Zentrum für Chirurgie

Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische-, und Wiederherstellungschirurgie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. L. Kinzl)
Universität Ulm

Einfluss unterschiedlicher Konzepte zum primären Volumenersatz bei polytraumatisierten Patienten im Hinblick auf die primäre inflammatorische Entzündungsreaktion

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Von

Karina Knorr (geb. Behrendt)

aus

Mengen

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus Debatin
1.Berichterstatter: Prof. Dr. Florian Gebhard
2. Berichterstatter: Prof. Dr.Uwe Brückner
Tag der Promotion: 13.Juli 2007

Für meine Töchter Laura und Christina:
Ihr habt mir immer wieder den Mut gegeben
diese Arbeit zu Ende zu bringen.
Danke!

INHALTSVERZICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 6

1. EINLEITUNG 7

1.1 POLYTRAUMATISIERTE PATIENTEN 8
1.2 INJURY SEVERITY SCORE (ISS) 8
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE 8
1.4 INFUSIONSREGIME 9
1.4.1 KRISTALLINE UND KOLLOIDALE INFUSIONSLÖSUNGEN 10
1.4.2 SMALL VOLUME RESUSCITATION 10
1.4.3 LYOPHILISIERTES PLASMA 13

2. MATERIAL UND METHODEN 16

2.1 PATIENTEN 16
2.2 ZELLULÄRE BESTIMMUNGEN: 18
2.2.1 ARACHIDONSÄUREMETABOLITE 19
BIZYCLOPROSTAGLANDIN B_2 19
PROSTAGLANDIN F_{2A} 19
6-KETO-PROSTAGLANDIN F_{1A} 20
THROMBOXAN B_2 20
2.2.2 HUMORALE FAKTOREN 21
BESTIMMUNG VON NITRIT UND NITRAT (33) 21
C-REAKTIVES PROTEIN (CRP) 21
GESAMTPROTEIN (TP) 22
2.3 INFUSIONSLÖSUNGEN 23
2.3.1 RINGER-LAKTAT FRESENIUS ® 23
2.3.2 HAES - STERIL® 6% 24
2.3.3 HYPERHES® FRESENIUS 25
2.3.4 VIRUSINAKTIVIERTES FRISCHPLASMA, LYOPHILISIERT NW® 26
2.4 STATISTIK 28

3. ERGEBNISSE 29

3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN 29
3.2 VERLETZUNGSSCHWERE 30
GLASGOW-COMA-SKALE (GCS) 30
TRAUMASCHWEREGRAD 30
VERLETZUNGSSCHWERPUNKTE 31
3.3 MENGE DER VERABREICHTEN INFUSIONSLÖSUNGEN 32
3.4 BIOCHEMISCHE PARAMETER 34
3.4.1 PROTEIN 35
3.4.2 CRP 37
3.4.3 NITRAT 39
3.4.4 BICYCLOPROSTAGLANDIN E_2 (BPE_2) 41

3.4.5 PROSTAGLANDIN 1α 43
3.4.6 PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ 45
3.4.7 THROMBOXAN B_2 47

4. DISKUSSION 49

PROSTAGLANDINE 50
PROSTAGLANDIN E_2 50
PROSTAGLANDIN F_{2A} 51
6-KETO-PROSTAGLANDIN F_{1A} 51
THROMBOXAN B_2 52
NITRAT UND NITRIT 52
C-REAKTIVES PROTEIN (CRP) 53
GESAMTPROTEIN (TP) 54

5. ZUSAMMENFASSUNG 56

6. ANHANG 58

C-REAKTIVES PROTEIN (CRP) 59
PROTEIN 60
THROMBOXAN B_2 61
PROSTAGLANDIN 1_α 62
BICYCLO-PROSTAGLANDIN E_2 (BPE_2) 63
PROSTAGLANDIN $F_{2\alpha}$ (PGF_{2A}) 64
NITRAT 65

7. LITERATURVERZEICHNIS 66

DANKSAGUNG 71

LEBENSLAUF KARINA KNORR 72

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Abbreviated Injury Score
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
BPE_2	Bicycloprostaglandin E_2
CCT	craniales Computertomogramm
CRP	C-reaktives Protein
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
E	Extremitätenverletzungen
EIA	Enzymimmunoassay
FFP	Fresh Frozen Plasma
GCS	Glasgow Coma Scale
HES	Hydroxyethylstärke
HI	Head Injury
ISS	Injury Severity Score
MCH	mittlere Hämoglobinmenge des Einzelerythrozyten
MCHC	mittlere erythrozytäre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres Erythrozytenvolumen
MOV	Multiorganversagen
NO	Stickstoffmonoxid
NRW	Nordrhein-Westfalen
PGE_2	Prostaglandin E_2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$
PKW	Personenkraftwagen
PMN	polymorphkernige Granulozyten
PT	Polytrauma
PTS	Polytraumaschlüssel
PTX	Polytrauma mit Thoraxbeteiligung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SVR	Small Volume Resuscitation
TP	Gesamtprotein
TX	Thoraxtrauma

1. EINLEITUNG

Jedes Jahr gibt es ca. 500 000 Verletzte durch Verkehrsunfälle und ca. 7000 Menschen sterben im Straßenverkehr. Wenn man sich die Zahlen genauer ansieht, kann man sehen, dass der Hauptanteil der Verletzten bei Unfällen mit Personenkraftwägen anfallen, gefolgt von Fußgängern und Motorrädern (53).

Diese große Anzahl an Verletzten pro Jahr zeigt die Notwendigkeit einer optimierten präklinischen bzw. frühen klinischen Versorgung, vor allem bezüglich der inflammatorischen Reaktionen von polytraumatisierte Patienten.

Bei polytraumatisierten Patienten spielt der Faktor Zeit eine große Rolle. Einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Überlebenschancen leisten die Ersthelfer am Unfallort und der professionelle Rettungsdienst. Die Hauptziele des Rettungsdienstes bzw. der präklinischen Notfallmedizin sind die ausreichende Oxygenierung des Blutes in der Lunge sowie eine effiziente Volumensubstitution, um so den Patienten mit stabilen Vitalparametern zur weiteren Versorgung in die Klinik zu bringen. Bei traumatisierten Patienten liegen normalerweise aufgrund der Schocksituation Störungen der Makro- und Mikrozirkulation vor. Diese führen zu Organschäden und letztendlich zum Multiorganversagen (MOV), was neben der Sepsis zu den häufigsten Komplikationen nach einem Trauma gehört. Die Stabilisierung der Makro- und Mikrozirkulation steht also im Mittelpunkt der Primärtherapie (25, 20). Hierzu benötigt man ein geeignetes Infusionsregime. Diesbezüglich herrscht immer noch Uneinigkeit, welches nun die geeignete Infusionslösung darstellt, Kristalline oder Kolloide.

Seit einigen Jahren werden hyperosmolare und hyperonkotische Infusionslösungen zur Therapie des Volumenmangelschocks eingesetzt (10, 16, 18, 25, 28). Den eindeutigen Nachweis zu erbringen, dass eine bestimmte initiale Volumentherapie der Konventionellen bezüglich der Überlebensprognose überlegen ist, ist problematisch. In tierexperimentellen Studien ist die Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion belegt. Den definitiven Beweis in klinischen Studien zu zeigen, ist schwierig (10).

1.1 Polytraumatisierte Patienten

Unter einem Polytrauma versteht man Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organe, von denen mindestens eine oder die Kombination mehrerer lebensbedrohlich sind. Unabhängig vom genauen Verletzungsmuster ist der polytraumatisierte Patient bedroht durch Blutverlust, Hypoxämie und Gewebetraumatisierung. Diese führen meist zum traumatisch-hämorrhagischen Schock und aktivieren so die humoralen und zellulären Mediatorsysteme. Der Grundstein für ein Multiorganversagen (MOV), welches sich unter Umständen erst nach vielen Tagen manifestieren kann, wird bereits in den ersten Minuten und Stunden nach Trauma gelegt: durch mangelndes Sauerstoffangebot, erhöhten zellulären Sauerstoffbedarf, die daraus resultierende Gewebshypoxie und die überschießende Entzündungsreaktion.
Zur weiteren Präzisierung des Schweregrades, zur prognostischen Einschätzung und als Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Therapieerfolgen werden verschiedene Scoringsysteme verwendet (56, 54). In dieser Arbeit wurde der Injury Severity Score (ISS) verwendet.

1.2 Injury Severity Score (ISS)

Der ISS basiert auf dem Abbreviated Injury Score (AIS)-System. Die nach AIS kodierten Verletzungen werden 6 Körperregionen zugeordnet: Schädel-Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen, Extremitäten, und Weichteile.
Die Berechnung der ISS erfolgt, indem die Quadrate der höchsten AIS-Werte der 3 am schwersten verletzten Regionen addiert werden. Der höchste quadrierte Wert pro Region beträgt 25. Der ISS reicht somit von 0-75 Punkten. Eine Verletzung mit einem Score von über 15 gilt üblicherweise als Polytrauma und von über 24 als schweres Polytrauma.
Der ISS steht in enger Beziehung mit der Mortalität und wird weltweit als „Goldstandard“ für die Bewertung von Traumapatienten eingesetzt (21, **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, 56, 54).

1.3 Pathophysiologie

Schock beschreibt das akute Missverhältnis zwischen vorhandenem und benötigtem Sauerstoffangebot. Bei polytraumatisierten Patienten spielt vor allem der hypovolämische/hämorrhagische Schock eine Rolle. Die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens, der Abfall des arteriellen Blutdruckes sowie Schmerz und Stress induzieren

eine neuroendokrine Stressantwort, welche zu einem erhöhten Sympathikotonus und einer gesteigerten Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin führt. Diese sympatho-adrenerge Reaktion führt zu einer Perfusionsumverteilung zugunsten der Organe Gehirn und Herz und dadurch zu einer verminderten Durchblutung von Nieren, Haut, Muskulatur und des Splanchnikusgebietes. Es kommt zur Störung der Mikrozirkulation, wodurch sich die Gewebedurchblutung vermindert (46).

Wie bereits erwähnt, werden als Stressantwort vor allem Katecholamine freigesetzt, welche die bestehende Minderperfusion durch die resultierende Vasokonstriktion noch verstärken. Daraus folgt eine mitochondrale Störung der Atmungskette und des Zitratzyklus. Anaerober Glucoseabbau erzeugt Laktat und eine metabolische Azidose, welche zur Zellschwellung führt mit Verlust von extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen in den Zellen. Durch die Hypoxie werden Kapillare zerstört (capillary leak), was zu einer Aktivierung der polymorphkernigen Granulozyten (PMN) führt. Diese interagieren mit dem Endothel und potenzieren dadurch den endothelialen und interstitiellen Gewebeschaden. Folge des Membranschadens ist ein interstitielles Ödem, welches zur Verbreiterung der Diffusionsstrecke und zur Störung des Austausches von Sauerstoff führt. Dies alles hat bedrohliche funktionelle Folgen (17, 50).

Die Gewebshypoxie und Mikrozirkulationsstörung gelten als wichtigste Faktoren für die Entstehung eines Adult Respiratory Distress Syndrom (ARDS) oder MOV, welche die Hauptursache für die hohe Letalität bei einem traumatisch-hämorrhagischen Schock darstellen (7, 46, 26, 44, 23).

1.4 Infusionsregime

Primärziel ist also eine adäquate Volumenersatztherapie, um so eine rasche Wiederherstellung der Makrozirkulation zu erreichen und vor allem eine Normalisierung der gestörten Mikrozirkulation, um ein MOV zu verhindern (48).

Es sollten folgende Kriterien bei einer pathophysiologisch orientierten primären Volumentherapie bei Schock, Trauma und Hypovolämie berücksichtigt werden:

- Schnelle und effektive Wiederherstellung der Makrozirkulation
- Spezifische Beeinflussung der Mikrozirkulation (antiinflammatorische Effekte)
- Hohe (präklinische) Praktikabilität (einfache Applikation, sofortiger maximaler Volumeneffekt)
- Hohe Sicherheit, geringe Nebenwirkungsrate (Anaphylaxie, Volumenüberladung) (46)

1.4.1 Kristalline und kolloidale Infusionslösungen

Routinemäßig werden für die Primärtherapie am Unfallort isotone Kristalloidlösungen mit Kolloiden verwendet. Kristalloidlösungen haben den Nachteil der kurzen intravasalen Verweildauer und des im Vergleich zu Kolloiden geringeren Volumeneffektes. Durch die Gabe großer Mengen Kristalloide erhöht sich die Gefahr der Volumenüberladung und des Lungenödems (26, 10).

Aufgrund der guten Verträglichkeit und des vergleichsweise guten und lang anhaltenden Volumeneffektes hat sich die Hydroxyethylstärke als kolloidale Infusionslösung in der Notfallmedizin durchgesetzt (51).

Da die Volumensubstitution den entscheidenden kausaltherapeutischen Schritt darstellt, über den durch Erhöhung des venösen Rückstromes ein Wiederanstieg des Herzzeitvolumens und letztendlich die Unterbrechung der Schocksymptomatik erreicht wird, sind bei der konventionellen Volumentherapie oft mehrere Liter Infusionslösung notwendig. Durch die rasche Umverteilung kristalliner Lösungen ins Interstitium werden gegenüber der Verwendung von kolloidalen Lösungen die drei- bis vierfachen Mengen benötigt (25, 26, 28, 56).

Auch nach Anlage mehrere großvolumiger periphervenöser Zugänge nimmt das Infundieren solch großer Infusionsmengen oft zu viel Zeit in Anspruch, was insbesondere auch in Katastrophenfällen, wie man aktuell in Südostasien sehen kann, eine große Rolle spielt. Hier besteht vor allem auch ein großes Interesse einen schnellen Abtransport des Verletzten zu gewährleisten. Große Mengen an Infusionslösungen können auf dem Feld nicht vorgehalten werden, daher bietet hier die Small-Volume-Resuscitation eine vielversprechende Alternative (19).

1.4.2 Small Volume Resuscitation

Bei der Small Volume Resuscitation handelt es sich um eine stark hypertone Kochsalzlösung, die in einer Dosis von 4 ml/kg KG als Bolusinfusion verabreicht wird. Diese Menge reicht aus, um das Herzzeitvolumen zu normalisieren und den systemischen Druck signifikant zu steigern. Da dieser Effekt nur ca. 30 Minuten anhält, sollte gleichzeitig ein hyperonkotisches Kolloid, z.B. 6 % Hydroxyäthylstärke infundiert werden. Im Tierexperiment konnte hierdurch nicht nur eine Verlängerung der Kreislaufwirkung erreicht, sondern auch eine höhere Überlebensrate erzielt werden (25, 26, 55, 24, 27).

In einem weiteren Tierexperiment wurde der Einfluss auf die nutritive Organdurchblutung untersucht. An Beageln wurde nachgewiesen, dass durch Small-Volume-Resuscitation kombiniert mit 10 % Dextran 60 in 7,2 % NaCl-Lösung (4 ml/kg KG) eine Normalisierung der nutritiven Durchblutung von Herz, Niere und Splanchnikusgebiet innerhalb fünf Minuten erreicht werden kann (26, 28, 55, 24, 27).

Der unmittelbar eintretende Kreislaufeffekt wird durch die schlagartige Erhöhung der Plasmaosmolalität erreicht, das heißt eine schnelle intravenöse Infusion innerhalb von 3-5 Minuten ist entscheidend. Der Vorteil von Small-Volume-Resuscitation gegenüber den anderen Volumenersatzmitteln liegt in ihrem Angriffspunkt im Bereich der Mikrozirkulation. Die sofortige Mobilisation von Flüssigkeit aus den Endothelzellen reduziert ihr Volumen, welches im Schock durch die Ödembildung erhöht ist. Dadurch verringert sich die Diffusionsstrecke und der hydraulische Widerstand der Kapillaren. Dies wurde an einem Computermodell und an Tierversuchen validiert. Die Bolusinfusion führt innerhalb einer Minute zu einer Restitution des zirkulierenden Volumens bei Verlusten von bis zu 20 % des Blutvolumens (25, 8, 55, 24, 27, 3).

Die meisten durchgeführten Untersuchungen erfolgten unter der Verwendung des Kolloids Dextran. Tierexperimentelle Untersuchungen konnten bei einem Vergleich von Small-Volume-Lösungen mit Dextran bzw. HES keinen Unterschied feststellen. Somit wird aufgrund des erniedrigten Risikos einer anaphylaktoiden Reaktion HES der Vorzug gegeben (25, 28).

Interessant ist die Small-Volume-Resuscitation auch für das Militär bzw. für den Katastrophenschutz in Krisengebieten oder während Kampfhandlungen. Hier ist die medizinische Versorgung durch die verfügbaren Ressourcen begrenzt, insbesondere in der Primärphase der Rettung, da nahe im Bereich der Kampfhandlungen keine großen Materialreserven vorgehalten werden können (19, 34). Von großer Bedeutung ist die primäre Stabilisierung, um den Patienten zur weiteren Versorgung zum nächsten Verbandsplatz bringen zu können. Vorteile von Small-Volume-Produkten sind: Gewichts- und Raumersparnis, es muss weniger Infusionslösung vorgehalten werden; eine schnelle hämodynamische Stabilisierung; problemlose Lagerung, auch in unterschiedlichen Temperaturbereichen (bis 25°C).

Bei der Small-Volume-Resuscitation handelt es sich um keine neu entdeckte Methode. Otto Johann Friedrich Nassau (1839 - 1903) hat bereits im Jahre 1880 anhand tierexperimenteller Untersuchungen festgestellt, dass die Infusion von 10%iger Kochsalzlösung Auswirkungen auf den Kreislauf hat. Diese Methode wurde in den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts weiter

erforscht und die Verfahrenstechnik der schnellen Flüssigkeitsmobilisierung bei traumatologischen Patienten mit hohem Blutverlust weiter entwickelt (16).

Was bisher noch unklar und nicht erforscht ist, ist die Wirkung der Small-Volume-Resuscitation auf die Entstehung des generalisierten, inflammatorischen Entzündungsgeschehens (SIRS) (29). Es stellt sich nun die Frage, welche Auswirkungen zeigen sich bei schwerverletzten, polytraumatisierten Patienten.

1.4.3 Lyophilisiertes Plasma

Die Applikation von Fresh-Frozen-Plasma (FFP) als Volumenexpander im Rahmen des hämorrhagischen Schocks wird seit den achtziger Jahren differenziert gesehen. Befürworter von FFP im hämorrhagischen Schock betonen vor allem die Wirkung auf die Stabilisierung der kardiopulmonalen Funktion (32). Die Gefahr bei Verwendung von Plasmaprodukten besteht in der Übertragung von Infektionserregern. Durch die Entwicklung künstlicher Kolloide, welche auch kostengünstig herzustellen sind, wurden Plasmaprodukte immer seltener als Volumenexpander eingesetzt (37).

Bei polytraumatisierten Patienten können aufgrund verschiedener Mechanismen Hämostasestörungen auftreten. Als unmittelbare Blutungsfolge kommt es zum Verlust von Gerinnungspotential. Es kommt zur Aktivierung prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren (über das extrinsische als auch das intrinsische Gerinnungssystem) sowie zu einem Verlust von physiologischen Gerinnungsinhibitoren. Als weiterer Punkt ist noch die Verdünnungskoagulopathie nach hochdosierter Infusionstherapie im Rahmen der Behandlung des hypovolämischen Schocks zu erwähnen sowie die Aktivierung des Fibrinolysesystems aufgrund der Freisetzung von endothelständigem Gewebs-Plasminogen-Aktivator mit der Folge einer sekundären Hyperfibrinolyse.

Als Folge der Gerinnungsaktivierung kann es zur Thrombosierung im Bereich des kapillaren Gefäßbettes kommen, worin eine wesentliche Komponente für die Entwicklung eines MOV gesehen wird. Einen weiteren Prognosefaktor für den Patienten stellt die hämorrhagische Diathese im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung dar.

Besonderes Interesse besteht an physiologischen Gerinnungsinhibitoren, wie das Antithrombin III (AT III), da dieses die größte Wirksamkeit besitzt.

Untersuchungen haben gezeigt, dass bei polytraumatisierten Patienten bei Klinikaufnahme verminderte Aktivitätswerte von AT III vorlagen und mit Zunahme des Schweregrades abnahmen (30).

Ein weiterer Punkt, welcher noch in Betracht gezogen werden sollte, ist die Beeinflussung der Gerinnungskaskade durch den erhöhten Mediatorenspiegel im Blut. AT III wird durch PMN-Elastase inaktiviert, wodurch es zur Inhibierung von Thrombin kommt und damit werden die entzündungspotenzierenden Effekte nur insuffizient abgeblockt. Ein weiterer Nebeneffekt ist die Anregung der Zytokinsynthese. Bei einer frühzeitigen Applikation von Plasmaprodukten kann eventuell eine verminderte Freisetzung von Mediatoren bewirkt werden, natürlich neben

dem kreislaufstabilisierenden Effekt und somit Einfluss auf die Entwicklung eines MOV bei polytraumatisierten Patienten genommen werden.

Ziel dieser Untersuchung war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Kann eine hyperonkotisch-hyperosmolare Infusionslösung aus Hydroxyethylstärke oder lyophilisiertes Plasma die Mediatorfreisetzung bei polytraumatisierten Patienten beeinflussen?

2. Kann durch unterschiedliches Infusionsregime Einfluss auf die generalisierte Entzündungsreaktion bei traumatisierten Patienten genommen werden?

3. Haben solche Infusionslösungen Einfluss auf die Entstehung und den Schweregrad eines SIRS bei polytraumatisierten Patienten?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

In einer frei randomisierten Studie wurden 40 polytraumatisierte Patienten in eine Untersuchung mit eingeschlossen. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultäten der Universität Ulm zur Prüfung vorgelegt und genehmigt. Die Patienten wurden selbstverständlich, sobald sie ihr Bewusstsein erlangt hatten, über die zusätzliche Blutabnahme aufgeklärt und willigten ein.

Die Patienten wurden nach folgenden Einschlusskriterien ausgewählt:

- isolierte Extremitätenfrakturen (mindestens zwei große Röhrenknochen)
- Extremitätenfrakturen, kombiniert mit stumpfen Bauchtrauma
- Extremitätenfrakturen, kombiniert mit stumpfen Thoraxtrauma
- Kombination aus den Punkten 1 bis 3
- Isoliertes Schädel-Hirn-Trauma mit (nach Klinikaufnahme) morphologisch nachweisbaren Veränderungen im kranialen Computertomogramm (CCT)

Als Ausschlusskriterien galten für alle Patienten:

- Traumapatienten, die am Unfallort kardio-pulmonal reanimiert wurden, bzw. solche, die noch am Unfallort, auf dem Transport oder unmittelbar nach Klinikaufnahme verstarben.
- Patienten, für welche die zusätzlich benötigten 30-60 Sekunden für die Blutabnahme am Unfallort eine ärztliche nicht zu verantwortende Zeitverzögerung darstellte.
- Patienten, die jünger als 18 und älter als 75 Jahre waren.
- Patienten, welche primär, noch vor der ersten Blutabnahme mit kolloidalen Volumenersatzmitteln durch bodengebundenen Rettungsdienst versorgt wurden
- Patientinnen mit bestehender Gravidität

Zur Datenerhebung wurden 4 Protokolle benutzt:

- Ein Übersichtsprotokoll, bei dem auf einen Blick erkennbar ist, welche Abnahmen von welchem Patienten vorhanden sind.
- Ein Probenentnahmeprotokoll, auf dem die Patientendaten, die entsprechende Patientennummer sowie ein Schema, auf dem die Anzahl der entnommenen Monovetten

und die Zeiten ablesbar sind. Es ist ebenfalls vermerkt, in welches Krankenhaus der Patient gebracht wurde.

- Bei den anderen zwei Protokollen handelt es sich um Proben- bzw. Restprobenprotokolle. Sie dienen zur Übersicht, von welchem Patienten wie viele und welche Proben vorhanden sind und ob es Restproben gibt.

Über DGU-Bögen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Schwerverletzten-Erhebungsbogen) wurden folgende Daten erfasst:

- Name
- Alter und Geschlecht
- Aufnahmeklinik
- Unfalldatum
- Liegezeit, aufgeteilt in Intensiv- und Normalstation
- Glasgow-Coma-Scale (GCS); Injury Servity Score (ISS); Abbreviated Injury Scale (AIS)
- Art des Unfalls
- die jeweiligen Maßnahmen: Volumengabe, Intubation, Herzmassage, Beatmung und Medikamente
- Diagnosen der Unfallverletzungen
- Entlassung bzw. Todesursache

Blutentnahme:

Die einzelnen Blutproben wurden arteriell (im Schockraum gelegter arterieller Zugang der A. femoralis oder A. radialis) abgenommen.

Die erste Blutentnahme erfolgte direkt am Unfallort, die zweite bei Aufnahme. Die weiteren Abnahmen erfolgten nach einer, vier, sechs, zwölf und 24 Stunden und jeweils nach fünf und zehn Tagen nach Aufnahme.

Für die Bestimmung des kleinen Blutbildes wurden 4 ml Blut in einer Kalium EDTA Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht) entnommen.

Unmittelbar nach Entnahme wurde die Probe im Notfalllabor gemessen (Uni Klinik Safranberg mit Cell-Dyn® 3500, Abbott). Im Bundeswehrkrankenhaus Ulm wurden die Proben mit Celltek m (Fa. Bayer) gemessen.

Für die Messung von 1-Nitrat/Nitrit, Gesamtprotein und C-Reaktives Protein wurden 10 ml Blut in einer Serum-Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht) entnommen.
Weiter wurde für die Bestimmung von 1-Bicyclo-Prostaglandin E_2; 2-Prostaglndin $F_{2\alpha}$; 3-6-Keto Prostaglandin F1α und 4-Thromboxan B_2 4 ml Blut in einer Kalium EDTA Monovette® (Sarstedt, Nümbrecht), die mit 142 µl Indometacinlösung (Forschungslabor Parkstrasse Universität Ulm) versetzt wurde, entnommen.
Unmittelbar nach Entnahme wurden die Proben auf Eis gelagert und bei 4°C für 10 Minuten mit 3500 x g zentrifugiert (Uni-Klinik Safranberg: Cryofuge 5000; Heraeus, Sepatech; Bundeswehrkrankenhaus Ulm: Kühlzentrifuge Celltek M, Bayer Diagnostics GmbH).
Das Serum wurde sauber abpipetiert und bei –80°C eingefroren.

2.2 Zelluläre Bestimmungen:

Das kleine Blutbild wurde mit dem Celltek m (Bayer Diagnostics GmbH) nach dem Widerstandsmessprinzip gemessen. Dabei passieren die Zellen durch eine Kapillare ein Gleichstromfeld und somit kommt es zu einer Widerstandsänderung. Der elektrische Widerstand ist proportional zum Volumen der Zelle.
Die Leukozyten und Erythrozyten werden in getrennten Kammern gezählt. Für die Bestimmung der Leukozyten werden die Erythrozyten durch Zugabe einer Reagenz hämolysiert.
Die Thrombozyten werden mit den Erythrozyten zusammen gezählt und nach Größe durch elektronische Schwellensetzung unterschieden.
Das Gerät besitzt einen separaten Messkanal für die photometrische Hämoglobin-Messung. Durch Zugabe eines Hämolysereagenz platzen die Erythrozyten und das zurückbleibende Hämoglobin reagiert mit zugesetztem Kaliumcyanid zu Cyanmethämoglobin.
Bei 540 nm hat Cyanmethämoglobin sein Absorptionsmaximum, das der Hämoglobinkonzentration proportional ist.
Um die Konzentration bestimmen zu können, wird zuerst mit der reinen Verdünnungsflüssigkeit der Blindwert ermittelt. Danach wird die Absorption der Probe gemessen. Die Differenz zwischen Probe und Blindwert ergibt die Hb-Konzentration.

Als direkte Messwerte erhält man somit die Erthrozytenkonzentration, den Hämatokrit, die Hämoglobin-, Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration. Durch interne Verrechnung ermittelt das Gerät die Erythrozytenindizes: Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV), mittlere

Hämoglobinmenge des Einzelerythrozyten (MCH), und mittlere erythrozytäre Hämoglobinkonzentration (MCHC) (3, 5).

Die Blutbildbestimmung mit dem Cell-Dyn® 3500 von Abbott beruht auf demselben Messprinzip wie bei Celltek m (Fa. Bayer).

2.2.1 Arachidonsäuremetabolite

Bizycloprostaglandin B_2

- *Prinzip und Methode:* EIA (Enzymimmunoassay) kompetetiv (KIT) mit Acetylcholinesterase von der Fa. IBL – Hamburg
- *Material:* 250 µl EDTA-Plasma mit Zyklooxigenaseinhibitoren
- *Sensitivität:* 1,56 pg/ml
- *Normalwerte:* <1,5 pg/ml
- *Standards:* Standard mit Aqua dest. Und Karbonatpuffer lösen, mit Phosphatpuffer + EIA – Puffer zu 1000 pg/ml verdünnen.
- *Probenvorbereitung:* EDTA-Blut mit 100 µl Indometacin zentrifugieren, das Plasma gewinnen (Hämolyse unbedingt vermeiden!), Extraktion mittels HPLC, Messen der Extinktion bei 405 und 620 nm gegen Leerwert.
- *Auswertung:* Ermittlung der Probenkonzentration aus den Eichgeraden unter Berücksichtigung von Volumen und evtl. Verdünnungen.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$

- *Prinzip und Methode:* Enzymimmunoassay (EIA) kompetetiv (KIT) mit Acetylcholinesterase von der Firma IBL – Hamburg
- *Material:* 100 µl EDTA-Plasma mit Zyklooxigenaseinhibitoren.
- *Sensitivität:* 3,9 pg/ml
- *Normalwerte:* < 10 pg/ml

- *Standards:* Standard mir Aqua dest. Zu 5000 pg/ml lösen, weiter mit EIA-Puffer von 500 – 3,9 pg/ml verdünnen.
- *Probenvorbereitung:* EDTA-Blut mit 100 µl Indometacin zentrifugieren, das Plasma gewinnen (Hämolyse unbedingt vermeiden!), Extraktion mittels HPLC, Messen der Extinktion bei 450 bzw. 620 nm gegen Leerwert.
- *Auswertung:* Ermittlung der Probenkonzentration aus der Eichgeraden unter Berücksichtigung von Volumen und evtl. Verdünnung.

6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$

- *Prinzip und Methode:* EIA (Enzymimmunoassay) kompetetiv (Kit) mit Peroxidase von Fa. Amersham – Braunschweig
- *Material:* 100 µl EDTA-Plasma mit Zyklooxygenaseinhibitoren.
- *Sensitivität:* 10 pg/ml
- *Normalwerte:* < 10 pg/ml
- *Standards:* Standard mit Asay-Puffer zu 1280 pg/ml lösen, weiter verdünnen bis 10 pg/ml
- *Probenvorbereitung:* EDTA-Blut mit 100 µl Indometacin zentrifugieren, das Plasma gewinnen (Hämolyse unbedingt vermeiden!), Extraktion mittels HPLC, Messen der Extraktion bei 405 und 620 nm gegen Leerwert.
- *Auswertung:* Ermittlung der Probenkonzentration aus der eichgeraden unter Berücksichtigung von Volumen und evtl. Verdünnungen.

Thromboxan B_2

- *Prinzip und Methode:* EIA (Enzymimmunoassay) kompetitiv (Kit) mit Peroxidase von Fa. Amersham – Braunschweig.
- *Material:* 100 µl EDTA-Plasma mit Zyclooxygenaseinhibitoren.
- *Sensitivität:* 10 pg/ml
- *Standards:* Standard mit assay-Puffer zu 280 pg/ml lösen, weiter verdünnen bis10 pg/ml.
- *Probenvorbereitung:* EDTA-Blut mit 100 µl Indometacin zentrifugieren, das Plasma gewinnen (Hämolyse unbedingt vermeiden!), Extraktion mittels HPLC, Messen der Extraktion bei 405 / 620 nm gegen Leerwert.

- *Auswertung:* Ermittlung der Probenkonzentration aus der Eichgeraden unter Berücksichtigung von Volumen und evtl. Verdünnungen.

2.2.2 Humorale Faktoren

Bestimmung von Nitrit und Nitrat (33)

- *Prinzip und Methode:* Grieß – Enzymatisch – Colorimetrischer Assay, laboreigene Methode.
- *Material:* Serum 250 µl
- *Aufbewahrung:* -28 °C
- *Sensitivität:* 0,3 µM
- *Normalwert:* 35±12 µM
- *Standards:* Natriumnitrit Eichreihe von 80 – 0,63 µM in Wasser
- *Probenvorbereitung:* Enteiweißung durch Ultrafiltration mit Centrisart
- *Nitritbestimmung:* Direkt aus dem Ultrafiltrat
- *Nitratbestimmung:* Nach Reduktion zu Nitrit (s. unten)
- *Reduktion:* Ultrafiltrat + je 5 Vol-%, FAD – Lsg (230 µM in H_2O), NADPH-Lsg. (6,5 mM in H_2O), Nitratreduktase (5 U/ml H_2O), Inkubtion 60 min/30°C.
- *Farbreaktion:* Probe + jeweils halbes Volumen Sulfanilamid (14 mM in 1N HCL), NED-Lsg. (4 mM in H_2O), Messung der Extinktion bei 550 und 690 nm gegen Leerwert.
- *Auswertung:* Aus Eichgerade unter Berücksichtigung von Volumen und evtl. Verdünnungen C-reaktives Protein (CRP)

C-reaktives Protein (CRP)

- *Prinzip:* Die CRP-Methode beruht auf einer „Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA)“ – Technik. Latexpartikel, die mit Antikörper gegen CRP beschichtet sind, vernetzen sich in Gegenwart von CRP aus der Probe. Der Anstieg der Trübung, hervorgerufen durch die Vernetzung, ist proportional zur Konzentration des

CRP und wird turbidimetrisch bei 2 Wellenlängen gemessen (340 und 700 nm). Die Konzentration wird über eine mathematische Funktion berechnet.

- *Material:* 3 µl Serum bzw. Heparinplasma (+ 50 µl Totvolumen).
- *Sensitivität:* > 4,0 mg/l.
- *Normalwert:* < 10 mg/l.
- *Störfaktoren:* Lipämische Seren mit Triglyzeriden > 200 mg/dl sollten nicht eingesetzt werden.
- *Auswertung:* Ergebnis in mg/l; Eichung über Kalibrator.

Gesamtprotein (TP)

- *Prinzip:* Kupferionen reagieren in basischer Lösung mit den Peptidbindungen der Proteine. Die Menge des so gebildeten blauen Kupfer(II) – Protein-Komplexes wird bichromatisch als Endpunktreaktion bei 540 und 750 nm gemessen (Biuret-Reaktion).
- *Material:* 15 µl Serum oder Heparinplasma (+ 50 µl Totovolumen)
- *Sensitivität:* > 20 g/l
- *Normalwert:* 61 – 82 g/l
- *Störfaktoren:* Hämoglobin mit 500 mg/dl erhöht die TP – Ergebnisse um 5,0 g/l bei einer Gesamtproteinkonzentration von 65 g/l.
  Bilirubin mit 20 mg/dl erniedrigt die TP – Ergebnisse um 6,0 g/l bei einer Gesamtproteinkonzentration von 61 g/l.
- *Auswertung:* Ergebnis in g/l; Bezug zur Eichkurve

2.3 Infusionslösungen

2.3.1 Ringer-Laktat Fresenius ®

Bestandteile:

1000 ml enthalten:	- Natriumchlorid	6,00 g
	- Natriumlaktatlösung	6,34 g
	- Kaliumchlorid	0,40 g
	- Calciumchlorid · 2 H_2O	0,27 g

Hilfsstoffe: Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

Na^+	130,9 mmol/l	Cl^-	111,7 mmol/l
K^+	5,4 mmol/l	$Lactat^-$	28,3 mmol/l
Ca^{2+}	1,84 mmol/l		

ph-Wert	5,0 – 7,0
Titrationsacidität	0,5 – 2,0 mmol NaOH/l
Theoret. Osmolarität	278 mosm/l

Anwendungsgebiete:

Ringer-Lactat wird zur prä-, intra- und postoperativen Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsbilanz und zum primären Volumenersatz bei Notfallsituationen eingesetzt. Darüber hinaus wird sie als Flüssigkeitsersatz bei ausgeglichenem Säure-Basen-Haushalt, bei leichter Azidose sowie bei der Rehydratation des Interstitiums nach kolloidalem Volumenersatz verwendet.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Prinzipiell richtet sich die Dosierung nach dem Bedarf zur Normalisierung der hämodynamischen Parametern und Organfunktionen, wobei im Allgemeinen ein Richtwert von 2,5 ml/kg Körpergewicht angesetzt wird. Dies entspricht ca. 60 Tropfen/min oder 180 ml/h bei 70 kg KG. Sie wird als peripherven öse Infusion verabreicht.

Name des pharmazeutischen Unternehmers:
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Postfach
D-61346 Bad Homburg v.d.H.

2.3.2 HAES - steril® 6%

Bestandteile:

1000 ml enthalten: Poly(O-2-hydroxyäthyl)stärke		60 g
Substitutionsgrad 0,40 – 0,55		
Durchschnittsmolekulargewicht MW 200 000		
Natriumchlorid		9,0 g
Elektrolyte in mmol/1000 ml	Natrium	154
	Chlorid	154
Theoret. Osmolarität		
	308 mosm/l	

Anwendungsgebiete:
HAES - steril 6% wird typischerweise bei der Therapie und Prophylaxe von Hypovolämie, Schock und Hämodilution angewendet.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:
Auch diese Infusionslösung wird als peripherven öse Infusion verabreicht. Ebenso richtet sich die Dosierung nach dem Bedarf, der durch die hämodynamischen Parameter und den Organfunktionen ermittelt wird. Die Richtwerte liegen bei max. 20 ml (1,2 g) HES/kg KG und Stunde.

Name des pharmazeutischen Unternehmers:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Postfach

61364 Bad Homburg v.d.H.

2.3.3 Hyperhes® Fresenius

Bestandteile:

1000 ml enthalten: Poly(O-2-hydroxyäthyl)stärke 200 / 0,6 - 0,66		60 g
(mittleres Molekulargewicht: ca. 200 000; molare Substitution: 0,60 – 0,66)		
Natriumchlorid		75 g
Elektrolyte in mmol/1000 ml	Natrium	1283
	Chlorid	1283

Osmolarität: 2570 mosm/l

KOD: ca. 35 cm H_2O entsprechend ca. 25 mm Hg

250 ml Monoflac – oder Freeflex-Infusionsbeutel

Anwendungsgebiete:

Hyperhes® wird als Volumenersatz bei traumatischem hämorrhagischem Schock am Unfallort bzw. auf dem Weg ins Krankenhaus sowie bei septischem Schock verwendet.

Andere Anwendungsgebiete sind die Stabilisierung der Hämodynamik bei großen gefäßchirurgischen Eingriffen, die Prophylaxe von Mikrozirkulationsstörungen (z.B. Herzchirurgie), die Steigerung des cerebralen Perfusionsdrucks bei polytraumatisierten Patienten und die Verbesserung des cerebralen Blutflusses (Stabilisierung des cerebralen Perfusionsdrucks) bei neurochirurgischen Eingriffen. Als Ultima ratio wird es bei therapierefraktärem erhöhtem intracraniellem Druck und beim Verbrennungsschock verwendet.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Prinzipiell richtet sich die Dosierung nach dem Bedarf (Normalisierung von hämodynamischen Parametern und Organfunktionen).
Als Richtwert für eine Akuttherapie wird eine einmalige Bolusgabe von ca. 4 ml/kg KG (ca. 250 ml für Patienten mit 60 – 70 kg KG) innerhalb von 3 – 5 Minuten mittels intravenöser Bolusinfusion bzw. Druckinfusion verabreicht.
Trotz der hohen Osmolarität kann Hyperhes bei Nichtvorliegen eines zentralen Venenzuganges peripherven ös verabreicht werden.
Die Therapie mit Hyperhes ist nur kurzzeitig effektiv. Eine länger andauernde Anwendung ist nicht vorgesehen. Im Anschluss an die Hyperhes – Infusion ist eine bedarfsgemäße Volumentherapie durchzuführen.

Stand: Mai 2000

Name des pharmazeutischen Unternehmers:
Fresenius Kabi Austria GmbH, A-8055 Graz

2.3.4 Virusinaktiviertes Frischplasma, lyophilisiert NW®

Bestandteile:
1 Durchstechflasche mit 13,5 g bis 16,5 g Trockensubstanz enthält:

Lyophilisiertes Blutplasma von Spendern mit dem jeweils angegebenen Blutgruppenmerkmal, eingestellt auf einen Gesamtproteingehalt von 12,0 g.

Andere Bestandteile:

Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Glucose-Monohydrat, Natrium-hydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid

Anwendungsgebiete:

Virusinaktiviertes Frischplasma lyophilisiert NW enthält außer den Gerinnungsfaktoren auch deren Inhibitoren. Das Präparat ist vor allem bei Blutungsneigung aufgrund komplexer Störungen des Hämostasesystems einzusetzen. Im Vordergrund stehen Verdünnungskoagulopathien im Rahmen der Massivtransfusion und die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC). Es kann zur Notfallsubstitution bei allen Koagulopathien eingesetzt werden.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem klinischen Bild, sowie nach dem Ergebnis gerinnungsphysiologischer Untersuchungen. Die Anwendung erfolgt nach Auflösen der Trockensubstanz im beigefügten Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke 200 ml) intravenös über ein geeignetes Transfusionsbesteck mit Filter (DIN 58360).

Stand der Information: Januar 1992

Name des pharmazeutischen Unternehmers:

DRK Blutspendedienst Nordrheinwestfalen GmbH -Institut Hagen- Freiheitstraße 180-186; 58097 Hagen

2.4 Statistik

Aufgrund der geringen Anzahl von Messwerten können weder eine Normalverteilung vorausgesetzt noch parameterfreie Testverfahren angewandt werden.
Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Diagrammen mit Median- und Mittelwertberechnungen. Die Abszisse stellt die Zeitpunkte der Abnahmen in festen Abständen dar und keine maßstäbliche Zeitachse.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Von den 46 erfassten Patienten konnten 38 ausgewertet werden. Zwei Patienten fielen durch das Ausschlußkriterium „Reanimation am Unfallort“ heraus, die weiteren 6 Patienten verstarben am Unfallort oder im Laufe der ersten 24 Stunden.
Insgesamt wurden 33 männliche und 5 weibliche Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter der 46 Patienten lag bei 31,52 Jahren (18 – 72 Jahre) mit einem Median von 26 Jahren.

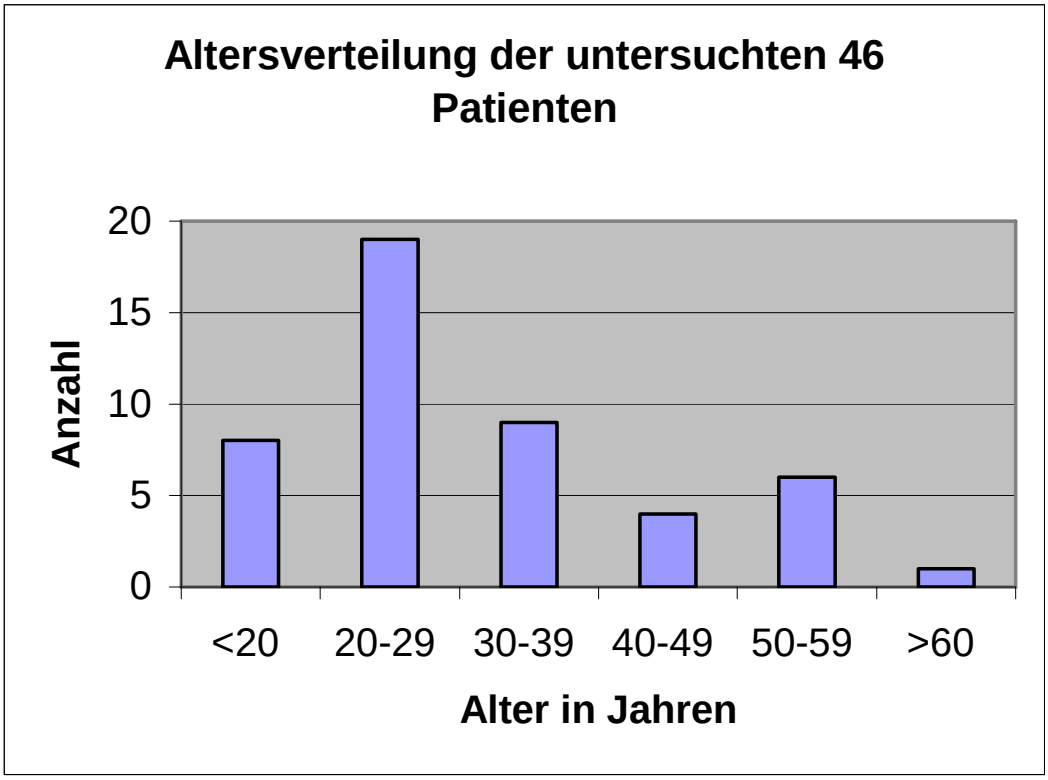


Abbildung 1: Graphische Darstellung der Altersverteilung der untersuchten 46 Patienten

Erwartungsgemäß liegt eine schiefe Verteilung vor mit einer Häufung der Anzahl (n=19) in der Altersgruppe der 20- bis 29-jährigen Patienten. Die restlichen Patienten verteilen sich relativ gleichmäßig in die Altersgruppen < 20 sowie 30 bis > 60 Jahre.

Die häufigsten Unfälle waren PKW- und Zweiradunfälle. In beiden Gruppen überwog der männliche Anteil an Patienten.

3.2 Verletzungsschwere

Glasgow-Coma-Skale (GCS)

An der Unfallstelle hatten 13 Patienten einen GCS von 3 und 11 Patienten einen GCS von 15. Die übrigen 22 Patienten verteilten sich gleichmäßig auf GCS-Werte zwischen 4 und 14 Punkten (siehe Abbildung 2).

Von den 11 verstorbenen Patienten hatten 7 Patienten einen initialen GCS von 3, zwei Patienten von 4 und je ein Patient mit 5 und 8 Punkten.

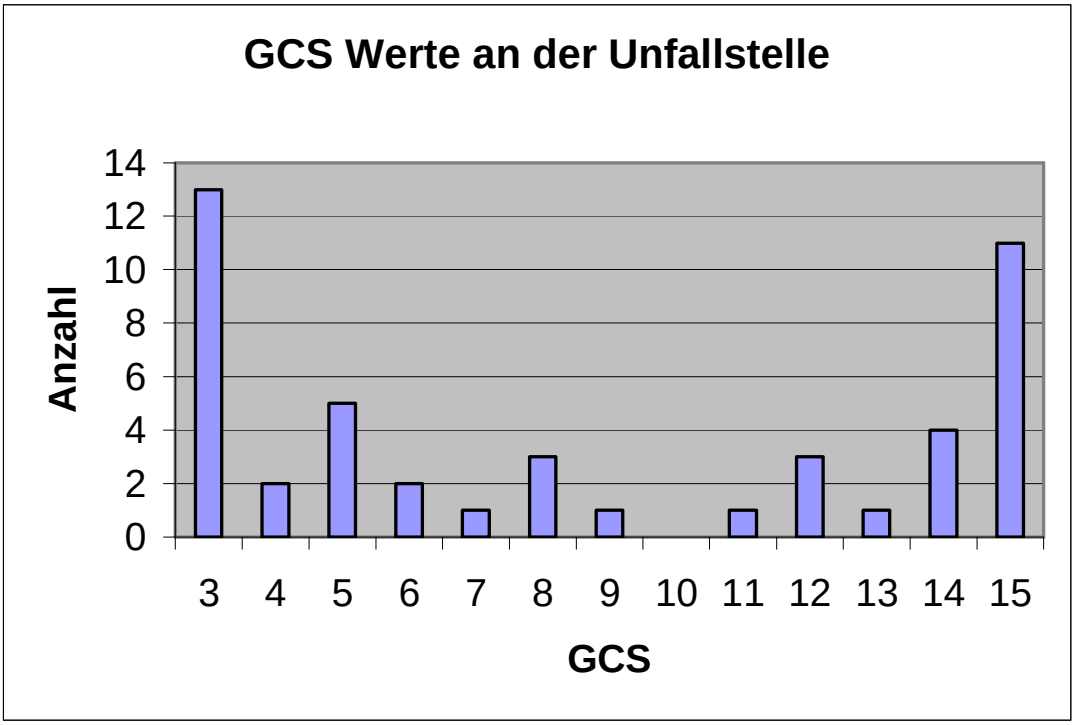


Abbildung 2: Graphische Darstellung der GCS-Werte (Glasgow Coma Scale-Werte) an der Unfallstelle

Traumaschweregrad

Anhand des Injury Severity Scores (ISS) und des Polytraumaschlüssels (PTS) wurde die Schwere der gesamten Verletzungen bewertet.

Tabelle1: Übersicht der Verletzungsschwere nach ISS (Injury Severity Score) und GCS (Glasgow Coma Scale)

	ISS Median	GCS Median	Alter Median	Letalität n=(%)
ISS I(<9) n=1	4	15	55	0 (0%)
ISS II(9-18) n=12	14,5	15	26	0 (0%)
ISS III(19-31) n=12	25,5	8	33	1 (10%)
ISS IV(≥32) n=21	44,5	5	23	10 (45%)

Ein Patient galt als leicht verletzt mit einem ISS <9. Der GCS-Wert betrug 15 Punkte und der Patient ist nicht verstorben.

Mittelschwer verletzt waren 12 Patienten mit ISS-Werten zwischen 9 und 18 Punkten (Median 14,5). Der GCS-Median lag bei 15 Punkten, bei einem Altersmedian von 26 Jahren. Auch aus dieser Gruppe ist kein Patient verstorben.

12 Patienten waren schwerverletzt mit ISS-Werten zwischen 19 und 31 (Median 25,5). Der GCS-Median betrug 8 Punkte, bei einem Altersmedian von 33. Aus dieser Gruppe verstarb ein Patient.

Schwerstverletzt waren 21 Patienten mit ISS-Werten ≥ 32 (Median 44,5). Der GCS-Median lag bei 5 Punkten und der Altersmedian bei 23 Jahren. Aus dieser Gruppe verstarben 10 Patienten.

Verletzungsschwerpunkte

Anhand der ermittelten AIS-Werte (Abbreviated Injury Scale) ergaben sich folgende Verletzungsmuster und -bewertungen für die verschiedenen anatomischen Regionen.

Für die Region Schädel ergab sich ein mittlerer AIS-Wert von 3,6; für den Thorax wurden 3,4; für das Abdomen 3,8; für die Wirbelsäule/Rückenmark 2,5 und für die Extremitäten 3,2 Punkte ermittelt.

Entsprechend der definierten Verletzungsmuster ergab sich für das Schädeltrauma (HI) in 2 Fällen eine Monoverletzung, ein vorwiegendes Thoraxtrauma (TX) erlitten 3 und überwiegend Extremitätenverletzungen (E) 8 Fälle.
10 Patienten waren polytraumatisiert (PT) ohne und 20 mit Thoraxbeteiligung (PTX).

3.3 Menge der verabreichten Infusionslösungen

Nachdem den Patienten die Studienlösung verabreicht wurde, erfolgte die Weiterbehandlung mit kristallinen und kolloidalen Infusionslösungen. Da die Menge der verabreichten Infusionslösungen Auswirkung auf den Verdünnungsgrad des Blutes haben, wurden die präklinischen Infusionsgaben protokolliert. Auf diese Weise kann mit Hilfe des Proteinwertes im Plasma der Verdünnungseffekt berechnet werden (13).
Bei den folgenden Abbildungen lässt sich anhand der berechneten Medianwerte für die verabreichten Infusionslösungen ablesen, dass jeweils in der ISS-Gruppe III und bei den kolloidalen Infusionslösungen auch in der ISS-Gruppe IV die größten Mengen an Infusionslösungen verabreicht wurden. Die ISS-Gruppe I muss separat betrachtet werden, da es sich in dieser „Gruppe“ nur um einen Patienten handelt.

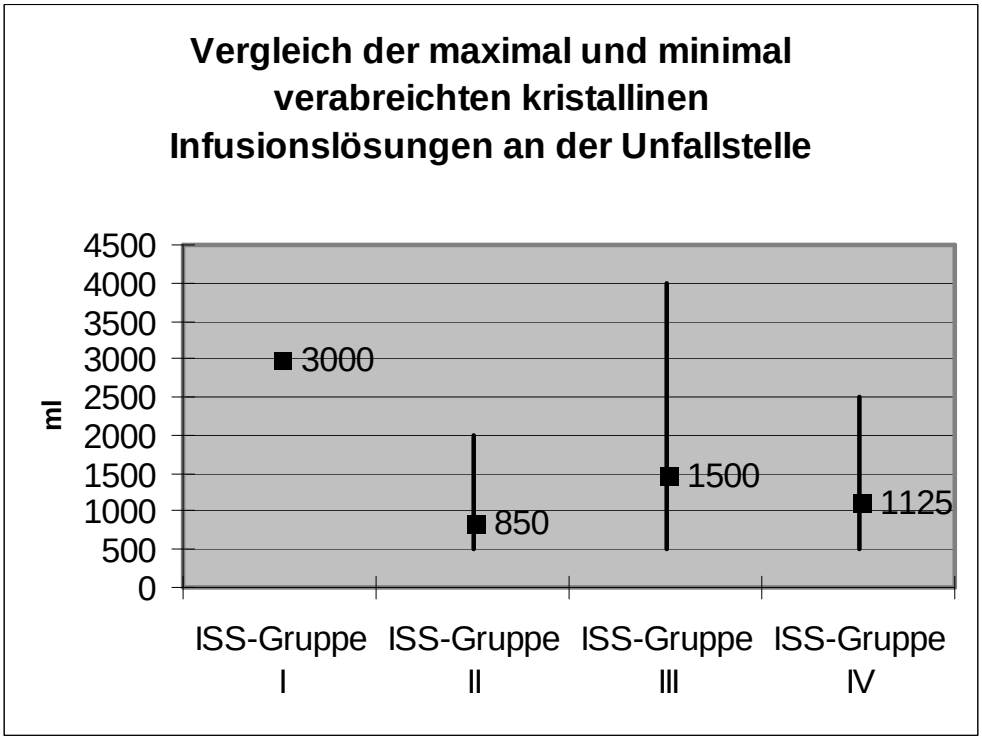


Abbildung 3: Grafische Darstellung des Medians sowie der minimalen und maximalen Menge an kristallinen Infusionslösungen (ml), die an der Einsatzstelle bei unterschiedlichen Injury Severity Score -Gruppierungen (ISS) verabreicht wurden

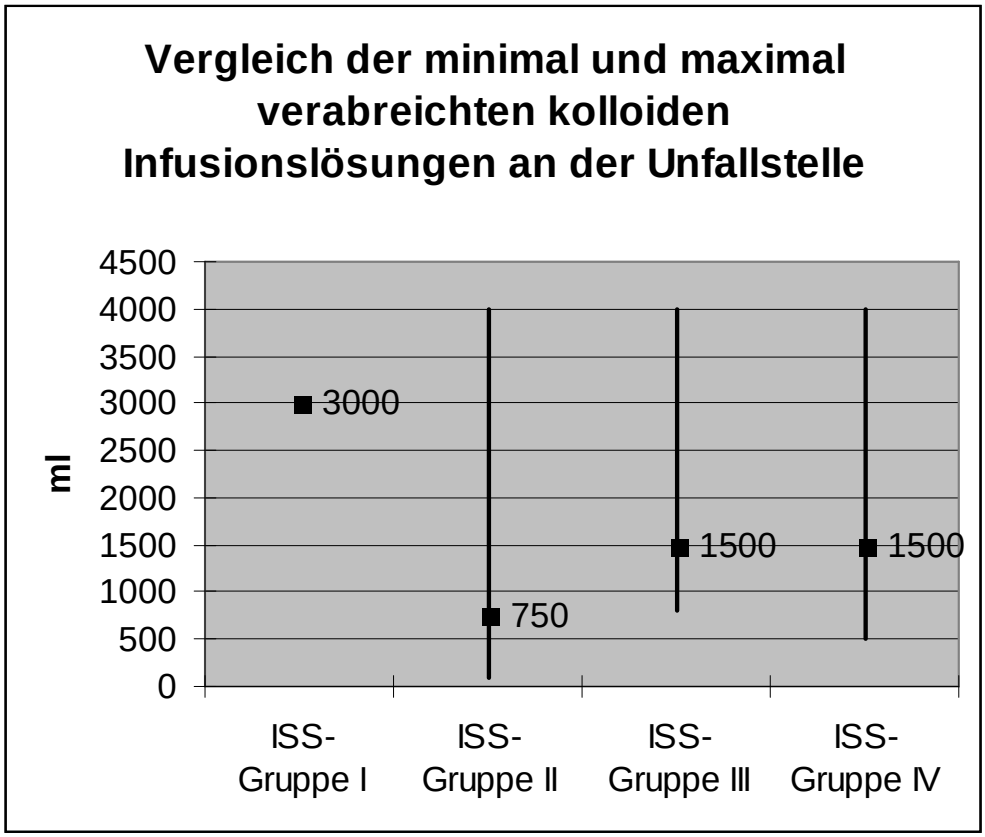


Abbildung 4: Grafische Darstellung des Median sowie der minimalen und maximalen Menge an kolloidalen Infusionslösungen (ml), die an der Einsatzstelle bei unterschiedlichen Injury Severity Score (ISS)-Gruppierungen verabreicht wurden

3.4 Biochemische Parameter

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie 46 Patienten untersucht. Aufgrund der Ausschlusskriterien wurden letztlich acht Patienten von der Bewertung ausgeschlossen, so dass sich die folgenden Schaubilder und Diagramme lediglich aus den Daten von 38 Patienten zusammensetzen.
In der ISS-Gruppe II liegen in der Small-Volume-Gruppe lediglich Werte zum Unfallzeitpunkt und Aufnahme vor, so dass in dieser Schweregrad-Gruppe keine Aussage über den Verlauf gemacht werden kann.

3.4.1 Protein

Bei den Proteinwerten ist zu beachten, dass immer ein gewisser Verdünnungseffekt vorliegt, da den Patienten je nach Volumenverlust, Infusionslösungen zugeführt wurden und diese den Plasmaproteingehalt reduzieren. Dies gilt vor allem für die ersten 24 Stunden.

In der ISS Gruppe II zeigen sich präklinisch hoch-normale Proteinwerte, welche bei der Lyoplasma- und Kontrollgruppe 6 Stunden nach Trauma auf 30g/l abfallen. 240 Stunden nach Trauma befinden sich die Werte wieder im hoch-normalen Bereich.

In der ISS Gruppe III verhalten sich die Proteinwerte der Kontroll- und der Lyoplasmagruppe genauso wie in der ISS Gruppe II. Die Small Volume-Gruppe weist präklinisch sowie klinisch niedrige Proteinwerte auf, welche 24 Stunden nach Trauma ansteigen.

Die Proteinwerte der ISS GruppeIV sind präklinisch im unteren Normbereich und fallen im klinischen Verlauf weiter ab bis 12 Stunden nach Trauma, ab hier sind die Werte wieder ansteigend. Die Werte der Lyoplasmagruppe sinken 4 Stunden nach Trauma bis auf 20 g/l ab.

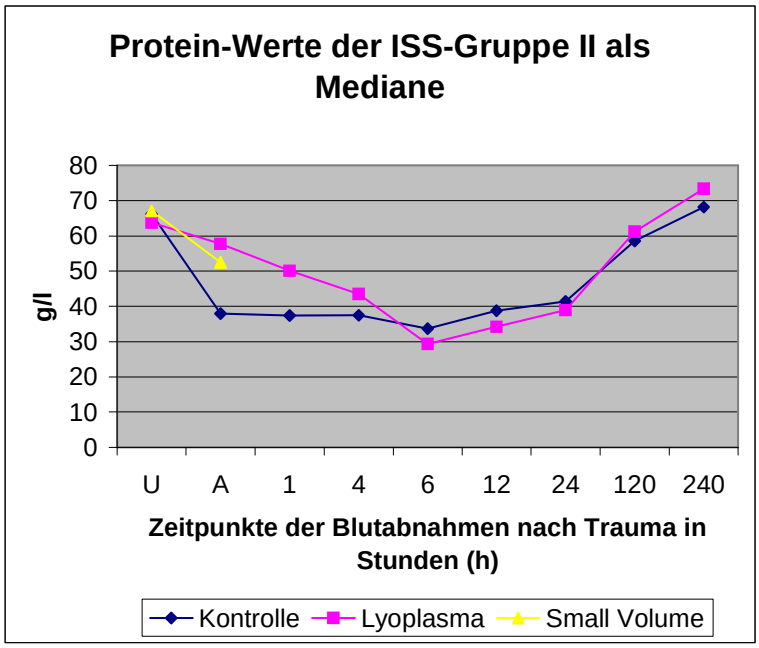


Abbildung 5: Kurvendarstellung der Mediane aus Proteinwerten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II in g/l

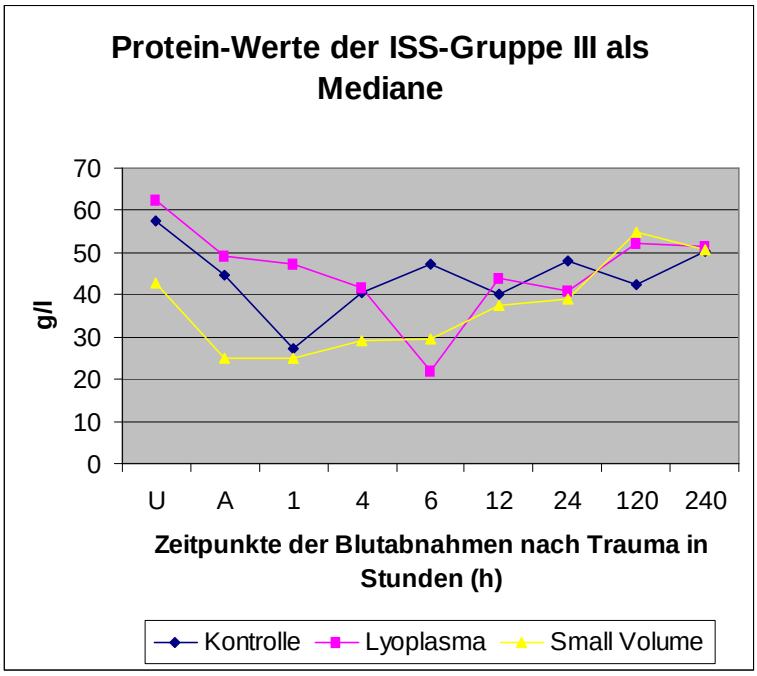


Abbildung 6: Kurvendarstellung der Mediane aus Protein- Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III in g/l

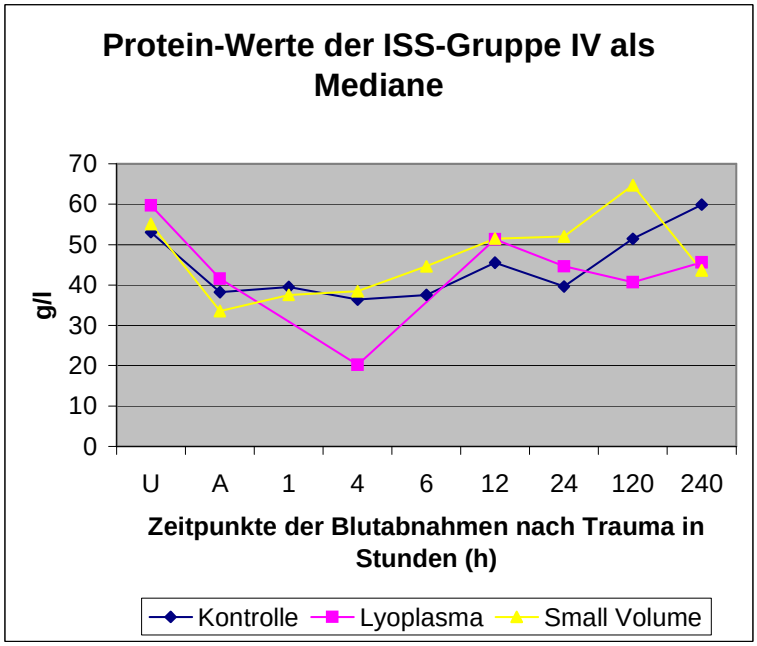


Abbildung 7: Kurvendarstellung der Mediane aus Protein-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV in g/l

3.4.2 CRP

Erwartungsgemäß ist in allen drei Gruppen bis 6 Stunden nach Trauma kein CRP-Anstieg zu beobachten, da dies die Phase der hepatischen Induktion ist. Danach steigt der CRP-Wert der ISS-Gruppe II bei den Patienten mit Lyoplasma kontinuierlich an.

Bei der Kontrollgruppe fällt 120 Stunden nach Trauma der CRP-Wert ab, ist jedoch 240 Stunden nach Trauma wieder auf 120 mg/l angestiegen.

In der ISS-Gruppe III hat die Kontrollgruppe den deutlichsten Anstieg der CRP-Werte, welche 240 Stunden nach Trauma eine abfallende Tendenz zeigen.

Bei den CRP-Werten der ISS-Gruppe IV zeigt die Lyoplasmagruppe einen stetigen Anstieg bis 240 Stunden nach Trauma.

Die CRP-Werte der Kontrollgruppe sowie der Small-Volume-Gruppe steigen ebenfalls an, befinden sich jedoch 240 Stunden nach Trauma deutlich unter den Werten der Lyoplasmagruppe.

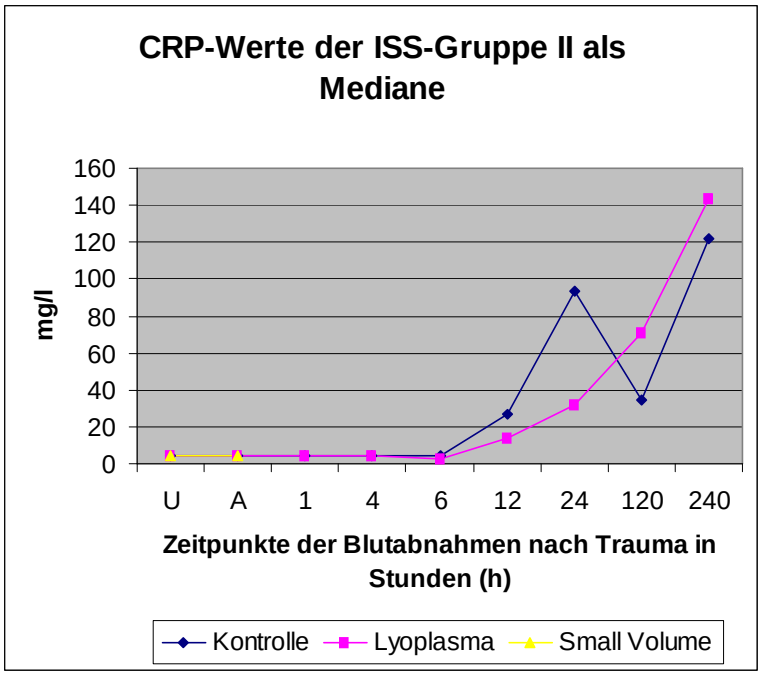


Abbildung 8: Kurvendarstellung der Mediane aus den C-reaktiven Proteinwerten (CRP-Werten) von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II in mg/l

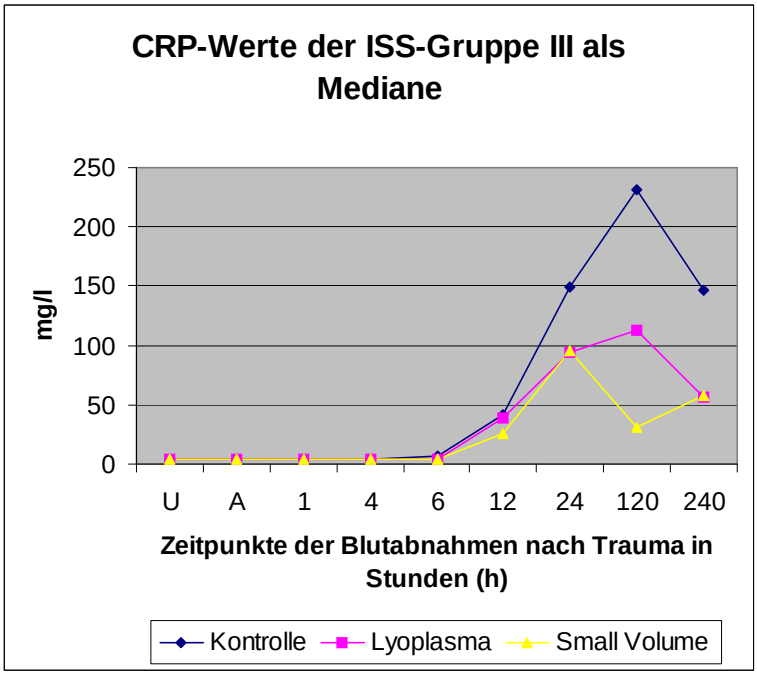


Abbildung 9: Kurvendarstellung der Mediane aus den C-reaktiven Proteinwerten (CRP-Werten) von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III in mg/l

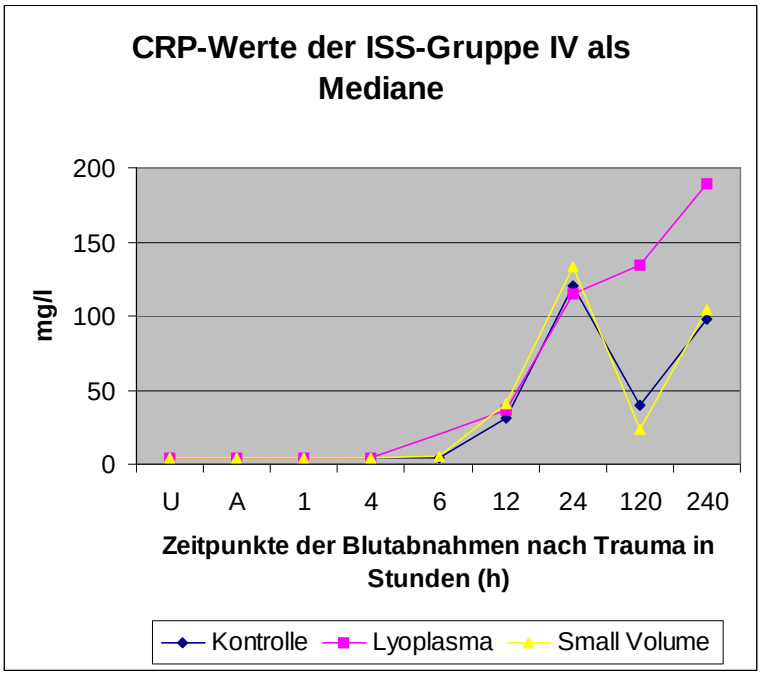


Abbildung10: Kurvendarstellung der Mediane aus den C-reaktiven Proteinwerten (CRP-Werten) von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV in mg/l

3.4.3 Nitrat

Da es sich bei Stickstoffmonoxid (NO) um ein extrem reaktives Molekül handelt, erfolgt die Bestimmung über das Reaktionsprodukt.

In der ISS-Gruppe II zeigt die Kontrollgruppe im gesamten Verlauf erhöhte Nitratwerte, welche 120 Stunden nach Trauma im Normbereich sind. Die Lyoplasmagruppe bewegt sich nahezu ständig im Normbereich, bis auf 1 Stunde nach Trauma, hier steigt der Nitratwert auf 70 µM an.

Die Kontrollgruppe der ISS-Gruppe III weist ebenfalls ständig erhöhte Werte auf, welche erst 240 Stunden nach Trauma auf einen oberen Normalwert abfallen. Die Lyoplasmagruppe sowie die Small-Volume-Gruppe bewegen sich im gesamten Verlauf im mittleren/oberen Normbereich.

Die ISS-Gruppe IV zeigt im Grunde denselben Kurvenverlauf wie die ISS-Gruppe III. Der einzige Unterschied besteht darin, dass in der Kontrollgruppe auch nach 240 Stunden nach Trauma die Nitratwerte nicht auf Normwerte abgefallen sind.

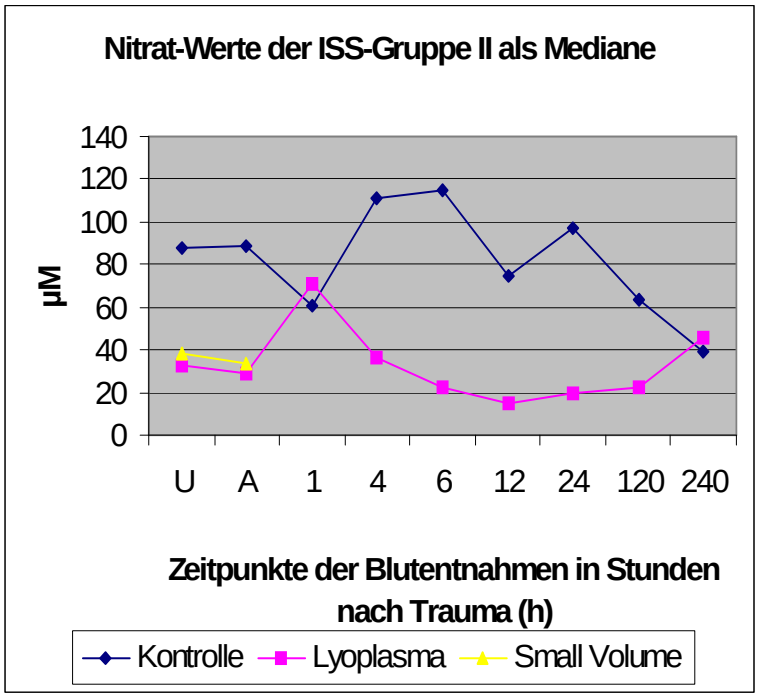


Abbildung 11: Kurvendarstellung der Mediane aus Nitrat-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II

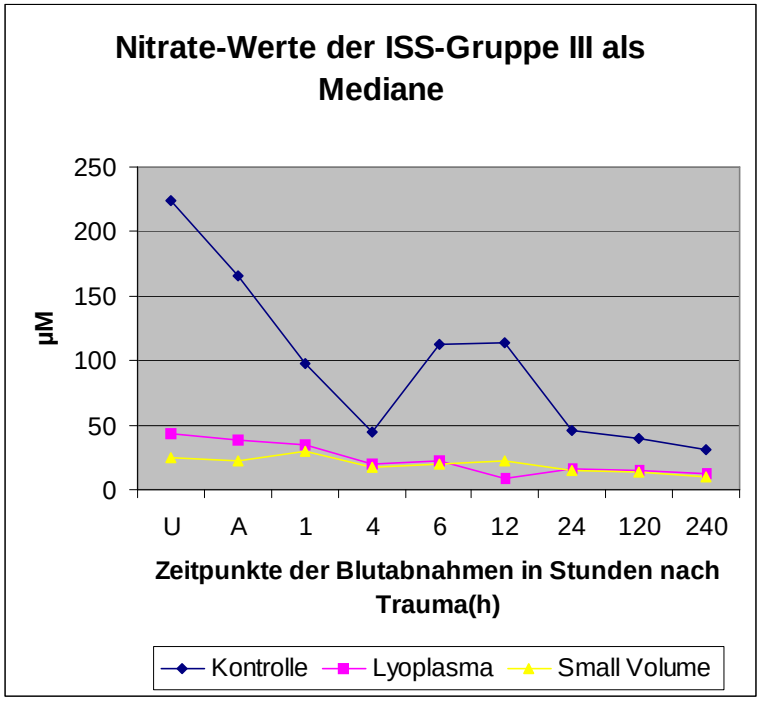


Abbildung 12: Kurvendarstellung der Mediane aus Nitrat-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III

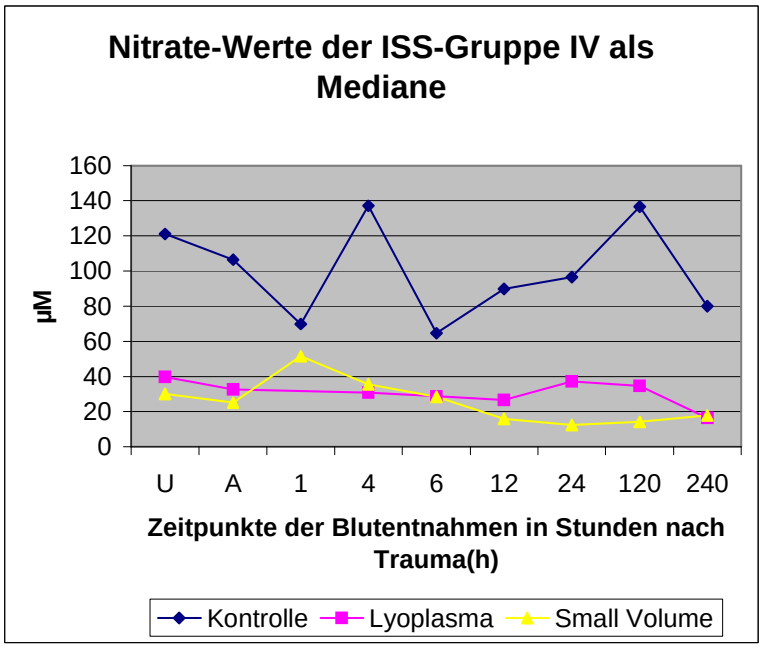


Abbildung 13: Kurvendarstellung der Mediane aus Nitrat-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

3.4.4 Bicycloprostaglandin E_2 (BPE_2)

Die BPE_2-Werte liegen in allen ISS-Gruppen über dem Normwert von 1,5 pg/ml. In der ISS-Gruppe II zeigt die Lyoplasmagruppe den deutlichsten Anstieg. Sechs Stunden nach Trauma fallen die Werte deutlich ab, befinden sich jedoch weiterhin deutlich oberhalb des Normwertes.

Die BPE_2-Werte der ISS-Gruppe III zeigen in allen drei Infusionslösungsgruppen einen ähnlichen Verlauf. Vom Unfallzeitpunkt bis 1 Stunde nach Trauma bewegen sich die Werte zwischen 100 und 200 pg/ml. Sechs Stunden nach Trauma gipfeln die BPE_2-Werte bis zu 450 pg/ml in der Small-Volume-Gruppe. 12 Stunden nach Trauma zeigen sich noch BPE_2-Werte zwischen 80 und 150 pg/ml.

Die ISS-Gruppe IV zeigt ein komplett anderes Bild. Die Werte der Small-Volume-Gruppe und der Kontrollgruppe bewegen sich präklinisch und klinisch um Werte zwischen 40 und 160 pg/ml. Hingegen sind die Werte der Lyoplasmagruppe zum Unfallzeitpunkt am höchsten und fallen danach sukzessive ab.

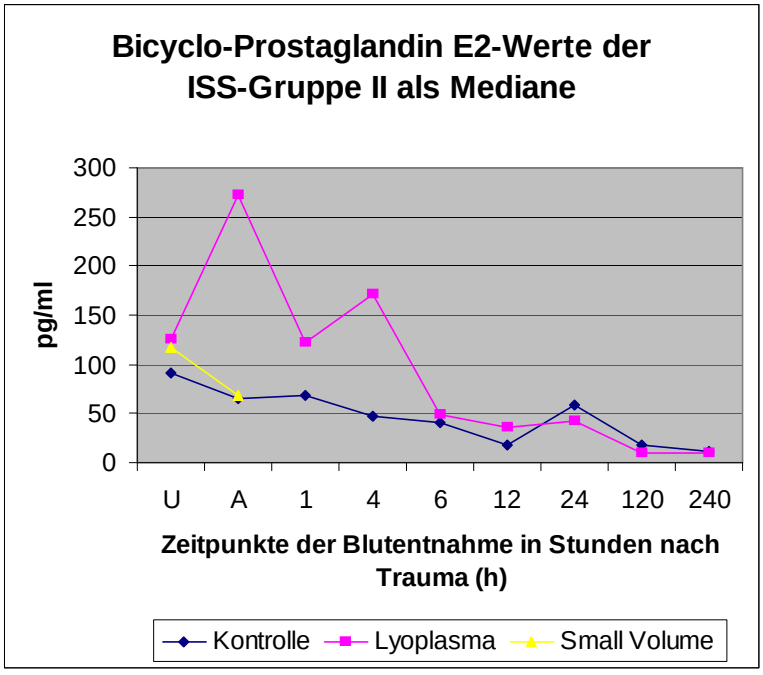


Abbildung 14: Kurvendarstellung der Mediane aus den Bicycloprostaglandin E_2 (BPE_2)-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II

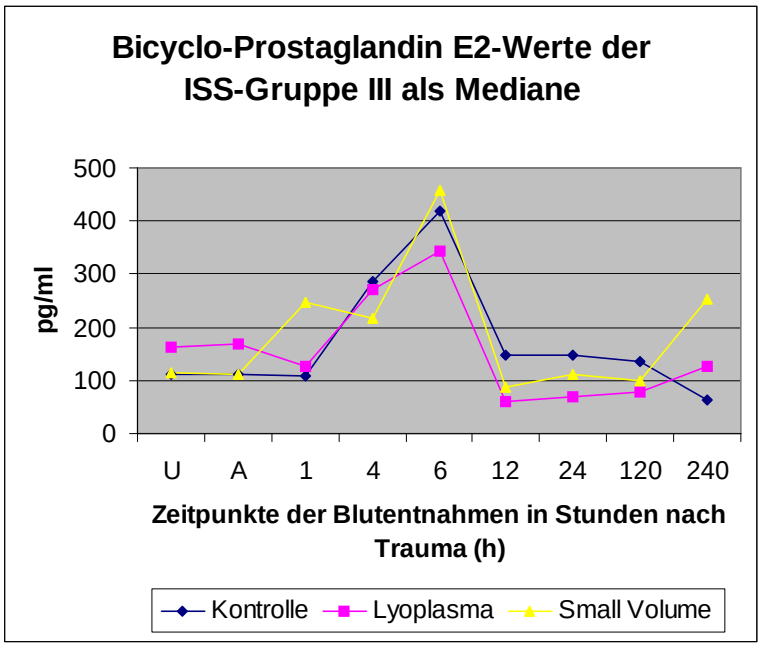


Abbildung 15: Kurvendarstellung der Mediane aus Bicycloprostaglandin E_2 (BPE_2)-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III

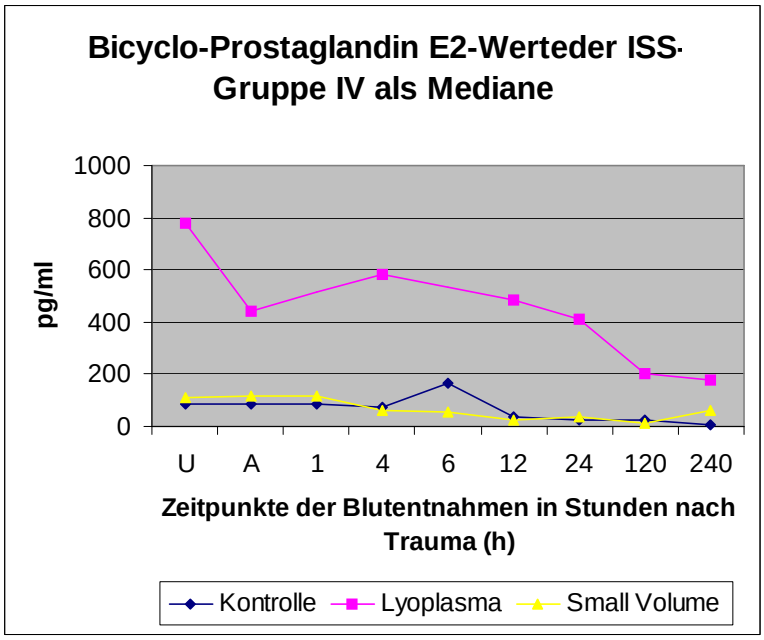


Abbildung 16: Kurvendarstellung der Mediane aus Bicycloprostaglandin E_2 (BPE_2)-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

3.4.5 Prostaglandin 1α

Die Prostaglandin 1_{α}-Werte in der ISS-Gruppe II bewegen sich präklinisch und klinisch in der Kontrollgruppe sowie in der Lyoplasmagruppe immer um die 100 oder unter 100 pg/ml. Die Normwertgrenze von 10 pg/ml wird nur einmal 24 Stunden nach Trauma in der Kontrollgruppe erreicht.

In der ISS-Gruppe III zeigen alle drei Infusionslösungsgruppen tendenziell einen ähnlichen Verlauf mit den Höchstwerten zum Unfallzeitpunkt und nahezu den niedrigsten Werten 240 Stunden nach Trauma. Nur die Lyoplasmagruppe bildet eine Ausnahme, sie zeigt 240 Stunden nach Trauma nochmals einen Anstieg auf 80 pg/ml. Auf 10 pg/ml bzw. unter 10 pg/ml sinken die Prostaglandin 1_{α}-Werte auch in dieser Gruppe nicht.

Das Augenmerk in der ISS-Gruppe IV richtet sich auf die Lyoplasmagruppe, da sie einen deutlich anderen Verlauf zeigt als die Kontrollgruppe und die Small-Volume-Gruppe, welche eher den gleichen Verlauf zeigen wie in der ISS-Gruppe II. Die Lyoplasmagruppe zeigt präklinisch Werte um 100pg/ml, welche 4 Stunden nach Trauma auf 800 pg/ml ansteigen und 24 Stunden nach Trauma wieder auf Werte um die 100 pg/ml abfallen.

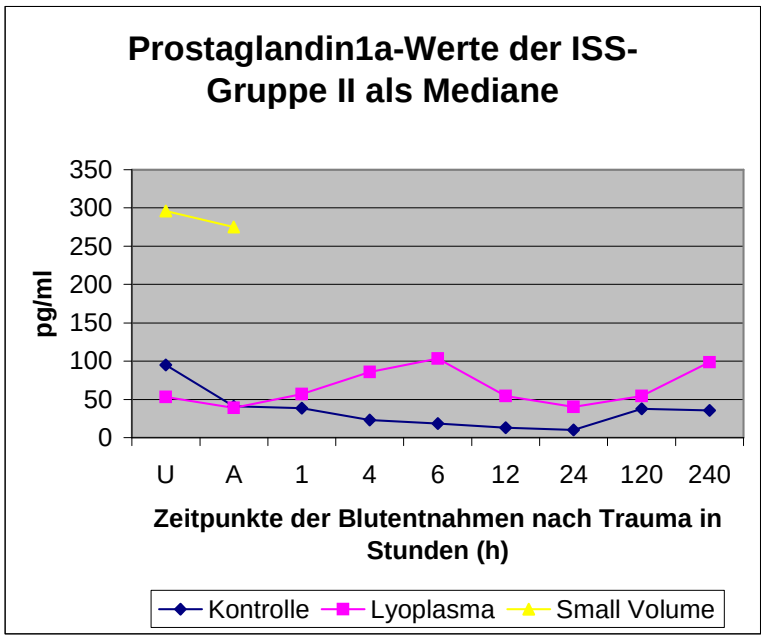


Abbildung 17: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin 1α-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II

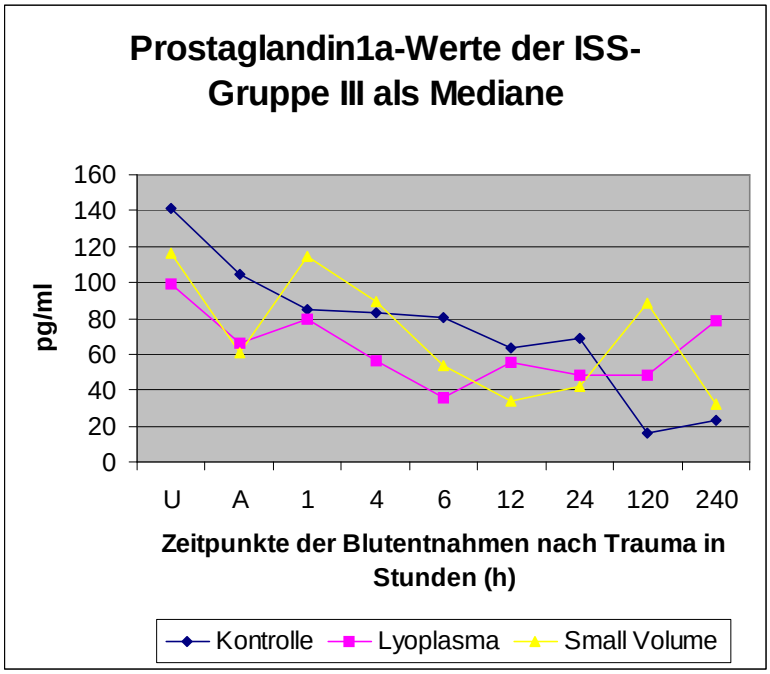


Abbildung 18: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin 1α-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

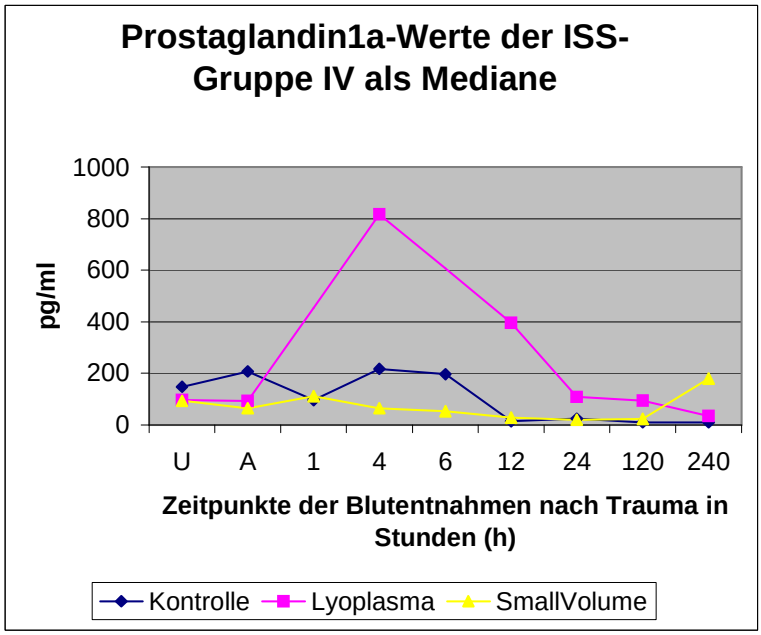


Abbildung 19: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin 1α-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

3.4.6 Prostaglandin $F_{2\alpha}$

In der ISS-Gruppe II liegt der Maximalwert von Lyoplasma bei 60 pg/ml 240 Stunden nach Trauma. Der Maximalwert der Kontrollgruppe liegt bei ca. 22 pg/ml zum Unfallzeitpunkt und 240 Stunden nach Trauma, dazwischen fallen die $PGF_{2\alpha}$-Werte zu drei Abnahmezeitpunkten auf Normalwert ab.

In der Kontrollgruppe der ISS-Gruppe III gipfelt der $PGF_{2\alpha}$-Wert bei 80 pg/ml 6 Stunden nach Trauma. Die Werte der Lyoplasma und Small-Volume-Gruppe bewegen sich um 20-30 pg/ml, wobei in der Small-Volume-Gruppe die $PGF_{2\alpha}$-Werte 12 und 24 Stunden nach Trauma auf Normalwerte abfallen.

In der ISS-Gruppe IV zeigen die Lyoplasma und die Small-Volume-Gruppe nahezu den gleichen Verlauf, wobei der Maximalwert der Lyoplasmagruppe 60 pg/ml und der Small-Volume-Gruppe 35 pg/ml 4 Stunden nach Trauma beträgt. Die Kontrollgruppe weist einen deutlichen Peak 4 Stunden nach Trauma auf mit einem $PGF_{2\alpha}$-Wert von nahezu 80 pg/ml. Insgesamt zeigt die Iss-Gruppe IV höhere $PGF_{2\alpha}$-Werte als die anderen Schweregradgruppen.

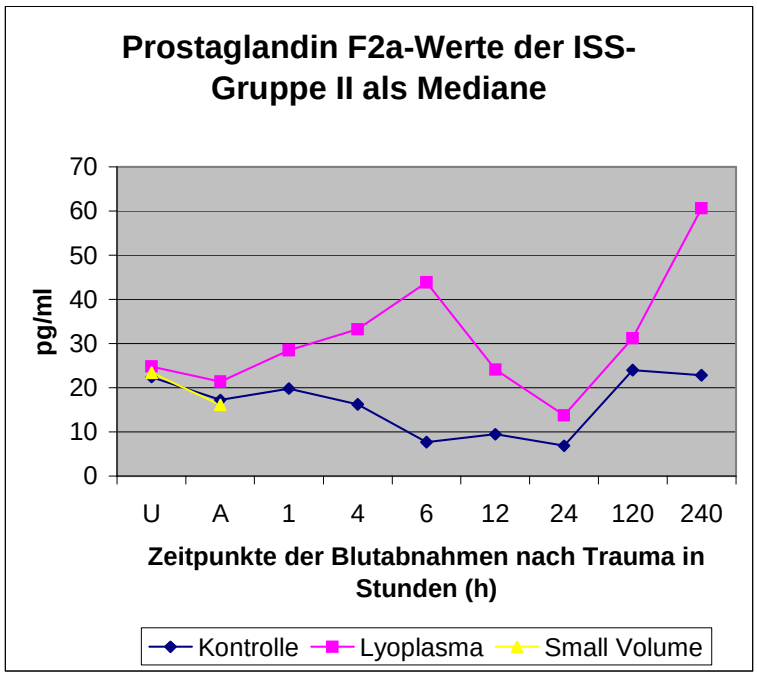


Abbildung 20: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin $F_{2\alpha}$-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II

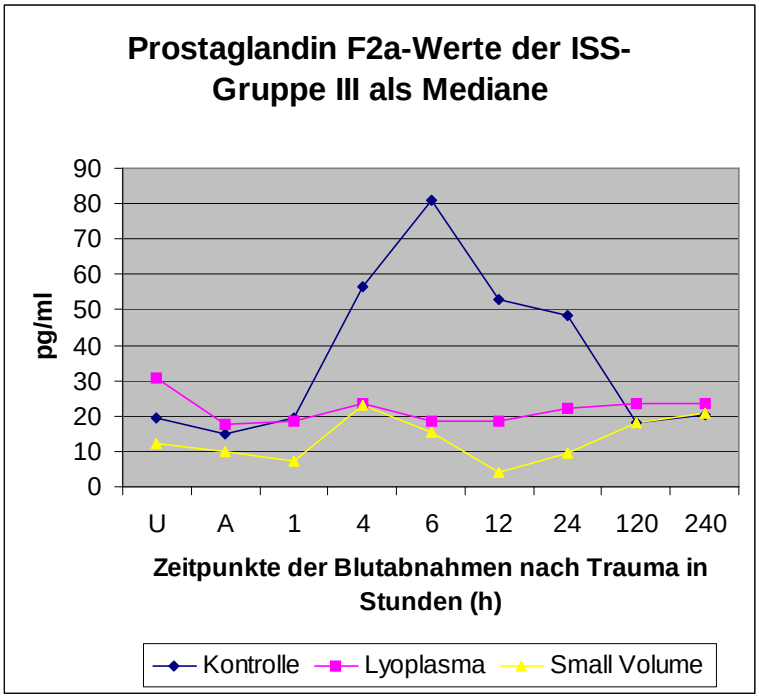


Abbildung 21: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin $F_{2\alpha}$-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III

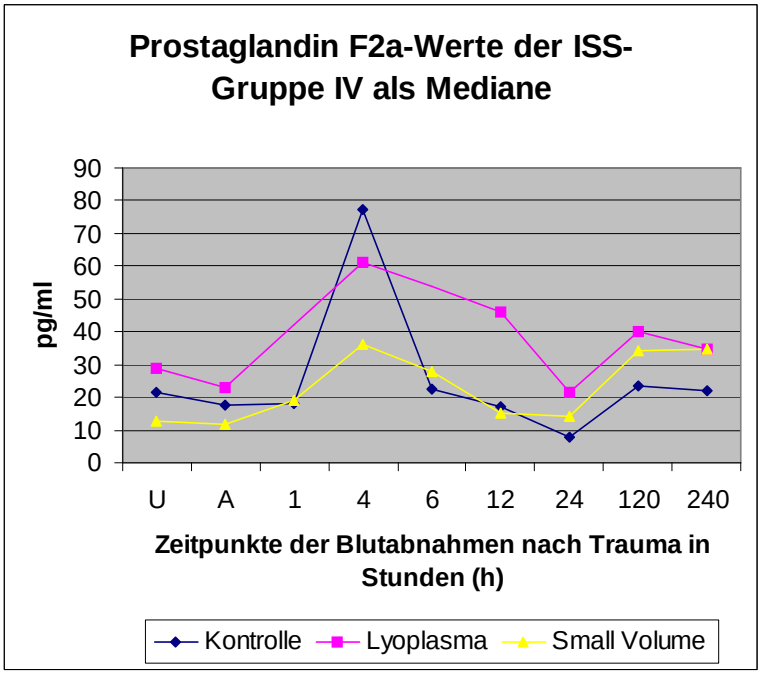


Abbildung 22: Kurvendarstellung der Mediane aus Prostaglandin $F_{2\alpha}$-Werten von Pateinten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

3.4.7 Thromboxan B_2

Insgesamt sind die TXB_2-Werte in der ISS-Gruppe IV am höchsten, wobei sich in allen Schweregradgruppen die höchsten Werte zum Unfallzeitpunkt sind, bis auf einen Ausreißer in der Kontrollgruppe der Schwerstverletzten bei 4 Stunden nach Trauma.
In der ISS-Gruppe II zeigen sich die höchsten TXB_2-Werte zum Unfallzeitpunkt und sind dann tendenziell abfallend. Die Lyoplasmagruppe zeigt noch einmal einen Peak 1 Stunde nach Trauma bei 320 pg/ml.
Die TXB_2-Werte der ISS-Gruppe III sind in allen drei Infusionslösungsgruppen zum Unfallzeitpunkt am höchsten und sind dann tendenziell abfallend. Die Small-Volume-Gruppe hat noch einmal einen Peak 4 Stunden nach Trauma mit 250 pg/ml.
Wie schon erwähnt, hat die Kontrollgruppe der ISS-Gruppe IV einen Peak bei 4 Stunden nach Trauma, ansonsten sind die Werte abfallend mit den niedrigsten TXB_2-Werten 240 Stunden nach Trauma.

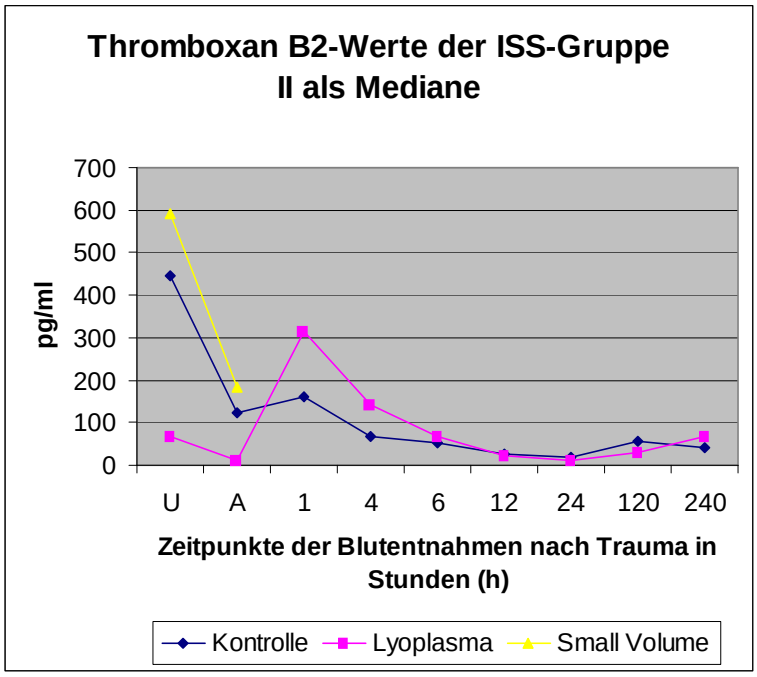


Abbildung 23: Kurvendarstellung der Mediane aus Thromboxan B_2-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe II

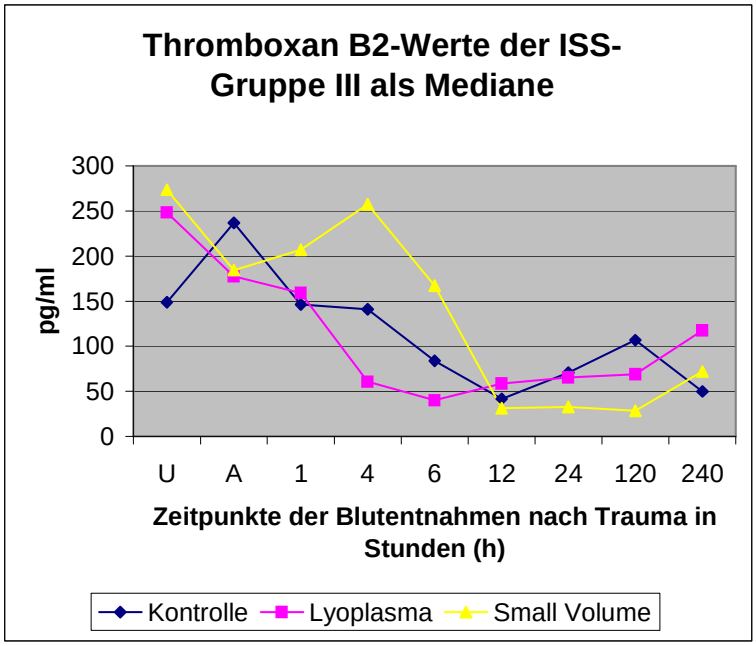


Abbildung 24: Kurvendarstellung der Mediane aus Thromboxan B_2-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe III

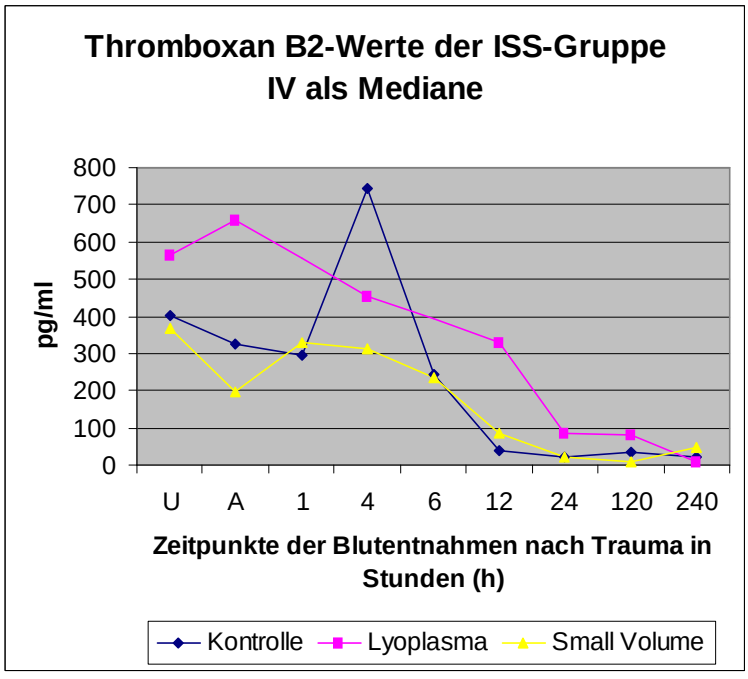


Abbildung 25: Kurvendarstellung der Mediane aus Thromboxan B_2-Werten von Patienten der Injury Severity Score (ISS)-Gruppe IV

4. Diskussion

Wie schon mehrfach erwähnt, ist der wichtigste Faktor bei der Behandlung eines polytraumatisierten Patienten die Zeit. Cowley hat dies treffend als „Golden hour in shock“ bezeichnet. Als nächster wichtiger Faktor steht die schnelle Behandlung der Schocksymptomatik an, das heißt innerhalb von 3-5 Minuten. Hier kommt vor allem eine adäquate Volumentherapie zum Tragen (39).

Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass hypertone Infusionslösungen einen limitierenden Effekt auf die inflammatorische Reaktion des Organismus haben (7, 10, 24, 55, 36). Es konnte der protektive Effekt von SVR auf die intestinale Mukosabarriere nachgewiesen werden. Kreimeier und Meßmer beschreiben den Darm als „Motor des MOV“, womit gemeint ist, dass durch den Zusammenbruch der intestinalen Mukosabarriere der Übertritt von Bakterien und Endotoxinen in die intestinalen Lymphbahnen ermöglicht wird und somit eine Sepsis hervorgerufen werden kann (25). In diesem Zusammenhang lässt sich auch das Ausmaß einer pulmonalen Beeinträchtigung durch die SVR beeinflussen. Es konnte sogar gezeigt werden, dass nur die initiale SVR präventive Effekte bezüglich der Entstehung eines ARDS besitzt, noch vor der Gabe anderer Infusionslösungen (38, 52).

In dieser Studie war uns wichtig zu sehen, welche Antwort der Organismus auf ein Trauma gibt, auch unter dem Einfluss von SVR und lyophilisiertem Plasma. Im Rahmen dieser Arbeit, war der Arachidonsäurestoffwechsel von besonderem Interesse.

Arachidonsäurederivate spielen nach Ischämie sowie nach Trauma eine wesentliche Rolle in der Rekrutierung inflammatorischer Zellen, Änderung der Vasomotorik, Gefäßpermeabilität und Beeinflussung der Thrombozytenaggregation. Eine zentrale Rolle als Cyclooxigenase-Inhibitor wird dem Prostaglandin E_2 zugesprochen, da es die Immunkompetenz von Makrophagen nach Trauma steigert (50).

Neben dem bereits erwähnten Einfluss von SVR auf die Translokation von Bakterien und dem präventiven Effekt auf das Ausmaß von Lungenschäden nach einem hämorrhagischen Schock bestand für uns auch die Frage, ob andere Mediatoren ebenfalls durch SVR beeinflusst werden.

Prostaglandine

Prostaglandine sind Mediatorstoffe, sie werden in fast allen Geweben produziert und wirken lokal. Sie sind chemische Derivate der Prostansäure und eine Vorstufe der Arachidonsäure. Prostaglandine werden durch Nervenimpulse, Histamin, Serotonin oder Gastrin freigesetzt. Sie sind vor allem an der Blutdruckregulation beteiligt, hemmen die Thrombozyten-aggregation (Prostacycline, Prostaglandin E_1), Thromboxane und Prostaglandin E_2 (PGE_2) fördern die Thrombozytenaggregation, sie sind bei Entzündungsprozessen nachweisbar und hemmen die Magensaftsekretion. Ihre Wirkung ist nur von kurzer Dauer, da rasch eine Inaktivierung einsetzt (45). PGE_2, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), und Thromboxan erhöhen die Gefäßpermeabilität, relaxieren die Bronchialmuskulatur und wirken zum Teil antiinflammatorisch (48).

Aus Membranlipiden wird Arachidonat freigesetzt, dieses reagiert mit Sauerstoff zu Prostaglandin H_2. Durch die Cyclooxygenase entsteht ein Endoperoxid und somit wird der Fünfring geschlossen. Die Öffnung der Sauerstoffbrücke führt nun zu PGE_2; bei gleichzeitiger Reduktion entsteht $PGF_{2\alpha}$ (22).

Prostaglandin E_2

Prostaglndin E_2 wirkt als lokales Nierenhormon, es steigert die lokale Durchblutung und stimuliert die Freisetzung von Renin. Die pathologisch vermehrte Synthese von PGE_2 führt über das Renin-Angiotensin-System zum sekundären Hyperaldosterinismus.
PGE_2 sensibilisiert Schmerzrezeptoren und vermittelt den Anstieg der Körpertemperatur. Weiter wird ihm eine zentrale Rolle bezüglich der inflammatorischen Antwort zugesprochen, welche eine direkte Beziehung zur Makrophagenreaktion haben soll (13, 43).
Da PGE_2 wie alle Prostaglandine nur eine sehr kurze Halbwertzeit hat, erfolgte die Bestimmung in Form von Bicyclo PGE_2, dem stabilen Metaboliten.
In dieser Studie wird PGE_2 initial vermehrt freigesetzt, insbesondere bei den Schwerstverletzten und bei den Patienten die Lyoplasma erhalten haben. In der Gruppe der Mittelschwerverletzten zeigte sich ein ähnlicher Verlauf, jedoch auf niedrigerem Niveau bezüglich der Lyoplasmawerte. Bei den Schwerverletzten zeigten alle drei Infusionslösungsgruppen einen gleichartigen Verlauf. Die Arbeit von Gebhard at al. (13) zeigt

ebenfalls initial deutlich erhöhte PGE_2-Werte, vor allem auch bei den Schwerstverletzten, wobei in dieser Arbeit auch noch Aussagen bezüglich des Verletzungsschwerpunktes getroffen wurden und hier die polytraumatisierten Patienten mit einer Thoraxverletzung die ausgeprägteste Reaktion zeigten (13, 14).

Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Bei Prostaglandin $F_{2\alpha}$ handelt es sich um einen potenten Vasokonstriktor für die Koronar-, Mesenterial- und renalen Gefäße. Es unterstützt somit den arteriellen Kreislauf und ist eine unterstützende Komponente im Schockgeschehen (31). Gebildet wird $F_{2\alpha}$, wie auch die anderen Zyklooxigenaseprodukte von peripheren Monozyten, Gewebs-, Peritoneal- und Alveolarmakrophagen (42).
Bei den Schwerverletzten zeigt die Kontrollgruppe einen markanten Verlauf und Höchstwerte von $PGF_{2\alpha}$ sechs Stunden nach Trauma. Die Gruppe der Schwerstverletzten weist die höchsten $PGF_{2\alpha}$-Werte auf, wobei die Lyoplasma- und die Small-Volume-Gruppe einen ähnlichen Verlauf zeigen und die Kontrollgruppe bei 4 Stunden nach Trauma einen Peak erkennen lässt. Bei den Mittelschwerverletzten zeigen sich die Höchstwerte in der Lyoplasmagruppe 240 Stunden nach Trauma. Bei allen drei Schweregradgruppen ist jedoch bezüglich des Unfallzeitpunktes und bei Klinikaufnahme kein gravierender Unterschied zu verzeichnen.
In der Arbeit von Gebhard et al. (13) wurden bei Klinikaufnahme ebenfalls keine deutlichen Unterschiede zwischen den Schweregradgruppen verzeichnet.

6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$

Bei 6-keto-Prostaglandin $F_{1\alpha}$ handelt es sich um den stabilen Metabolit von Prostaglandin I_2. Es hat die gleichen Eigenschaften wie die schon zuvor erwähnten Arachidonsäuremetabolite, es wirkt jedoch verstärkt hemmend auf die Plättchenaggregation und vasodilatierend (41). Dies hat auch die Arbeit von Chun-Yang Xiao et al. bestätigt, die weiter noch einen hemmenden Faktor auf die Leukozytenadhäsion an den Endothelzellen vermerken konnten (6).
Bei Gebhard et al. (13, 43) konnte bei der Prostazyklinfreisetzung initial eine Abhängigkeit vom Traumaschweregrad gezeigt werden. Dies ist in dieser Studie ebenfalls nachvollziehbar,

wobei in der Gruppe der Schwerstverletzten die höchsten Werte zu verzeichnen waren und hier insbesondere in der Lyoplasmagruppe. In der Gruppe der Schwerverletzten zeigten die drei Infusionslösungsgruppen einen tendenziell ähnlichen Verlauf mit Höchstwerten zum Unfallzeitpunkt, welche bis 240 Stunden nach Trauma abfallen.
Bei den Mittelschwerverletzten lässt sich kein signifikanter Verlauf verzeichnen.

Thromboxan B_2

Durch die Isomerisierung des Endoperoxids, sprich des Prostaglandins H_2, wird der Fünfring geöffnet und man gelangt zu Thromboxan A_2, welches durch Hydrolyse des Epoxid-Rings in Thromboxan B_2 übergeht. Es wirkt vor allem auf die Thrombozytenaggregation und den Vasotonus (22) und stellt den spezifischen Antagonisten für Prostazyklin dar.
Auch in dieser Studie zeigt sich ein schweregradabhängiger Anstieg der Thromboxan-Werte, wobei zum Unfallzeitpunkt und bei Klinikaufnahme die Lyoplasmagruppe bei den Schwerstverletzten die höchsten Werte aufzeigt und vier Stunden nach Trauma die Kontrollgruppe. Bei den Schwerverletzten zeigen alle drei Infusionslösungsgruppen zum Unfallzeitpunkt hohe TXB2-Werte, welche danach tendenziell abfallen. Die Gruppe der Mittelschwerverletzten unterscheidet sich davon nicht wesentlich.
Der Körper strebt ein Prostazyklin-Thromboxan-Gleichgewicht an, was in unserem Fall auch einigermaßen gehalten wird, anders als in der Arbeit von Aibiki et al. (1), die nach Schädel-Hirn-Trauma eine Verschiebung zugunsten des Thromboxan feststellen konnten.
Insgesamt kann man sagen, dass für Prostanoide aufgrund der komplexen biochemischen Bestimmungsreaktion und dem Zeitfaktor keine klinische Relevanz zu erwarten ist. Für experimentelle Untersuchungen werden sie weiterhin wichtiger Bestandteil bleiben, insbesondere bezüglich der inflammatorischen Antwort.

Nitrat und Nitrit

Da es sich bei Stickstoffmonoxid (NO) um ein sehr reaktives Molekül handelt, kann es nicht direkt, sondern nur anhand von Reaktionsprodukten wie Nitrat/Nitrit nachgewiesen werden. Aufgrund dessen wurden diese Moleküle zur Analyse herangezogen (33).
NO wird von Nervenzellen, Endothelzellen und aktivierten Makrophagen gebildet. NO entsteht in einer Mehrschrittreaktion aus Arginin. Als Radikal hat NO nur eine Halbwertzeit von wenigen Sekunden. Da es aber leicht durch Gewebe diffundieren kann, ist seine Reichweite trotzdem recht groß.

Die Aufgabenbereiche von NO lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: als Signalsubstanz von Nerven und Endothelzellen in niedriger Konzentration und als cytotoxischer Abwehrstoff der Makrophagen in hoher Konzentration. Von den Nervenzellen wird NO kontinuierlich freigesetzt, als langsamer Mediator zur Tonusregulierung der Blutgefäße. Seine Wirkung beruht auf der Vasodilatation und Blutdrucksenkung in der glatten Muskulatur (40).
Weiter ist NO an der unspezifischen Immunabwehr beteiligt, da hohe Konzentrationen cytotoxisch sind und somit den Zelltod und Gewebeläsionen verursachen. Induziert wird die NO-Synthese durch Endotoxin und Cytokine.
Die Freisetzung von NO scheint nicht Schweregradabhängig zu sein, da sich die höchsten Werte bei den Schwerverletzten zeigen und hier bei der Kontrollgruppe. Redl et al. (47) konnten bei Traumapatienten keine erhöhten NO-Werte feststellen im Gegensatz zu unserer Arbeit und Gamelli et al. (12), die bei Verbrennungsopfern eine erhöhte NO-Freisetzung nachweisen konnten.
Bei Gebhard et al. (13) zeigten vor allem die Patienten mit Thoraxverletzung eine gesteigerte NO Freisetzungsreaktion. In dieser Arbeit wird die NO Überproduktion als ein Indikator für möglich auftretende Komplikationen gesehen. Die Ergebnisse dieser Studie lehnen sich am ehesten denen von Gebhard et al. an, d.h. die initialen Höchstwerte sind in der Gruppe der Schwerverletzten zu verzeichnen und nicht bei den Schwerstverletzten. Weiterhin fällt auf, dass erhöhte Nitrat-Werte nur in der Kontrollgruppe aller Schweregradgruppen zu verzeichnen sind, während sich die Nitrat-Werte in der Lyoplasma- und Small-Volume-Gruppe im oberen Normbereich bewegen.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört zu den so genannten Akutphase-Proteinen. Es erhielt seinen Namen durch sein Bindungsvermögen am C-Polysaccharid der Zellwand von Streptococcuspneumonie.
Es besteht aus fünf identischen Untereinheiten in Form eines fünfgliedrigen Ringes (Pentraxin). Es wird in der Leber gebildet und dort als Akut-Phase-Protein freigesetzt (9). Das CRP wird in der Literatur als guter Parameter zur Prognosebestimmung für Traumapatienten herangezogen. Offenbar korreliert es direkt mit dem Traumaschweregrad (35). In der Arbeit von Gebhard et al. konnte gezeigt werden, dass es nach einer Induktionsphase von 6 Stunden zu einem Traumaschweregrad abhängigen Anstieg des CRPs kam (13, 2).
Auch in dieser Studie war erst nach 6 Stunden ein Anstieg der CRP-Werte zu beobachten. Die höchsten Werte waren bei der ISS-Gruppe III und IV zu beobachten, teilweise mit einer ansteigenden Freisetzung bis zu Tag 10. In der Kontroll- und Lyoplasmagruppe der ISS-

Gruppe III kommt es nach einem Gipfel an Tag 5 zu einem Abfall der Werte. In der ISS-Gruppe IV steigen die Werte der Lyoplasmagruppe bis zu Tag 10 kontinuierlich an. Ein gravierender Unterschied zwischen leicht-, mittel-, und schwerverletzt kann anhand dieser Daten nicht belegt werden.
Die SVR hat offenbar keinen spezifischen Einfluss auf die CRP-Freisetzung und zeigt im Vergleich mit der Standardvolumentherapie keine signifikanten Unterschiede.
Auch nach Lyoplasmagabe sind bei den Schwerstverletzten weiter ansteigende CRP-Spiegel zu beobachten. Die Fallzahl ist jedoch zu gering, um darauf schließen zu können, dass dies auf eine proinflammatorische Komponente des Lyoplasmas zurückzuführen ist. Hierfür bedarf es weiterführender Untersuchungen.

Gesamtprotein (TP)

Die physiologische Funktion der Plasmaproteine besteht aus Volumenaktivität, Pufferwirkung, Transportfunktion, humoraler Infektabwehr und spezifischen Aufgaben. Obwohl die TP- Konzentration im Plasma nur sehr gering ist, gewährleistet sie die Existenz des Intravalsalvolumens. Ohne Makromoleküle würden Wasser, Salz und andere kleine Moleküle in den Intervasalraum gepresst. Veränderungen des Anteils der einzelnen Plasma-proteine zeigen sich nur selten in einer Erhöhung oder Erniedrigung der TP. Deutliche Abweichungen beruhen meist auf einer Störung des Wasserhaushaltes oder einer Dysproteinämie (9).
Das TP wurde bestimmt, um abschätzen zu können, ob ein Verdünnungseffekt durch die initiale Volumentherapie hervorgerufen wurde. Zwischen dem Gesamtinfusionsvolumen und dem Plasmaproteingehalt besteht in den ersten 24 Stunden ein direkter Zusammenhang. Zunehmende Infusionsvolumina reduzieren somit den Plasmaproteingehalt (13).
In der vorliegenden Studie gab es zwischen den Gruppen kaum Unterschiede. Eine Erklärung dafür wäre, dass die Differenzen zu gering ausfielen, da allen Gruppen im Mittel fast die gleiche Volumenmenge verabreicht wurde.
Im Gegensatz dazu steht die Arbeit von F.Gebhard und C.Riepl et al. (15). In dieser Arbeit zeigt sich, dass die Gruppe der Schwerstverletzten die niedrigste Plasmaproteinkonzentration aufweist, obwohl dies auch die einzige Gruppe ist, welcher FFP verabreicht wurde. Dies wird damit erklärt, dass der Plasmaproteinspiegel durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird und es sich vor allem in der Gruppe der Schwerstverletzten um eine Lekage im Kapillarsystem handeln muss.

Da in oben genannter Arbeit die Volumenmenge in 24 Stunden angegeben ist, in dieser Arbeit aber nur das am Unfallort verabreichte Volumen berücksichtigt wurde, können keine direkten Vergleiche gezogen werden.

5. Zusammenfassung

Therapieziel eines sich im hämorrhagischen Volumenmangelschock befindlichen Traumapatienten ist die Verbesserung der gestörten Makro- und Mikrozirkulation mittels einer durchgreifenden Volumentherapie. Auf diese Weise kann einer Minderperfusion und Hypoxie und die daraus resultierenden Organschäden sowie die weitere Freisetzung von Mediatoren vermindert werden.

In der vorliegenden Studie wurden daher drei verschiedene Infusionsregime bezüglich ihrer Auswirkung auf die Mediatorfreisetzung und die inflammatorische Reaktionen bei Patienten nach einem Polytrauma untersucht: Standardvolumentherapie, Small-Volume-Resuscitation und Lyoplasma.

In der Untersuchung wurden insgesamt 46 polytraumatisierte Patienten erfasst, wovon 38 ausgewertet werden konnten. Zwei Patienten fielen durch das Ausschlußkriterium „Reanimation am Unfallort“ heraus und sechs weitere Patienten verstarben am Unfallort oder im Laufe der ersten 24 Stunden. Die Einteilung der Patienten erfolgte nach dem Injury Severity Score Punkten in vier Verletzungskategorien: I < 9 (n=1); II: 9-18 (n=12); III: 19-31 (n=12); IV: ≥32 (n=21). Ausgewertet wurden die Daten der Gruppen II, III und IV. Innerhalb der Schweregradgruppen wurden die Patienten nochmals in Volumengruppen randomisiert. Sie erhielten entweder die Standardvolumentherapie, Lyoplasma oder Small-Volume.

Insbesonders lyophilisiertes Plasma zeigte eine gesteigerte Tendenz zu vermehrter Mediatorfreisetzung, als Hinweis auf eine proinflammatorische Wirkung. Besonders bei Schwerstverletzten (Gruppe IV) war eine gesteigerte Freisetzung von Thromboxan, Prostaglandin $F_{2\alpha}$; Prostaglandin 1_{α} und Bicyclo-Prostaglandin E_2 nach Infusion von Lyoplasma festzustellen. Wohingegen bei den C-reaktiven Proteinwerten und Proteinwerten kein signifikanter Unterschied bezüglich der Serumkonzentration zu erkennen war.

Gegenüber dem Lyoplasma zeigten sich nach der Infusion von Small-Volume auffallend niedrige Werte in der Gruppe der Schwerstverletzten bei Thromboxan, Prostaglandin $F_{2\alpha}$; Prostaglandin 1_{α} und Bicyclo-Prostaglandin E_2. Bei den Nitrat-Werten konnte man nach Gabe von Small-Volume in der Gruppe der Schwerstverletzten ebenfalls einen niedrigeren Serumspiegel erkennen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Im Übrigen konnte man nur geringe Unterschiede zwischen der Small-Volume-Gruppe und der Kontrollgruppe feststellen.

Die Eingangs gestellten Fragen können wie folgt beantwortet werden:

1. Small-Volume und Lyoplasma haben eindeutige Effekte auf die Freisetzung von wichtigen Mediatoren bei polytraumatisierten Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Verletzungen.

   Im Vergleich zu den Kontrollgruppen zeigten Thromboxan, Prostaglandin $F_{2\alpha}$; Prostaglandin 1_{α} und Bicyclo-Prostaglandin E_2 eine erhöhte Freisetzung unter der Gabe von Lyoplasma. Niedrige Serumspiegel waren lediglich bei Nitrat nach Gabe von Lyoplasma in allen Gruppen zu beobachten.

   Nach der Gabe von Small-Volume waren ebenfalls erhöhte Werte zu verzeichnen, welche jedoch bei Thromboxan, Prostaglandin $F_{2\alpha}$; Prostaglandin 1_{α} und Bicyclo-Prostaglandin E_2 stets unterhalb der Serumspiegel nach Lyoplasmagabe lagen.

2. Es kann durch ein unterschiedliches Infusionsregime Einfluss auf die Entzündungsreaktion bei traumatisierten Patienten genommen werden.

3. Ob die Gabe von Lyoplasma oder die Small-Volume-Resuscitation in der Initialphase eines Traumas negativen Einfluss auf die Entstehung eines Systemic Inflammatory Response Syndroms (SIRS) haben kann, ist aufgrund der bisherigen Analyse nicht eindeutig zu beantworten. Aufgrund unserer Ergebnisse kann zwar vermutet werden, dass Lyoplasma tendenziell einen negativen Einfluss hat, muss aber Bestandteil weiterer Studien bleiben.

6. Anhang

Auf den folgenden Seiten sind alle Messwerte in Tabellenform aufgeführt. Aus den Daten wurden die Medianberechnungen durchgeführt die den Schaubildern zugrunde liegen.

C-reaktives Protein (CRP)

	CRP		Untere Nachweisgrenze : 4 mg (<4 ist mit 4 eingetragen)					
Abnahmezeitpunkt								
U	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
5,9	4							
4	4	4	4	8,1	56,2	210,3	233,5	216,2
4	4	4	4	4	31,6	120,7	93,3	216,5
4	4	4						
4	4	4	4					
4	4	4	4	4	26,1	119,7	34,4	
4	4	4	4		53,4	125,6	40,1	12,8
4	4	4	4	4	26,8	86,7	14,2	209
4	4	4	4	4,8	30,7	63,3	5,7	98,1
4	4							
4	4	4	4	4	26,2	88,9	227,6	76,5
4	4	4	4	4	27,8	107,5	49,2	8,2
4	4	4	4	8,2	32,8	98,6	23,8	
4	4							
4	4	4	4	5,3	40,8	133,4	9,6	104,4
		4	4	4	58	152,9	108,7	
		4	5,8	11,4	48,4	93,4	50,5	35,1
4	4			2,8	13,6	31,8	70,7	144
4	4	4	4					
4	4	4	4	4	39,6	93,6	61,1	55,9
4	4		4		36,9	115	133,9	189,4
4	4	4	4	4			165	
4	4	4	4	4	22,6	82,9	12,1	108
4	4	4						
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4							
4	4				23,6	4		
4	4							
4	4							

Protein

	Protein			Untere Nachweisgrenze: 20 (< 20 ist mit 20 eingetragen)				
Abnahmezeitpunkt								
U	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
51,3	37,5							
20	24,2	20	50,6	68,5	54,8	56,8	46	49,4
20	20	20	42,3	43,7	47,2	39,6	41,2	59,9
60,3	50,7	42,4						
66,2	48,7	38,2	42,2					
76	38	36,6	32,7	33,7	33,1	35,9	58,6	
75,6	38,8	42	36,4		33,7	36	57,8	73,3
47,3	31,9	33,8	24,3	26,7	38,8	41,4	58,6	
53,1	38,2	39,5	30,6	31,4	45,5	43,9	51,4	56,2
72,9	55,2							
64	51,7	34,6	30,7	26	25,6	39,6	38,9	51,2
64,1	24,6	22,9	21,6	26,6	36	36,3	62,9	55,2
60,6	49,3	37,9	40,5	41,2	43,3	45,7	64,7	
63,7	65,5							
42,6	38,4	34,1	38,4	44,6	51,5	57,1	56	43,6
	44,1	37,5	38,1	48	60,5	52	74,6	
		46,7	46,9	50,7	63	51	61,4	68,2
41,3	55,5			29,3	34,2	38,9	61,2	73,4
63,8	54,7	50,1	43,5					
72,3	50,5	47,4	43,7	0,1	43,8	40,8	63,4	51,3
48	21,2		20,2		51,3	44,6	40,7	45,6
56	30,1	34,1	39,7	43,5			40,7	
42,4	25,5	26,8	36,3	32,2	39	38,8	46,7	46,4
64,3	57,8	79,2						
72,7	59,9							
67,6	33,4							
20,1	17,6							
52,6	53,4							
60,6	48							
40,8	20							
55,1	28,7							
43,3	32,8							
66,8	49,8							
67,1	52,5							
20	20							
50,2	29,3					45,3	55	
71,9	20							

Thromboxan B_2

Parameter:		**Thromboxan B_2**							
	Abnahmezeitpunkt								
Nr.	**U**	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
1	336,9	107,8							
2	184,5	200,5	203,6	208,7	112,4	47,9	106,6	203,1	44,2
3	402,8	325,5	295,1	743,6	422,5	311,4	79,1	35,1	11,6
4	79,6	70,1	66,6						
5	369,3	266,9	450,3	85,4					
6	523,8	147,8	125,1	51,3	52,2	31,6	18,8	54,3	
7	663,0	537,9	447,4	1910,2		39,7	11,2	23,0	20,3
8	47,2	69,7	22,2	36,5	26,0	14,4	10,0	60,0	75,4
9	115,4	72,1	65,8	57,5	66,7	35,7	22,2	315,6	60,6
10	112,9	372,6							
11	82,8	272,8	88,9	72,9	54,8	35,1	34,7	10,0	55,3
12	273,3	223,2	206,9	262,4	184,5	53,9	34,9	46,8	10,7
13	474,4	102,9	181,1	177,7	65,2	33,8	22,5	1317,0	
14	10,0	10,0							
15	339,3	533,5	517,5	584,6	266,8	105,7	62,9	10,0	48,6
16	358,3	224,5	330,5	312,7	236,8	16,4	12,3	10,0	
17	67,4	73,9							
18	673,8	97,4	198,3	118,4	323,5	25,8	72,5	10,0	10,0
19	10,7	10,0		42,3	65,7	21,7	10,0	30,4	66,9
20	247,67	-	313,4	244,8					
21	134,15	49,2	40	60,22	27,06	58,61	65,32	127,45	117,46
22	1157,11	936,4		453,24		330,9	87,64	81,46	10
23	235,75	143,53	158,8	60,79	52,62			10	
24	510,6	210,55	272,84	252,34	149,67	48,12	30,15	10	132,81
25	511,7	211	178,4						
26	122,8	147							
27	809	658,3							
28	148,4	137,1							
29	18,7	-							
30	260,7	227,9							
31	619,55	501,63							
32	15,86	10							
33	591,05	207,39							
34	324,5	211,9							
35	1112,3	290,6							
36		61							
37	186,8	161,2	158,6			61			
38	379,1	167,5							

Prostaglandin 1_{α}

Parameter:		**Prostaglandin 1a**				<10 ist mit 10 eingetragen			
	Abnahmezeitpunkt								
Nr.	**U**	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
1	244,9	113,8		-	-	-	-	-	-
2	150,5	95,5	87,7	96,5	89,2	90,2	62,3	16	31,4
3	148,1	251,3	332,5	524,3	357,4	165	36,7	55,6	12,9
4	37	19	17,5	-	-	-	-	-	-
5	125,3	41,7	44,6	22,8	-	-	-	-	-
6	112,5	40,2	30,4	19,9	13,7	13	10	72,6	-
7	301,6	207	96,7	216,8	-	14,2	10	10	10
8	21,8	36,5	32,4	23,6	18,5	13,4	10	10	35,7
9	79,4	79,9	67,5	41,7	36,1	10	24,3	10	10
10	132,1	118,7	-	-	-	-	-	-	-
11	77	41,8	82	69,3	72,1	36,8	75,4	15,6	15,2
12	162,7	59,2	64,5	73,6	33,8	21,5	47,6	150,6	37,8
13	74,6	23,3	77,6	52,5	29,7	38,6	20	71,9	
14	10	11,5							
15	112,6	131,1	130	179,4	61	27,7	65,5	22,6	180
16	167,5	91	111,3	64,9	52,3	10	10	10	-
17	107,5	479,5							
18	77	67,8	146,7	108,3	56,4	10	58,1	37,4	35,1
19	35,7	38,8	-	89,8	103,4	54,3	40,3	54,3	98,5
20	70,72	-	57,08	81,86					
21	91,34	47,25	44,89	50,54	22,87	55,34	48,33	64,66	78,64
22	1649,7	1600	-	816,22	-	396,27	107,86	94,55	34,68
23	107,79	61,85	80	62,56	47,77			31,14	
24	626,4	112,52	114,8	105,28	74,33	33,84	36,19	26,13	27,26
25	569,8	70,31	99,14						
26	104,59	158,55							
27	118,71	84,99							
28	63,38	36,08							
29	57,47	-							
30	88,52	70,63							
31	152,86	246							
32	10	10							
33	116,51	38,45							
34	74,13	92,69							
35	484,4	70,8							
36		61,96							
37	38,03	77,19	132,77			52,39			
38	73,81	37,05							

Bicyclo-Prostaglandin E_2 (BPE_2)

Parameter:	**BPE_2 (pg/ml)**								
	Abnahmezeitpunkt								
Nr.	**U**	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
1	151,6	94,1							
2	54,0	114,5	159,7	516,7	753,3	270,7	256,3	260,8	93,2
3	83,9	172,9	185,4	214,1	300,0	236,9	72,3	76,9	57,6
4	21,1	28,8	65,7	-	-	-	-	-	-
5	215,1	83,2	73,0	58,1	-	-	-	-	-
6	80,4	47,1	62,9	36,2	41,3	81,8	58,1	23,7	-
7	92,0	84,7	63,4	70,9	-	35,5	11,7	7,8	1,5
8	14,4	21,2	19,4	12,6	12,6	13,5	16,5	3,6	10,9
9	66,0	83,9	85,4	48,3	30,8	34,8	23,6	21,7	8,0
10	600,0	152,2	-	-	-	-	-	-	-
11	73,9	108,7	58,5	57,6	86,4	22,8	41,8	7,5	31,0
12	87,5	40,5	42,7	64,2	29,3	87,5	130,4	86,4	81,9
13	42,7	30,7	55,1	36,3	17,3	22,1	23,5	23,0	-
14	7,3								
15	95,1	143,6	114,0	175,6	86,4	50,0	59,4	13,8	63,5
16	150,4	118,7	114,0	62,7	52,6	20,3	39,0	7,6	-
17	27,9	32,5							
18	102,3	193,6	233,8	83,0	59,1	17,7	78,5	17,3	13,0
19	48,6	84,9	-	44,4	48,6	35,7	41,8	9,9	10,1
20	201,5	-	121,5	298,1					
21	149,5	86,4	122,3	54,3	68,5	61,1	68,9	97,2	126,8
22	1367,8	442,2		585,8	-	482,1	409,8	202,8	177,4
23	161,47	215,70	353,60	489,40	620,00			61,47	
24	530,90	408,00	388,40	368,30	888,40	128,80	95,10	113,60	426,20
25	162,30	121,60	126,20						
26	213,70	458,70							
27	452,80	945,20							
28	98,40	50,40							
29	1105,60	-							
30	215,50	255,50							
31	159,80	442,20							
32	130,47	95,74							
33	373,30	157,70							
34	99,20	235,60							
35	206,10	104,70							
36		67,50							
37	113,60	246,20	246,20			49,80			
38	58,80	120,00							

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)

Parameter:	**PGF2a**		untere Nachweisgrenze 15,6 pg/ml					
	Abnahmezeitpunkt							
Nr.	**U**	**A**	**1h**	**4h**	**6h**	**12h**	**24h**	**5d**	**10d**
1	19,1	3,5		-	-	-	-	-	-
2	19,8	17,8	29,5	93,4	149	102,1	77,5	27,6	37,1
3	3,5	24,3	23,6	77,4	52,8	63,4	18	24	25,5
4	9,8	7,5	6,8	-	-	-	-	-	-
5	57,8	35,5	27,9	23,6	-	-	-	-	-
6	21,5	8,4	8,8	8,9	7,7	9,5	4,7	24	-
7	21,3	3,5	18	205,4	-	16,3	3,5	8,8	17,7
8	4,3	14,8	11,8	6,5	3,5	7,3	6,9	8	16,3
9	31	17,5	15,7	9,8	13	17,3	7,6	23,5	22,2
10	105,3	98,9	-	-	-	-	-	-	-
11	16,6	12	9,8	19,4	12,8	4,1	18,9	8,7	3,8
12	12,6	11,5	7,4	10,3	5,7	3,9	8,1	19,4	17,7
13	17,1	10	19	21,9	10,7	9,5	5,1	36,2	
14	6,8	11,5							
15	15,2	18,8	17,7	36,2	28	15,3	14,3	9,7	34,8
16	51	49,6	67,5	72,5	76,6	24,7	24	34,4	-
17	19,1	28,3							
18	23,4	19,6	40,4	43,7	35,8	19,4	44,8	38,6	29,4
19	30,4	29,3	-	32,8	43,9	24,1	13,75	31,2	60,6
20	30,97	-	28,5	33,73					
21	21,17	13,94	15,59	17,48	10,13	18,65	22,17	27,83	23,65
22	328,7	45,76	-	61,37	-	46,1	21,5	39,93	34,92
23	41,13	20,27	34,34	29,96	27,18			18,89	
24	34,33	17,18	22,7	36,14	25,29	15,24	10,47	16,46	24,1
25	32,72	15,1	18,51						
26	19,17	21,38							
27	33,41	22,91							
28	12,27	8,03							
29	24,01	-							
30	29,18	36,72							
31	10,28	13,2							
32	7,33	3,9							
33	10,84	3,9							
34	7,08	5,61							
35	27,72	3,9							
36		3,9							
37	7,2	15,9	6,66			3,9			
38	7,03	5,11							

Nitrat

Parameter:		Nitrat							
	Abnahmezeitpunkt								
Nr.	U	A	1h	4h	6h	12h	24h	5d	10d
1	312,6	164,5							
2	232,1	166	164,6	52,5	187,4	210,7	62,1	61,9	34,1
3	18,6	106,4	60,6	139,6	84,7	89,8	26,1	28,5	57,4
4	96,1	152,9	79,2						
5	152,4	93,1	55,1	76					
6	55,2	84,9	66,7	251,8	183,2	339,9	97,4	190,7	-
7	141,4	189,7	141,9	40,1	-	78,7	96,6	136,7	80
8	120,1	115,5	85,9	145,3	115,2	74,8	100,5	63,9	69,3
9	121	89,4	69,9	137,1	44,5	180,1	115,6	259	280,8
10	215,6	299,9	-	-	-	-	-	-	-
11	35,2	37,4	31,8	35,7	38,5	18,2	29,4	18,2	27,9
12	14,2	14,8	19,3	11,1	18,8	6,7	16,9	3,2	17,7
13	75,4	61,9	59,7	30,7	28,5	15,9	6,7	24,4	-
14	35,3	32							
15	29,5	49,4	51,5	41,5	34,6	30,9	12,4	6,3	17,8
16	30,64	31,7	22,25	35,62	25,5	13,96	19,4	14,18	-
17	28,47	22,7							
18	33,77	31,94	27,78	38,15	22,02	26,17	11,67	21,11	9,35
19	30,34	26,18		23,18	22,27	14,64	19,49	22,7	45,98
20	93,59	65,32	71,34	49,67					
21	44,37	41,83	29,39	19,74	15,58	9,18	16,26	19,48	12,45
22	31,79	27,32		30,77		26,71	37,23	34,69	16,49
23	43,22	34,48	22,48	19,96	28,27			11,19	
24	29,63	25,64	30,11	23,05	20,17	22,21	12,98	25,12	1,26
25	16,02	12,52	17,52						
26	20,71	17,9							
27	47,41	38,04							
28	5,61	10,17							
29	17,84	19,31							
30	74,83	63,01							
31	71,39	17,1							
32	14,52	15,68							
33	18,69	17,77							
34	49,35	55,96							
35	48,89	45,25							
36	34,76	28,84							
37	69,18	68,72	41,37			27,01			
38	15,16	18,35							

7. Literaturverzeichnis

1. Aibiki M., Maekawa S., Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production aftertraumatic brain injury in humans. Crit Care Med. 28: 3902-3906 (2000)
2. Arand M., Melzner H., Kinzl L., Brückner U.B., Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans Arch Surg 386: 241-248 (2001)
3. Boldt J.: Small-Volume-Resuscitation in der präklinischen und klinischen Notfalltherapie AINS 41: 241-252 (2006)
4. Cell-Dyn® 3500 Allgemeine Systemfunktionen In: Bedienungsanleitung von Abbott (1996)
5. Celltek m, Technische Informationen in: Bedienungsanleitung von Bayer, 126-128
6. Chun-Yang Xiao, Akiyoshi Hara, Koh-ichi Yuhki, Takayuki Fujino, Hong Ma, Yuji Okada Roles of Prostaglandi I_2 and Thromboxane A_2 in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury Ciculation 104: 2210 (2001)
7. Corso CO., Okamato SH., Leiderer R., Messmer K. Resuscitation with Hypertonic Saline Dextran Reduces Endothelial Cell Swelling and Improves Hepatic Microvascular Perfusion and Function after Hemorrhagic Shock; Journal of Surgical Research 80: 210-220 (1998)
8. Dietrich HJ, Unertl K. Volumenersatz mit künstlichen Kolloiden. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York AINS 33: 250 (1998)
9. Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (Hrsg), 3. Auflage, S. 111-113 (1999)
10. Eichhorn V., Reuter AD., Goetz AE: Volumenersatztherapie – Pharmakotherapie Intensivmed.up2date 2: 9-24 (2006)
11. Frey L., Messmer K. Perspektiven der Small-Volume Resuscitation. Anästhesiol., Intensivmed., Notfallmed., Schmerzther. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 33: 274-277 (1998)
12. Gamelli Rl., George M., Sharp Pucci M., Dries Dj., Radisavljevic Z. Burninduced nitric oxide release in humans. J Trauma 39: 869-877 (1995)
13. Gebhard F, Strecker W, Brückner UB, Kinzl L. Untersuchungen zur systematischen posttraumatischen Inflammation in der Frühphase nach Trauma. Hefte zur Zeitschrift „Der Unfallchirurg“; Schweiberer L., Tscherne H. (Hrsg.). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 276: 17-48, 73-87 (2000)

14. Gebhard F., Kelbel MW., Strecker W., Kinzl L., Brückner UB. Chest trauma and its impacts on the release of vasoactive mediators. Shock 7: 313-317 (1997)
15. Gebhard F., Riepl C., Liener UC., Brückner UB. Volume replacement in trauma patients within the first 24 h and its impact on the interpretation of biochemical data, Springer Verlag Langenbeck`s Arch Surg 385: 406-411 (2000)
16. Goerig M., Standl T. Small-Volume Resuscitation beim Hypovolämischen schock; Bemerkungen zur Arbeit von U. Kreimeier et al. Anaesthesist 1997; 46: 309-328. Anaesthesist 47: 432-433 (1998)
17. Goris R.J.A. Pathophysiology of Shock in Trauma, Scandinavian University Press, Eur J Surg 166: 100-111 (2000)
18. Grocott MP., Hamilton MA. Resuscitation fluids. Vox Sang 82: 1-8 (2002)
19. Helm M., Hauke J., Sauermüller G., Lampl L, Bock KH. Quality of emergency ventilation. A prospective study of trauma patients. Springer Verlag Unfallchirurg 102: 347-353 (1999)
20. Hinkelbein J. et al.: Leben retten am Unfallort: Optimale Infusionstherapie bei Schwerverletzten Notarzt 22: 79-87 (2006)
21. Kanz KG., Linsenmaier U., Pfeifer KJ., Mutschler W. Standadisierte Bewertung von Unfallverletzten: Anforderungen an die bildgebende Diagnostik, Springer Verlag, Der Radiologe 42: 515-521 (2002)
22. Karlson P., Doenecke D., Koolman J. Prostaglandine in: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York, 455-459 (1994)
23. Knöferl M., Liener UC., Perl M., Brückner UB., Kinzl L., Gebhard F. Blunt chest trauma induces delayed splenic immunosuppression. Shock Jul 22: 51-6 (2004)
24. Kreimeier U., Christ F., Habler O., Thiel M., Welte M., Zwissler B., Peter B. Small-volume Resuscitation beim hypovolämischer Schock; Springer Verlag Der Anaesthesist 46: 309 – 328 (1997)
25. Kreimeier U., Messmer K. Einsatz hypertoner NaCl-Lösungen zur primären Volumentherapie. Zentralblatt Chirurgie 117: 532-539 (1992)
26. Kreimeier U., Meßmer K. Prähospitale Flüssigkeitstherapie Springer-Verlag Anaesthesist 45: 884-889 (1996)
27. Kreimeier U., Peter K., Meßmer K. Small Volume-large benefit? Springer Verlag, Der Anaesthesist 50: 442 – 449 (2001)

28. Kröll W., Pölz W., Schimetta W. „Small volume resuscitation“ – Eröffnen sich damit neue Möglichkeiten in der Behandlung des hypovolämischen Schocks? Wien klein. Wochenschrift 106: 8-14 (1994)
29. Krombach F. Zytokininduktion durch kolloidale Plasmaersatzmittel? Infusionther. Transfusionsmed 22: 330-331 (1995)
30. Lampl L., Seifried E., Tisch M., Helm M., Maier B., Bock KH. Hämostasestörungen nach Polytrauma – Zum Verhalten physiologischer Gerinnunginhibitoren während der präklinischen Phase Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York AINS 27: 31 – 36 (1992)
31. Lefer AM. Eicosanoids as mediators of ischemia and schock. Federation Proc 44: 275-280 (1985)
32. Lucas CE., Martin DJ., Ledgewood AM, Hoschner J., McGonigal ME., Kithier K., Sardesai VM Effect of fresh-frozen plasma resuscitation on cardiopulmonary function and serum protein flux. Arch Surg. 213: 482 – 491 (1986)
33. Marzinzig M, Nüssler AK, Stadler J, Marzinzig E, Barthlen W, Nüssler NC, Beger HG, Morris SM Jr, and Brückner UB Improved methods to measure end products of nitic oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. Nitric Oxide1: 177-189 (1997)
34. Mattox KL., Maningas PA., Moore EE., Mateer JR., Marx JA., Aphrahmian C., Burch JM., Pepe PE. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for posttraumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. Ann. Surg. 213: 482-491 (1991)
35. Mimoz O., Benoist JF., Edouard AR., Assicot M., Bohuon C., Samii K. Procalcitonin and C-reaktive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med 24: 185-188 (1998)
36. Monteiro Pacheco A., Martins Coimbra RS., Kreimeier U., Frey L., Messmer K. Hypertonic volume therapy. Easibility in the prevention and treatment of multiple organ failure and sepsis. Rev Paul Med 113: 1053-1060 (1995)
37. Moss GS., Gould SA. Plasma expanders – An Update Am J Surg 155: 425-434 (1988)
38. Murao Y., Hoyt DB., Loomis W., Namaki S., Patel N., Wolf P., Junger WG. Does the timing of hypertonic saline resuscittion affect its potential to prevent lung damage? Shock 14: 18-23 (2000)
39. Nerlich M., Maghsudi M. Polytrauma-Management, Springer Verlag, Unfallchirurg 99: 595-606 (1996)

40. Neugebauer E., Hensler T., Rose S., Maier B., Holanda M., Raum M., Rixen D., Marzi I. Das schwere Schädel-Hirn-Trauma beim Mehrfachverletzten Unfallchirurg 103: 122-131 (2000)
41. Neuhof H. Humorale Veränderungen im Schock: Die pathogenetische Bedeutung der Mediatoren. In:Kilian J, Meßmer K, Ahnefeld FW Shock. Springer Verlag. Berlin Heidelberg New York, 37-52 (1987)
42. Neuhof H. Action and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 95: 7-13 (1991)
43. Pasquale MD., Cipolle MD., Monaco J., Simon N. Early inflammatory response correlates with the severity of injury. Crit Care Med 24: 1238-1242 (1996)
44. Perl M., Gebhard F., Brückner UB., Ayala A., Braumüller S., Buttner C., Kinzl L., Knöferl MW. Pulmonary contusion causes impairment of macrophage and lymphocyte immune functions and increases mortality associated with a subsequent septic challenge. Crit.Care Med Jun 33: 1351-8 (2005)
45. Pschyrembel Prostaglandine. In: Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter Berlin New York: 1359. (1990)
46. Ragaller M., Albrecht D.M. Hypertone Lösungen: Volumen auf Pump? Georg Thieme Verlag Stuttgart New York AINS 36: 155-158 (2001)
47. Redl H., Schlag G., Bahrami S., Yao YM. Animalmodels as the basis of pharmacologic intervention in trauma and sepsis patients World J Surg 20: 487-492 (1996)
48. Reuter DA., Eichhorn V., Goetz AE.: Volumenersatztherapie – Ziele Intensivmed.up2date 2: 29-38 (2006)
49. Riede UN, Schäfer HE. Störungen der Individualitätswahrung. In: Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York: 191, 215 ,218-219 (1995)
50. Rose ST., Marzi I. Das Polytrauma, Pathophysiologie des Polytraumas, Zentralblatt für Chirurgie 121: 896-913 (1996)
51. Sefrin P. Management beim Polytrauma – Kreislaufstabilisierung und Analgesie, Notfallmedizin 26: 156-159 (2000)
52. Shi HP., Deitch EA., Da Xu Z., Lu Q., Hauser CJ. Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after trauma-hemorrhagic shock. Shock 17: 496-501 (2002)
53. Statistisches Bundesamt Deutschland; http://www.destatis.de

54. Strecker W., Gebhard F., Perl M., Rager J., Buttenschön K., Kinzl L., Beck A. Biochemical characterization of individual pattern and injury severity Injury 34: 879-887 (2003)
55. Trimmel H. Hyperhes in der Primärphase des hypovolämischen Schocks; Rettungsdienst 8: 590-597 (1995)
56. Ziegenfuß T. Polytrauma; Präklinische Erstversorgung und Schockraummanagement, Springer Verlag, Anaesthesist 47: 415-431 (1998)

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Professor Dr. Gebhard, der diese Arbeit initiiert hat und mir während der ganzen Zeit mit Rat und Tat und vor allem mit Ausdauer zur Seite stand.

Auch Herrn Professor Dr. Brückner möchte ich für seine Unterstützung danken.

Für die sehr gute Zusammenarbeit und die hervorragende Organisation und Umsetzung der Studie im präklinischen Bereich gilt mein besonderer Dank Herrn OTA Professor Dr. Lampl und Herrn OFA Dr. Helm.

Lebenslauf **Karina Knorr**

Olgastraße 141
89073 Ulm

Name:	Karina Knorr, geb. Behrendt	
Geburtstag:	23. Juni 1972	
Geburtsort:	Mengen / Baden-Württemberg	
Familienstand:	verheiratet; zwei Kinder	
Schulausbildung:	1979 – 1983	Martin-Schaffner-Grundschule in Ulm
	1983 –1993	St. Hildegard- Gymnasium in Ulm
Schulabschluss:	Mai 1993	Allgemeine Hochschulreife
Studium:	13.10.1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm
Abschluss:	23. April 2002	Drittes Staatsexamen

Erlaubnis für die Tätigkeit als Ärztin im Praktikum am 30.04.2002

Ärztin im Praktikum:	01. Juni 2002:	Radiologische Praxis Dr. Eichner/Prof.Schumacher
Approbation als Ärztin	01.10.2004:	Tätig als Assistenzärztin bei Dr.Eichner und Prof.Schumacher

Seit 01.04.2006 Assistenzärztin in der Abteilung für Allgemeinchirurgie in der Stiftungsklinik Weißenhorn