redox State in the Development of Posttraumatic Jaundice**. *Surg Today* 25: 490 - 497.

59. Nakatani T, Spolter L, Kobayashi K (1995): **Arterial Ketone Body Ratio as a Parameter of Hepatic Mitochondrial Redox State during and after Hemorrhagic Shock.** *World J Surg* 19: 592 - 596.
60. Nast-Kolb D, Aufmkolk M, Rucholtz S, Obertacke U, Waydhas C (2001): **Multiple organ failure still a major cause of morbidity but not mortality in blunt multiple trauma.** *J Trauma* 51: 835 - 842.
61. Obertacke U, Neudeck F, Wihs HJ, Schmit-Neuerburg KP (1997): **Kostenanalyse der Primärversorgung und intensivmedizinischen Behandlung polytraumatisierter Patienten.** *Unfallchirurg* 100: 44 - 49.
62. Ozaki N, Gubernatis G, Ringe B, Oellerich M, Washida M, Yamaoka Y, Ozawa K, Pichlmayr R (1991): **Arterial Blood Ketone Body Ratio as an Indicator for Viability of Donor Livers.** *Transplant Proc* 23: 2487 - 2489.
63. Ozawa K (1983): **Biological Significance of Mitochondrial Redox Potential in Shock and Multiple Organ Failure - Redox Theory.** In: *Molecular and Cellular Aspects of Shock and Trauma*. Liss (Hrsg.), Aufl., New York: 39 - 66.
64. Ozawa K, Aoyama H, Yasuda K, Shimahara Y, Nakatani T, Tanaka J, Yamamoto M, Kamiyama Y, Tobe T (1983): **Metabolic abnormalities associated with postoperative organ failure. A redox theory.** *Arch Surg* 118: 1245 - 1251.
65. Ozawa K, Chance B, Tanaka A, Iwata S, Kitai T, Ikai I (1992): **Linear correlation between acetoacetate/beta-hydroxybutyrate in arterial blood and oxidized flavoprotein/reduced pyridine nucleotide in freeze-trapped human liver tissue.** *Biochim Biophys Acta* 1138: 350 - 352.



66. Ozawa K, Fujimoto T, Nakatani T, Asano M, Aoyama H, Tobe T (1982): **Changes in hepatic energy charge, blood ketone body ratio and indocyanine green clearance in relation to DNA synthesis after hepatectomy.** *Life Sci* 31: 647 - 653.
67. Ozawa K, Mori K, Morimoto T (1994): **Evaluation of hepatic function.** *Curr Opin Gen Surg* 17 - 23.
68. Pettit FH, Pelley JW, Reed LJ (1975): **Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase and phosphatase by acetyl-CoA/CoA and NADH/NAD ratios.** *Biochem Biophys Res Commun* 65: 575 - 582.
69. Polk HC, Shields CL (1977): **Remote organ failure: A valid sign of occult intra-abdominal infection.** *Surgery* 81: 310 - 313.
70. Quistorff B, Haselgrove JC, Chance B (1985): **High spatial resolution read-out of 3-D metabolic organ structure: an automated, low-temperature redox ratio-scanning instrument.** *Anal Biochem* 148: 389 - 400.
71. Regel G, Grotz M, Weltner T, Sturm JA, Tscherne H (1996): **Pattern of Organ Failure following Severe Trauma.** *World J Surg* 20: 422 - 429.
72. Regel G, Lobenhoffer P, Lehmann U, Pape HC, Pohlemann T, Tscherne H (1993): **Ergebnisse in der Behandlung Polytraumatisierter - Eine vergleichende Analyse von 3406 Fällen zwischen 1972 und 1991.** *Unfallchirurg* 96: 350 - 362.
73. Regel G, Sturm JA, Pape HC, Gratz KF, Tscherne H (1991): **Das Multiorganversagen (MOV) - Ausdruck eines generalisierten Zellschadens aller Organe nach schwerem Trauma.** *Unfallchirurg* 94: 487 - 497.

74. Rixen D, Raum M, Bouillon B, Schlosser LE, Neugebauer E (2001): **Prognoseabschätzung des Schwerverletzten - Eine Analyse von 2069 Patienten des Traumaregisters der DGU (Arbeitsgemeinschaft Polytrauma der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie).** *Unfallchirurg 104*: 230 - 239.
75. Robinson MK, Rounds JD, Hong RW, Jacobs DO, Wilmore DW (1992): **Glutathione deficiency increases organ dysfunction after hemorrhagic shock.** *Surgery 112*: 140-147; discussion 148 - 149.
76. Rose S, Marzi I (1996): **Pathophysiologie des Polytraumas.** *Zentralbl Chir 121*: 896 - 913.
77. Rose S, Ziegenfuss T, Marzi I (2001): **Polytrauma.** In: *Intensivmedizin.* Burchardi, Larsen, Schuster, Suter (Hrsg.), 8. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York: 1102 - 1132.
78. Ruchholtz S, Nast-Kolb D, Waydhas C, Schweiberer L (1996): **Das Verletzungsmuster beim Polytrauma - Stellenwert der Information über den Unfallhergang bei der klinischen Akutversorgung.** *Unfallchirurg 99*: 633 - 641.
79. Ruchholtz S, Nast-Kolb D, Waydhas C, Stuber R, Lewan U, Schweiberer L (1995): **Kostenanalyse der klinischen Behandlung polytraumatisierter Patienten.** *Chirurg 66*: 684 - 692.
80. Schröder O, Schulte KM, Ostermann P, Roher HD, Ekkernkamp A, Laun RA (2003): **Heat shock protein 70 genotypes HSPA1B and HSPA1L influence cytokine concentrations and interfere with outcome after major injury.** *Crit Care Med 31*: 73 - 79.

81. Schulze-Osthoff K, Bakker AC, Vanhaesebroeck B, Beyaert R, Jacob WA, Fiers W (1992): **Cytotoxic activity of tumor necrosis factor is mediated by early damage of mitochondrial functions. Evidence for the involvement of mitochondrial radical generation.** *J Biol Chem* 267: 5317 - 5323.
82. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1992): **Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis and Death in High-Risk Surgical Patients.** *Chest* 102: 208 - 215.
83. Siegel JH, Cerra FB, Coleman B, Giovannini I, Shetye M, Border JR, McMenemy RH (1979): **Physiological and metabolic correlations in human sepsis. Invited commentary.** *Surgery* 86: 163 - 193.
84. Smail N, Catania RA, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH (1998): **Gut and Liver - The Organs Responsible for Increased Nitric Oxide Production After Trauma-Hemorrhage and Resuscitation.** *Arch Surg* 133: 399 - 405.
85. Smail N, Messiah A, Edouard A, Descorps-Declère A, Duranteau J, Vigué B, Mimoz O, Samii K (1995): **Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ dysfunction syndrome following severe trauma.** *Intensive Care Med* 21: 813 - 816.
86. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) für Windows, Version 12.0, SPSS München, Deutschland.
87. Stowell CP (2002): **Hemoglobin-based oxygen carriers.** *Curr Opin Hematol* 9: 537 - 543.
88. Streetz KL, Wüstefeld T, Klein C, Manns MP, Trautwein C (2001): **Mediators of inflammation and acute phase response in the liver.** *Cell Mol Biol* 47: 661 - 673.

89. Sturm J, Tscherne H (1993): **Polytrauma**. In: *Intensivmedizin*. Benzer, Burchardi, Larsen, Suter (Hrsg.), 6. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York: 666 - 698.
90. Tanaka J, Ozawa K, Tobe T (1979): **Significance of blood ketone body ratio as an indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbit**. *Gastroenterology* 76: 691 - 696.
91. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP (1973): **Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care**. *Ann Surg* 178: 117 - 122.
92. Trentz O, Oestern H-J, Hempelmann G, Kolbow H, Sturm J, Trentz OA, Tscherne H (1978): **Kriterien für die Operabilität von Polytraumatisierten**. *Unfallheilkunde* 81: 451 - 458.
93. Trupka A, Waydhas C, Nast-Kolb D, Schweiberer L (1994): **Early intubation in severely injured patients**. *Eur J Emerg Med* 1: 1 - 8.
94. Trupka A, Waydhas C, Nast-Kolb D, Schweiberer L (1995): **[Effect of early intubation on the reduction of post-traumatic organ failure]**. *Unfallchirurg* 98: 111 - 117.
95. Ukikusa M, Ozawa K, Shimahara Y, Asano M, Nakatani T, Tobe T (1981): **Changes in blood ketone body ratio: their significance after major hepatic resection**. *Arch Surg* 116: 781 - 785.
96. Vassault A, Bonnefont JP, Specola N, Saudubray JM (1991): **Lactate, Pyruvate and Ketone Bodies**. In: *Techniques in diagnostic human biochemical genetics*. Vassault (Hrsg.), 1. Aufl., Wiley 285 - 308.

97. Wahlefeld AW, Herz G, Bernt E (1972): **Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum.** *J Clin Lab Invest 29 Suppl: Abstr. 11.12.*
98. Wang JH, Redmond HP, Wu QD, Bouchier-Hayes D (1998): **Nitric oxide mediates hepatocyte injury.** *Am J Physiol 275: G1117 - G1126.*
99. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H, Duswald K-H, Schweiberer L (1992): **Inflammatory Mediators, Infection, Sepsis and Multiple Organ Failure After Severe Trauma.** *Arch Surg 127: 460 - 467.*
100. Weiss SJ (1989): **Tissue destruction by neutrophils.** *N Engl J Med 320: 365 - 376.*
101. West MA, Keller G, Hyland B, Cerra F, Simmons R (1985): **Hepatocyte function in sepsis: Kupffer-cells mediate a biphasic protein synthesis response in hepatocytes after endotoxin and killed E. coli.** *Surgery 98: 388 - 395.*
102. White A, Handler P, Smith E, Hill RL, Lehman IR (1978): **Principles of Biochemistry.** In: White (Hrsg.), 3. Aufl., McGraw-Hill New York, London.
103. Wick M, Ekkernkamp A, Muhr G (1997): **Epidemiologie des Polytraumas.** *Chirurg 68: 1053 - 1058.*
104. Williamson DH, Lund P, Krebs HA (1967): **The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver.** *Biochem J 103: 514 - 526.*
105. Winslow RM (2003): **Alternative oxygen therapeutics: products, status of clinical trials, and future prospects.** *Curr Hematol Rep 2: 503 - 510.*

106. Yamamoto M, Tanaka J, Ozawa K, Tobe T (1980): **Significance of acetoacetate/beta-hydroxybutyrate ratio in arterial blood as an indicator of the severity of hemorrhagic shock.** *J Surg Res* 28: 124 - 131.
107. Yamaoka Y, Wasida M, Manaka D, Gubernatis G, Ringe B, Ozaki N, Yamaguchi T (1993): **Arterial ketone body Ratio as a predictor of donor liver viability in human liver transplantation.** *Transplantation* 55: 92 - 95.
108. Yassen KA, Galley HF, Lee A, Webster NR (1999): **Mitochondrial redox state in the critically ill.** *Br J Anaesth* 83: 325 - 327.

## **11 Erklärung an Eides statt**

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde und ich keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden. Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Berlin, den 01.09.2006

Th. Poser

## 12 Lebenslauf

Thomas Poser,

geb. Gutzeit

geboren am 15.10.1976 in Rüdersdorf

|                 |   |
|-----------------|---|
| 1983 – 1985     | Besuch der Grundschule in Erkner  |
| 1985 – 1991     | Besuch einer Schule mit erweitertem Sprachunterricht in Rüdersdorf bei Berlin                           |
| 1991 – 1996     | Besuch des Gymnasiums Rüdersdorf  |
| 14.06.1996      | Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife  |
| 1996 – 1997     | Zivildienst in der MEDIAN-Klinik Grünheide – Rehabilitationsklinik für Neurologie und Neurochirurgie    |
| Oktober 1997    | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin                              |
| September 1999  | Bestehen der Ärztlichen Vorprüfung  |
| September 2000  | Bestehen des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung  |
| März 2003       | Bestehen des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung   |
| Juni 2004       | Bestehen des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung   |
| 01.07.2004      | Anstellung als Arzt im Praktikum in der orthopädischen Abteilung in der Park-Klinik Weißensee in Berlin |
| seit 01.10.2004 | Assistenzarzt in der orthopädischen Abteilung in der Park-Klinik Weißensee in Berlin                    |



## 13 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Axel Ekkernkamp für die Überlassung des Dissertationsthemas und die stets gute Beratung.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Reinhold A. Laun bedanke ich mich für die Leitung der Polytraumastudie sowie die wissenschaftliche Beratung und Betreuung im Unfallkrankenhaus Berlin.

Für die wissenschaftliche Beratung geht mein Dank an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Martin Schulte aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie und Unfallchirurgie der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Ove Schröder für seine hervorragende Leitung und wissenschaftliche Beratung des gesamten Teams im Unfallkrankenhaus Berlin sowie für die Unterstützung bei den statistischen Berechnungen.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. W. Abel und allen Mitarbeitern im Zentrallabor des Unfallkrankenhauses Berlin, besonderer Dank geht hierbei an Frau Dr. med. B. Rapsch für die Unterstützung bei der Bestimmung der Ketonkörper.

Allen anderen Mitarbeitern der Polytraumastudie sei hiermit für die gute Teamarbeit gedankt.

An dieser Stelle möchte ich mein Mitgefühl und großen Dank zum Ausdruck bringen, zu denen ich den Patienten gegenüber verpflichtet bin, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Berlin im September 2006

Thomas Poser

\*\*\*

Diese Arbeit widme ich meinem Großvater Walter Boddin, Jutta und Martin Ruppelt,  
sowie meiner lieben Jacqueline und meinen Kindern Emily und Benjamin.