



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie des Klinikums rechts der Isar

**Die posttraumatische Reaktion der Adipokine Leptin,
Resistin, Interleukin-6 /-17A /-33 und Adiponektin
bei Polytraumapatienten und deren Eignung als
potentielle Biomarker für die frühe Diagnose des
Multiorganversagens**

Julian Mirko Haupt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Martijn van Griensven
2. Prof. Dr. Peter Biberthaler

Die Dissertation wurde am 06.08.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2021 angenommen.

Diese Arbeit ist meiner Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Polytrauma	1
1.2 Historischer Hintergrund	2
1.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis	3
1.4 Multiple Organ Dysfunction Syndrome.....	11
1.5 Immunsystem.....	14
1.6 Adipokine	17
1.6.1 Leptin	18
1.6.2 Resistin	20
1.6.3 Interleukin-6	21
1.6.4 Interleukin-17A.....	22
1.6.5 Interleukin-33	24
1.6.6 Adiponektin	25
2 Fragestellung und Zielsetzung	27
3 Material und Methoden	28
3.1 Patienten	28
3.2 Proben.....	29
3.3 Klinische Parameter	30
3.4 Material	32
3.4.1 Chemikalien	32
3.4.2 Verbrauchsmaterialien	34
3.4.3 Geräte	35
3.4.4 Software	35
3.5 Methoden	36
3.5.1 Magnetic Activated Cell Sorting (MACS)	36
3.5.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	43
3.6 Statistik.....	51

4 Ergebnisse	53
4.1 Klinische Parameter	53
4.2 Leptin	60
4.3 Resistin	65
4.4 Interleukin-6	70
4.5 Interleukin-17A.....	75
4.6 Interleukin-33	83
4.7 Adiponektin	88
5 Diskussion.....	93
5.1 Zusammenfassung.....	93
5.2 Diskussion der Methodik.....	94
5.2.1 Patienten.....	94
5.2.2 Klinische Parameter / Scores.....	95
5.2.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay.....	96
5.3 Diskussion der Ergebnisse.....	97
5.3.1 Leptin	97
5.3.2 Resistin	98
5.3.3 Interleukin-6	100
5.3.4 Interleukin-17A.....	101
5.3.5 Interleukin-33	102
5.3.6 Adiponektin	104
5.4 Klinische Implikation und Ausblick	106
6 Zusammenfassung.....	108
7 Danksagung	110
8 Literaturverzeichnis	112

Abkürzungsverzeichnis

ABTS	2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)
AIS	Abbreviated Injury Scale
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BSA	Bovine Serum Albumin
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	Beziehungsweise
C	Concentration
°C	Grad Celsius
C1q	Komplementfaktor 1q
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
D	Digitus
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
DCO	Damage Control Orthopedics
ddH ₂ O	Doppelt destilliertes Wasser
DIK	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ETC	Early Total Care
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Erdbeschleunigung
g	Gramm
GCS	Glasgow Coma Scale
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor
H ₂ O	Wasser
HRP	Meerrettichperoxidase

HWK	Halswirbelkörper
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL1-RA	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
IRF3	Interferon Regulatory Factor 3
ISS	Injury Severity Score
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KHCO ₃	Kaliumhydrogencarbonat
LPS	Lipopolysaccharid
LWK	Lendenwirbelkörper
M	Molare Masse
MAC	Membrane Attack Complex
MACS	Magnetic Activated Cell Sorting
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade
MARS	Mixed Antagonistic Response Syndrome
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
μl	Mikroliter
ml	Milliliter
mM	Millimolar
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
μmol/l	Mikromol pro Liter
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MOF	Multiple Organ Failure
MOV	Multiorganversagen
MW	Molecular Weight

n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
Na ₃ VO ₄	Natriumorthovanadat
NF	Nuclear Factor
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
ns	Nicht signifikant
OD	Optische Dichte
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAR	Proteaseaktivierter Rezeptor
(D)PBS	(Dulbecco's) Phosphate Buffered Saline
PMSF	Phenylmethylsulfonyl Fluoride
PPAR	Peroxisom-Proliferator-Aktivierter-Rezeptor
PRR	Pattern Recognition Receptors
qSOFA	quickSOFA
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
STAT-3	Signal Transducer and Activator of Transcription-3
TF	Tissue Factor
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TH	T-Helferzelle
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schaubild zur systemischen proinflammatorischen (SIRS) und antiinflammatorischen (CARS) Immunantwort nach einem Trauma.....	11
Abbildung 2: Die Wirkung von Leptin auf das angeborene und adaptive Immunsystem.....	20
Abbildung 3: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	60
Abbildung 4: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).	62
Abbildung 5: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den überlebenden bzw. verstorbenen Polytraumapatienten.	63
Abbildung 6: ROC-Kurve des Leptins zum Zeitpunkt 72h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.	65
Abbildung 7: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Resistins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	66
Abbildung 8: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Resistins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).	68
Abbildung 9: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-6 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	71
Abbildung 10: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-6 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).	73

Abbildung 11: ROC-Kurve des Interleukin-6 zum Zeitpunkt 0h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.	75
Abbildung 12: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-17A zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	76
Abbildung 13: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-17A zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).....	78
Abbildung 14: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 0h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.	81
Abbildung 15: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 48h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.	82
Abbildung 16: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 72h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.	83
Abbildung 17: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-33 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	84
Abbildung 18: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-33 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).	86
Abbildung 19: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Adiponektins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.	89
Abbildung 20: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Adiponektins zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten.....	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definitionen des Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock und Multiple Organ Dysfunction Syndrome.....	5
Tabelle 2: Der SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score	7
Tabelle 3: Der quickSOFA-Score	8
Tabelle 4: Der Denver Multiple Organ Failure Score	31
Tabelle 5: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Chemikalien.....	32
Tabelle 6: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Verbrauchsmaterialien.....	34
Tabelle 7: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Geräte.....	35
Tabelle 8: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Software.	35
Tabelle 9: Zusammensetzung des Erythrozyten-Lyse-Puffers.....	37
Tabelle 10: Zusammensetzung der DPBS+EDTA-Lösung.....	37
Tabelle 11: Zusammensetzung der DPBS+Phosphatase-Inhibitor-Lösung.	37
Tabelle 12: Zusammensetzung der RIPA-Stammlösung.	37
Tabelle 13: Zusammensetzung der RIPA-Lösung mit Inhibitoren.....	38
Tabelle 14: Zusammensetzung des Wasch-Puffers.....	44
Tabelle 15: Zusammensetzung des Block-Puffers.....	44
Tabelle 16: Zusammensetzung der Verdünnungs-Lösung.	44
Tabelle 17: Grafische Darstellung der statistischen Signifikanz.....	52
Tabelle 18: Patientenübersicht mit Angaben zum Geschlecht, Alter, Diagnosen, Injury Severity Score, SIRS Score ≥ 2 und Tag des Erreichens, Höhe des maximalen MOF Scores und Tag des Erreichens sowie Outcome mit Angabe des Überlebens oder Tag des Versterbens.....	54
Tabelle 19: ROC-Kurven-Analyse der Leptinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	64

Tabelle 20: ROC-Kurven-Analyse der Resistinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	69
Tabelle 21: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-6-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	74
Tabelle 22: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-17A-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	80
Tabelle 23: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-33-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	87
Tabelle 24: ROC-Kurven-Analyse der Adiponektinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.....	91

1 Einleitung

1.1 Polytrauma

Das Polytrauma wird definiert, als gleichzeitig entstandene Verletzungen mehrerer Körperregionen oder Organsysteme, wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen lebensbedrohlich ist (Tscherne, Oestern & Sturm, 1984). Zur Schweregradeinteilung eines Traumas, beziehungsweise eines Polytraumas, dienen unter anderem die Abbreviated Injury Scale (AIS) und der darauf basierende Injury Severity Score (ISS). Die Abbreviated Injury Scale des Committee on Medical Aspects of Automotive Safety ist eine Skala zur Einschätzung der Verletzungsschwere und Letalität einer Einzelverletzung. Die Skala setzt sich aus einem siebenstelligen Code zusammen, wobei die Ziffer I einen Aufschluss über die verletzte Körperregion und Ziffer II den Typ der verletzten anatomischen Struktur widerspiegelt. Die Ziffern III bis IV spezifizieren den Ort der Schädigung nochmals genauer. Die VII. und letzte Ziffer repräsentiert den Schweregrad der Verletzung auf einer Skala von 1 bis 6, wobei die Zahl 1 für eine geringe Verletzung und die Zahl 6 für eine maximale Ausprägung der Verletzung, die nicht überlebbar ist, steht (Gennarelli, Wodzin & Barrington, 2008; Keller et al., 1971). Die VII. Ziffer bildet letztlich die Grundlage zur Berechnung des Injury Severity Score. Der Injury Severity Score, der im Jahre 1974 erstmals von Baker et al. publiziert wurde, ist ein Scoring-System zur Beurteilung der Verletzungsschwere und der Letalität eines Traumapatienten. Die Ausprägung der Verletzungsschwere wird nach der AIS mit einer Zahl von 1 bis 6 für sechs Körperregionen (Schädel/Hals, Gesicht, Thorax, Abdomen, Extremitäten, Weichteile) bestimmt. Anschließend werden die Punkte der drei am schwersten verletzten Körperregionen quadriert und zum ISS addiert. So lässt sich ein ISS von 0 – 75 Punkten ermitteln, wobei mit zunehmender Höhe des ISS die Schwere der Verletzung zunimmt. Wird für eine Verletzung der AIS-Schweregrad 6 vergeben, ergibt sich hieraus ein ISS von 75 (Baker & O'Neill, 1976; Baker, O'Neill, Haddon Jr & Long, 1974). Ein Polytrauma wird meistens mit einem ISS von ≥ 16 definiert (Stürmer, 2001). Nach dieser Definition erleiden in Deutschland circa 16.000 bis 18.000 Personen pro Jahr ein Polytrauma (Debus et al., 2015). Darüber hinaus stellt das Trauma in Deutschland bei Personen bis zum 40. Lebensjahr die führende Todesursache dar (Lefering, 2008; Wick, Ekkernkamp & Muhr, 1997).

1.2 Historischer Hintergrund

Die Behandlung von traumatologischen Patienten stellt die Medizin seit Jahrzehnten vor eine große Herausforderung. Die Versorgung eines Polytraumapatienten zeigte damals und auch heute noch der Medizin ihre Grenzen auf. Bis in die Zeit des Zweiten Weltkriegs war der limitierende Faktor für das Überleben von Traumapatienten der hypovolämische Schock, mit einer mangelnden Perfusion der Organe in Folge eines signifikanten Blutverlustes. Erst mit der Einführung einer Volumentherapie mittels Elektrolytlösungen und Blutprodukten gelang es, die Mortalität des hypovolämischen Schocks zu senken (Baue, 1975; Baue & Faist, 2000). Einer der Wegbereiter zur Bekämpfung des hypovolämischen Schocks mit Blutprodukten war Edward Deleos Churchill (Baue & Faist, 2000). Gegen Ende des Zweiten Weltkriegs und vor allem während des Koreakriegs trat nun nach der erfolgreichen Behandlung des hypovolämischen Schocks eine neue limitierende Traumakomplikation zu Tage, das Nierenversagen mit Anurie. Zur Therapie des Nierenversagens nach einem Trauma, wurde die rasche Volumensubstitution zur Aufrechterhaltung des renalen Blutflusses und einer adäquaten Urinproduktion, sowie der Einsatz der Dialyse etabliert (Baue, 1975; Baue & Faist, 2000; Smith Jr et al., 1955). Nach der suffizienten Therapie des Nierenversagens, kam in den 1960er-Jahren während des Vietnamkriegs eine weitere letale Traumakomplikation zum Vorschein, das Lungenversagen auch Schocklunge oder posttraumatische pulmonale Insuffizienz genannt (Baue, 1975; Baue & Faist, 2000). Schließlich waren es Ashbaugh et al., welche 1967 ein Lungenversagen bei Patienten mit einer akut einsetzenden Tachypnoe, Hypoxie und verminderter Compliance feststellten und den noch bis heute gültigen Begriff des Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) prägten (Ashbaugh, Bigelow, Petty & Levine, 1967; Petty & Ashbaugh, 1971). Die Mortalität des ARDS konnte durch verbesserte intensivmedizinische Therapie- und Beatmungsmethoden reduziert werden (Kallet et al., 2005). Trotz der voranschreitenden Entwicklungen im Bereich der Intensivmedizin gab es nun Patienten, die nach einem Trauma neben dem zunächst lebenslimitierenden Lungenversagen, einen Ausfall weiterer Organsysteme zeigten und aufgrund des progressiven Multiorganversagens nicht mehr stabilisiert werden konnten und letztlich verstarben. Das Krankheitsbild des Multiorganversagens beschrieb Tilney et al. erstmals im Jahre 1973 als Sequential System Failure, welches er bei Patienten nach einem rupturierten Aortenaneurysma beobachtete (Tilney, Bailey & Morgan, 1973). Es war Baue im Jahre 1975, welcher ein progressives Multiorganversagen nach ei-

ner schweren Verletzung oder einer Operation erkannte und diesen Vorgang als Multiple, Progressive oder Sequential Systems Failure bezeichnete (Baue, 1975; Baue & Faist, 2000). Der Begriff Multiple Organ Failure wurde anschließend von Eiseman et al. im Jahre 1977 eingeführt (Eiseman, Beart & Norton, 1977). Um das Kontinuum und den Prozess des Multiorganversagens hervorzuheben, wurde schließlich auf der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine im Jahre 1991 der Begriff des Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) geprägt (Bone et al., 1992). Während es im Verlauf der Jahre durch eine fortschreitende medizinische Entwicklung insgesamt zu einem Rückgang der Mortalität eines schweren Traumas kam, stellt das MODS auch heute noch eine schwerwiegende und gefürchtete Komplikation mit einer hohen Mortalität dar (Baker, 1986; Ornato, Craren, Nelson & Kimball, 1985; Regel et al., 1995). Die Inzidenz eines MODS nach einem Trauma beträgt je nach Literatur circa 13 - 30 % und die Mortalität 18 - 66 % (Faist, Baue, Dittmer & Heberer, 1983; Grotz et al., 2001; Regel, Grotz, Weltner, Sturm & Tscherne, 1996; Regel et al., 1995). Letztlich verteilt sich das Versterben nach einem schweren Trauma in Form einer trimodularen Verteilung hauptsächlich auf eine sofortige, frühe und eine späte Phase (Sobrino & Shafi, 2013). In der sofortigen und frühen Phase, welche einen Zeitraum von direkt danach bis einige Stunden nach dem Trauma umfasst, versterben die Patienten hauptsächlich an schweren Schädel-Hirn-Traumata (45 – 50 %) sowie an einer Hämorrhagie durch Verletzungen an Herz, Aorta, Leber, Milz oder Becken (30 %) (Baker, Oppenheimer, Stephens, Lewis & Trunkey, 1980; Sobrino & Shafi, 2013; Trunkey & Lim, 1974). In der späten Phase, welche einen Zeitraum von wenigen Tagen bis drei Wochen nach dem Trauma umfasst, versterben die Patienten hauptsächlich an einer Sepsis und Multiorganversagen, sowie an den erlittenen Schädel-Hirn-Traumata (Baker et al., 1980; Sobrino & Shafi, 2013).

1.3 Systemic Inflammatory Response Syndrome & Sepsis

Mit seiner klinisch-infektiologischen Definition der Sepsis im Jahre 1914 war es Schottmüller, der ein Wegbereiter des modernen Sepsisverständnisses war und die Sepsis wie folgt definierte:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen

und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitsercheinungen ausgelöst werden.“ (Budelmann, 1969).

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse der Pathomechanismen einer Sepsis brachten über die Jahre hinweg, immer neue Definitionen der Sepsis hervor. So flossen bei der Definition von Schuster und Müller-Werden neben den pathogenen Keimen auch ihre Produkte mit ein, sowie das Wissen um Kaskadensysteme und Mediatoren (Schuster & Müller-Werdan, 2000). Es zeigte sich jedoch, dass nicht bei allen Patienten, welche eine systemische Entzündungsreaktion in Form einer Sepsis zeigten, auch tatsächlich ein bakterieller Fokus nachgewiesen werden konnte (Goris, te Boekhorst, Nuytinck & Gimbrère, 1985). Um die systemische Entzündungsreaktion genauer zu definieren und einzuordnen, wurde wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, im Jahre 1991 die Konsensus Konferenz des American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine abgehalten. Ziel der Konferenz war es, durch die Definition des SIRS und der Sepsis eine frühe Diagnosestellung und Therapie zu ermöglichen, sowie eine Standardisierung des Terminus für die zukünftige Forschung zu schaffen. Eine systemische inflammatorische Antwort auf eine Vielzahl von schweren klinischen Schädigungen, wird als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) definiert (Bone et al., 1992). Wenn ein SIRS das Resultat eines bestätigten infektiösen Prozesses ist, dann wird dies als Sepsis definiert (Bone et al., 1992). Neben den Definitionen für die Sepsis und des SIRS wurden in dieser Konsensuskonferenz auch die Definitionen für die schwere Sepsis, den septischen Schock und das Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) festgelegt (Bone et al., 1992).

Tabelle 1: Definitionen des Systemic Inflammatory Response Syndrome, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock und Multiple Organ Dysfunction Syndrome

[Übersetzung des Verfassers] der Konsensuskonferenz im Jahr 1991 des American College of Chest Physicians/Society of Critical Medicine (Bone et al., 1992).

SIRS	Zwei oder mehr der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> - Temperatur: > 38°C oder < 36°C - Herzfrequenz: > 90 Schläge pro Minute - Atemfrequenz: > 20 Atemzüge pro Minute oder ein PaCO₂ < 32 mmHg - Leukozytenzahl: > 12000 / mm³ oder < 4000 / mm³, oder > 10 % unreife Leukozyten
Sepsis	Zwei oder mehr der folgenden Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> - Temperatur: > 38°C oder < 36°C - Herzfrequenz: > 90 Schläge pro Minute - Atemfrequenz: > 20 Atemzüge pro Minute oder ein PaCO₂ < 32 mmHg - Leukozytenzahl: > 12000 / mm³ oder < 4000 / mm³, oder > 10 % unreife Leukozyten <p>+ Nachweis eines Infektfokus</p>
Schwere Sepsis	Sepsis mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension
Septischer Schock	Sepsisbedingte Hypotension trotz einer adäquaten Flüssigkeitssubstitution und Vorhandensein von Perfusionsabnormalitäten (Lactatazidose, Oligurie, Bewusstseinsveränderungen)
Sepsisinduzierte Hypotension	Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder eine Reduktion von 40 mmHg vom Ausgangswert in Abwesenheit einer anderen Ursache für eine Hypotension
MODS	Veränderte Organfunktion bei einem Akutkranken, bei dem die Homöostase ohne Intervention nicht aufrechterhalten werden kann

Im Jahre 2001 wurde mit der International Sepsis Definitions Conference eine erneute Konsensuskonferenz zur Überprüfung der SIRS- und Sepsisdefinition von der

Society of Critical Care Medicine (SCCM), der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), dem American College of Chest Physicians (ACCP), der American Thoracic Society (ATS) und der Surgical Infection Society (SIS) abgehalten. Die in Tabelle 1 genannten Definitionen wurden beibehalten, jedoch wurde die Definition des SIRS als zu sensitiv und zu unspezifisch erachtet. Daher wurden weitere Parameter zur Diagnose eines SIRS eingeführt (Levy et al., 2003). Aufgrund neuer Erkenntnisse im Bereich der Epidemiologie, der Pathobiologie und der Therapie der Sepsis, wurde im Jahre 2014 mit der Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock die dritte Konsensuskonferenz der Society of Critical Care Medicine und der European Society of Intensive Care Medicine ins Leben gerufen, um die Definition der Sepsis und des septischen Schocks zu reevaluieren. Das Resultat war eine neue Definition der Sepsis sowie des septischen Schocks, die folgendermaßen lautet:

Die Sepsis ist definiert, als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer dysregulierten Wirtsantwort auf eine Infektion [Übersetzung des Verfassers] (Singer et al., 2016).

Zur klinischen Identifikation der Sepsis zog die Konsensuskonferenz den Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score heran und definierten die Organdysfunktion wie folgt:

Eine Organdysfunktion zeigt sich bei einer akuten Änderung des gesamten SOFA-Score von ≥ 2 Punkten, welcher auf eine Infektion zurück zu führen ist [Übersetzung des Verfassers] (Singer et al., 2016).

Der SOFA-Score wurde von der Arbeitsgruppe sepsisassoziierter Probleme der European Society of Intensive Care Medicine entwickelt, um einen quantitativen und objektiven Grad der Organdysfunktion/-versagen über die Zeit zu beschreiben. Zur Erhebung des Scores, wird täglich der schlechteste Wert für die sechs im Score berücksichtigten Organsysteme (Atmung, Gerinnung, Leber, kardiovaskuläre Hypotension, zentrales Nervensystem, Niere) erhoben. Anschließend wird für jedes Organsystem eine Punktzahl zwischen 0 und 4 Punkten vergeben. Dabei zeigen 0 Punkte ein intaktes Organsystem an und die maximale Punktzahl von 4 Punkten ein schweres Versagen des entsprechenden Organsystems (Vincent et al., 1996).

Tabelle 2: Der SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)-Score

[Übersetzung des Verfassers] zur Beschreibung von Organdysfunktionen/-versagen der Arbeitsgruppe von sepsisassoziierten Problemen der European Society of Intensive Care Medicine (Vincent et al., 1996).

SOFA-Score	1	2	3	4
Atmung PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200 mit Atemunterstützung	< 100 mit Atemunterstützung
Gerinnung Thrombozyten x 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin mg/dl, (µmol/l)	1,2 - 1,9 (20 - 32)	2,0 - 5,9 (33 - 101)	6,0 - 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (> 204)
Kardiovaskuläre Hypotension (µg/kg/min)	MAD < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 / Dobutamin (jede Dosierung)*	Dopamin >5 /Adrenalin ≤0,1 /Noradrenalin ≤0,1	Dopamin >15 /Adrenalin >0,1 /Noradrenalin >0,1
Zentrales Nervensystem Glasgow Coma Scale	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Niere Kreatinin mg/dl, (µmol/l) oder Urinausscheidung	1,2 - 1,9 (110 - 170) -	2,0 - 3,4 (171 - 299) -	3,5 - 4,9 (300 - 440) < 500 ml / Tag	> 5,0 (> 440) < 200 ml / Tag

* Sympathomimetika für mindestens 1 Stunde verabreicht (Dosierung in µg/kg/min)

Der septische Schock ist definitionsgemäß eine Untergruppe der Sepsis, welchem eine zirkulatorische und zelluläre / metabolische Abnormalität zugrunde liegt welche so tiefgreifend ist, dass das Sterberisiko beträchtlich erhöht ist. Klinisch ist der septische Schock als eine Sepsis mit einer persistierenden Hypotension definiert, welche Vasopressoren benötigt, um einen MAD von 65 mmHg aufrecht zu erhalten und einen Serumlactatspiegel von > 2 mmol/l (18 mg/dl) trotz einer adäquaten Volumensubstitution aufweist [Übersetzung des Verfassers] (Singer et al., 2016).

Die dritte Konsensuskonferenz erarbeitete einen schnellen und einfach durchführbaren Test zur Identifikation von Personen mit einer potenziellen Sepsis und einem damit verbundenen schlechteren Outcome, den quickSOFA-Score (qSOFA). Dieser ist positiv, wenn mindestens zwei der beinhalteten Kriterien zutreffen. Ein positiver qSOFA soll Ärzte dazu anhalten, Organdysfunktionen zu detektieren, eine adäquate Therapie zu initiieren oder zu eskalieren, den Patienten enmaschiger zu überwachen und nach einem Infektfokus zu suchen (Singer et al., 2016).

Tabelle 3: Der quickSOFA-Score

[Übersetzung des Verfassers] der Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock aus dem Jahr 2014 der Society of Critical Care Medicine und der European Society of Intensive Care Medicine (Singer et al., 2016).

quickSOFA-Score (≥ 2 Kriterien)
Atemfrequenz ≥ 22 /min
Bewusstseinsbeeinträchtigung (GCS < 15)
Systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg

Die Pathophysiologie der Sepsis begründet sich in einer Bindung von Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) der eingedrungenen Mikroorganismen an Pattern Recognition Receptors (PRR) wie beispielweise den Toll-Like-Rezeptoren (TLR) der Immunzellen des angeborenen Immunsystems (Uhle, Lichtenstern & Weigand, 2016). Nachfolgend werden zahlreiche Signalkaskaden aktiviert. Eine Schlüsselrolle nimmt die Aktivierung des zytoplasmatischen Transkriptionsfaktors Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) ein, welcher unter anderem die Gene der proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) oder Interleukin-6 (IL-6) aktiviert (Bauer, Brunkhorst, Welte, Gerlach & Reinhart, 2006; Uhle et al., 2016). Daneben kommt es jedoch auch zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors Interferon Regulatory Factor 3 (IRF3), welcher zur Expression von antiinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- β (IFN- β) und Interleukin-10 (IL-10) führt (Uhle et al., 2016). Des Weiteren kommt es zu einer Aktivierung des humoralen Anteils des Immunsystems, dem Komplementsystem. Bei der Bindung eines spezifischen Antikörpers an einen Mikroorganismus, kommt es zu einer Rekrutierung des Komplementfaktors 1q (C1q) und zur Aktivierung der klassischen Komplementkaskade bis zur Formierung eines Membrane Attack Complex (MAC) (Uhle et al., 2016). Der Komplementfaktor C5a führt in höheren Plasmakonzentrationen, welche Patienten mit einer Sepsis aufweisen, zu einer Dysfunktion der neutrophilen Granulozyten und zu einer gesteigerten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen in Makrophagen (Ward, 2004).

Wie bereits in den Definitionen erwähnt, kann ein SIRS neben pathogenen Mikroorganismen, aus einer Vielzahl weiterer auslösender Ursachen hervorgehen. Hierzu zählen beispielweise Verbrennungen, Pankreatitis, Ischämie, hämorrhagischer Schock sowie das Polytrauma (Bone et al., 1992; Levy et al., 2003). Auch größere Operationen, Massentransfusionen, Störungen der Atmung mit einer Hypoxie, wiederholte kardiovaskuläre Instabilitäten und nosokomiale Infektionen nach einem pri-

mären Polytrauma, können als sogenannter Second-Hit zur Entstehung eines SIRS beitragen (Keel & Trentz, 2005). Bei den zuvor aufgezählten Ursachen, kommt es aufgrund der Gewebeschädigung zu einem nekrotischen Zelluntergang und zur Freisetzung von Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) bzw. Alarminen (Uhle et al., 2016). Die DAMPs führen ebenso wie die PAMPs über eine Bindung an die PRRs der Zellen des angeborenen Immunsystems zur Aktivierung der PRRs (Uhle et al., 2016). Aufgrund der prokaryotischen Herkunft der Mitochondrien, besitzen ihre mitochondriale DNA und ihre Formyl-Peptide eine DAMPS-Funktion und führen bei ihrer Freisetzung im Rahmen einer Gewebsnekrose, zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und somit zur Entzündungsantwort (Zhang et al., 2010). Gelingt es dem Körper nicht, die lokale Entzündungsreaktion zu begrenzen, kommt es zu einer Aktivierung von immer mehr Immunzellen über die zirkulierenden PAMPs, DAMPs und Zytokine, bis sich schließlich eine systemische inflammatorische Immunantwort entwickelt. Charakteristisch für das SIRS ist eine lokale und systemische Produktion von verschiedenen Mediatoren wie proinflammatorischen Zytokinen, Faktoren des Gerinnungssystems, Komplementfaktoren, Akute-Phase-Proteinen, neuroendokrinen Botenstoffen sowie eine Ansammlung von Immunzellen am Ort des ursprünglichen Entzündungsgeschehens (Keel & Trentz, 2005). Es entsteht ein Zytokinsturm durch die aktivierten Immunzellen, der kennzeichnend für das SIRS ist (Uhle et al., 2016). Es dominieren in der Frühphase des SIRS proinflammatorische Zytokine wie $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1-}\beta$, IL-6 und IL-12 . Durch diese Zytokine und über direkte Zell-Zell-Interaktionen werden zahlreiche Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems aktiviert (Uhle et al., 2016). Hierzu zählen polymorphnukleäre Leukozyten, Monozyten, Gewebsmakrophagen, Lymphozyten, Natürliche Killerzellen und Parenchymzellen, welche an einem SIRS beteiligt sind (Keel & Trentz, 2005). Eine zentrale Rolle bei den adaptiven Immunzellen spielen die T-Helferzellen, die sich durch einen Antigeneinfluss in eine Typ-1-Helferzelle oder Typ-2-Helferzelle differenzieren. Während die Typ-1-T-Helferzelle durch die Sekretion von IL-2 , Interferon- γ und $\text{TNF-}\beta$ einen proinflammatorischen Charakter zeigt, sind die Typ-2-T-Helferzellen wichtige Produzenten von antiinflammatorischen Zytokinen wie dem IL-10 (Keel & Trentz, 2005; Mosmann & Moore, 1991). Monozyten und Makrophagen führen über eine Sekretion von IL-12 zu einer Typ-1-Differenzierung der T-Helferzellen (Keel & Trentz, 2005). Die proinflammatorischen Zytokine führen wiederum bei den Granulozyten zu einer verstärkten Phagozytoseaktivität und zur gesteigerten Rekrutierung, sowie zur Freisetzung von Proteasen und freien Sauerstoffradikalen (Keel &

Trentz, 2005). Die beiden Mediatoren, Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor (G-CSF) und Granulozyten-Makrophagen stimulierende Faktor (GM-CSF), steigern die Monozytopoese und Granulopoese und reduzieren mit weiteren proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1- β und TNF die Apoptose der polymorphnukleären Leukozyten, sodass diese akkumulieren (Colotta, Re, Polentarutti, Sozzani & Mantovani, 1992; Keel & Trentz, 2005).

Dem SIRS steht eine antiinflammatorische Immunantwort des Körpers gegenüber, das sogenannte Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome (CARS). Diese antiinflammatorische Reaktion dient dazu, ein überschießendes und autoaggressives SIRS zu verhindern und Reparaturmechanismen nach einem Trauma in die Wege zu leiten (Keel & Trentz, 2005; Uhle et al., 2016). Das CARS ist jedoch auch für eine posttraumatische Immunsuppression verantwortlich, welche sich in einer Anfälligkeit für Infektionen und septischen Komplikationen äußert (van Griensven, Kretek & Pape, 2003). Eine simultan ablaufende proinflammatorische (SIRS) und antiinflammatorische (CARS) Immunantwort wird auch als Mixed Antagonistic Response Syndrome (MARS) bezeichnet (Bone, 1996). Während des CARS werden von Typ-2-T-Helferzellen, Granulozyten und Makrophagen antiinflammatorische Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-13 und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) sezerniert (Keel & Trentz, 2005). Die Interleukine 4 und 13 sorgen für eine Typ-2-Differenzierung der T-Helferzellen und für eine Polarisierung der Makrophagen von einem M1-Typ hin zu einem M2-Typ. Im Gegensatz zu den proinflammatorischen M1-Makrophagen, exprimieren die M2-Makrophagen antiinflammatorische Zytokine wie IL-10 und TGF- β 1 (Uhle et al., 2016). Der starke Einfluss des Interleukins-10 während der inflammatorischen Immunantwort zeigt sich in seiner Korrelation zum ISS, ARDS, MODS und zur Sepsis (Neidhardt et al., 1997). Das IL-10 entfaltet unter anderem seine antiinflammatorische Wirkung über die Inhibierung des Nuclear Factor- κ B (Wang, Wu, Siegel, Egan & Billah, 1995). Darüber hinaus zeigen sich erhöhte Konzentrationen der löslichen Tumornekrosefaktorrezeptoren (TNF RI/RII) sowie des IL-1 Rezeptor Antagonisten (IL-1 RA) als antiinflammatorische Antwort des Körpers, welche die Wirkung des TNF- α und des IL-1- β inhibieren (Ertel et al., 1995; Van Zee et al., 1992). Im Rahmen des CARS kann es zum Auftreten einer Lymphozytopenie kommen, welche durch eine Apoptose einzelner Lymphozytensubgruppen bedingt ist. Diese Apoptose wird vornehmlich durch die im Blut zirkulierenden FAS-Liganden und dem TNF- α bedingt (Uhle et al., 2016). Die systemische proinflammatorische (SIRS) und antiin-

flammatorische (CARS) Immunantwort nach einem Trauma ist anschaulich in Abbildung 1 dargestellt. Die aktive Auflösung des Entzündungsprozesses wird letztlich durch die Lipidmediatoren Resolvine, Protectine und Maresine vermittelt, welche für eine Entfernung von Immunzellen vom Ort des ursprünglichen Entzündungsgeschehens sorgen (Uhle et al., 2016).

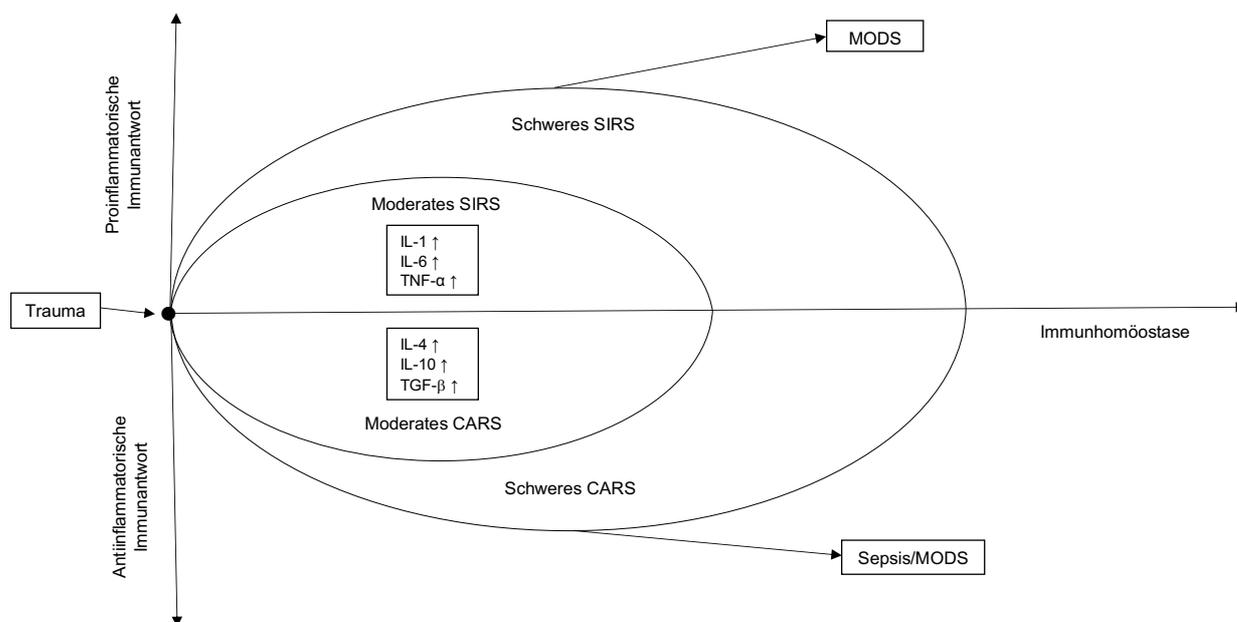


Abbildung 1: Schaubild zur systemischen proinflammatorischen (SIRS) und antiinflammatorischen (CARS) Immunantwort nach einem Trauma.

1.4 Multiple Organ Dysfunction Syndrome

Zur Klassifizierung eines Multiple Organ Dysfunction Syndrome existieren neben dem bereits beschriebenen SOFA-Score, unter anderem der Marshall Multiple Organ Dysfunction Score sowie der in dieser Arbeit verwendete Denver Multiple Organ Failure Score (Sauaia et al., 2009). Die pathophysiologischen Grundlagen des MODS stellen eine Schädigung der Endothelzellen mit einem kapillären Leck, eine Akkumulation von Leukozyten, eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIK) und eine Störung der Mikrozirkulation mit einer zellulären Hypoxie dar, welche zu einer Apoptose bzw. Nekrose der Parenchymzellen der Organe führen. Ausgelöst wird das MODS durch die Imbalance beziehungsweise die Dysregulierung der pro- und antiinflammatorischen Immunantwort (Keel & Trentz, 2005). Es lässt sich eine primäre / frühe und eine sekundäre / späte Form unterscheiden. Bei der primären / frühen Form kommt es zu einer direkten Schädigung des Organs im Rahmen eines Trau-

mas zum Beispiel bei einer Lungenkontusion oder eine Niereninsuffizienz aufgrund einer Rhabdomyolyse. Diese primäre Schädigung kann dann der Ausgangspunkt für eine Schädigung weiterer Organe im Rahmen eines SIRS sein. Bei der sekundären / späten Form ist das Organversagen nicht auf ein direktes Trauma in den entsprechenden Organen zurückzuführen, sondern auf eine Schädigung im Rahmen eines SIRS (Bone et al., 1992; Keel & Trentz, 2005). Wie bereits oben erwähnt, spielen bei der Entwicklung des MODS das Gerinnungssystem und das Gefäßsystem eine zentrale Rolle. Im Rahmen eines SIRS tritt eine starke Aktivierung der Koagulation ein, während es zu einer gleichzeitigen Inhibierung der Antikoagulation sowie der Fibrinolyse kommt (Schouten, Wiersinga, Levi & Poll, 2008). Ursächlich für die Aktivierung des Gerinnungssystems ist das Protein Tissue Factor (TF), der durch die Wirkung der proinflammatorischen Zytokine in Monozyten und Makrophagen, sowie in Endothelzellen vermehrt exprimiert wird (Bauer et al., 2006; Keel & Trentz, 2005; Uhle et al., 2016). Darüber hinaus kommt es durch Schädigungen des Endothels zur Freilegung von TF im Bereich der subendothelialen Schichten (Uhle et al., 2016). Der TF bindet und aktiviert den im Blut befindlichen Gerinnungsfaktor VII und löst somit die Gerinnung über den extrinsischen Weg aus (Bauer et al., 2006; Uhle et al., 2016). Das bei der Blutgerinnung gebildete Thrombin hat wiederum proinflammatorische Eigenschaften, die es über die Aktivierung der proteaseaktivierten Rezeptoren (PAR) entfaltet (Ebrahimi et al., 2017). Die PAR-Aktivierung führt zu einer vermehrten Expression von Zelladhäsionsmolekülen, einer Adhäsion von neutrophilen Granulozyten am Endothel, einer Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, einer Thrombozytenaggregation sowie zu einer vaskulären Hyperpermeabilität (Ebrahimi et al., 2017). Im Rahmen der disseminierten intravasalen Koagulopathie kommt es neben der Verbrauchskoagulopathie zur Bildung von Mikrothromben, welche die Mikrozirkulation im Bereich der Arteriolen, der Kapillaren und der Venolen beeinträchtigen. Die Folge ist eine Verminderung des terminalen Stoffaustausches (Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Stickstoff und Nährstoffe) in den Parenchymzellen der einzelnen Organe mit einer Beeinträchtigung der Organfunktion (Uhle et al., 2016). Im Rahmen der Verbrauchskoagulopathie kann es durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und einer Dysfunktion von Thrombozyten zu diffusen Blutungen im Sinne einer hämorrhagischen Diathese kommen (Keel & Trentz, 2005). Eine weitere Kausalität für die Entstehung eines MODS ist die Schädigung des Endothels und seiner Barrierefunktion und die Ausbildung eines kapillären Lecks. Durch das Einwirken der proinflammatorischen Zytokine auf die Endothelzellen kommt es zu einer

Degradation der Glykokalyx und zu einer erhöhten Permeabilität des Endothels für Wasser und Proteine, was zu einer Ödembildung und zu einem Verlust von zirkulierendem Volumen führt (Uhle et al., 2016). Das Kapillarlecksyndrom mit seiner erhöhten Permeabilität des Endothels, begründet sich in einer Apoptose, einer Zellmorphologieänderung und einer Auflösung der interzellulären Kontaktstrukturen (Tight Junctions) zwischen den Endothelzellen (Uhle et al., 2016). Die Degradation der Glykokalyx ist die Voraussetzung für eine weitere Komponente bei der Entstehung eines MODS, der Migration von Immunzellen vom intravasalen in den extravasalen Raum. Nach der Degradation der Glykokalyx kommt es zu einem Exponieren der für die Migration notwendigen Adhäsionsmoleküle. Zudem bewirken proinflammatorische Mediatoren eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen (Keel & Trentz, 2005). Schließlich kommt es entlang des Zytokin- und Chemokingradienten zu einer durch Selektine vermittelten Adhäsion und einem Entlangrollen der Immunzellen am Endothel sowie schließlich zu einer Integrin-vermittelten festen Bindung und Transmigration auf para- und transzellulärem Weg in das extravasale Gewebe (Keel & Trentz, 2005; Uhle et al., 2016). Die polymorphkernigen Leukozyten führen zu sekundären Gewebe- und Organschäden, indem es zu einer Degranulation ihrer extrazellulären Proteasen (Elastasen, Metalloproteasen) kommt und zur Formierung von reaktiven Sauerstoffspezies, was als respiratorischer Burst oder oxidativer Stress bezeichnet wird (Fujishima & Aikawa, 1995; Keel & Trentz, 2005). Durch die Einwirkung von proinflammatorischen Faktoren kommt es zu einer Aktivierung der induzierbaren Stickoxyd-Synthase (iNOS) über den NF- κ B-Signalweg in Endothelzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Dies führt zu einer exzessiven Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), welches in der glatten Muskulatur der Arteriolen zu einer Relaxation und zu einer Weitstellung der Arteriolen führt. Die Folge ist eine Störung der Mikrozirkulation in Form eines Shuntflusses im Bereich der Kapillaren (Uhle et al., 2016). Darüber hinaus reagiert das Stickstoffmonoxid mit den vermehrt im Rahmen der proinflammatorischen Reaktion gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies zu Peroxynitrit, das Proteine, Lipide und Nukleinsäure schädigt (Uhle et al., 2016). Ein weiterer Baustein, der zu einer Entstehung eines MODS beiträgt, ist der Ischämie- / Reperfusionsschaden. Durch eine systemische Hypoxie und Hypotension nach einem Trauma, sowie durch eine lokale Hypoperfusion durch eine Kontusion, Lazeration, Gefäßschäden oder einem Kompartmentsyndrom, kommt es im Bereich des Endothels und der Parenchymzellen zu einem Sauerstoffdefizit. Dies führt in den Zellen zu einem Anstieg des Hypoxanthins und zu einer Erhöhung der

zytosolischen Calciumkonzentration. Die erhöhte Calciumkonzentration aktiviert Phospholipasen, Proteasen und Endonukleasen, welche zu einem Zerfall der Membran und zu DNA-Schäden führen (Keel & Trentz, 2005). Zu einer sekundären Gewebeschädigung und Organdysfunktion kommt es im Rahmen einer Reperfusionphase. In der postischämischen Phase wird das gebildete Hypoxanthin durch die Xanthinoxidase über den Zwischenschritt Xanthin zu Harnsäure abgebaut. Die dabei entstehenden freien Sauerstoffradikale führen zu einer Lipidperoxidation, einem Zerfall der Membran und zu DNA-Schäden, was in einer Apoptose oder Nekrose der Endothel- und Parenchymzellen mündet (Keel & Trentz, 2005). Im Rahmen der Ischämie / Reperfusion kann es zu einer Schädigung der Zellen des Darms kommen, die in der Folge inflammatorische Mediatoren in das mesenterische Lymphsystem freisetzen. Diese inflammatorischen Mediatoren tragen schließlich zur weiteren Entwicklung eines SIRS/MODS bei (Deitch, Xu & Kaise, 2006).

1.5 Immunsystem

Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen Organen, Zellen und Molekülen, welches den Körper vor eingedrungenen Mikroorganismen, fremden Substanzen und entarteten körpereigenen Zellen schützt. Das Immunsystem lässt sich anhand der Reaktionsgeschwindigkeit und der Spezifität in ein angeborenes und ein adaptives System unterteilen (Parkin & Cohen, 2001). Das angeborene System zeichnet sich durch eine geringere Spezifität, jedoch einer schnelleren Reaktionszeit gegenüber dem adaptiven Immunsystem aus (Parkin & Cohen, 2001). Das angeborene Immunsystem setzt sich neben physikalischen, chemischen und mikrobiologischen Barrieren, aus Granulozyten, Monozyten / Makrophagen, Natürlichen Killerzellen, dem Komplementsystem, Zytokinen und Akute-Phase-Proteinen zusammen (Parkin & Cohen, 2001). Das adaptive System setzt sich hauptsächlich aus T-Lymphozyten und B-Lymphozyten zusammen, welche eine antigenspezifische Reaktion vermitteln und eine Gedächtnisfunktion besitzen (Parkin & Cohen, 2001). Die neutrophilen Granulozyten entstehen aus myeloischen Vorläuferzellen des Knochenmarks und machen circa 40-50% der im Blut zirkulierenden Leukozyten aus (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Sie besitzen die Fähigkeit mithilfe von proinflammatorischen Mediatoren, Adhäsionsmolekülen und Chemokinen das Gefäßsystem zu verlassen und in ein Entzündungsgeschehen im Gewebe einzuwandern (Parkin & Cohen, 2001). Die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten führt zu

einer Synthese zahlreicher proinflammatorischer Mediatoren, einer Generierung von Sauerstoffradikalen, einer Degranulation sowie zu einer Phagozytose von auslösenden Agenzien (Hörner et al., 2004). Nach der Phagozytose eines Organismus, wird dieser im gebildeten Phagolysosom mithilfe von toxischen Sauerstoffmetaboliten (Wasserstoffperoxid, Hydroxyl-Radikale) und kationischen Proteinen und Enzymen (Myeloperoxidase, Lysozym) abgetötet (Parkin & Cohen, 2001). Die eosinophilen Granulozyten sind hauptsächlich für die Abwehr von Parasiten zuständig und haben eine wichtige Funktion im Rahmen von allergischen Reaktionen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Sie setzen nach einer Immunglobulin-E-vermittelten Bindung an ein Antigen, ihre zytotoxischen eosinophilen kationischen Proteine und eosinophile Peroxidasen frei (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Mastzellen und basophile Granulozyten haben ebenfalls eine bedeutende Rolle im Rahmen von allergischen Reaktionen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Nach einer Immunglobulin-E-vermittelten Bindung an ein Antigen, kommt es zu einer Freisetzung von vasoaktiven Aminen, Histaminen, Serotonin, Leukotrienen, Prostaglandinen und Plättchenaktivierendem Faktor, welche zu einer gesteigerten vaskulären Permeabilität, einer Bronchokonstriktion und einer Entzündungsantwort führen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die im Blut zirkulierenden Monozyten werden von Chemokinen an den Ort der Entzündung gelockt, wo sie sich im Gewebe zu Makrophagen ausdifferenzieren (Hörner et al., 2004). Neben ihrer Phagozytoseeigenschaft sind sie in der Lage, antibakterielle Proteine, Zytokine sowie toxische Radikale zu bilden und zu sezernieren (Hörner et al., 2004). Sie gehören zusammen mit den dendritischen Zellen zu den Antigen-präsentierenden Zellen, wodurch sie als Bindeglied zwischen der angeborenen und adaptiven Immunantwort fungieren (Hörner et al., 2004). Die Natürlichen Killerzellen kontrollieren die Expression des Haupthistokompatibilitätskomplexes-Klasse-I (MHC-Klasse-I) auf der Oberfläche der Körperzellen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Im Rahmen einer Virusinfektion oder der Karzinogenese kommt es zu einer Veränderung oder zu einem Verlust der MHC-Klasse-I Moleküle. Dies führt zu einer Lyse der entsprechenden Zellen durch die Natürlichen Killerzellen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Dies geschieht über die Sekretion von Perforinen und Granzymen (Parkin & Cohen, 2001). Das Komplementsystem gehört zur humoralen Komponente und kann entweder über den klassischen Weg des Antigen-Antikörper-Komplexes, den alternativen Weg durch Lipopolysaccharide (LPS) sowie durch das Mannose-bindende Lektin (MBL) aktiviert werden (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Alle Signalwege führen letztlich

zur Aktivierung von C3 und C5 mit nachfolgender Bildung von C5b-9, dem sogenannten Membranangriffskomplex, der eine Porenbildung und die Lyse der Zielzelle verursacht (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die humorale Komponente der adaptiven Immunantwort bilden die Antikörper der B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die B-Lymphozyten entwickeln sich aus lymphoiden Stammzellen im Knochenmark. Die Grundlage der Diversität und der Spezifität der verschiedenen Antikörper bildet ein breites Keimbahnreservoir an Genen zur Antikörperbildung, sowie somatische Rekombinationen, somatische Mutationen und anschließende Selektionsprozesse (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Trifft eine B-Zelle auf ein zu ihrem auf der Zelloberfläche gebundenen Antikörper passendes Antigen, erfolgt eine Zellteilung, Ausdifferenzierung zur Plasmazelle sowie die Produktion und Freisetzung großer Mengen löslicher Antikörper (Hörner et al., 2004). Die freigesetzten Antikörper vermitteln unterschiedliche Effektorfunktionen, unter anderem die Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen Weg, eine Neutralisation von Toxinen und die Opsonierung von Bakterien (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die zelluläre Komponente der adaptiven Immunantwort stellen die T-Lymphozyten mit ihren Untergruppen dar, zu denen die CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen und die CD4-positiven T-Helferzellen gehören (Hörner et al., 2004). Die T-Lymphozyten entstehen aus lymphoiden Stammzellen im Knochenmark und reifen im Thymus aus. Die zytotoxischen CD8-positiven T-Lymphozyten sind für die Abwehr von intrazellulären Erregern und für die Beseitigung von Tumorzellen zuständig (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Erkennt der T-Zell-Rezeptor der CD8-positiven T-Lymphozyten ein für den Rezeptor spezifisches Antigen, welches von der infizierten Zielzelle über das MHC-Klasse-I-Protein präsentiert wird, erfolgt die Aktivierung der T-Lymphozyten und die Initiierung der Apoptose in der Zielzelle (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die CD4-positiven T-Helferzellen erkennen mit ihrem T-Zell-Rezeptor spezifische Antigene, welche über das MHC-Klasse-II-Protein auf B-Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen präsentiert werden, wodurch es zu einer Aktivierung der T-Helferzellen kommt (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die Effektorfunktion der T-Helferzellen nach ihrer Aktivierung unterscheidet sich je nach ihrer Subpopulation. Die Typ-1-Helferzellen sezernieren Zytokine wie TNF- α , INF- γ und IL-2, welche die Aktivierung der Makrophagen und CD8-positiven T-Lymphozyten und somit die zelluläre Immunantwort fördern (Hörner et al., 2004; Parkin & Cohen, 2001). Die Typ-2-Helferzellen sezernieren unter anderem die Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10, welche

die B-Lymphozyten zur Aktivierung, Proliferation, Differenzierung und somit zur vermehrten Ausschüttung von Antikörpern anregen (Hörner et al., 2004).

1.6 Adipokine

Adipokine sind bioaktive Proteine, welche von Adipozyten und weiteren Zellen der sogenannten stromalen vaskulären Fraktion (SVF) des Fettgewebes, zu der unter anderem die Makrophagen gehören, gebildet und sezerniert werden (Berg & Scherer, 2005; Ouchi, Parker, Lugus & Walsh, 2011). Somit besitzt das Fettgewebe neben seiner metabolischen auch eine endokrine Funktion. Die Adipokine entfalten über einen endokrinen, parakrinen und autokrinen Sekretionsmodus ihre Wirkung im Bereich des Metabolismus, der Immunität und der Inflammation (Javier et al., 2011). Bei den Adipokinen lässt sich mit unter anderem Leptin, Resistin und IL-6 eine proinflammatorische von einer antiinflammatorischen Gruppe mit Adiponektin und Secreted Frizzled-Related Protein 5 (SFRP5) unterscheiden (Ouchi et al., 2011). Adipozyten sind in der Lage, an inflammatorischen Prozessen zu partizipieren, indem sie auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für inflammatorische Mediatoren exprimieren und nach ihrer Aktivierung inflammatorische Mediatoren sezernieren (Berg & Scherer, 2005). Bindet TNF- α an die TNF- α -Rezeptoren p55 und p75 auf den Adipozyten, wird der NF- κ B-Signalweg aktiviert (Berg & Scherer, 2005). Zur Aktivierung des NF- κ B-Signalweges kann es ebenfalls nach Bindung eines Endotoxins an den TLR-4 auf der Adipozytenoberfläche kommen (Berg & Scherer, 2005). Die Folge ist eine Expression und Sekretion von inflammatorischen Mediatoren wie TNF- α , IL-6, Leptin, Resistin und Adiponektin (Berg & Scherer, 2005). Die proinflammatorischen Adipokine sind im Rahmen einer Adipositas hochreguliert und sorgen somit durch ihre Dysregulation für eine chronische Inflammation. Dieser Status der chronisch systemischen Entzündung spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von Adipositas-assoziierten metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen (Bastard et al., 2006; Berg & Scherer, 2005; Ouchi et al., 2011). Durch eine veränderte Anzahl, Phänotyp und Lokalisation von Immun-, Gefäß- und Bindegewebszellen im Fettgewebe, kann es zu einem variierendem Sekretionsmuster der Adipokine kommen (Ouchi et al., 2011). Der M1-Phänotyp, der im Fettgewebe ortsständigen Makrophagen, fördert ein proinflammatorisches, während der M2-Phänotyp ein antiinflammatorisches Adipokinsekretionsmuster begünstigt (Ouchi et al., 2011). An der Regulierung des Makrophagenphänotyps sind im Fettgewebe präsente T-Zellen beteiligt (Ouchi et

al., 2011). Während regulatorische CD4-positive T-Zellen zu einem antiinflammatorischen Muster beitragen, führen CD8-positive T-Zellen zu einem proinflammatorischen Muster und zu einer Rekrutierung und Einwanderung von Makrophagen (Ouchi et al., 2011). Zu einer Rekrutierung und Einwanderung von im Blut zirkulierenden Monozyten in das Fettgewebe, kommt es ebenfalls durch das Adipokin Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), welches von den Adipozyten und weiteren Zellen der stromalen vaskulären Fraktion (SVF) synthetisiert wird (Bastard et al., 2006; Christiansen, Richelsen & Bruun, 2005). Über das Adipokin Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), welches vornehmlich in viszeralem Fettgewebe gebildet wird und ein Hauptinhibitor der Fibrinolyse ist, haben die Adipokine zudem einen Einfluss und wichtige Funktionen im Bereich der Gerinnung (Ouchi et al., 2011; Shimomura et al., 1996).

1.6.1 Leptin

Das Adipokin Leptin ist ein Produkt des Obese-Gens und wird hauptsächlich durch Adipozyten synthetisiert und ist ein proinflammatorisches Akute-Phase-Protein (Fantuzzi & Faggioni, 2000; La Cava & Matarese, 2004; Ouchi et al., 2011). Leptin reguliert das Hungergefühl und den Fettstoffwechsel über das zentrale Nervensystem (Ouchi et al., 2011). Zudem hat es einen modulierenden Effekt auf metabolische Dysfunktionen und korreliert positiv mit der Fettmasse des Körpers (Antuna-Puente, Feve, Fellahi & Bastard, 2008; Ouchi et al., 2011). Es weist strukturelle Ähnlichkeiten zur Familie der helikalen Zytokine wie beispielsweise dem IL-6 und Growth-Hormon auf (Batra, Zeitz & Siegmund, 2005; Ouchi et al., 2011). Der Leptinrezeptor (OB-R) zeigt ebenfalls eine Verwandtschaft zu den Klasse-1-Zytokinrezeptoren, welche die Signaltransduktion der IL-6-verwandten Zytokinfamilie vermitteln (Batra et al., 2005; Fantuzzi & Faggioni, 2000). Der Leptinrezeptor wird unter anderem auf Endothelzellen, Thrombozyten, CD4-positiven und CD8-positiven T-Zellen, Monozyten / Makrophagen, Hypothalamus, CD34-positiven Zellen im Knochenmark, Leber und Lunge exprimiert (Batra et al., 2005; Fantuzzi & Faggioni, 2000; La Cava & Matarese, 2004). Nach einer proinflammatorischen Stimulation des Organismus mit TNF, IL-1 und Lipopolysacchariden zeigt sich ein erhöhter Leptinspiegel im Blut (Ouchi et al., 2011; Sarraf et al., 1997). Die Produktion von Leptin in Adipozyten im Rahmen der Inflammation, wird unter anderem durch TNF- α über den p55 TNF-Rezeptor induziert (Finck & Johnson, 2000). Leptin entfaltet seine proinflammatorischen Eigenschaften

über eine Aktivierung und Proliferation von Monozyten / Makrophagen und einer Steigerung der Produktion von TNF und IL-6 in den aktivierten Monozyten / Makrophagen (La Cava & Matarese, 2004; Ouchi et al., 2011; Santos-Alvarez, Goberna & Sánchez-Margalet, 1999). Des Weiteren stimuliert es die Produktion von CC-Chemokinen (CCL3, CCL4 und CCL5) durch Makrophagen über eine Aktivierung des Januskinase-2 (JAK-2) - Signal Transducer and Activator of Transcription-3 (STAT-3) Signalweges (Banks, Davis, Bates & Myers, 2000; Ouchi et al., 2011). Zudem vermittelt es eine vermehrte Freisetzung von Stickstoffmonoxiden, Cyclooxygenase 2 (COX2) und Leukotrien B4 sowie eine gesteigerte Phagozytoseleistung der Monozyten / Makrophagen (Batra et al., 2005; La Cava & Matarese, 2004). Leptin induziert die Chemotaxis und eine Liberation von Sauerstoffradikalen aus neutrophilen Granulozyten (La Cava & Matarese, 2004). Es beeinflusst die Entwicklung und Aktivierung von Natürlichen Killerzellen und führt zu einer Hochregulierung der Gene für das IL-2 und Perforin (La Cava & Matarese, 2004). Darüber hinaus steigert Leptin die Produktion von Zytokinen vom TH-Typ-1 wie IL-2 und Interferon- γ (IFN γ) und unterdrückt die Produktion von Zytokinen vom TH-Typ-2 wie IL-4 durch T-Zellen. Es fördert somit die Polarisierung hin zu einem TH-Typ-1 Phänotyp der T-Zellen (Lord et al., 1998; Ouchi et al., 2011). Leptin steigert die Expression der Adhäsionsmoleküle Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und Very Late Antigen-2 (VLA-2) auf CD4-positiven T-Zellen (Lord et al., 1998). Des Weiteren hat Leptin einen positiven Effekt auf das Überleben von T-Zellen, indem es die Expression der antiapoptotischen Proteine B-Cell Lymphoma-2 (Bcl-2) und B-Cell Lymphoma-Extra Large (Bcl-xL) hochreguliert (Fujita et al., 2002; La Cava & Matarese, 2004). Die Wirkung von Leptin auf das angeborene und adaptive Immunsystem ist anschaulich in Abbildung 2 dargestellt. Letztlich stellt Leptin eine Verbindung zwischen dem endokrinen System und dem Immunsystem dar.

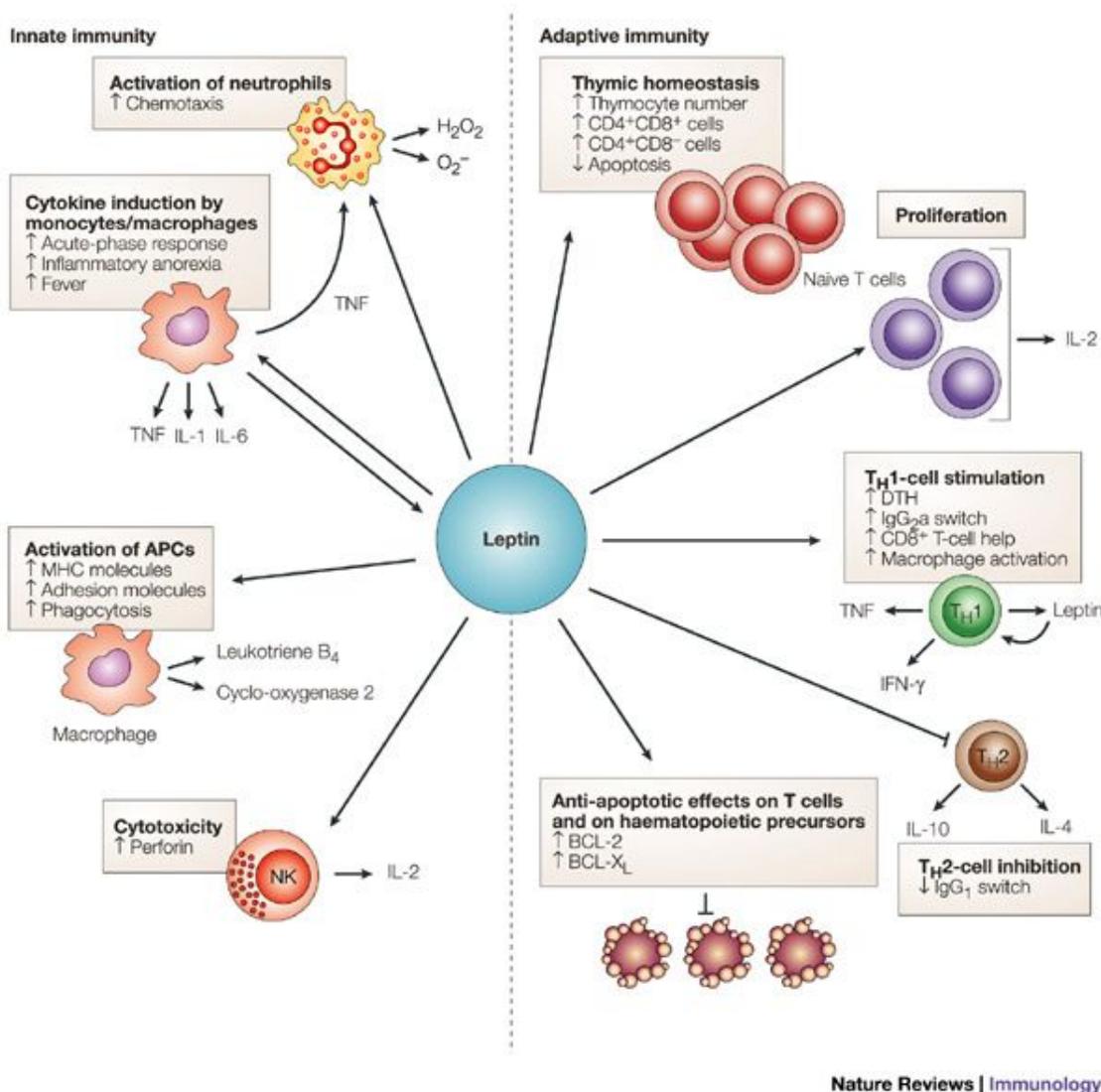


Abbildung 2: Die Wirkung von Leptin auf das angeborene und adaptive Immunsystem (La Cava & Matarese, 2004).

1.6.2 Resistin

Das proinflammatorische Adipokin Resistin ist ein Mitglied der cysteinreichen Resistin-Like Molecules (RELMs) Familie und wird zum Teil von Adipozyten synthetisiert und sezerniert (Steppan et al., 2001). Darüber hinaus wird es in weiteren Zellen und Gewebe wie beispielsweise in Endothelzellen, vaskulären glatten Muskelzellen, Knochenmark und vor allem in mononukleären Zellen synthetisiert (Patel et al., 2003). Die Synthese von Resistin wird durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α sowie durch Lipopolysaccharide induziert (Kaser et al., 2003). Zudem induziert Resistin seine eigene Synthese in mononukleären Zellen im Sinne eines positiven Feedbackmechanismus (Bokarewa, Nagaev, Dahlberg, Smith & Tarkowski, 2005). Der Transkriptionsfaktor Peroxisom-Proliferator-Aktivierte-Rezeptor- γ (PPAR-

γ) hingegen inhibiert die Expression von Resistin (Patel et al., 2003). Daneben modulieren Insulin, Glukose, Glukokortikoide und Somatotropin die Genexpression von Resistin (Pang & Le, 2006; Patel et al., 2003). Resistin vermittelt seine proinflammatorische Wirkung über den NF- κ B Signalweg (Bokarewa et al., 2005). Es induziert hierüber die Synthese der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-6 und TNF- α in mononukleären Zellen (Bokarewa et al., 2005). Des Weiteren wirkt Resistin über eine Induktion der Expression des Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1), Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Pentraxin 3 und des Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) in Endothelzellen proinflammatorisch (Kawanami et al., 2004; Verma et al., 2003). Die Induktion von Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) und Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) durch Resistin in den Endothelzellen, wird durch die Wirkung des antiinflammatorischen Adiponektins inhibiert, wodurch die beiden Adipokine direkte Gegenspieler bei ihrer Wirkung auf die Endothelzellen sind (Kawanami et al., 2004; Ouchi et al., 2011). Resistin hat darüber hinaus einen Effekt auf das Gefäßsystem und die Blutzirkulation, indem es in Endothelzellen die Expression von Endothelin-1 induziert (Verma et al., 2003). Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der Serumkonzentration von Resistin bei Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks, sowie eine Korrelation mit der Krankheits-schwere und den Serumkonzentrationen von IL-6 und TNF- α (Sundén-Cullberg et al., 2007). Schließlich vermittelt Resistin eine Insulinresistenz und ist somit ein Bindeglied zwischen Inflammation und metabolischen Dysfunktionen (Kaser et al., 2003; Park, Kwak, Kim & Ahima, 2017; Stepan et al., 2001).

1.6.3 Interleukin-6

Das Interleukin-6 wird von zahlreichen Zellen synthetisiert. Hierzu zählen Adipozyten, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Monozyten / Makrophagen, Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen (Fried, Bunkin & Greenberg, 1998; Kern, Ranganathan, Li, Wood & Ranganathan, 2001; Kishimoto, 1989). Die proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- α führen zu einer gesteigerten Synthese von IL-6 in Monozyten / Makrophagen, Fibroblasten und Endothelzellen (Heinrich, Castell & Andus, 1990). Eine Stimulation von Monozyten / Makrophagen mit Bakterien bzw. Lipopolysacchariden oder Viren, führt ebenfalls zu einer gesteigerten Produktion von Interleukin-6 (Heinrich et al., 1990). Im Rahmen eines Traumas führen die DAMPs über eine Aktivierung der Toll-Like-Rezeptoren auf den Monozyten / Makrophagen ebenso zu einer

Produktion von IL-6 (Tanaka, Narazaki & Kishimoto, 2014). Im Gegensatz dazu, führen Glukokortikoide zu einer Inhibierung der Expression von Interleukin-6 in Fibroblasten (Helfgott, May, Sthoeger, Tamm & Sehgal, 1987). Das Interleukin-6 vermittelt seine biologische Aktivität über den Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) mit einer nachfolgenden Signaltransduktion über das Glykoprotein 130 (gp130) und den Januskinase (JAK) - Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) sowie über den Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskade (MAPK) Signalweg (Heinrich, Behrmann, Müller-Newen, Schaper & Graeve, 1998; Kishimoto, Akira, Narazaki & Taga, 1995; Tanaka et al., 2014). Interleukin-6 vermittelt eine terminale Differenzierung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen und induziert die Produktion der Immunglobuline M, G, und A (Heinrich et al., 1990; Muraguchi et al., 1988). Zudem induziert Interleukin-6 die Differenzierung von zytotoxischen T-Lymphozyten in Anwesenheit von Interleukin-2 (Kishimoto, 1989; Takai, Wong, Clark, Burakoff & Herrmann, 1988). IL-6 fördert zusammen mit TGF- β die Differenzierung von CD4-positiven T-Zellen hin zu IL-17-produzierenden TH-17-Zellen (Tanaka et al., 2014). Daneben inhibiert IL-6 die Differenzierung von CD4-positiven T-Zellen hin zu regulatorischen T-Zellen (Tanaka et al., 2014). IL-6 induziert die Reifung von Megakaryozyten, was zu einer vermehrten Bildung von Thrombozyten führt (Tanaka et al., 2014). Des Weiteren spielt IL-6 eine zentrale Rolle bei der Regulation der Akute-Phase-Reaktion. Es induziert unter anderem die Synthese der Akute-Phase-Proteine C-reaktives Protein (CRP), Serum-Amyloid-A (SAA), Haptoglobin, Alpha-1-Antitrypsin und Fibrinogen in den Hepatozyten (Castell et al., 1988). Interleukin-6 hat ebenfalls einen Einfluss auf die Angiogenese und die gesteigerte Gefäßpermeabilität, indem es die Produktion von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Fibroblasten induziert (Tanaka et al., 2014). Zudem führt IL-6 auch zu einer Aktivierung der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark (Tanaka et al., 2014). Schließlich spielt das Interleukin-6 sowohl bei akuten inflammatorischen Erkrankungen wie beispielsweise einer Sepsis, als auch bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis eine zentrale Rolle (Gabay, 2006; Hack et al., 1989).

1.6.4 Interleukin-17A

Das Interleukin-17A ist ein proinflammatorisches Adipokin und spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Inflammation / Infektabwehr, bei Autoimmunerkrankungen, bei allergischen Erkrankungen und in der Karzinogenese (Iwakura, Ishigame, Saijo &

Nakae, 2011). Es wird hauptsächlich von TH-17-Zellen, einer Subpopulation der CD4-positiven T-Zellen, exprimiert und sezerniert (Gaffen, 2008; Sabat, Witte, Witte & Wolk, 2013). Darüber hinaus wird IL-17A von CD8-positiven T-Zellen, Gamma-Delta-T-Zellen ($\gamma\delta$ -T-Zellen) und Natürlichen Killerzellen synthetisiert (Sabat et al., 2013). Die Produktion von IL-17A wird durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6, IL-23 und TGF- β induziert (Iwakura et al., 2011). Das IL-17A vermittelt seine Wirkung über den auf zahlreichen Zellen exprimierten IL-17A-Rezeptorkomplex, welcher aus den Untereinheiten IL-17RA und IL-17RC besteht (Sabat et al., 2013; Toy et al., 2006). Die nachfolgende Signaltransduktion wird über die Aktivierung des NF- κ B Signalweges und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskade (MAPK) vermittelt (Shalom-Barak, Quach & Lotz, 1998). IL-17A ist ein starker Aktivator der neutrophilen Granulozyten und fördert ihre Rekrutierung und Migration. Dies geschieht zum einen durch eine Regulation des Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktors (G-CSF) und des Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor Rezeptors und zum anderen durch eine Regulation der Expression der Chemokine (Gaffen, 2008; Sabat et al., 2013). So kommt es zu einer Induktion der Chemokine für neutrophile Granulozyten wie CXCL1, CXCL2, CXCL5 und CXCL8 sowie zur Induktion von Chemokinen für T-Zellen und myeloische Zellen wie CCL20 in den Epithelzellen, Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten (Laan et al., 1999; Sabat et al., 2013; Wolk et al., 2009). Des Weiteren induziert IL-17A die Sekretion von IL-6, IL-8, Prostaglandin E2 (PGE2) und G-CSF in Fibroblasten (Fossiez et al., 1996). So bilden IL-17A und IL-6 eine positive Feedback-Schleife, indem sie jeweils die Expression des anderen fördern und so ein inflammatorisches Geschehen unterhalten (Iwakura et al., 2011). Die Zytokine TNF- α und IFN- γ unterstützen die Induktion der proinflammatorischen Mediatoren durch IL-17A (Fossiez et al., 1996; Laan et al., 1999). IL-17A induziert zudem die Matrix Metalloproteinasen-3 und -13 sowie Aggrecanase-1 in Chondrozyten (Sylvester, Liacini, Li & Zafarullah, 2004). Darüber hinaus kommt es durch IL-17A zu einer gesteigerten Expression und Synthese von IL-1 β und TNF- α in Makrophagen (Jovanovic et al., 1998). Durch das antiinflammatorische IL-10 wiederum, kommt es in Makrophagen zu einer Hemmung der durch IL-17A-vermittelten Induktion der Expression von IL-1 β und TNF- α (Jovanovic et al., 1998). IL-17A führt ebenfalls zu einer Aktivierung der T- und B-Zellen, fördert ein Priming der T-Zellen und die Antikörperproduktion sowie Antikörperklassenwechsel in den B-Zellen (Iwakura et al., 2011; Mitsdoerffer et al., 2010).

1.6.5 Interleukin-33

Das Adipokin Interleukin-33 ist ein Mitglied der Interleukin-1-Familie und besitzt eine immunmodulatorische Funktion (Schmitz et al., 2005). Es wird von zahlreichen Zelltypen exprimiert, zu welchen unter anderem Adipozyten, Epithelzellen, Endothelzellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Keratinozyten, dendritische Zellen und Makrophagen gehören (Schmitz et al., 2005; Wood, Wang & Trayhurn, 2009). IL-33 wird konstitutiv in vielen Zellen, vor allem in Epithel- und Endothelzellen, exprimiert (Moussion, Ortega & Girard, 2008). Daneben zeigt sich eine Induktion von IL-33 in Adipozyten durch TNF- α (Wood et al., 2009). Die Freisetzung von IL-33 erfolgt hauptsächlich im Rahmen der Nekrose von Zellen beispielsweise bei einem Trauma oder einem Infekt (Lamkanfi & Dixit, 2009). Das Interleukin-33 dient somit als Alarmin, welches das Immunsystem auf ein Trauma oder eine Infektion aufmerksam macht, sodass dieses eine Infektabwehr und den Heilungsprozess einleiten kann (Lamkanfi & Dixit, 2009). Des Weiteren vermittelt Adenosintriphosphat (ATP), welches als Alarmsignal bei Gewebestress oder -schaden fungiert, über eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration eine Freisetzung von IL-33 aus Atemwegsepithelzellen (Kouzaki, Iijima, Kobayashi, O'Grady & Kita, 2011). IL-33 vermittelt seine inflammatorischen Eigenschaften über die Bindung an einen Rezeptorkomplex, der aus dem Interleukin-1-Rezeptor ST2 und dem L-1R Accessory Protein (IL-1RAcP) besteht und hauptsächlich auf TH-Typ-2 und Mastzellen exprimiert wird. Es folgt eine Signaltransduktion über die Aktivierung des NF- κ B Signalweges und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kaskade (MAPK) (Chackerian et al., 2007; Schmitz et al., 2005). Außerdem vermittelt IL-33 seine Wirkung über eine Regulation der Transkription als nukleärer Transkriptionsfaktor (Carriere et al., 2007). Somit besitzt IL-33 eine duale Funktion, zum einen als Zytokin und zum anderen als intrazellulärer Transkriptionsfaktor. Es fördert eine TH-Typ-2 Immunantwort, indem es die Produktion der TH-Typ-2 Zytokine IL-5 und IL-13 in T-Helferzellen vom Typ-2 induziert (Schmitz et al., 2005). Daneben wirkt IL-33 als Chemoattractant für TH-Typ-2 (Koma et al., 2007). IL-33 führt zu einer Aktivierung von eosinophilen Granulozyten mit einer gesteigerten Produktion von Superoxid-Anionen und IL-8, einer Induktion der Degranulation und einer Steigerung der Überlebensrate der Zellen (Cherry, Yoon, Bartemes, Iijima & Kita, 2008). Es steigert bei Mastzellen das Überleben, die Zytokinproduktion (IL-8 / IL-13) und die Adhäsion an Fibronectin (Iikura et al., 2007). Das IL-33 verstärkt die IL-13-induzierte Polarisation von Makrophagen hin zu einem

alternativ aktivierten M2-Phänotyp (Kurowska-Stolarska et al., 2009). Durch seine immunmodulatorische Funktion auf das angeborene und adaptive Immunsystem, trägt das Interleukin-33 eine tragende Rolle bei zahlreichen Erkrankungen. Hierzu zählen die Infektabwehr, allergisches Asthma bronchiale, rheumatologische Erkrankungen, entzündliche Hauterkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas und Diabetes Mellitus Typ 2 (Miller, 2011).

1.6.6 Adiponektin

Das antiinflammatorische Adipokin Adiponektin wird hauptsächlich von Adipozyten synthetisiert und sezerniert (Arita et al., 1999; Maeda et al., 1996). Das C-reaktive Protein (CRP) und die Masse an viszeralem Fett zeigen eine negative Korrelation zu Adiponektin im Fettgewebe und in der Blutbahn (Ouchi et al., 2003; Yokota et al., 2000). Eine Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors Peroxisom-Proliferator-Aktivierter-Rezeptor- γ (PPAR- γ) in Adipozyten führt zu einer gesteigerten Expression und Sekretion von Adiponektin (Hino & Nagata, 2012). Die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 sowie eine Hypoxie, führen zu einer Inhibierung der Expression von Adiponektin in Adipozyten (Fasshauer et al., 2003; Hosogai et al., 2007). Zudem führen Glukokortikoide ebenfalls zu einer Inhibierung der Genexpression von Adiponektin (Fasshauer, Klein, Neumann, Eszlinger & Paschke, 2002; Halleux et al., 2001). Die Wirkung von Adiponektin wird über die Rezeptoren AdipoR1, AdipoR2 und T-Cadherin mit einer nachfolgenden Aktivierung der Signalwege Peroxisom-Proliferator-Aktivierter-Rezeptor- α , AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) vermittelt (Hug et al., 2004; Kadowaki & Yamauchi, 2005). Adiponektin inhibiert die TNF- α -induzierte Adhäsion von Monozyten am Gefäßendothel, sowie die Expression der Adhäsionsmoleküle Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) und Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und E-Selektin (Ouchi et al., 1999). Darüber hinaus inhibiert Adiponektin in Makrophagen die Phagozytoseaktivität und die durch Lipopolysaccharide induzierte Produktion von TNF- α (Yokota et al., 2000). Zudem vermindert es die Produktion von Interferon- γ in Makrophagen (Wolf, Wolf, Rumpold, Enrich & Tilg, 2004). Adiponektin fördert die antiinflammatorische M2-Polarisation von Makrophagen und induziert die Expression und Sekretion des antiinflammatorischen IL-10 (Kumada et al., 2004; Ohashi et al., 2009). Es induziert zudem die Produktion des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten

(IL1-RA) in Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen (Wolf et al., 2004). Daneben besitzt Adiponektin als Sammelprotein die Fähigkeit der Opsonierung, indem es an apoptotische Zellen bindet und über die Bindung an Calreticulin auf Makrophagen, die Abräumung der Zellen ermöglicht (Takemura et al., 2007). Schließlich spielt Adiponektin über seine antiinflammatorischen Eigenschaften eine zentrale Rolle bei der Verhinderung von metabolischen Erkrankungen wie der Atherosklerose, Adipositas und Diabetes Mellitus Typ 2 (Hino & Nagata, 2012).

2 Fragestellung und Zielsetzung

Da die Rolle der Adipokine Leptin, Resistin, Interleukin-6, Interleukin-17A, Interleukin-33 und Adiponektin in der Trauma-Immunologie bei polytraumatisierten Patienten bisher wenig erforscht ist, soll diese Studie die Bedeutung der Adipokine bei der posttraumatischen systemischen inflammatorischen Immunantwort untersuchen.

Des Weiteren soll ergründet werden, ob die Adipokine bei der Entwicklung eines Multiorganversagens und bei dem Versterben der Patienten an den Folgen des Traumas eine Rolle spielen.

Darüber hinaus soll analysiert werden, ob die Plasmakonzentrationen der Adipokine mit dem Injury Severity Score, dem SIRS Score und dem Denver Multiple Organ Failure Score korrelieren.

Abschließend soll untersucht werden, ob sich die Adipokine als diagnostische Biomarker für die Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen eignen. Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf der frühen posttraumatischen Phase innerhalb von 72 Stunden nach dem Trauma.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In diese Studie wurden Polytraumapatienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einem Injury Severity Score (ISS) von ≥ 16 eingeschlossen. Es wurden nur Patienten aufgenommen, von denen mindestens zwei Blutproben zu zwei verschiedenen Zeitpunkten gewonnen werden konnten. Es wurden insgesamt 14 Patienten im Alter zwischen 19 und 79 Jahren in die Studie aufgenommen. Der Altersdurchschnitt lag bei 49,71 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 19,20 Jahren. Das Patientenkollektiv setzte sich aus sechs Frauen und acht Männern zusammen. Für jeden Patienten wurde auf Grundlage der klinischen Untersuchungsergebnisse, der CT- und Röntgenuntersuchungen sowie der intraoperativen Befunde, der Injury Severity Score erhoben. Als Kontroll- und Vergleichsgruppe wurde zum einen, bei neun nicht polytraumatisierten Patienten am ersten postoperativen Tag nach einem unfallchirurgischen Eingriff in Form einer Osteosynthese an einer Extremität, eine Blutprobe entnommen. Diese Gruppe diente dazu, den Einfluss einer Operation und eines geringen Traumas auf den Plasmaspiegel der Adipokine widerspiegeln zu können. Diese Gruppe setzte sich aus fünf Frauen und vier Männern zusammen. Die Patienten hatten ein Alter zwischen 42 und 60 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei 49,33 (SD = 5,19) Jahren lag. Als Kontroll- und Vergleichsgruppe wurde zum anderen bei fünf gesunden Probanden, welche weder ein Trauma erlitten hatten noch einer Operation unterzogen wurden, eine Blutprobe entnommen. Die Gruppe diente dazu, die normalen Plasmaspiegel der Adipokine zu bestimmen. Die Gruppe bestand aus drei Frauen und zwei Männern, welche ein Alter zwischen 23 und 31 Jahren hatten. Das durchschnittliche Alter lag bei 26,60 (SD = 3,57) Jahren. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Universität München im Einklang mit der Deklaration von Helsinki genehmigt (AZ: 012/00). Die polytraumatisierten Patienten wurden nach dem Erlangen ihrer Einwilligungsfähigkeit detailliert über die Studie durch den Untersucher aufgeklärt. Sie willigten schriftlich zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten und Blutproben ein. Bei den Patienten, die ihre volle Einwilligungsfähigkeit nicht wiedererlangten, wurde die schriftliche Einverständniserklärung von dem gesetzlichen Betreuer eingeholt. Die Patienten und Probanden der Vergleichsgruppe wurden ebenfalls detailliert über die Studie aufgeklärt und willigten

schriftlich zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten und Blutproben ein.

3.2 Proben

Es erfolgten in einem Zeitraum von 72 Stunden nach Einlieferung der Polytraumapatienten fünf Blutentnahmen. Die erste Entnahme wurde bei der Einlieferung des Patienten zum Zeitpunkt 0 Stunden, die zweite nach 6 Stunden, die dritte nach 24 Stunden, die vierte nach 48 Stunden und schließlich die fünfte Blutentnahme 72 Stunden nach der Einlieferung durchgeführt. Um die Blutproben zum Zeitpunkt 0 Stunden zu gewinnen, wurde eine Zeitgrenze von 90 Minuten nach der Einlieferung des Patienten festgelegt. Nach diesem Schema konnten von den 14 Patienten insgesamt 63 von 70 möglichen Blutproben gewonnen werden. Die fehlenden Blutproben sind in dem Umstand begründet, dass zwei Patienten noch vor dem Ablauf der 72-stündigen Einschlusszeit verstorben sind. Darüber hinaus konnte bei einem Patienten die Probe zum Zeitpunkt 0h nicht verwertet werden, da diese nach dem selbst gesetzten Limit von 90 Minuten nach Einlieferung gewonnen wurde. Bei jedem Zeitpunkt wurden insgesamt vier S-Monovetten EDTA (9 ml), eine S-Monovette Serum mit Gerinnungsaktivator (7,5 ml), eine S-Monovette Lithium-Heparin (9 ml) und eine S-Monovette Citrat (5 ml) abgenommen. Zur Gewinnung von RNA wurden zusätzlich noch zwei PAXgene™ Blood RNA Blutentnahmeröhrchen entnommen, welche für 24 - 48 Stunden bei Raumtemperatur aufrecht gelagert und anschließend bei -20° Celsius tiefgefroren wurden. Die EDTA, Serum, Lithium-Heparin und Citrat S-Monovetten wurden nach der Abnahme für 10 Minuten bei 350 g und einer Temperatur von 20°C zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurden den Röhrchen 750 µl Plasma / Serum entnommen und in Eppendorf Safe-Lock Tubes (1,5 ml) überführt und so vier Aliquot der Serum- und EDTA-Proben, drei Aliquot der Lithium-Heparin-Probe und zwei Aliquot der Citrat-Probe hergestellt. Anschließend wurden die zuvor aliquotierten Proben bei -80°C tiefgefroren. Der Vergleichs- und Kontrollgruppe wurde eine Blutprobe in Form einer S-Monovette EDTA (9 ml) entnommen. Diese EDTA S-Monovette wurden ebenfalls für 10 Minuten bei 350 g und einer Temperatur von 20° Celsius zentrifugiert. Anschließend wurden 750 µl Plasma entnommen und in ein Eppendorf Safe-Lock Tube (1,5 ml) überführt und bei -80°C tiefgefroren. Alle Proben, die nicht für die Adipokin-ELISAs verwendet wurden, dienten zur Durchführung weiterer Analysen.

3.3 Klinische Parameter

Von allen 14 eingeschlossenen Patienten wurden die benötigten Parameter zur Diagnose des Systemic Inflammatory Response Syndrome erhoben. Zu diesen Parametern gehören, wie bereits in der Einleitung aufgeführt, eine Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$, eine Herzfrequenz > 90 Schläge pro Minute, eine Atemfrequenz > 20 Atemzüge pro Minute oder ein $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg sowie eine Leukozytenzahl $> 12000 /\text{mm}^3$ oder $< 4000 /\text{mm}^3$ oder > 10 % unreife Leukozyten (Bone et al., 1992). Für jeden dieser vier Parameter kann ein Punkt vergeben werden. Der SIRS Score kann somit einen Wert zwischen 0 und 4 einnehmen und ist definitionsgemäß ab einem Wert ≥ 2 als positiv für ein SIRS zu werten (Bone et al., 1992). Auf diese Weise wurde täglich der SIRS Score für die ersten vier Tage nach dem Trauma bestimmt. Zudem wurde der Denver Multiple Organ Failure Score erhoben. Der Denver Score erfasst die Dysfunktion von vier verschiedenen Organsystemen, zu denen die Lunge, Nieren, Leber und Herz zählen. Es werden täglich die Werte für jedes Organsystem erfasst und aus dem jeweils schlechtesten Wert, wird die Dysfunktion eines jeden Organsystems in die Grade 0 bis 3 eingeteilt. Die einzelnen Grade der Organsysteme werden addiert und ergeben so einen Wert zwischen 0 und 12. Ein Wert > 3 , welcher in einem Zeitraum nach 48 Stunden nach dem initialen Trauma erhoben wird, wird als Multiorganversagen des Patienten definiert (Dewar, Moore, Moore & Balogh, 2009; Grotz et al., 2001; Sauaia et al., 2009; Sauaia, Moore, Moore & Lezotte, 1996). Um den Denver MOF Score zu erheben, wurde laborchemisch das Verhältnis zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der inspiratorischen Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$), das Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$), das Bilirubin gesamt ($\mu\text{mol/l}$) und eine inotrope Medikation erfasst.

Tabelle 4: Der Denver Multiple Organ Failure Score

[Übersetzung des Verfassers] (Dewar et al., 2009; Sauaia et al., 2009; Sauaia et al., 1996).

Dysfunktion	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Lunge PaO ₂ / FiO ₂	> 208	208 - 165	165 - 83	< 83
Niere Kreatinin (μmol/l)	< 159	160 - 210	211 - 420	> 420
Leber Bilirubin gesamt (μmol/l)	< 34	34 - 68	69 - 137	> 137
Herz Inotrope Medikamente	Keine inotropen Medikamente	Ein inotropes Medikament in geringer Dosierung*	Beliebiges inotropes Medikament in moderater Dosierung oder > 1 Medikament in geringer Dosierung*	Beliebiges inotropes Medikament in hoher Dosierung oder > 2 Medikament in moderater Dosierung*

*Inotrope Dosierungen (μg/kgKG/min)	gering	moderat	hoch
Milrinon	< 0,3	0,4 - 0,7	> 0,7
Vasopressin	< 0,03	0,03 - 0,07	> 0,07
Dopamin	< 6	6 - 10	> 10
Dobutamin	< 6	6 - 10	> 10
Epinephrin	< 0,06	0,06 - 0,15	> 0,15
Norepinephrin	< 0,11	0,11 - 0,5	> 0,5
Phenylephrin	< 0,6	0,6 - 3	> 3

3.4 Material

3.4.1 Chemikalien

Tabelle 5: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Chemikalien.

Substanz	Hersteller	CAS-Nummer	Katalognummer
Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (DPBS)	Sigma-Aldrich	-	-
Phosphate Buffered Saline (PBS)	Sigma-Aldrich	-	-
Ethanol 99,9 %	Apotheke MRI	64-17-5	-
Isopropanol	Apotheke MRI	67-63-0	-
Doppelt destilliertes H ₂ O	Apotheke MRI	7732-18-5	-
TriFast Reagenz	PEQLAB Biotechnologie	108-95-2, 593-84-0, 60-24-2	-
Formaldehyd Lösung 3,7 %	Apotheke MRI	50-00-0	-
CD15 MicroBeads human	Miltenyi Biotec	-	-
CD14 MicroBeads human	Miltenyi Biotec	-	-
Ammoniumchlorid (NH ₄ Cl)	Sigma-Aldrich	12125-02-9	-
Kaliumhydrogencarbonat (KHCO ₃)	Sigma-Aldrich	298-14-6	-
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	Sigma-Aldrich	6381-92-6	-
Phenylmethylsulfonyl Fluoride (PMSF)	Sigma-Aldrich	329-98-6	-
Natriumorthovanadat (Na ₃ VO ₄)	Sigma-Aldrich	13721-39-6	-

Protease Inhibitor Complete Mini	Roche	-	-
Cell Lysis Buffer	BD Biosciences	-	-
Tris-aminomethan Base	Sigma-Aldrich	77-86-1	-
NaCl	Sigma-Aldrich	7647-14-5	-
Nonidet P40	Sigma-Aldrich	9016-45-9	-
Deoxycholsäure	Sigma-Aldrich	83-44-3	-
Pefabloc	Sigma-Aldrich	30827-99-7	-
Trypan-Blau-Lösung 0,5 %ig	Biochrom AG	72-57-1	-
Polysorbat (Tween) 20	Sigma-Aldrich	9005-64-5	-
Bovines Serum Albumin	Sigma-Aldrich	9048-46-8	-
ABTS Liquid Substrat Lösung	Sigma-Aldrich	30931-67-0	-
Human Leptin ELISA Development Kit	PeptoTech	-	900-K90
Human Resistin Mini ELISA Development Kit	PeptoTech	-	900-M235
Human IL-6 Mini ELISA Development Kit	PeptoTech	-	900-M16
Human IL-17A Mini ELISA Development Kit	PeptoTech	-	900-M84
Human IL-33 Mini ELISA Development Kit	PeptoTech	-	900-M398
Human ADIPOQ / Adiponectin ELISA Kit	Sigma-Aldrich	-	RAB0005- 1KT

3.4.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 6: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Verbrauchsmaterialien.

Produkt	Hersteller
S-Monovette EDTA (9 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette Serum mit Gerinnungsaktivator (7,5 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette Lithium-Heparin (9 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette Citrat (5 ml)	Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland
PAXgene™ Blood RNA Blutentnahmeröhrchen	BD Biosciences, Heidelberg, Deutschland
Ep Dualfilter T.I.P.S. 0,5 – 10 / 10 – 100 / 100 – 1000 µl	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Safe-Lock Tubes 0,5 ml / 1,5 ml / 2 ml	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Falcon Konische Zentrifugationsröhrchen 15 ml / 50 ml	Thermo Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland
LS Separation Column	Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland
MS Separation Column	Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland
Objektträger Superfrost Plus	Thermo Fisher Scientific, Schwerte, Deutschland
Rotilabo-Mikrotestplatten, 96 Well, F-Profil (flach)	Carl Roth GmbH, Karlsruhe, Deutschland

3.4.3 Geräte

Tabelle 7: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Geräte.

Geräte	Hersteller
Centrifuge 5810 R / Centrifuge 5415 R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
Pipettierhilfe Stripettor Plus	Corning Life Science, New York, USA
Vortex Genie 2	Scientific Industries, New York, USA
Lichtmikroskop Axiovert 40 C	Zeiss, München, Deutschland
Neubauer-Zählkammer	Paul Marienfeld GmbH, Lauda-Königshofen, Deutschland
FLUOstar Omega	BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland
MiniMACS & MidiMACS Separator + Multistand	Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland

3.4.4 Software

Tabelle 8: Auflistung der für diese Arbeit benötigten Software.

Software	Hersteller
EndNote X7	Thomas Reuters, New York, USA
Microsoft Excel 2016	Microsoft Corporation, Redmond, USA
Microsoft Word 2016	Microsoft Corporation, Redmond, USA
GraphPad Prism 8.0.1	GraphPad Software Inc., La Jolla, USA
FLUOstar Omega Reader Control & MARS Datenanalyse	BMG Labtech, Ortenberg, Deutschland

3.5 Methoden

Mit den zellulären Bestandteilen der vier EDTA S-Monovetten, welche den Polytraumapatienten abgenommen wurden, erfolgte die Isolation von CD14-positiven Monozyten und CD15-positiven Granulozyten mittels der Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) Methode. Die isolierten CD14-positiven Monozyten und CD15-positiven Granulozyten wurden anschließend einer Extraktion mit RIPA-Solution unterzogen. Des Weiteren wurde aus der Leukozytensuspension vor dem MACS ein Zellausstrich sowie eine TriFast-Extraktion durchgeführt. Als Hauptmethodenteil für diese Arbeit wurden die Plasmakonzentrationen der Adipokine Leptin, Resistin, IL-6, IL-17A, IL-33 und Adiponektin mittels eines Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt. Für die quantitative Messung der Plasmakonzentrationen der Adipokine wurden ELISAs in der Sandwichtechnik durchgeführt.

3.5.1 Magnetic Activated Cell Sorting (MACS)

Das Magnetic Activated Cell Sorting (MACS) ist ein Verfahren, um bestimmte Zellen von einem Zellgemisch mit Hilfe eines magnetischen Antikörpers zu separieren. Um die gesuchten Zellen zu isolieren, wird das Zellgemisch mit sogenannten MicroBeads inkubiert. MicroBeads sind Antikörper, die gegen ein spezifisches Antigen auf den Zielzellen gerichtet sind. Die Antikörper sind zusätzlich mit einem magnetischen Mikropartikel gekoppelt. Nach einer gewissen Inkubationszeit haben die Antikörper an ihren Zielzellen gebunden und diese markiert. Nun wird das Zellgemisch in eine Säule gegeben, welche von einem Magnetfeld umgeben ist. Beim Durchfluss durch die Säule werden die mit den magnetischen Antikörpern markierten Zellen durch die magnetischen Anziehungskräfte zurückgehalten, während die unmarkierten Zellen hindurchfließen. Die unmarkierten Zellen, welche die Säule passieren, werden auch als negative Fraktion bezeichnet. Die Säule ist zusätzlich mit kleinen Metallkugeln gefüllt, um den Durchfluss zu bremsen und so die Fixierung der gesuchten Zellen zu erleichtern. Die Säule wird anschließend mehrfach gespült, um alle nicht gebundenen Zellen zu entfernen. Danach wird die Säule aus dem Magnetfeld entfernt und erneut gespült, sodass die Zielzellen ausgewaschen werden. Dieser Vorgang wird auch als positive Selektion bezeichnet (Miltenyi, Müller, Weichel & Radbruch, 1990).

3.5.1.1 Magnetic Activated Cell Sorting Lösungen

Tabelle 9: Zusammensetzung des Erythrozyten-Lyse-Puffers.

Erythrozyten-Lyse-Puffer (Einstellung auf pH = 7,4)	C_{final}
8,29 g NH ₄ Cl (MW 53,49 g/mol)	155 mM
1,0 g KHCO ₃ (MW 100,11 g/mol)	10 mM
37,2 mg EDTA (MW 372,24 g/mol)	0,1 mM
1 l ddH ₂ O	

Tabelle 10: Zusammensetzung der DPBS+EDTA-Lösung.

DPBS + EDTA (Einstellung auf pH = 7,6)	C_{final}
372,24 mg EDTA (MW 372,24 g/mol)	2 mM
500 ml DPBS	

Tabelle 11: Zusammensetzung der DPBS+Phosphatase-Inhibitor-Lösung.

DPBS + Phosphatase-Inhibitor	C_{final}
10 µl PMSF	1 %
10 µl Na ₃ VO ₄	1 %
50 µl Protease Inhibitor Complete	5 %
930 µl DPBS	

Tabelle 12: Zusammensetzung der RIPA-Stammlösung.

RIPA-Stammlösung (Einstellung auf pH = 7,6)	C_{final}
0,121 g Tris-aminomethan Base	10 mM
0,58 g NaCl	100 mM
500 µl Nonidet P-40	0,5 %
0,3 g Deoxycholsäure	0,5 %
0,372 g EDTA	10 mM
50 ml H ₂ O	

Tabelle 13: Zusammensetzung der RIPA-Lösung mit Inhibitoren.

RIPA-Lösung mit Inhibitoren
1 ml RIPA Stammlösung
40 µl Protease Inhibitor Complete Lösung (Protease Inhibitor Complete Mini Tablette + 1,5 ml H ₂ O)
20 µl Pefabloc Serinprotease Inhibitor Lösung (100 mg Pefabloc Serinprotease Inhibitor + 8,34 ml H ₂ O)
20 µl PMSF Serin- / Cysteinprotease Inhibitor Lösung (87,1 mg PMSF + 10 ml Isopropanol)
10 µl Natriumorthovanadat Phosphatase Inhibitor Lösung (Einstellung auf pH = 10) (551,76 mg Na ₃ VO ₄ + 24 ml ddH ₂ O)

3.5.1.2 Magnetic Activated Cell Sorting Prozedur

Nach der Zentrifugation und der Entnahme des Plasmas für die Konzentrationsbestimmungen der Adipokine, wurde das restliche Plasma der vier EDTA S-Monovetten der Polytraumapatienten unter der Sterilbank in ein 15 ml Falcon Zentrifugationsröhrchen überführt und bei -80°C tiefgefroren. Die zellulären Bestandteile der vier EDTA S-Monovetten wurden anschließend in vier separate 50 ml Falcon Zentrifugationsröhrchen überführt. Die Zentrifugationsröhrchen wurden mit Erythrozyten-Lyse-Puffer bis zur 45 ml Marke aufgefüllt, um die Erythrozyten zu lysieren. Um dies zu erreichen, wurde die Zellsuspension 10 Minuten lang bei Raumtemperatur mit dem Lyse-Puffer inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden die Falcons bei 450 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert, um einen Zellpellet zu generieren. Nach dem Entfernen des Überstandes, wurden langsam 5 ml DPBS+EDTA hinzu pipettiert. Die Falcons wurden vorsichtig geschwenkt, um die letzten Erythrozytenreste von den Zellpellets zu entfernen, bevor das DPBS+EDTA wieder entfernt wurde. Nun wurden die vier Zellpellets wieder mit 5 ml DPBS+EDTA aufgelöst und in ein gemeinsames Falcon Zentrifugationsröhrchen überführt. Die vier Falcon Zentrifugationsröhrchen wurden mit je 5 ml DPBS+EDTA ausgewaschen, um alle Zellrückstände aufzunehmen und anschließend in das gemeinsame Falcon Zentrifugationsröhrchen überführt. Schließlich wurde das Gesamtvolumen der Zellsuspension im gemeinsamen Falcon Zentrifugationsröhrchen notiert. Nach diesem Schritt folgte die erste Zählung der Zellzahl mit einer Neubauer-Zählkammer. Dazu wurden 900 µl DPBS und 100 µl der Zellsus-

pension in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine Verdünnung von 1:10 zu erhalten. Nun wurden 100 μl dieser 1:10 Verdünnung und 100 μl Trypan-Blau-Lösung 0,5 %ig in ein neues Eppendorf Safe-Lock Tube 0,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine finale Verdünnung von 1:20 zu erhalten. Diese 1:20 Verdünnung wurde auf eine Neubauer-Zählkammer aufgebracht und die Zellzahl unter dem Lichtmikroskop Axiovert 40 C mit einer 10-fach Vergrößerung ausgezählt und die errechnete Gesamtzellzahl auf dem Isolationsprotokoll MACS-Polytraumaprojekt vermerkt. Es wurden hierfür die vier großen Eckquadrate mit ihren 16 Unterquadraten ausgezählt, wobei bei den Unterquadraten jeweils nur die Zellen auf der linken und unteren Unterteilungslinie mitgezählt wurden. Des Weiteren wurden nur vitale Zellen gezählt, welche sich durch das Trypanblau nicht anfärben ließen. Währenddessen wurde die Zellsuspension aus dem Falcon Zentrifugationsröhrchen bei 450 g für 5 Minuten bei 20°C zentrifugiert, um erneut ein Zellpellet zu generieren. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand entfernt und das Zellpellet wieder in DPBS+EDTA gelöst. Dabei wurde das Volumen des DPBS+EDTA so gewählt, dass 800 μl dieser Zelllösung 1×10^8 Leukozyten enthalten, was einer Zellkonzentration von $1,25 \times 10^5$ / μl DPBS+EDTA entspricht. Nun wurden 800 μl DPBS+EDTA mit 1×10^8 Leukozyten entnommen und mit 200 μl CD15 MicroBeads human in ein neues 50 ml Falcon Zentrifugationsröhrchen pipettiert und vorsichtig durch ein Schwenken des Zentrifugationsröhrchen gemischt. Die Suspension aus Leukozyten und CD15 MicroBeads wurde für 15 Minuten bei 5°C im Kühlschrank inkubiert. Zwischendurch wurde einmalig die Suspension vorsichtig durch erneutes Schwenken gemischt, um eine möglichst hohe Anzahl an Bindungen zwischen den CD15-positiven Granulozyten und den CD15 MicroBeads zu erreichen. Die restliche Leukozytensuspension wurde zum einen für einen Zellausstrich und zum anderen für eine TriFast-Extraktion verwendet. Für den Zellausstrich wurden 20 μl ($2,5 \times 10^6$ Zellen) der Zellsuspension in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml überführt und 500 μl DPBS hinzu pipettiert. Es folgte eine Zentrifugation bei 1000 g für 5 Minuten bei Raumtemperatur. Im Anschluss wurde das Zellpellet in 60 μl DPBS resuspendiert. Von dieser Zellsuspension wurden jeweils 30 μl auf einen Objektträger aufgebracht und ein Zellausstrich durchgeführt. Nach einer Trocknungsphase von 30 Minuten unter dem Abzug, wurden die Objektträger für 30 Minuten in 100 %igem Ethanol fixiert. Nach der Fixierung wurden die Objektträger getrocknet und mit ddH₂O abgespült. Für die TriFast-Extraktion wurde

die restliche Leukozytensuspension bei 450 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert und anschließend der Überstand entfernt. Die Leukozyten wurden in 1 ml TriFast resuspendiert und in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 2 ml überführt und bei -80°C tiefgefroren. Nach der Inkubationszeit wurde das Zentrifugationsröhrchen mit der Suspension aus Leukozyten und CD15 MicroBeads bis zu einem Gesamtvolumen von 15 ml mit DPBS+EDTA aufgefüllt und anschließend bei 450 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert. Während der Zentrifugation wurden die Säule für die Isolation der Granulozyten vorbereitet. Dafür wurde eine LS Separationssäule in den entsprechenden MidiMACS Separator Magneten auf der MultiStand Halterungsschiene eingebracht. Die Säule wurde mit 3 ml DPBS+EDTA gespült, um die Säule zu reinigen und zu befeuchten. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand im Zentrifugationsröhrchen entfernt und der Zellpellet in 500 µl DPBS+EDTA resuspendiert. Anschließend wurden die 500 µl der Zellsuspension in die LS Separationssäule gegeben und unter die Säule ein 15 ml Flacon Zentrifugationsröhrchen platziert, um die unmarkierte und durchgeflossene Zellsuspension aufzufangen. Nachdem die Zellsuspension mit den unmarkierten Zellen vollständig durch die Säule gelaufen war, wurde die Säule drei Mal mit 3 ml DPBS+EDTA gewaschen. Das Falcon mit den durchgeflossenen und unmarkierten Zellen wurde unter der Säule entfernt, mit „unmarkierte Zellen“ beschriftet und auf Eis gelagert. Die LS Separationssäule wurde nun vom MidiMACS Separator Magneten entfernt und auf einem neuen 15 ml Flacon Zentrifugationsröhrchen platziert. Es wurden 5 ml DPBS+EDTA auf die Säule gegeben und das DPBS+EDTA unverzüglich mit dem zugehörigen Stempel durch die Säule gepresst. Dadurch wurden die in der Säule gebundenen und mit MicroBeads markierten CD15-positiven Granulozyten in das Falcon gespült. Dieser Schritt wurde ein zweites Mal wiederholt, sodass das Gesamtvolumen der Zellsuspension im Zentrifugationsröhrchen 10 ml betrug. Das Falcon wurde anschließend mit „CD15-positive Granulozyten“ beschriftet und auf Eis gelagert. Im nächsten Schritt wurde das Gesamtvolumen und dann die Zellzahl der Zelllösung im Zentrifugationsröhrchen „unmarkierte Zellen“ bestimmt. Dazu wurden 900 µl DPBS und 100 µl der Zellsuspension in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine Verdünnung von 1:10 zu erhalten. Nun wurden 100 µl dieser 1:10 Verdünnung und 100 µl Trypan-Blau-Lösung 0,5 %ig in ein neues Eppendorf Safe-Lock Tube 0,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine finale Verdünnung von 1:20 zu erhalten. Diese 1:20 Verdünnung wurde auf eine Neubauer-Zählkammer aufgebracht und die Zellzahl unter dem Lichtmikroskop Axiovert 40 C

mit einer 10-fach Vergrößerung nach dem oben genannten Schema ausgezählt und die errechnete Gesamtzellzahl auf dem Isolationsprotokoll MACS-Polytraumaprojekt vermerkt. Währenddessen wurde das Zentrifugationsröhrchen „unmarkierte Zellen“ bei 450 g für 5 Minuten bei 20°C zentrifugiert und die benötigte Menge an CD14 MicoBeads human und DPBS+EDTA kalkuliert. Die zu kalkulierende Menge ergab sich aus einer Konzentration von 200 µl CD14 MicroBeads und 800 µl DPBS+EDTA pro 1×10^8 Zellen. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand im Falcon entfernt und das Pellet mit der berechneten Menge an CD14 MicroBeads und DPBS+EDTA resuspendiert und vorsichtig durch ein Schwenken des Zentrifugationsröhrchens gemischt. Die Suspension aus Leukozyten und CD14 MicroBeads wurde für 15 Minuten bei 5°C im Kühlschrank inkubiert und einmalig zwischendurch vorsichtig durch erneutes Schwenken gemischt, um eine möglich hohe Anzahl an Bindungen zwischen den CD14-positiven Monozyten und den CD14 MicroBeads zu erreichen. In der Zwischenzeit wurde die Gesamtzellzahl der CD15-positiven Granulozyten ausgezählt. Dazu wurden 900 µl DPBS und 100 µl der Granulozytensuspension in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine Verdünnung von 1:10 zu erhalten. Nun wurden 100 µl dieser 1:10 Verdünnung und 100 µl Trypan-Blau-Lösung 0,5 %ig in ein neues Eppendorf Safe-Lock Tube 0,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine finale Verdünnung von 1:20 zu erhalten. Diese 1:20 Verdünnung wurde auf eine Neubauer-Zählkammer aufgebracht und die Zellzahl unter dem Lichtmikroskop Axiovert 40 C mit einer 10-fach Vergrößerung nach dem oben genannten Schema ausgezählt und die errechnete Gesamtzellzahl auf dem Isolationsprotokoll MACS-Polytraumaprojekt vermerkt. Nach der Inkubationszeit, der mit CD14 MicroBeads markierten Zellsuspension, wurde das Zentrifugationsröhrchen bis zu einem Gesamtvolumen von 15ml mit DPBS+EDTA aufgefüllt und bei 450 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert. In der Zwischenzeit wurde die Säule für die Isolation der CD14-positiven Monozyten vorbereitet. Dafür wurde eine MS Separationssäule in den entsprechenden MiniMACS Separator Magneten auf der MultiStand Halterungsschiene eingebracht. Die Säule wurde mit 500 µl DPBS+EDTA gespült, um die Säule zu reinigen und zu befeuchten. Nach der Zentrifugation wurde der Überstand im Zentrifugationsröhrchen entfernt und der Zellpellet in 500 µl DPBS+EDTA resuspendiert. Anschließend wurden die 500 µl der Zellsuspension in die MS Separationssäule gegeben und unter die Säule ein 15 ml Flacon Zentrifugationsröhrchen platziert, um die unmarkierte und durchgeflossene Zellsuspension aufzufangen. Nachdem die Zellsuspension mit den unmar-

kierten Zellen vollständig durch die Säule gelaufen war, wurde die Säule drei Mal mit 500 μl DPBS+EDTA gewaschen. Das Falcon mit den durchgeflossenen und unmarkierten Zellen wurde unter der Säule entfernt und verworfen. Die MS Separationssäule wurde nun vom MiniMACS Separator Magneten entfernt und auf einem neuen 15 ml Flacon Zentrifugationsröhrchen platziert. Es wurden 500 μl DPBS+EDTA auf die Säule gegeben und das DPBS+EDTA unverzüglich mit dem zugehörigen Stempel durch die Säule gepresst. Dadurch wurden die in der Säule gebundenen und mit MicroBeads markierten CD14-positiven Monozyten in das Falcon gespült. Dieser Schritt wurde ein zweites Mal wiederholt, sodass das Gesamtvolumen der Zellsuspension im Zentrifugationsröhrchen 1 ml betrug. Das Falcon wurde anschließend mit „CD14-positive Monozyten“ beschriftet auf Eis gelagert. Abschließend wurden die Gesamtzellzahl der CD14-positiven Monozyten ausgezählt. Dazu wurden 90 μl DPBS und 10 μl der Monozytensuspension in ein Eppendorf Safe-Lock Tube 0,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine Verdünnung von 1:10 zu erhalten. Nun wurden 10 μl dieser 1:10 Verdünnung und 10 μl Trypan-Blau-Lösung 0,5 %ig in ein neues Eppendorf Safe-Lock Tube 0,5 ml pipettiert und anschließend für 30 Sekunden gevortext, um eine finale Verdünnung von 1:20 zu erhalten. Diese 1:20 Verdünnung wurde auf eine Neubauer-Zählkammer aufgebracht und die Zellzahl unter dem Lichtmikroskop Axiovert 40 C mit einer 10-fach Vergrößerung nach dem oben genannten Schema ausgezählt und die errechnete Gesamtzellzahl auf dem Isolationsprotokoll MACS-Polytraumaprojekt vermerkt. Von der isolierten Granulozyten- und Monozytensuspension wurden jeweils $0,1-0,5 \times 10^6$ Zellen in 250 μl DPBS und 25 μl Formaldehyd 3,7 % in einem Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml gelöst und bei 4°C gelagert, um mittels eines Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS) die Reinheit der jeweiligen Zellpopulation zu bestimmen. Die restliche Granulozyten- und Monozytensuspension wurde bei 450 g für 10 Minuten bei 20°C zentrifugiert, um ein Zellpellet zu erhalten. Der Granulozyten- bzw. Monozytenzellpellet wurde nun mit 50 μl RIPA mit Inhibitoren pro 1×10^6 Zellen in einem entsprechend beschrifteten Eppendorf Safe-Lock Tube 1,5 ml resuspendiert und bei -80°C tiefgefroren. Diese Proben dienen für weitere Untersuchungen mit der Western-Blot-Methode im Rahmen der Polytraumastudie.

3.5.2 Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Der Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist ein auf Antikörpern basierendes Verfahren, das in einer ausgewählten Probe zum Nachweis bestimmter Antigene dient. Die verwendete Sandwichmethode ist eine Unterform und eine häufige Variante des ELISAs. Bei der Sandwichmethode des ELISAs werden zwei verschiedene Antikörper zum Nachweis des gesuchten Antigens benötigt. Diese zwei Antikörper, zum einen der Capture-Antikörper und zum anderen der Detection-Antikörper, binden an unterschiedlichen spezifischen Epitopen des gesuchten Antigens. Der Capture-Antikörper ist fest an die Wells einer Mikrotiterplatte gebunden. Die Probe mit dem gesuchten Antigen wird nun in die einzelnen Wells gegeben und inkubiert. Während der Inkubationszeit binden nun die gesuchten Antigene an die für sie spezifischen Capture-Antikörper. Nach diesem Schritt wird der zweite Antikörper, der Detection-Antikörper, in die einzelnen Wells hinzugegeben. Dieser bindet nun an ein weiteres spezifisches Epitop des gebundenen Antigens. Je nach vorhandener Menge des gebundenen Antigens bindet eine entsprechende Menge des Detection-Antikörper. Von diesem nun entstandenen Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex rührt der Name des Sandwich-ELISAs. Der Detection-Antikörper trägt zusätzlich an seinem Fc-Teil das Molekül Biotin, dies wird als biotinyliert bezeichnet. Nun erfolgt die Zugabe des Moleküls Avidin, welches mit einer Meerrettichperoxidase gekoppelt ist. Das Avidin geht mit dem Biotin eine sehr starke, nicht kovalente Bindung ein. Die an das Avidin gebundene Meerrettichperoxidase dient zur Spaltung und somit zum Farbumsatz eines Farbmoleküls. Nun wird ein zur Meerrettichperoxidase passendes chromogenes Substrat hinzugefügt. Das Enzym setzt das zugegebene Substrat um, was zu einem messbaren Farbumschlag führt. Dieser Farbumschlag oder auch Optische Dichte (OD) ist proportional zur Menge des Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex in den jeweiligen Wells und kann nun nach dem Lambert-Beerschen Gesetz photometrisch erfasst werden. Zur Auswertung der Ergebnisse wird auf die Mikrotiterplatte zusätzlich noch eine Standardreihe mit bekannten Konzentrationen des Antigens aufgebracht, um eine Kalibrierungskurve zu generieren. Anhand dieser und den gemessenen Signalen in den einzelnen Wells, wird die Menge des gesuchten Antigens in der Probe bestimmt (Crowther, 2001; Engvall & Perlmann, 1971, 1972).

3.5.2.1 Enzyme Linked Immunosorbent Assay Lösungen

Tabelle 14: Zusammensetzung des Wasch-Puffers.

Wasch-Puffer	C _{final}
250 µl Polysorbat (Tween) 20	0,05 %
500 ml PBS (pH 7,2)	

Tabelle 15: Zusammensetzung des Block-Puffers.

Block-Puffer	C _{final}
450 mg Bovine Serum Albumin (BSA)	1 %
45 ml PBS (pH 7,2)	

Tabelle 16: Zusammensetzung der Verdünnungs-Lösung.

Verdünnungs-Lösung	C _{final}
20 mg Bovine Serum Albumin (BSA)	0,1 %
20 ml Wasch-Puffer	

3.5.2.2 Leptin ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Leptin wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten der 63 Polytraumaprobe sowie der 14 Proben der Vergleichsgruppe verwendet. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human Leptin ELISA Development Kits der Firma PeproTech (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Vor der Durchführung wurden die Reagenzien des ELISA-Kits nach dem Herstellerprotokoll vorbereitet. Für den Capture-Antikörper wurden 100 µg gereinigte leporide anti-hLeptin-Antikörper mit 2,5 mg D-Mannitol in 1 ml sterilem Wasser mit einer Konzentration von 100 µg/ml gelöst. Für den Detection-Antikörper wurden 25 µg des gereinigten biotinylierten leporiden anti-hLeptin-Antikörpers mit 2,5 mg D-Mannitol in 0,25 ml sterilem Wasser mit einer Konzentration von 100 µg/ml gelöst. Als Standard wurde 1 µg rekombinantes hLeptin mit 2,2 mg BSA und 11 mg D-Mannitol in 1 ml sterilem Wasser mit einer Konzentration von 1 µg/ml gelöst. Für die Messung wurden 96-Well-Microplates von der Firma Carl Roth GmbH verwendet. Im Rahmen der Plattenpräparation wurde der Capture-

Antikörper mit PBS auf eine Konzentration von 1 µg/ml verdünnt. Anschließend wurde in jedes der Wells für die 63 Polytraumaproben, 14 Vergleichsproben und 24 Standards 100 µl der Capture-Antikörper-Lösung pipettiert und anschließend versiegelt. Es folgte eine 12-stündige Inkubation bei Raumtemperatur, um eine Bindung des Capture-Antikörpers an die Microplates zu ermöglichen. Nach der Inkubationszeit wurde der Überstand der Antikörperlösung entfernt und die einzelnen Wells der beiden Platten vier Mal mit 300 µl des Wasch-Puffers gewaschen, um die nichtgebundenen Antikörper zu entfernen. Nach dem letzten Waschvorgang wurden die Platten mit den Well-Öffnungen nach unten auf eine Saugunterlage gelegt, um die letzten Pufferrückstände zu entfernen. Anschließend wurde in jedes Well 300 µl des Block-Puffers hinzugefügt und für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Der Block-Puffer dient zur Verhinderung von nicht-spezifischen Bindungen der Antikörper und Antigene an den Platten. Nach der Inkubationszeit wurde der Blockpuffer wieder entfernt und die einzelnen Wells vierfach mit 300 µl des Wasch-Puffers gewaschen. Als nächster Schritt wurde eine serielle Verdünnungsreihe mit dem rekombinanten hLeptin als Standard angefertigt. Mit der hLeptin-Lösung und der Verdünnungs-Lösung wurde eine Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 4 ng/ml bis zu 0 ng/ml in acht Stufen angefertigt. Nun wurden 100 µl der acht Verdünnungsstufen in dreifacher Ausführung und 100 µl des Plasmas der 63 Polytraumaproben und der 14 Kontrollproben in die Wells der Microplates pipettiert. Es folgte eine zweistündige Inkubationszeit bei Raumtemperatur, um die Bindungen des Leptins aus den Plasmaproben bzw. des rekombinanten hLeptins des Standards an die Capture-Antikörper zu ermöglichen. Nach der Inkubationszeit wurde das Plasma bzw. die Standard-Verdünnungs-Lösungen entfernt und die einzelnen Wells der beiden Platten vier Mal mit 300 µl des Wasch-Puffers gewaschen, um die nichtgebundenen Antigene zu entfernen. Im nächsten Schritt wurde der anti-hLeptin-Detection-Antikörper mit der Verdünnungs-Lösung in eine Konzentration von 0,25 µg/ml überführt. Es wurden von dieser Detection-Antikörper-Lösung 100 µl in jedes Well gegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Während dieser Inkubationszeit, banden die Detection-Antikörper an dem für sie spezifischen Epitop auf dem gebundenen Leptin. Nach der Inkubationszeit wurde der Überstand der Antikörperlösung entfernt und die einzelnen Wells der beiden Platten vier Mal mit 300 µl des Wasch-Puffers gewaschen, um die nichtgebundenen Antikörper zu entfernen. Als nächstes wurde das Avidin-HRP Konjugat mit der Verdünnungs-Lösung in ein Mischverhältnis

von 1:2000 gebracht und 100 μl pro Well hinzugegeben. Die Avidin-HRP-Lösung wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Während der Inkubationszeit gingen das Avidin und das Biotin an den Detection-Antikörpern eine nicht kovalente Bindung ein. Nach der Inkubationszeit wurde die Avidin-HRP-Lösung entfernt und die einzelnen Wells der Platten vier Mal mit 300 μl des Wasch-Puffers gewaschen, um die nichtgebundenen Avidin-HRP Konjugate zu entfernen. Als letzter Schritt wurden 100 μl ABTS Liquid Substrat Lösung, das chromogene Substrat für die HRP, in jedes der Wells pipettiert. Es folgte die photometrische Messung des Farbumschlages bei Raumtemperatur in fünfminütigen Intervallen über einen Zeitraum von 60 Minuten bei 405 nm und 650 nm Wellenlänge mit dem ELISA Plate Reader FLUOstar Omega und der Reader Control Software der Firma BMG Labtech. Die Auswertung der gemessenen Ergebnisse und die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentrationen des Leptins in den einzelnen Proben, wurden mit der MARS Datenanalyse Software der Firma BMG Labtech und der Software GraphPad Prism der Firma GraphPad Software Inc. durchgeführt.

3.5.2.3 Resistin ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Resistin wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten der 63 Polytraumaproben sowie der 14 Proben der Vergleichsgruppe verwendet. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human Resistin Mini ELISA Development Kits der Firma PeproTech (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Die Vorbereitung der Reagenzien, die Plattenpräparation und das ELISA-Protokoll waren bis auf die folgenden Abweichungen mit dem beschriebenen Leptin ELISA in Abschnitt 3.5.2.2 identisch. Als Capture-Antikörper wurde hier jedoch ein gereinigter capriner anti-hResistin-Antikörper verwendet. Dieser wurde im Rahmen der Vorbereitung der Reagenzien mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gebracht. Als Detection-Antikörper wurde ein gereinigter biotinylierter capriner anti-hResistin-Antikörper verwendet, der mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gebracht wurde. Für den Standard wurde rekombinantes hResistin verwendet. Der Capture-Antikörper wurde bei der Plattenpräparation mit PBS auf eine Konzentration von 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gebracht. Mit der rekombinanten hResistin-Lösung und der Verdünnungs-Lösung wurde eine serielle Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 1,5 ng/ml bis zu 0 ng/ml

in acht Stufen angefertigt. Der anti-hResistin-Detection-Antikörper wurde mit der Verdünnungs-Lösung in eine Konzentration von 1 µg/ml überführt, bevor er in die einzelnen Wells gegeben wurde. Es folgte schließlich die photometrische Messung des Farbumschlages bei Raumtemperatur in fünfminütigen Intervallen, über einen Zeitraum von 35 Minuten bei 405 nm und 650 nm Wellenlänge.

3.5.2.4 Interleukin-6 ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Interleukin-6 wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten der 63 Polytraumaprobe sowie der 14 Proben der Vergleichsgruppe verwendet. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human IL-6 Mini ELISA Development Kits der Firma PeproTech (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Die Vorbereitung der Reagenzien, die Plattenpräparation und das ELISA-Protokoll waren bis auf die folgenden Abweichungen mit dem beschriebenen Leptin ELISA in Abschnitt 3.5.2.2 identisch. Als Capture-Antikörper wurde hier jedoch ein gereinigter capriner anti-hIL-6-Antikörper verwendet. Dieser wurde im Rahmen der Vorbereitung der Reagenzien mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht. Als Detection-Antikörper wurde ein gereinigter biotinylierter capriner anti-hIL-6-Antikörper verwendet, der mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht wurde. Für den Standard wurde rekombinantes hIL-6 verwendet. Mit der rekombinanten hIL-6-Lösung und der Verdünnungs-Lösung wurde eine serielle Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 1,5 ng/ml bis zu 0 ng/ml in acht Stufen angefertigt. Der anti-hIL-6-Detection-Antikörper wurde mit der Verdünnungs-Lösung in eine Konzentration von 0,5 µg/ml überführt, bevor er in die einzelnen Wells gegeben wurde. Es folgte schließlich die photometrische Messung des Farbumschlages bei Raumtemperatur in fünfminütigen Intervallen über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 405 nm und 650 nm Wellenlänge.

3.5.2.5 Interleukin-17A ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Interleukin-17A wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten der 63 Polytraumaprobe sowie der 14 Proben der Vergleichsgruppe verwendet. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human IL-17A Mini ELISA De-

velopment Kits der Firma PeproTech (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Die Vorbereitung der Reagenzien, die Plattenpräparation und das ELISA-Protokoll waren bis auf die folgenden Abweichungen mit dem beschriebenen Leptin ELISA in Abschnitt 3.5.2.2 identisch. Als Capture-Antikörper wurde hier jedoch ein gereinigter capriner anti-hIL-17A-Antikörper verwendet. Dieser wurde im Rahmen der Vorbereitung der Reagenzien mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht. Als Detection-Antikörper wurde ein gereinigter biotinylierter capriner anti-hIL-17A-Antikörper verwendet, der mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht wurde. Für den Standard wurde rekombinantes hIL-17A verwendet. Der Capture-Antikörper wurde bei der Plattenpräparation mit PBS auf eine Konzentration von 0,5 µg/ml gebracht. Mit der rekombinanten hIL-17A-Lösung und der Verdünnungslösung wurde eine serielle Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 1 ng/ml bis zu 0 ng/ml in acht Stufen angefertigt. Es folgte schließlich die photometrische Messung des Farbumschlages bei Raumtemperatur in fünfminütigen Intervallen über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 405 nm und 650 nm Wellenlänge.

3.5.2.6 Interleukin-33 ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Interleukin-33 wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten der 63 Polytraumaproben sowie der 14 Proben der Vergleichsgruppe verwendet. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human IL-33 Mini ELISA Development Kits der Firma PeproTech (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Die Vorbereitung der Reagenzien, die Plattenpräparation und das ELISA-Protokoll waren bis auf die folgenden Abweichungen mit dem beschriebenen Leptin ELISA in Abschnitt 3.5.2.2 identisch. Als Capture-Antikörper wurde hier jedoch ein gereinigter leporider anti-hIL-33-Antikörper verwendet. Dieser wurde im Rahmen der Vorbereitung der Reagenzien mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht. Als Detection-Antikörper wurde ein gereinigter biotinylierter leporider anti-hIL-33-Antikörper verwendet, der mit 0,5 mg D-Mannitol durch Zugabe von sterilem Wasser auf eine Konzentration von 100 µg/ml gebracht wurde. Für den Standard wurde rekombinantes hIL-33 verwendet. Der Capture-Antikörper wurde bei der Plattenpräparation mit PBS auf eine Konzentration von 3 µg/ml gebracht. Es folgte schließlich die photometrische Messung des Farbumschlages bei Raumtemperatur

in fünfminütigen Intervallen über einen Zeitraum von 45 Minuten bei 405 nm und 650 nm Wellenlänge.

3.5.2.7 Adiponektin ELISA

Zur quantitativen Messung der Plasmakonzentration des Adipokins Adiponektin wurden die aliquotierten Plasmaproben aus den EDTA S-Monovetten von 56 Polytraumapatienten sowie von 12 Personen der Vergleichsgruppe verwendet. Da nur eine beschichtete Adiponektin-ELISA-Platte mit 96 Wells zur Verfügung stand, wurden zwei Polytraumapatienten sowie ein Patient und ein Proband aus der Vergleichsgruppe nicht berücksichtigt. Die Bestimmung der Plasmakonzentration wurde mithilfe eines Human ADIPOQ / Adiponectin ELISA Kits der Firma Sigma-Aldrich (siehe Tabelle 5) durchgeführt. Dieses Kit enthält eine mit humanem Adiponektin/Acrp-30-Capture-Antikörper beschichtete 96-Well-Platte. Vor der Durchführung wurden die Reagenzien des ELISA-Kits nach dem Herstellerprotokoll vorbereitet. Die Plasmaproben mussten nach Herstellerangaben für dieses ELISA-Kit 30.000-fach verdünnt werden. Dazu wurden 2 µl jeder Plasmaprobe in 398 µl des mitgelieferten Proben-Verdünnungspuffers-A pipettiert, um eine 200-fache Verdünnung zu erhalten. Nach dem Durchmischen wurden von dieser 200-fachen Verdünnungslösung anschließend 2 µl entnommen und in 298 µl des Proben-Verdünnungspuffers-A pipettiert, um eine finale 30.000-fache Verdünnungslösung zu erhalten. Des Weiteren wurde zur Vorbereitung der Analyse-Verdünnungspuffer-B, fünffach mit destilliertem Wasser verdünnt. Der biotinylierte humane Adiponektin/ACRP-30-Detection-Antikörper wurde mit 100 µl Analyse-Verdünnungspuffer-B vermischt, um ein Detection-Antikörper-Konzentrat zu erhalten. Zudem wurden 20 ml des im Kit enthaltenen Wasch-Puffer-Konzentrates in 380 ml destilliertem Wasser gelöst, um insgesamt 400 ml Wasch-Puffer-Lösung zu erhalten. Als nächster Schritt wurde eine serielle Verdünnungsreihe mit lyophilisiertem rekombinantem humanen Adiponektin als Standard angefertigt. Hierzu wurden in das hAdiponektin Fläschchen 800 µl Analyse-Verdünnungspuffer-A hinzugefügt und vermischt, um eine 50 ng/ml Verdünnungslösung zu erhalten. Aus dieser 50 ng/ml Verdünnungslösung wurden 180 µl in 320 µl Analyse-Verdünnungspuffer-A gegeben und gemischt, um eine 18 ng/ml Standard-Verdünnungslösung zu erhalten. Mit dieser Standard-Verdünnungslösung und dem Analyse-Verdünnungspuffer-A wurde eine Verdünnungsreihe mit Konzentrationen von 18 ng/ml bis zu 0 ng/ml in acht Stufen angefertigt. Nun wurden in einfacher Aus-

führung 100 μl der acht Verdünnungsstufen und 100 μl des verdünnten Plasmas der 56 Polytraumaproben und der 12 Kontrollproben in die 96 Wells der beschichteten ELISA-Platte gegeben. Die Platte wurde für 2,5 Stunden bei Raumtemperatur mit den Proben inkubiert und die Wells dabei zum Schutz vor Verunreinigungen abgedeckt. Nach der Inkubationszeit wurde der Überstand der Standardlösungen und des Plasmas entfernt und die einzelnen Wells der Platte vier Mal mit 300 μl des Wasch-Puffers gewaschen. Nach dem letzten Waschvorgang wurde die Platte mit den Well-Öffnungen nach unten auf eine Saugunterlage gelegt, um die letzten Pufferrückstände zu entfernen. Daraufhin wurde das Detection-Antikörper-Konzentrat mit dem Analyse-Verdünnungspuffer-B 80-fach verdünnt. Anschließend wurden 100 μl des verdünnten biotinylierten humanen Adiponektin/ACRP-30-Detection-Antikörper in jedes Well pipettiert. Der Antikörper wurde bei Raumtemperatur, unter leichtem Schütteln der Platte, für 1 Stunde inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurde der Überstand der Antikörperlösung entfernt und die einzelnen Wells vier Mal mit 300 μl des Wasch-Puffers gewaschen. Es folgte eine 80-fache Verdünnung des HRP-Streptavidin-Konzentrates mit dem Analyse-Verdünnungspuffer-B. Es wurden daraufhin 100 μl der verdünnten HRP-Streptavidin-Lösung in jedes Well pipettiert. Die HRP-Streptavidin-Lösung wurde bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln der Platte für 45 Minuten inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurde der Überstand der Lösung entfernt und die einzelnen Wells vier Mal mit 300 μl des Wasch-Puffers gewaschen. Als letzter Schritt wurden in jedes der Wells 100 μl ELISA kolorimetrisches TMB Reagenz, das chromogene Substrat für die HRP, pipettiert. Das TMB Reagenz wurde bei Raumtemperatur und Dunkelheit unter leichtem Schütteln der Platte für 30 Minuten inkubiert. Nach der Inkubationszeit wurden 50 μl einer 0,2 M Schwefelsäure als Stopp-Lösung in jedes Well hinzugegeben, welche einen Farbumschlag von Blau nach Gelb bewirkte. Es folgte die sofortige photometrische Messung des Farbumschlages bei 450 nm Wellenlänge mit dem ELISA Plate Reader FLUOstar Omega und der Reader Control Software der Firma BMG Labtech. Die Auswertung der gemessenen Ergebnisse und die quantitative Bestimmung der Plasmakonzentrationen des Adiponektins in den einzelnen Proben, wurden mit der MARS Datenanalyse Software der Firma BMG Labtech und der Software GraphPad Prism der Firma GraphPad Software Inc. durchgeführt.

3.6 Statistik

Zur Ordnung der ELISA-Rohdaten sowie zur Umrechnung der Adipokinkonzentrationen, wurde das Programm Microsoft Excel benutzt. Die Ermittlung der Adipokinkonzentrationen aus den OD-Werten der ELISAs, die statistische Auswertung der Daten und das Erstellen der Diagramme erfolgte mittels des Programmes GraphPad PRISM von der Firma GraphPad Software, Inc.. Die Bestimmung der einzelnen Adipokinkonzentrationen aus den OD-Werten erfolgte über eine Interpolation der Konzentrationen von den jeweils generierten Standardkurven. Eine Normalverteilung bzw. logarithmische Normalverteilung der Daten wurde mit dem D'Agostino-Pearson-Test (Omnibus K2) untersucht. Die Adipokinkonzentrationen der Polytraumapatienten zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde, bei einer Annahme von nicht normalverteilten Werten, mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test untersucht. Die Vergleiche der Adipokinkonzentrationen der Polytraumapatienten zu den fünf Zeitpunkten zwischen den Patienten ohne bzw. mit einem Multiorganversagen und dem Überleben bzw. Versterben wurde, bei einer Annahme von nicht normalverteilten Werten, ebenfalls mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test untersucht. Hierbei wurde jeweils der erste mit dem ersten, der zweite mit dem zweiten, der dritte mit dem dritten, der vierte mit dem vierten und der fünfte mit dem fünften Zeitpunkt verglichen. Die Untersuchung der Adipokinkonzentrationen der Polytraumapatienten im Zeitverlauf zueinander erfolgte, bei der Annahme von verbundenen nicht normalverteilten Werten, mit dem Friedman Test. Für die Analyse mit dem Friedman Test konnten nur die Polytraumapatienten berücksichtigt werden, von denen zu allen fünf Zeitpunkten eine Adipokinspiegelbestimmung erfolgte. Dies war bei 10 von 14 Polytraumapatienten der Fall. Im Anschluss an den Friedman Test wurde ein Dunn's Test bei multiplen Vergleichen durchgeführt. Die hierbei angegebenen p-Werte sind an die Multiplizität adjustierte p-Werte. Die Untersuchung einer Korrelation zwischen den Adipokinkonzentrationen der Polytraumapatienten zu den jeweiligen Zeitpunkten und dem Injury Severity Score, SIRS Score und dem Denver MOF Score erfolgte, bei der Annahme von nicht normalverteilten Werten, mit der nichtparametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman. Die Eignung der Adipokine als diagnostische Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen wurde mittels einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) untersucht. Hierbei wurde für das jeweilige Adipokin die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) auf der Y-Achse und die 1-

Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) auf der X-Achse aufgetragen. Die resultierende Fläche unter der Kurve (AUC) wurde als Maß für die Güte der Diskriminationsfähigkeit herangezogen. Es wurde ein Signifikanzniveau α von 0,05 festgelegt und die Ergebnisse bei einem p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die Anzahl der Datensätze in den jeweiligen Gruppen, die in die Berechnungen eingingen, werden mit (n) angegeben. Die statistische Auswertung wurde eingehend von den klinik-internen Statistikern des Klinikums rechts der Isar in Zusammenarbeit mit dem Autor dieser Dissertation geprüft und für richtig erklärt.

Tabelle 17: Grafische Darstellung der statistischen Signifikanz.

p-Wert	Darstellung
$\geq 0,05$	ns (nicht signifikant)
$< 0,05$	*
$< 0,01$	**
$< 0,001$	***
$< 0,0001$	****

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Parameter

Die Werte des ISS der einzelnen Polytraumapatienten reichten von 17 bis 50, der Median lag bei 41. Eine Kopfverletzung ($\text{AIS} \geq 3$) erlitten 85,71 %, ein Thoraxtrauma ($\text{AIS} \geq 3$) 71,42 % und ein Abdominaltrauma ($\text{AIS} \geq 3$) 28,57 % aller eingeschlossenen Patienten. Es entwickelten alle 14 Polytraumapatienten innerhalb von 72 Stunden nach dem Trauma ein SIRS, welches interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt war. So zeigten am ersten Tag 100%, am zweiten Tag 46,15 % und am dritten und vierten Tag 50 % aller Polytraumapatienten ein SIRS. Insgesamt erlitten vier Patienten ein Multiorganversagen nach dem Denver MOF Score mit einem Wert von > 3 . Drei Patienten wiesen einen maximalen MOF Score von 4 und ein Patient einen maximalen Score von 5 auf. Es verstarben neun Patienten und somit insgesamt 64,28 % aller eingeschlossenen Patienten innerhalb von 18 Tagen an den Folgen ihres Polytraumas.

Tabelle 18: Patientenübersicht mit Angaben zum Geschlecht, Alter, Diagnosen, Injury Severity Score, SIRS Score ≥ 2 und Tag des Erreichens, Höhe des maximalen MOF Scores und Tag des Erreichens sowie Outcome mit Angabe des Überlebens oder Tag des Versterbens.

Patienten- nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Diagnosen	ISS	SIRS Score ≥ 2 & Tag	MOF Score (Max&Tag)	Outcome
1	Weiblich	71	Schädel-Hirn-Trauma mit Subarachnoidalblutung bihemisphärisch, Subduralblutung beidseits, Schädelbasis-/Kalottenfraktur; periprothetische Femurfraktur & Weichteilschaden Grad 1	34	2 (Tag 1) 3 (Tag 3)	2 (Tag 1)	† (3. Tag)
2	Weiblich	19	Schädel-Hirn-Trauma mit intrazerebraler Blutung & Subarachnoidalblutung; Fraktur Mandibula & Os temporale; Lungenkontusion beidseits; Dünndarmruptur; Beckenringfraktur Typ C; mehrfragmentäre Femurfraktur	48	3 (Tag 1,3&4) 4 (Tag 2)	5 (Tag 3)	† (8. Tag)
3	Weiblich	47	Schädel-Hirn-Trauma; Kompressionsfraktur HWK 7, BWK 11 &	17	2 (Tag 1)	1 (Tag 2)	Überlebt

				LWK 1; Weber-B-Fraktur					
4	Weiblich	22	41	Schädel-Hirn-Trauma mit intrazerebraler Blutung & Subarachnoidalblutung, Sub-/Epiduralhämatom, Schädelbasisfraktur; Lungenkontusion beidseits	3 (Tag 1)	3 (Tag 1)	3 (Tag 1)	3 (Tag 1)	† (17. Tag)
5	Männlich	45	50	Offenes Schädel-Hirn-Trauma mit Kalotten-/Schädelbasisfraktur, intrazerebraler Blutung & Subarachnoidalblutung, Subduralhämatom; Trümmerfraktur Mittelgesicht; Lungenkontusion beidseits; dislozierte Femurschaftfraktur	3 (Tag 1) 2 (Tag 2,3&4)	3 (Tag 1) 2 (Tag 2,3&4)	5 (Tag 1)	5 (Tag 1)	† (7. Tag)
6	Männlich	79	21	Schädel-Hirn-Trauma mit intrazerebraler Blutung & Subarachnoidalblutung; Patellafraktur, Weichteilverletzung Schädel & Kniegelenk Grad II	2 (Tag 1)	2 (Tag 1)	2 (Tag 1)	2 (Tag 1)	Überlebt

7	Männlich	49	41	2 (Tag 1)	6 (Tag 1)	Überlebt
<p>Schädel-Hirn-Trauma mit Kontusionsblutung; Nasen- /Orbitafraktur; Lungenkontusion beidseits; Beckenringfraktur Typ C; Fraktur Querfortsatz LWK 5; offene mehrfragmentäre Tibia-/Fibulafraktur</p>						
8	Weiblich	69	29	4 (Tag 1) 2 (Tag 3&4)	4 (Tag 3&4)	† (9. Tag)
<p>Schädel-Hirn-Trauma; Fraktur Atlas & Dens Axis, Fraktur BWK 4 & LWK 1, Abrissfraktur Proc. transversus & Proc. spinosus BWK 5/6 sowie Proc. transversus LWK 2-5; Lungenkontusion mit Rippsenserienfraktur; Claviculafraktur beidseits</p>						
9	Männlich	48	48	2 (Tag 1&2) 3 (Tag 3&4)	5 (Tag 2) 4 (Tag 3)	† (14. Tag)
<p>Schädel-Hirn-Trauma mit Subarachnoidalblutung & Subduralhämatom; Lungenkontusion mit Hämatothorax &</p>						

				<p>Rippenserienfraktur beidseits; Leberruptur; Fraktur BWK 9, Fraktur Proc. transversus BWK 1/2 & LWK 3-5; Beckenringfraktur Typ B; Morel-Lavallée-Läsion; Femurschaftfraktur, offene Tibia-/Fibulafraktur</p>				
10	Männlich	73	<p>Schädel-Hirn-Trauma mit intrazerebraler Blutung; Fraktur BWK 4/5, Fraktur Proc. spinosus HWK 6/7; Fraktur Grundphalanx D4, Weichteilverletzung Hand Grad II</p>	26	<p>3 (Tag 1&4) 2 (Tag 2&3)</p>	0	† (18. Tag)	
11	Männlich	31	<p>Schädel-Hirn-Trauma mit Subarachnoidalblutung; Lungenkontusion mit Rippenfraktur; gedeckte Milzruptur; offene Femurfraktur, offene Radiuschaftfraktur,</p>	41	<p>3 (Tag 1) 2 (Tag 3&4)</p>	4 (Tag 1)	Überlebt	

12	Männlich	45	33	2 (Tag 1&2)	5 (Tag 1) 4 (Tag 4)	† (5. Tag)
13	Weiblich	64	48	4 (Tag 1)	6 (Tag 1)	† (2. Tag)

Fraktur Os metacarpale und
Grundphalanx D1,

Fraktur Os metatarsale 4,
Décollement Thorax/Schulter

Schädel-Hirn-Trauma mit

Subarachnoidalblutung &

Subduralhämatom,

Kalotten-/Schädelbasisfraktur;

Nasenbeinfraktur;

Lungenkontusion mit Hämatothorax &

Rippenserienfraktur;

Fraktur Proc. spinosus BWK 1/2,

Fraktur Proc. costalis BWK 9/10;

Scapulafraktur

Schädel-Hirn-Trauma mit

Subarachnoidalblutung,

Kalottenfraktur mit Skalpierungsverletzung;

Gefäßverletzung Arteria carotis;

Fraktur Kieferhöhle;

Lungenkontusion mit

Pneumo-/Hämatothorax &

14	Männlich	34	50	2 (Tag 1)	3 (Tag 1)	Überlebt	
<p>Rippenserienfraktur beidseits; Leberlazeration, Gefäßverletzung der Mesenterialgefäße, Zwerchfellperforation; Fraktur BWK 11 & LWK 1 mit Kompression des Conus medullaris, Fraktur Proc. transversus BWK 2 & LWK 1-4; Beckenfraktur Typ C</p> <p>Schädel-Hirn-Trauma mit bifrontaler Kontusionsblutung & Subarachnoidalblutung, Frontobasisfraktur; Multiple Mittelgesichtsfrakturen; Lungenkontusion; Impressionsfraktur BWK 3/4; Femurschaftfraktur, Patellafraktur, Calcaneusfraktur, Olecranonfraktur</p>							

4.2 Leptin

Die Abbildung 3 zeigt, dass die Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Leptins einen Mittelwert von 1,65 (SD = 1,50) ng/ml und einen Median von 0,97 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,51 ng/ml und die maximale bei 5,46 ng/ml.

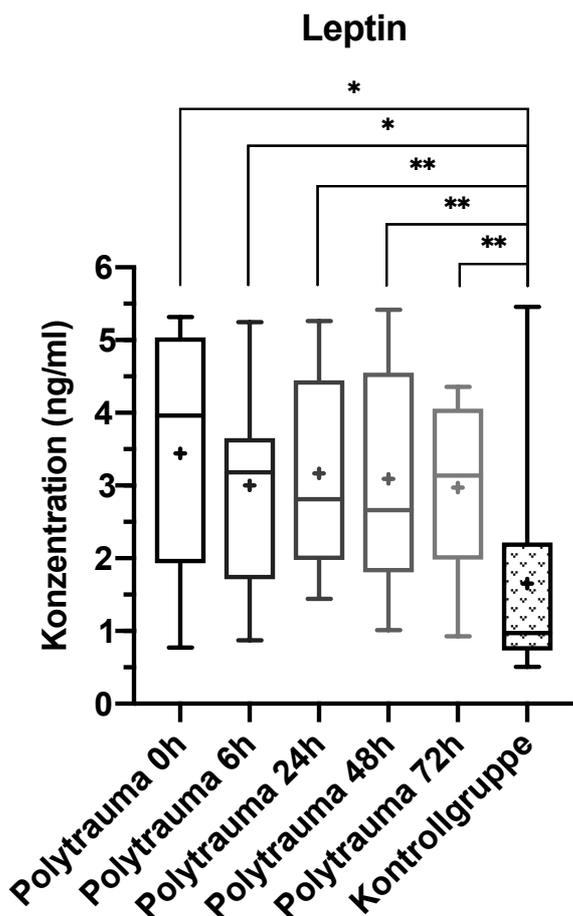


Abbildung 3: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 14$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 13$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 12$, $n_{\text{Kontrollgruppe}} = 14$.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 3,44 (SD = 1,69) ng/ml und einen Median von 3,96 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,77 ng/ml und die maximale bei 5,32 ng/ml. Die Leptin-

konzentration war zum Zeitpunkt 0h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0148). Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 3,00 (SD = 1,28) ng/ml und einen Median von 3,18 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,87 ng/ml und die maximale bei 5,25 ng/ml. Die Leptinkonzentration war auch zum Zeitpunkt 6h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0141). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 3,17 (SD = 1,34) ng/ml und einen Median von 2,81 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 1,44 ng/ml und die maximale bei 5,26 ng/ml. Die Leptinkonzentration war zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch sehr signifikant erhöht (p-Wert = 0,0023). Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 3,09 (SD = 1,49) ng/ml und einen Median von 2,66 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 1,01 ng/ml und die maximale bei 5,42 ng/ml. Die Leptinkonzentration war zum Zeitpunkt 48h ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch sehr signifikant erhöht (p-Wert = 0,0077). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,97 (SD = 1,16) ng/ml und einen Median von 3,14 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,93 ng/ml und die maximale bei 4,36 ng/ml. Die Leptinkonzentration war schließlich auch zum Zeitpunkt 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch sehr signifikant erhöht (p-Wert = 0,0077). Die Leptinkonzentration zeigte bei den Polytraumapatienten einen zweigipfligen Verlauf mit einem Maximum zum Zeitpunkt 0h und einem zweiten kleineren Gipfel zum Zeitpunkt 72h. Die Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten unterschieden sich jedoch nicht statistisch signifikant voneinander.

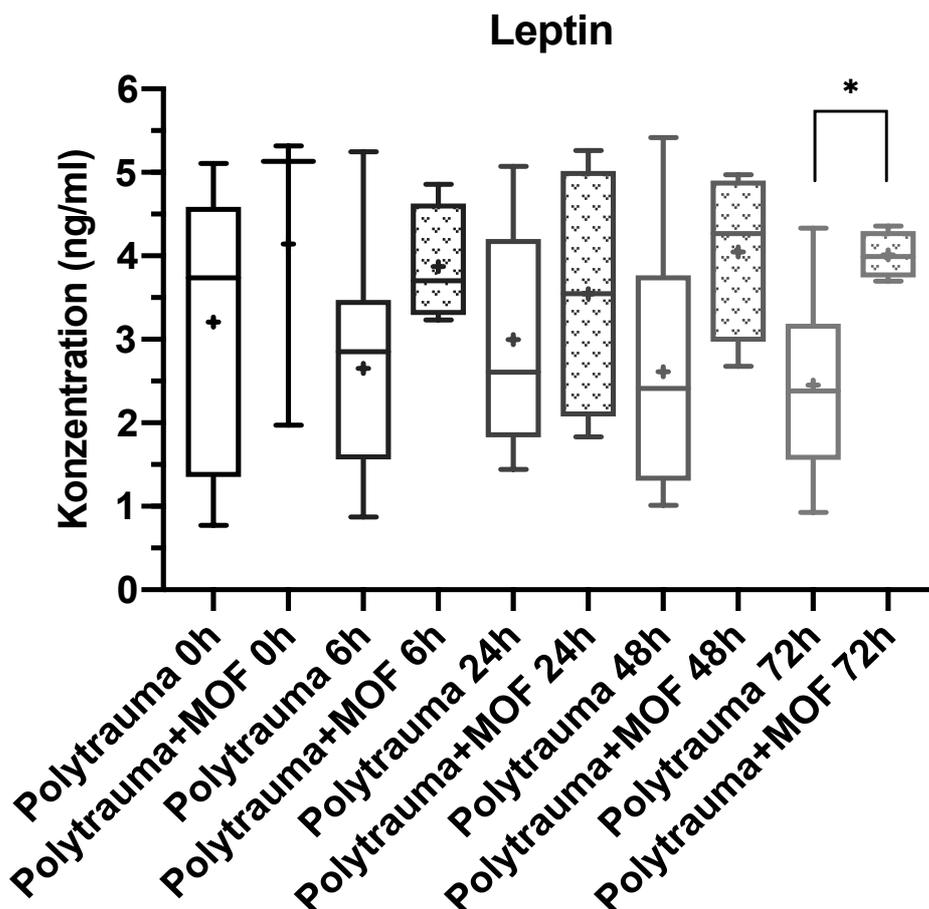


Abbildung 4: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 0h}} = 3$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 10$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 6h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 24h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 48h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 72h}} = 4$.

Die Abbildung 4 zeigt, dass die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu einem Zeitpunkt eine statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen aufwiesen. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zeigten zum Zeitpunkt 48h einen Mittelwert der Plasmakonzentration von 4,05 (SD = 1,03) ng/ml und einen Median von 4,27 ng/ml. Es zeigte sich eine deutliche aber statistisch nicht signifikante Erhöhung der Leptinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen zum Zeitpunkt 48h mit einer mittleren

Plasmakonzentration von 2,61 (SD = 1,50) ng/ml und einen Median von 2,41 ng/ml. Die Polytraumapatienten mit einem MOF wiesen zum Zeitpunkt 72h einen Mittelwert der Plasmakonzentration des Leptins von 4,01 (SD = 0,29) ng/ml und einen Median von 3,99 ng/ml auf. Es zeigte sich eine statistisch signifikante (p -Wert = 0,0283) Erhöhung der Leptinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen zum Zeitpunkt 72h mit einer mittleren Plasmakonzentration von 2,45 (SD = 1,08) ng/ml und einem Median von 2,38 ng/ml.

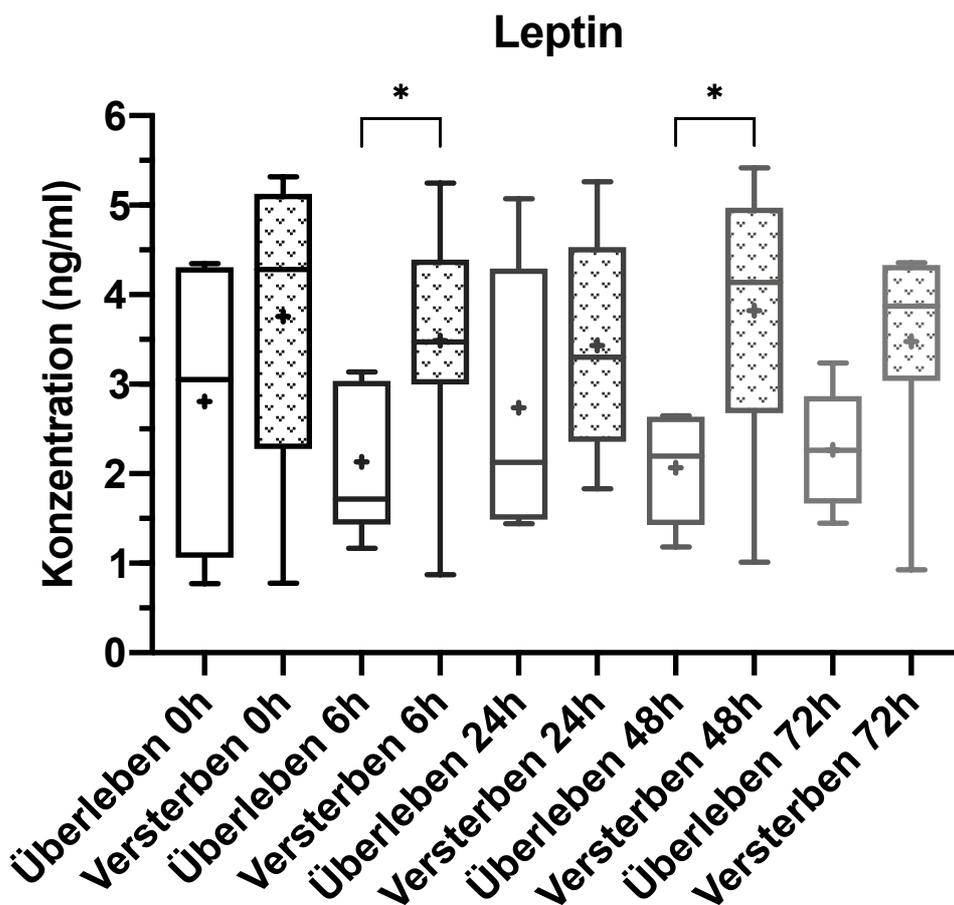


Abbildung 5: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Leptins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den überlebenden bzw. verstorbenen Polytraumapatienten.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$). $n_{\text{Überleben 0h}} = 4$, $n_{\text{Versterben 0h}} = 8$, $n_{\text{Überleben 6h}} = 5$, $n_{\text{Versterben 6h}} = 9$, $n_{\text{Überleben 24h}} = 5$, $n_{\text{Versterben 24h}} = 8$, $n_{\text{Überleben 48h}} = 5$, $n_{\text{Versterben 48h}} = 7$, $n_{\text{Überleben 72h}} = 5$, $n_{\text{Versterben 72h}} = 7$.

Die Abbildung 5 zeigt, dass die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu zwei Zeitpunkten (6h, 48h) statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten aufwiesen, die das Trauma überlebt haben. Die verstorbenen Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 6h statistisch signifikant erhöhte Werte (p-Wert = 0,0420) mit einer mittleren Leptinkonzentration von 3,49 (SD = 1,26) ng/ml und einem Median von 3,47 ng/ml im Vergleich zu den noch lebenden Polytraumapatienten mit einer mittleren Leptinkonzentration von 2,13 (SD = 0,86) ng/ml und einem Median von 1,72 ng/ml. Zudem wiesen die verstorbenen Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 48h ebenfalls statistisch signifikant erhöhte Werte (p-Wert = 0,0480) mit einer mittleren Leptinkonzentration von 3,82 (SD = 1,52) ng/ml und einem Median von 4,14 ng/ml im Vergleich zu den noch lebenden Polytraumapatienten mit einer mittleren Leptinkonzentration von 2,07 (SD = 0,63) ng/ml und einem Median von 2,20 ng/ml auf.

Es zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Leptinkonzentrationen der Polytraumapatienten.

Ebenso zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Leptinkonzentrationen der Polytraumapatienten und den korrespondierenden SIRS Scores.

Des Weiteren zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Leptinkonzentrationen der Polytraumapatienten und den korrespondierenden MOF Scores.

Tabelle 19: ROC-Kurven-Analyse der Leptinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,7778	0,1936	0,3983 – 1,00	0,1655
6h	0,8250	0,1127	0,6041 – 1,00	0,066
24h	0,6389	0,1751	0,2956 – 0,9821	0,4404
48h	0,8125	0,1303	0,5572 – 1,00	0,0894

72h	0,9063	0,0952	0,7197 – 1,00	0,0272
-----	--------	--------	---------------	--------

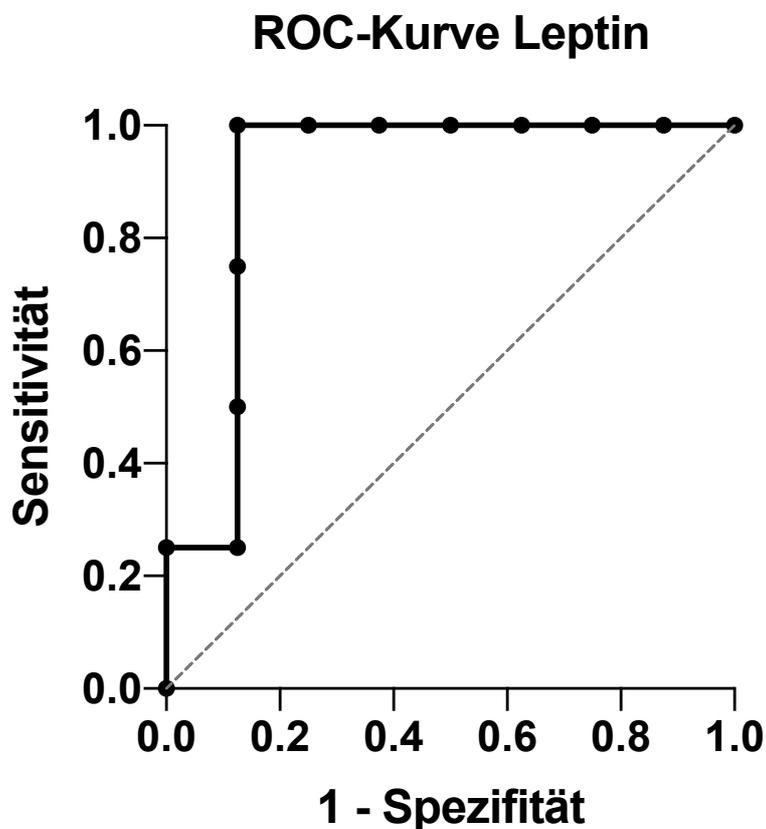


Abbildung 6: ROC-Kurve des Leptins zum Zeitpunkt 72h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Die Leptinkonzentration zum Zeitpunkt 72h erwies sich mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,9063 und einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0272 (Tabelle 19, Abbildung 6), als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

4.3 Resistin

Die Abbildung 7 zeigt, dass die Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Resistinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Resistins einen Mittelwert von 1,26 (SD = 0,32) ng/ml und einen Median von 1,21 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,85 ng/ml und die maximale Konzentration bei 2,16 ng/ml.

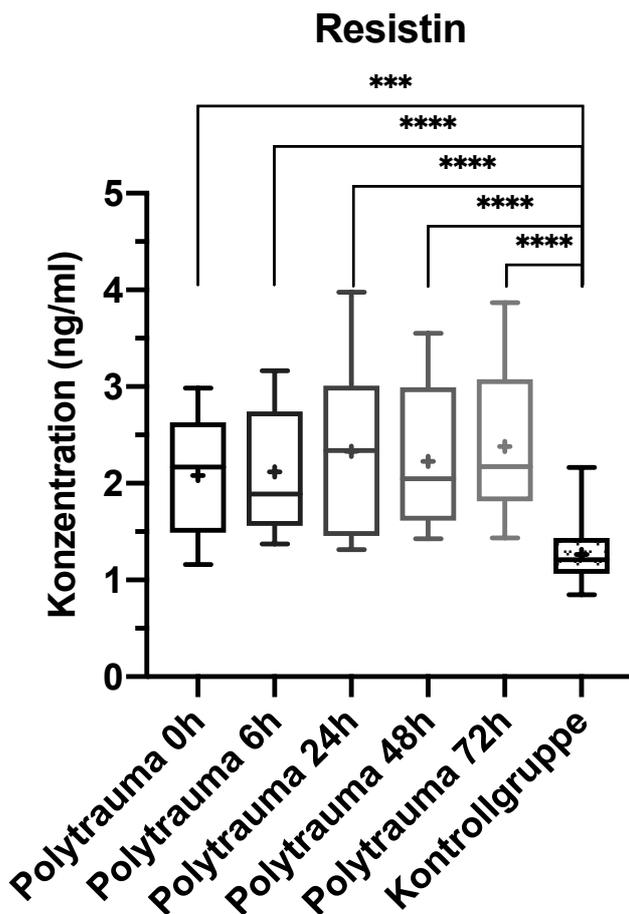


Abbildung 7: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Resistins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 14$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 13$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 12$, $n_{\text{Kontrollgruppe}} = 14$.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,08 (SD = 0,62) ng/ml und einen Median von 2,17 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 1,16 ng/ml und die maximale bei 2,99 ng/ml. Die Resistinkonzentration war zum Zeitpunkt 0h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch hoch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0004). Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,12 (SD = 0,61) ng/ml und einen Median von 1,89 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 1,37 ng/ml und die maximale bei 3,17 ng/ml. Die Resistinkonzentration war zum Zeitpunkt 6h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch höchst signifikant erhöht (p-Wert = <

0,0001). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,33 (SD = 0,85) ng/ml und einen Median von 2,34 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 1,31 ng/ml und die maximale bei 3,98 ng/ml. Die Resistinkonzentration war auch zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch höchst signifikant erhöht (p-Wert = < 0,0001). Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,23 (SD = 0,72) ng/ml und einen Median von 2,05 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 1,43 ng/ml und die maximale bei 3,55 ng/ml. Die Resistinkonzentration war zum Zeitpunkt 48h ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch höchst signifikant erhöht (p-Wert = < 0,0001). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 2,38 (SD=0,78) ng/ml und einen Median von 2,17 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 1,43 ng/ml und die maximale bei 3,87 ng/ml. Die Resistinkonzentration war schließlich auch zum Zeitpunkt 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch höchst signifikant erhöht (p-Wert = < 0,0001). Die Resistinkonzentration zeigte bei den Polytraumapatienten einen wellenförmigen zweigipfligen Verlauf mit einem Maximum zum Zeitpunkt 24h und einem zweiten kleineren Gipfel zum Zeitpunkt 72h. Die Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant voneinander.

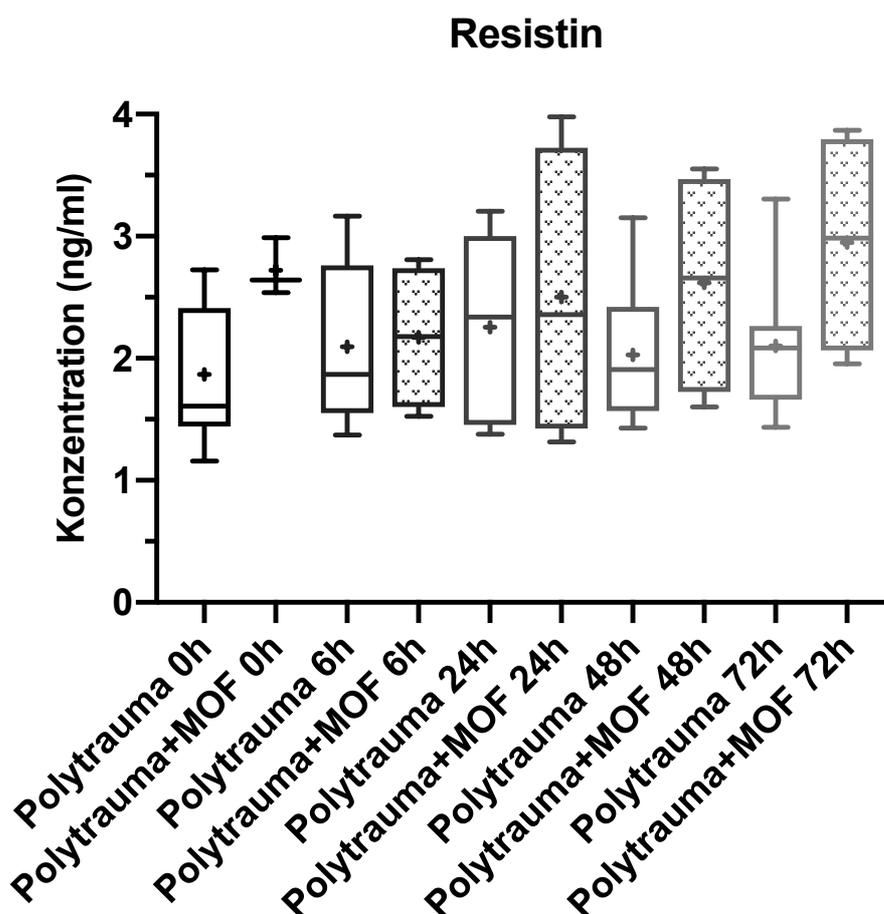


Abbildung 8: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Resistins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. nPolytrauma 0h = 9, nPolytrauma+MOF 0h = 3, nPolytrauma 6h = 10, nPolytrauma+MOF 6h = 4, nPolytrauma 24h = 9, nPolytrauma+MOF 24h = 4, nPolytrauma 48h = 8, nPolytrauma+MOF 48h = 4, nPolytrauma 72h = 8, nPolytrauma+MOF 72h = 4.

Die Abbildung 8 zeigt, dass die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte Resistinkonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen aufwiesen. Diese Erhöhungen waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Polytraumapatienten mit einem MOF zeigten zum Zeitpunkt 0h mit einer mittleren Resistinkonzentration von 2,72 (SD = 0,24) ng/ml und einem Median von 2,64 ng/ml eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne MOF mit einer mittleren Resistinkonzentration von

1,87 (SD = 0,56) ng/ml und einem Median von 1,61 ng/ml (p-Wert = 0,0636). Die Polytraumapatienten mit einem MOF wiesen ebenfalls zum Zeitpunkt 72h mit einer mittleren Resistinkonzentration von 2,95 (SD = 0,92) ng/ml und einem Median von 2,98 ng/ml eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne MOF mit einer mittleren Resistinkonzentration von 2,10 (SD=0,57) ng/ml und einem Median von 2,09 ng/ml auf (p-Wert = 0,1091).

Die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zeigten zu keinem der fünf Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied in der Resistinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben.

Des Weiteren ergab sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten.

Jedoch zeigte sich zum Zeitpunkt 24h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 2 mit einem $r = 0,5969$ (p-Wert = 0,0342). Zudem zeigte sich zum Zeitpunkt 48h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 3 mit einem $r = 0,5935$ (p-Wert = 0,0455).

Darüber hinaus zeigte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2 mit einem $r = 0,7283$ (p-Wert = 0,0152).

Tabelle 20: ROC-Kurven-Analyse der Resistinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,8889	0,0988	0,6953 – 1,00	0,0522
6h	0,55	0,1649	0,2268 – 0,8732	0,7773
24h	0,5278	0,2078	0,1205 – 0,9351	0,8774
48h	0,7188	0,1762	0,3735 – 1,00	0,2345

72h	0,8125	0,1478	0,5228 – 1,00	0,0894
------------	--------	--------	---------------	--------

Abschließend offenbarte sich zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse (Tabelle 20) eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Resistins zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

4.4 Interleukin-6

Aus der Abbildung 9 kann entnommen werden, dass die Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu drei Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Interleukin-6-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Interleukins-6 einen Mittelwert von 0,28 (SD = 0,53) ng/ml und einen Median von 0,08 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,03 ng/ml und die maximale Konzentration bei 2,07 ng/ml.

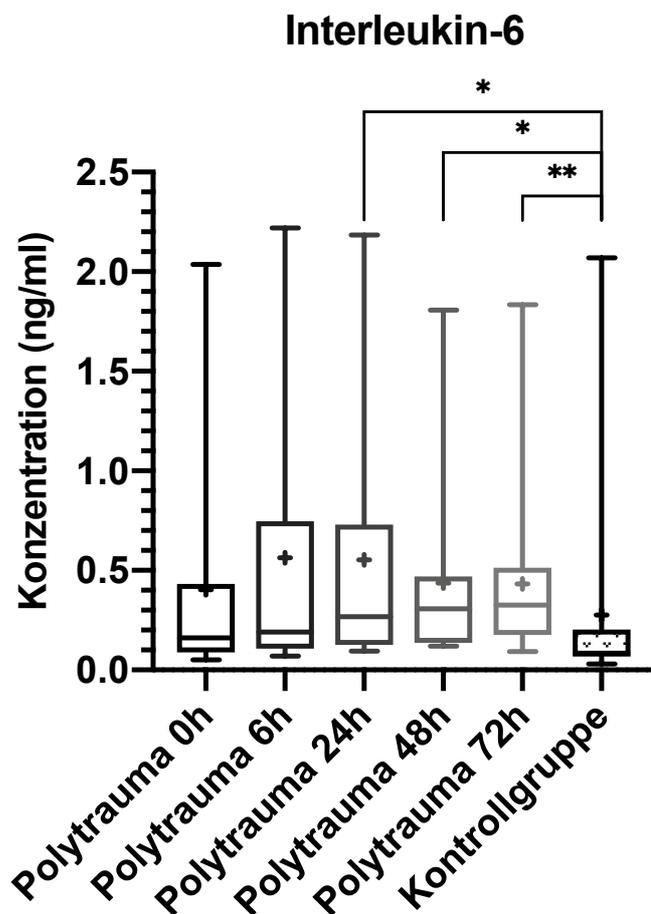


Abbildung 9: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-6 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$). nPolytrauma 0h = 12, nPolytrauma 6h = 14, nPolytrauma 24h = 13, nPolytrauma 48h = 12, nPolytrauma 72h = 12, nKontrollgruppe = 14.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,4 (SD = 0,56) ng/ml und einen Median von 0,16 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,05 ng/ml und die maximale bei 2,04 ng/ml. Die Interleukin-6-Konzentration war zum Zeitpunkt 0h im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,56 (SD = 0,71) ng/ml und einen Median von 0,19 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,07 ng/ml und die maximale bei 2,22 ng/ml. Die Interleukin-6-Konzentration war auch zum Zeitpunkt 6h im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, jedoch wieder

nicht statistisch signifikant. Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,55 (SD = 0,68) ng/ml und einen Median von 0,27 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,1 ng/ml und die maximale bei 2,18 ng/ml. Die Interleukin-6-Konzentration war zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0139). Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,44 (SD = 0,48) ng/ml und einen Median von 0,31 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,12 ng/ml und die maximale bei 1,81 ng/ml. Die Interleukin-6-Konzentration war zum Zeitpunkt 48h ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0123). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,43 (SD = 0,47) ng/ml und einen Median von 0,33 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,09 ng/ml und die maximale bei 1,84 ng/ml. Die Interleukin-6-Konzentration war schließlich zum Zeitpunkt 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch sehr signifikant erhöht (p-Wert = 0,0089). Die Interleukin-6-Konzentration zeigte bei den Polytraumapatienten einen stetig ansteigenden Verlauf mit einem Maximum zum Zeitpunkt 72h. Die Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant voneinander.

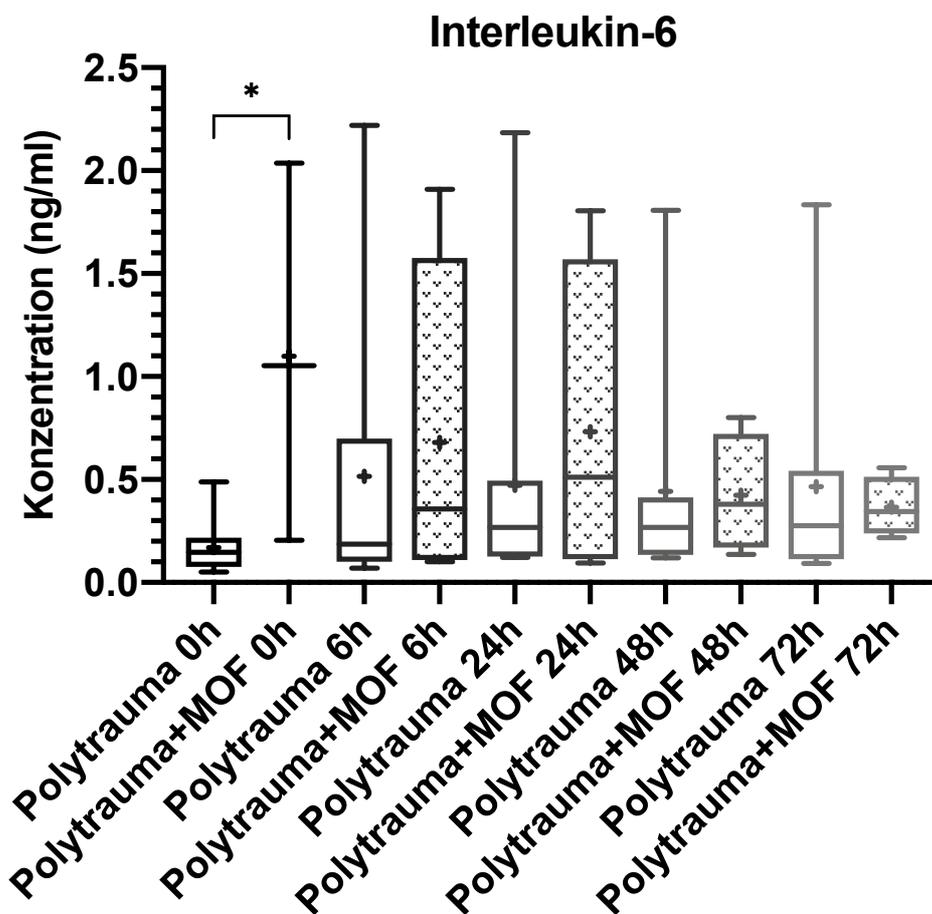


Abbildung 10: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-6 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 0h}} = 3$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 10$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 6h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 24h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 48h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 72h}} = 4$.

Die Abbildung 10 verdeutlicht, dass die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu einem Zeitpunkt eine statistisch signifikant erhöhte Interleukin-6-Konzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen aufwiesen. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zeigten zum Zeitpunkt 0h einen Mittelwert der Plasmakonzentration des Interleukins-6 von 1,1 (SD = 0,92) ng/ml und einen Median von 1,05 ng/ml. Es zeigte sich eine statistisch signifikante (p -Wert = 0,0364) Erhöhung der Interleukin-6-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen

zum Zeitpunkt 0h mit einer mittleren Plasmakonzentration von 0,17 (SD = 0,14) ng/ml und einem Median von 0,15 ng/ml.

Die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zeigten zu allen fünf Zeitpunkten eine Erhöhung der Interleukin-6-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben. Die Erhöhungen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Des Weiteren zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten.

Jedoch ergab sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4 mit einem $r = 0,6878$ (p-Wert = 0,0373).

Darüber hinaus zeigte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2 mit einem $r = 0,6372$ (p-Wert = 0,040).

Tabelle 21: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-6-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,9259	0,0849	0,7595 – 1,00	0,0335
6h	0,60	0,1721	0,2627 – 0,9373	0,5716
24h	0,5556	0,2035	0,1567 – 0,9544	0,7576
48h	0,625	0,1775	0,2772 – 0,9728	0,4969
72h	0,625	0,1639	0,3038 – 0,9462	0,4969

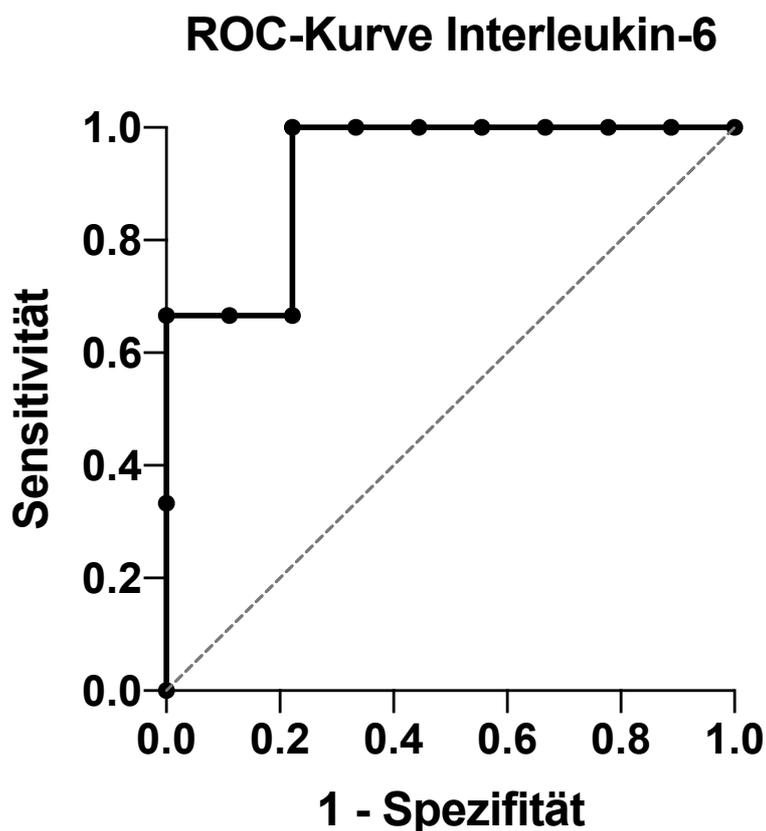


Abbildung 11: ROC-Kurve des Interleukin-6 zum Zeitpunkt 0h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Die Interleukin-6-Konzentration zum Zeitpunkt 0h eignete sich mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,9259 und einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0335 (Tabelle 21, Abbildung 11), als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen.

4.5 Interleukin-17A

Die Abbildung 12 zeigt, dass die Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Interleukin-17A-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Interleukins-17A einen Mittelwert von 0,19 (SD = 0,34) ng/ml und einen Median von 0,1 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,05 ng/ml und die maximale Konzentration bei 1,33 ng/ml.

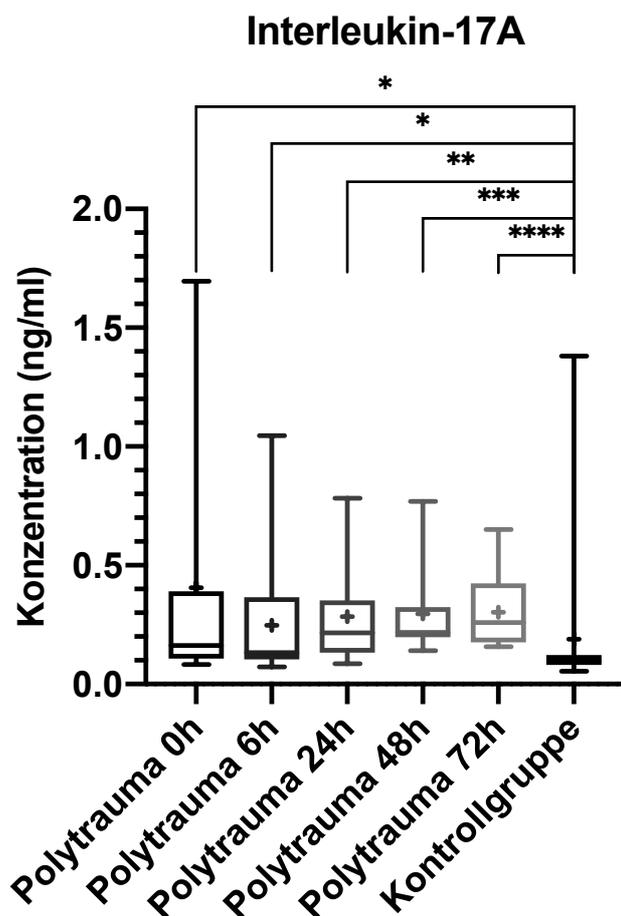


Abbildung 12: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-17A zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$).

$n_{\text{Polytrauma 0h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 14$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 13$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 12$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 12$, $n_{\text{Kontrollgruppe}} = 14$.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,41 (SD = 0,56) ng/ml und einen Median von 0,16 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,08 ng/ml und die maximale bei 1,7 ng/ml. Die Interleukin-17A-Konzentration war zum Zeitpunkt 0h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0103). Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,25 (SD = 0,26) ng/ml und einen Median von 0,13 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,07 ng/ml und die maximale bei 1,05 ng/ml. Die Interleukin-17A-Konzentration war auch zum Zeitpunkt 6h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-

Wert = 0,034). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,28 (SD = 0,22) ng/ml und einen Median von 0,22 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,09 ng/ml und die maximale bei 0,78 ng/ml. Die Interleukin-17A-Konzentration war zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch sehr signifikant erhöht (p-Wert = 0,0016). Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,3 (SD = 0,18) ng/ml und einen Median von 0,22 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,14 ng/ml und die maximale bei 0,77 ng/ml. Die Interleukin-17A-Konzentration war zum Zeitpunkt 48h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch hoch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0001). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,3 (SD = 0,15) ng/ml und einen Median von 0,26 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,16 ng/ml und die maximale bei 0,65 ng/ml. Die Interleukin-17A-Konzentration war schließlich zum Zeitpunkt 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch höchst signifikant erhöht (p-Wert = < 0,0001). Die Interleukin-17A-Konzentration zeigte bei den Polytraumapatienten nach einem Tief zum Zeitpunkt 6h einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Zeitpunkt 72h. Die Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten unterscheiden sich jedoch auch hier nicht statistisch signifikant voneinander.

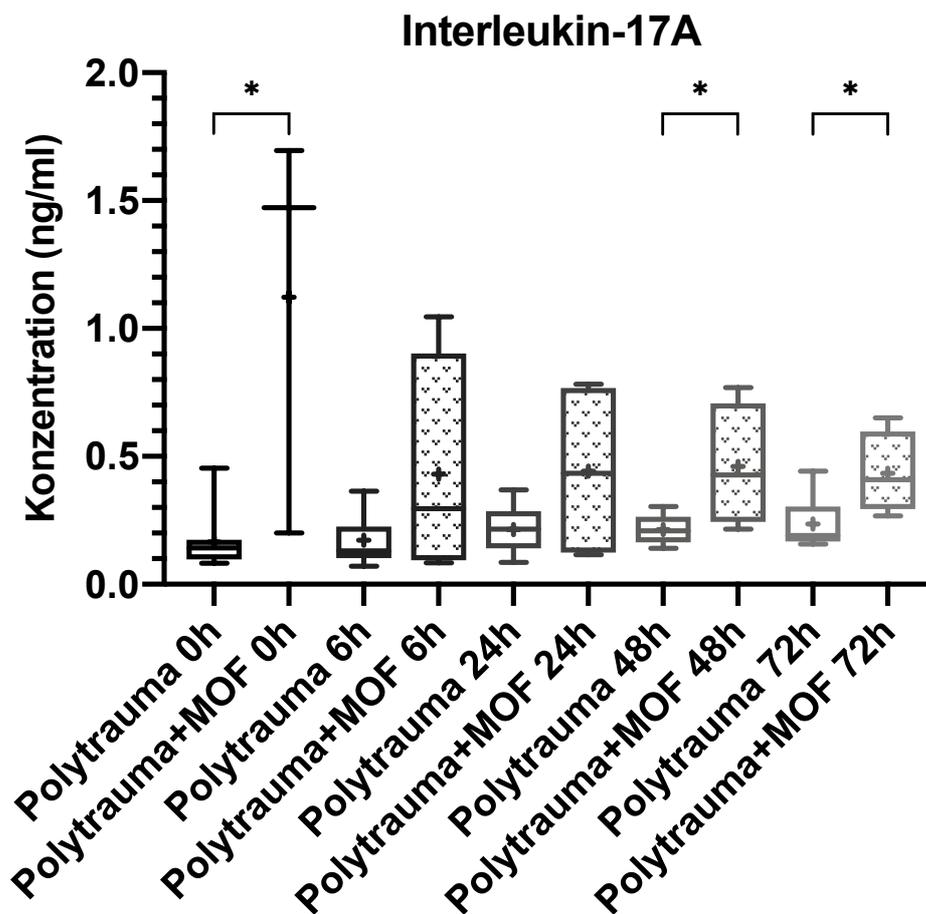


Abbildung 13: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-17A zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 0h}} = 3$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 10$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 6h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 24h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 48h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 72h}} = 4$.

Die Abbildung 13 illustriert, dass die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu drei Zeitpunkten eine statistisch signifikant erhöhte Interleukin-17A-Konzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen aufwiesen. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zeigten zum Zeitpunkt 0h einen Mittelwert der Plasmakonzentration des Interleukins-17A von 1,12 (SD = 0,81) ng/ml und einen Median von 1,47 ng/ml. Es zeigte sich eine statistisch signifikante (p -Wert = 0,0182) Erhöhung der Interleukin-17A-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganver-

sagen zum Zeitpunkt 0h mit einer mittleren Plasmakonzentration von 0,17 (SD = 0,11) ng/ml und einem Median von 0,14 ng/ml. Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen einen Mittelwert der Plasmakonzentration von 0,46 (SD = 0,24) ng/ml und einen Median von 0,43 ng/ml auf. Es zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante (p-Wert = 0,0485) Erhöhung der Interleukin-17A-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen zum Zeitpunkt 48h mit einer mittleren Plasmakonzentration von 0,21 (SD = 0,06) ng/ml und einem Median von 0,21 ng/ml. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zeigten zum Zeitpunkt 72h einen Mittelwert der Plasmakonzentration von 0,43 (SD = 0,16) ng/ml und einen Median von 0,41 ng/ml. Es zeigte sich auch hier eine statistisch signifikante (p-Wert = 0,0283) Erhöhung der Interleukin-17A-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen zum Zeitpunkt 72h mit einer mittleren Plasmakonzentration von 0,24 (SD=0,1) ng/ml und einem Median von 0,19 ng/ml.

Die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zeigten zu allen fünf Zeitpunkten eine Erhöhung der Interleukin-17A-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben. Die Erhöhungen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Des Weiteren ergab sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten.

Jedoch zeigte sich zum Zeitpunkt 24h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 2 mit einem $r = 0,577$ (p-Wert = 0,0418). Zudem zeigte sich auch zum Zeitpunkt 24h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 3 mit einem $r = 0,5935$ (p-Wert = 0,0455). Darüber hinaus zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 6h mit einem $r = 0,7341$ (p-Wert = 0,0100), zum Zeitpunkt 24h mit einem $r = 0,6478$ (p-Wert = 0,0292) sowie zum Zeitpunkt 48h mit einem $r = 0,6262$ (p-Wert = 0,0363) und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4.

Außerdem zeigte sich zum Zeitpunkt 48h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten und

dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2 mit einem $r = 0,6199$ (p -Wert = $0,0356$).

Tabelle 22: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-17A-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,963	0,0543	0,8566 – 1,00	0,0208
6h	0,60	0,2126	0,1834 – 1,00	0,5716
24h	0,5833	0,2191	0,154 – 1,00	0,6434
48h	0,875	0,123	0,6339 – 1,00	0,0415
72h	0,9063	0,0886	0,7327 – 1,00	0,0272

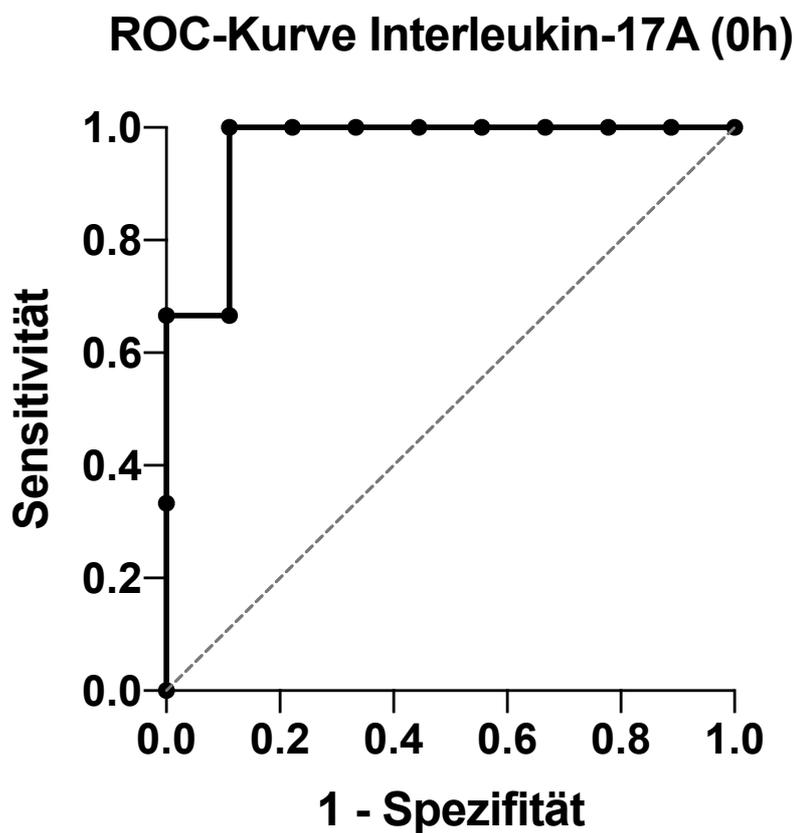


Abbildung 14: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 0h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Die Interleukin-17A-Konzentration zum Zeitpunkt 0h erwies sich mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,963 und einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0208 (Tabelle 22, Abbildung 14), als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen.

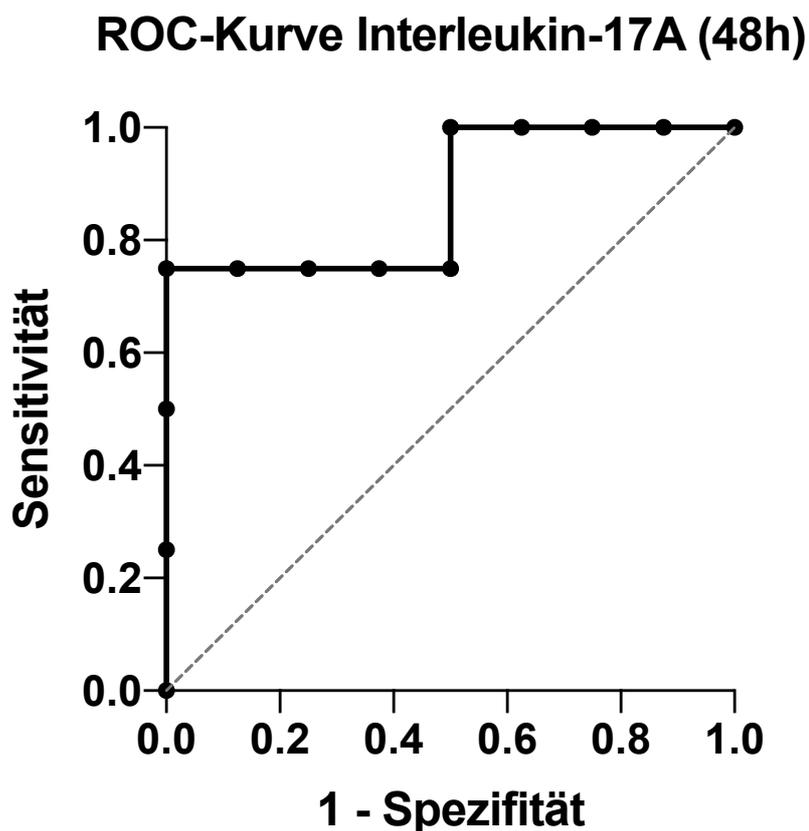


Abbildung 15: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 48h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Die Interleukin-17A-Konzentration zum Zeitpunkt 48h eignete sich mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,875 und einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0415 (Tabelle 22, Abbildung 15), ebenfalls als guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen.

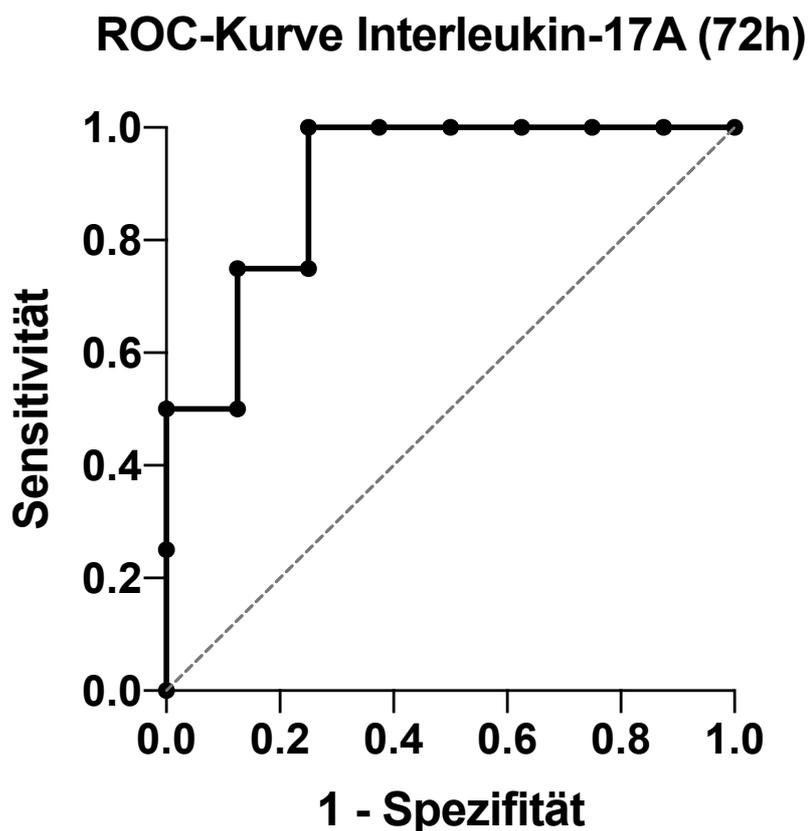


Abbildung 16: ROC-Kurve des Interleukin-17A zum Zeitpunkt 72h zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Die Interleukin-17A-Konzentration zum Zeitpunkt 72h erwies sich mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,9063 und einer statistischen Signifikanz mit einem p-Wert von 0,0272 (Tabelle 22, Abbildung 16), erneut als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen.

4.6 Interleukin-33

Die Abbildung 17 veranschaulicht, dass die Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu vier Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Interleukin-33-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Interleukins-33 einen Mittelwert von 0,51 (SD = 0,24) ng/ml und einen Median von 0,52 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,12 ng/ml und die maximale Konzentration bei 0,81 ng/ml.

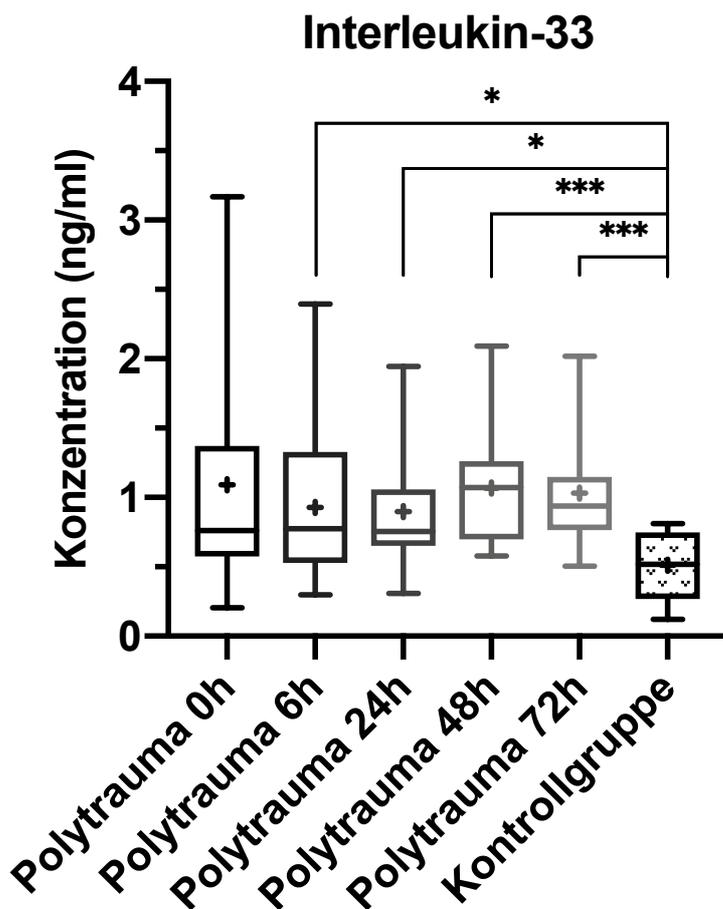


Abbildung 17: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-33 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test (* = $p < 0,05$; *** = $p < 0,001$). nPolytrauma 0h = 12, nPolytrauma 6h = 14, nPolytrauma 24h = 13, nPolytrauma 48h = 12, nPolytrauma 72h = 12, nKontrollgruppe = 14.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 1,09 (SD = 0,9) ng/ml und einen Median von 0,76 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,21 ng/ml und die maximale bei 3,17 ng/ml. Die Interleukin-33-Konzentration war zum Zeitpunkt 0h im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,93 (SD = 0,59) ng/ml und einen Median von 0,77 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,3 ng/ml und die maximale bei 2,39 ng/ml. Die Interleukin-33-Konzentration war zum Zeitpunkt 6h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p -Wert =

0,0319). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 0,9 (SD = 0,45) ng/ml und einen Median von 0,76 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,31 ng/ml und die maximale bei 1,95 ng/ml. Die Interleukin-33-Konzentration war auch zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0125). Zum Zeitpunkt 48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 1,06 (SD = 0,44) ng/ml und einen Median von 1,07 ng/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 0,57 ng/ml und die maximale bei 2,09 ng/ml. Die Interleukin-33-Konzentration war zum Zeitpunkt 48h im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch hoch signifikant erhöht (p-Wert = 0,0007). Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 1,03 (SD = 0,45) ng/ml und einen Median von 0,94 ng/ml. Die minimale Konzentration lag bei 0,51 ng/ml und die maximale bei 2,02 ng/ml. Die Interleukin-33-Konzentration war schließlich zum Zeitpunkt 72h im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls statistisch hoch signifikant erhöht (p-Wert = < 0,0003). Die Interleukin-33-Konzentration zeigte bei den Polytraumapatienten einen wellenförmigen Verlauf mit einem Maximum zum Zeitpunkt 48h. Die Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant voneinander.

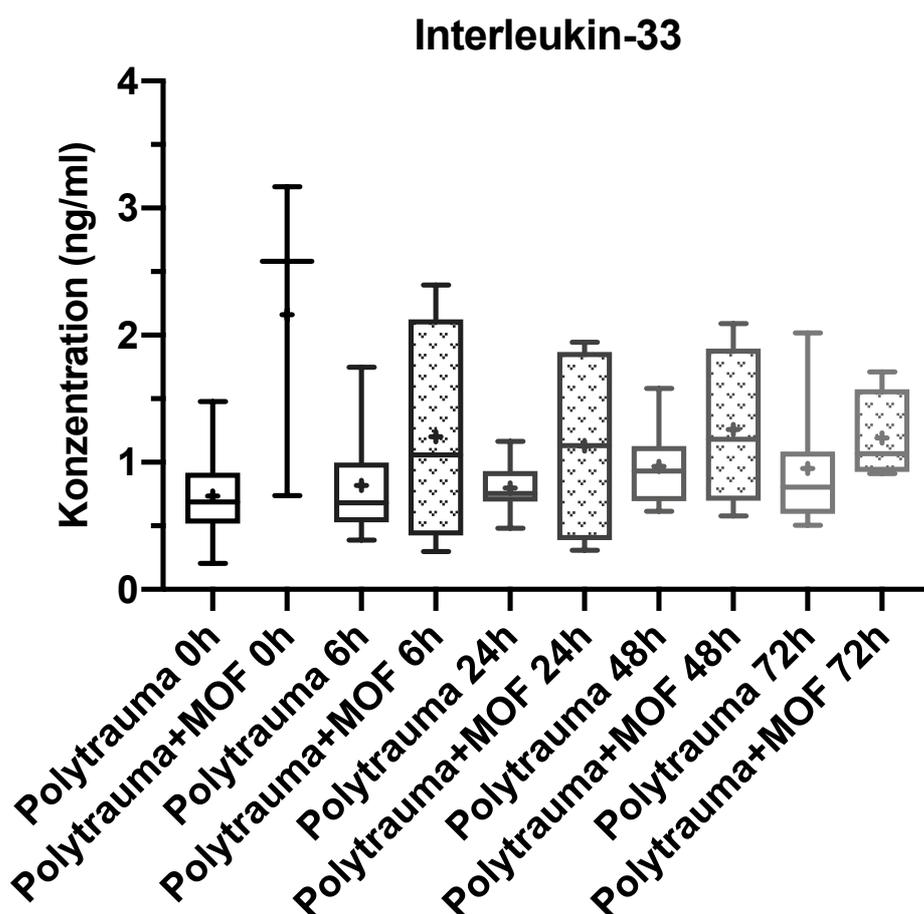


Abbildung 18: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Interleukins-33 zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten ohne und Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen (MOF).

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 0h}} = 3$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 10$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 6h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 24h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 48h}} = 4$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 8$, $n_{\text{Polytrauma+MOF 72h}} = 4$.

Aus Abbildung 18 kann entnommen werden, dass die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte Interleukin-33-Konzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen aufwiesen. Die Erhöhungen waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die Polytraumapatienten mit einem MOF zeigten zum Zeitpunkt 0h mit einer mittleren Interleukin-33-Konzentration von 2,16 (SD = 1,27) ng/ml und einem Median von 2,58 ng/ml eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne MOF mit einer mittleren Interleukin-33-Konzentration von 0,82 (SD = 0,43) ng/ml und einem Median von 0,68 ng/ml (p -Wert = 0,1000). Die Polytraumapatienten mit einem MOF zeigten ebenfalls

zum Zeitpunkt 72h mit einer mittleren Interleukin-33-Konzentration von 1,19 (SD = 0,37) ng/ml und einem Median von 1,07 ng/ml eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne MOF mit einer mittleren Interleukin-33-Konzentration von 0,95 (SD = 0,48) ng/ml und einem Median von 0,81 ng/ml.

Die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zeigten zu allen fünf Zeitpunkten eine Erhöhung der Interleukin-33-Konzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben. Die Erhöhungen waren jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Es zeigte sich jedoch eine statistisch sehr signifikante positive Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 0h mit einem $r = 0,7425$ (p-Wert = 0,0074).

Darüber hinaus offenbarte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 0h mit einem $r = 0,6691$ (p-Wert = 0,0390), zum Zeitpunkt 24h mit einem $r = 0,6188$ (p-Wert = 0,0355) sowie zum Zeitpunkt 48h mit einem $r = 0,6622$ (p-Wert = 0,0223) und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 3. Zudem zeigte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 48h mit einem $r = 0,6478$ (p-Wert = 0,0292) sowie zum Zeitpunkt 72h mit einem $r = 0,6262$ (p-Wert = 0,0363) und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4.

Schließlich zeigte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch sehr signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 3 mit einem $r = 0,7967$ (p-Wert = 0,0089).

Tabelle 23: ROC-Kurven-Analyse der Interleukin-33-Konzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,8519	0,1404	0,5767 – 1,00	0,079
6h	0,60	0,2012	0,2056 – 0,9944	0,5716

24h	0,5278	0,2394	0,0585 – 0,9971	0,8774
48h	0,5938	0,2085	0,1850 – 1,00	0,6104
72h	0,75	0,1449	0,466 – 1,00	0,1742

Abschließend zeigte sich zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse (Tabelle 23) eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Interleukins-33 zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

4.7 Adiponektin

Die Abbildung 19 visualisiert, dass die Polytraumapatienten zu vier Zeitpunkten leicht erhöhte und zu einem Zeitpunkt eine leicht erniedrigte Adiponektinkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die Unterschiede in den Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe waren zu keinem der fünf Zeitpunkte statistisch signifikant. Die Kontrollgruppe zeigte bei der Plasmakonzentration des Adiponektins einen Mittelwert von 27,3 (SD = 15,2) $\mu\text{g/ml}$ und einen Median von 21,5 $\mu\text{g/ml}$. Die minimale Konzentration lag bei 9,46 $\mu\text{g/ml}$ und die maximale Konzentration bei 57,1 $\mu\text{g/ml}$.

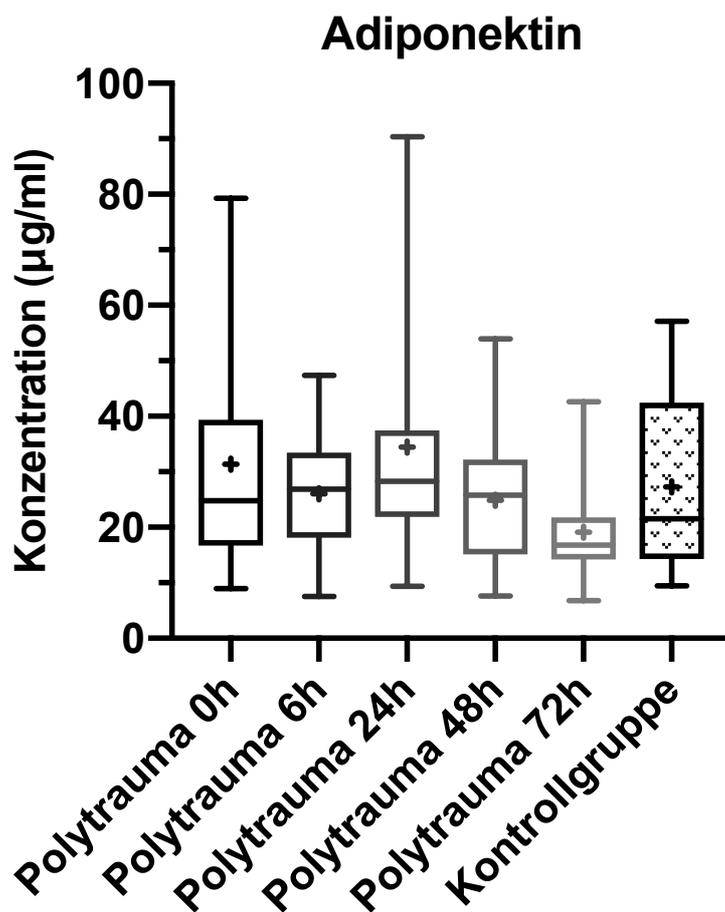


Abbildung 19: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Adiponektins zu den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Polytraumapatienten und der Kontrollgruppe.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. nPolytrauma 0h = 10, nPolytrauma 6h = 12, nPolytrauma 24h = 12, nPolytrauma 48h = 11, nPolytrauma 72h = 11, nKontrollgruppe = 12.

Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 0h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 31,3 (SD = 22,5) µg/ml und einen Median von 24,8 µg/ml. Die minimale Konzentration lag bei 8,98 µg/ml und die maximale Konzentration bei 79,3 µg/ml. Zum Zeitpunkt 6h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 26,0 (SD = 10,5) µg/ml und einen Median von 26,8 µg/ml auf. Die minimale Konzentration lag bei 7,5 µg/ml und die maximale bei 39,8 µg/ml. Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 24h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 34,5 (SD = 21,6) µg/ml und einen Median von 28,3 µg/ml. Die minimale Konzentration lag bei 9,4 µg/ml und die maximale bei 90,4 µg/ml. Zum Zeitpunkt

48h wiesen die Polytraumapatienten bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 24,9 (SD = 13,0) $\mu\text{g/ml}$ und einen Median von 25,8 $\mu\text{g/ml}$ auf. Die minimale Konzentration lag bei 7,62 $\mu\text{g/ml}$ und die maximale bei 54,0 $\mu\text{g/ml}$. Die Polytraumapatienten zeigten schließlich zum Zeitpunkt 72h bei der Plasmakonzentration einen Mittelwert von 19,1 (SD = 9,12) $\mu\text{g/ml}$ und einen Median von 16,8 $\mu\text{g/ml}$. Die minimale Konzentration lag bei 6,8 $\mu\text{g/ml}$ und die maximale bei 42,6 $\mu\text{g/ml}$. Die Adiponektinkonzentration zeigte bei den Polytraumapatienten einen Anstieg bis zum Maximum zum Zeitpunkt 24h mit einem anschließenden stärkeren Abfall bis zum Tiefpunkt zum Zeitpunkt 72h.

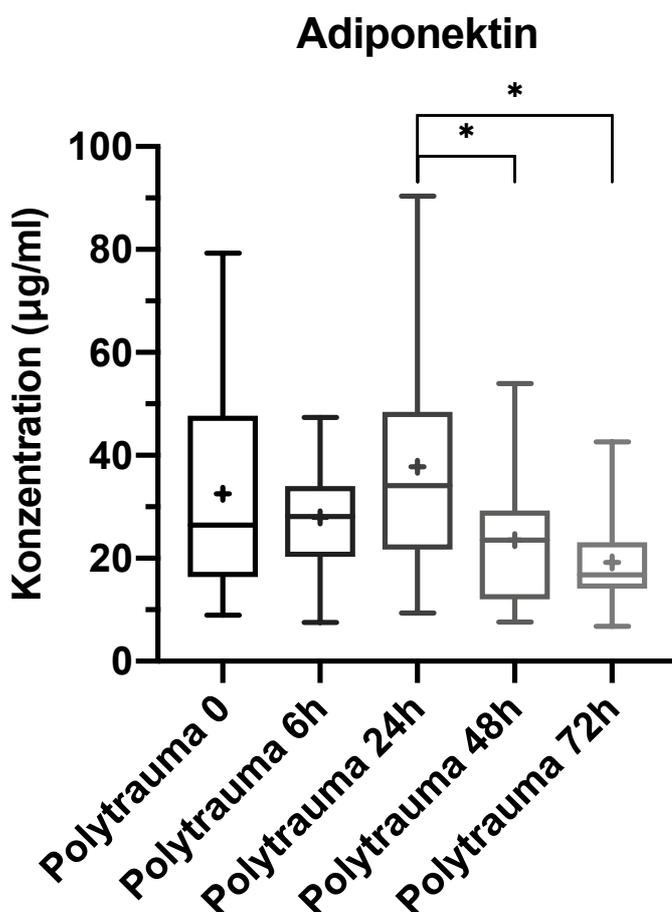


Abbildung 20: Vergleich der Plasmakonzentrationen des Adiponektins zwischen den einzelnen Zeitpunkten der Polytraumapatienten.

Darstellung der Konzentrationen als Box-Whisker-Plots mit Minimal-/ Maximalwert und + = Mittelwert. Statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Friedman-Test und anschließendem Dunn's Test (* = adjustiertes $p < 0,05$). $n_{\text{Polytrauma 0h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma 6h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma 24h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma 48h}} = 9$, $n_{\text{Polytrauma 72h}} = 9$.

Die Abbildung 20 demonstriert, dass die Adiponektinkonzentration der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 48h und 72h im Vergleich zum Zeitpunkt 24h statistisch signifi-

kant erniedrigt waren. Die Polytraumapatienten zeigten zum Zeitpunkt 48h statistisch signifikant erniedrigte Werte (adjustierter p-Wert = 0,0365) mit einer mittleren Adiponektinkonzentration von 23,5 (SD = 14,0) $\mu\text{g/ml}$ und einem Median von 23,5 $\mu\text{g/ml}$ im Vergleich zum Zeitpunkt 24h mit einer mittleren Konzentration von 37,8 (SD = 24,2) $\mu\text{g/ml}$ und einem Median von 34,1 $\mu\text{g/ml}$. Zudem zeigten die Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 72h ebenfalls statistisch signifikant erniedrigte Werte (adjustierter p-Wert = 0,0104) mit einer mittleren Adiponektinkonzentration von 19,2 (SD = 10,1) $\mu\text{g/ml}$ und einem Median von 16,8 $\mu\text{g/ml}$ im Vergleich zum Zeitpunkt 24h.

Im Vergleich der Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen zueinander, zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Adiponektinkonzentration.

Im Vergleich der Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben, stellte sich ebenfalls zu keinem der fünf Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Adiponektinkonzentration heraus.

Des Weiteren zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Adiponektinkonzentrationen der Polytraumapatienten.

Ebenso ergab sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Adiponektinkonzentrationen der Polytraumapatienten und den korrespondierenden SIRS Scores.

Darüber hinaus offenbarte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Adiponektinkonzentrationen der Polytraumapatienten und den korrespondierenden MOF Scores.

Tabelle 24: ROC-Kurven-Analyse der Adiponektinkonzentrationen zu den einzelnen Zeitpunkten zur Diskriminationsfähigkeit zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

Zeitpunkt	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	p-Wert
0h	0,5714	0,1812	0,2163 – 0,9265	0,7324
6h	0,625	0,1646	0,3024 – 0,9476	0,4969
24h	0,7188	0,1741	0,3776 – 1,00	0,2345

48h	0,6786	0,1754	0,3349 – 1,00	0,3447
72h	0,6429	0,1742	0,3015 – 0,9842	0,4497
Gesamt	0,5747	0,0766	0,4245 – 0,7248	0,3636

Abschließend zeigte sich zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse (Tabelle 24) eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Adiponektins zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung der Adipokine Leptin, Resistin, Interleukin-6, Interleukin-17A, Interleukin-33 und Adiponektin im Rahmen der frühen posttraumatischen inflammatorischen Reaktion und bei der Entwicklung eines Multiorganversagens sowie bei dem Versterben der Polytraumapatienten zu untersuchen und zu ergründen, ob sich die Adipokine als diagnostische Biomarker zur Früherkennung eines MODS eignen. In der statistischen Auswertung zeigten die Polytraumapatienten bei den Adipokinen Leptin, Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den Polytraumapatienten offenbarte sich bei dem Adipokin Adiponektin eine signifikante Verminderung der Plasmakonzentration gegen Ende des Untersuchungszeitraumes. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen wiesen zudem bei den Adipokinen Leptin, IL-6 und IL-17A statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf. Des Weiteren zeigten die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu den Patienten, die das Trauma überlebten. Es offenbarte sich eine positive Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und der IL-33-Konzentration der Polytraumapatienten. Darüber hinaus stellte sich eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen der Adipokine Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 und den korrespondierenden SIRS Scores dar. Zudem ergab sich eine positive Korrelation zwischen den Konzentrationen der Adipokine Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 und den korrespondierenden Denver MOF Scores. Schließlich manifestierte sich bei der ROC-Kurven-Analyse, dass sich die Adipokine Leptin, IL-6 und IL-17A als diagnostische Marker für die Diskriminierung zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen eignen. Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse dieser Dissertation diskutiert. Dabei erfolgt zunächst die kritische Auseinandersetzung mit der verwendeten Methodik dieser Arbeit. Anschließend erfolgt die Erörterung der gewonnenen Ergebnisse der einzelnen Adipokine im Hinblick auf ihrer Bedeutung in der Trauma-Immunologie und als Einsatz als diagnostische Marker. Abschließend soll ein Ausblick auf die möglichen Chancen gegeben werden, welche sich aus den Erkenntnissen dieser Studie ergeben.

5.2 Diskussion der Methodik

5.2.1 Patienten

Die 14 Polytraumapatienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten ein durchschnittliches Alter von 49,7 Jahren. Eine Auswertung des Jahresberichtes 2015 des TraumaRegisters der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie ergab, dass die 22.009 Polytraumapatienten, die in den Jahren 2012 bis 2014 im TraumaRegister eingeschlossen wurden, ein durchschnittliches Alter von 57,0 Jahren aufwiesen (Sektion Notfall- & Intensivmedizin, 2015). Das Durchschnittsalter der Polytraumapatienten des TraumaRegisters repräsentiert den Altersschnitt der polytraumatisierten Patienten in Deutschland zutreffender, da sich über die Jahre ein Anstieg des Alters in dieser Population beobachten lässt. Dies spiegelt sich in der Tatsache wider, dass der Jahresbericht von 2018 des TraumaRegisters für den Zeitraum von 2015 bis 2017 ein durchschnittliches Alter der Polytraumapatienten von 60 Jahren ausweist (Sektion Notfall- & Intensivmedizin, 2018). Diese Tatsache lässt sich vermutlich auf den voranschreitenden demografischen Wandel zurückführen. Die Polytraumapatientengruppe dieser Studie setzte sich aus 57,1 % Männern und 42,9 % Frauen zusammen, während die Polytraumapopulation im Jahresbericht 2015 aus 68 % Männern und 32 % Frauen bestand (Sektion Notfall- & Intensivmedizin, 2015). Es zeigte sich in beiden Kollektiven, dass das männliche Geschlecht bei den Polytraumapatienten überwiegt. Die in dieser Studie eingeschlossenen Polytraumapatienten erlitten in 85,7 % der Fälle eine Kopfverletzung ($\text{AIS} \geq 3$) im Vergleich zur Polytraumagruppe des TraumaRegisters der Jahre 2012 bis 2014 mit nur 63 %. Darüber hinaus zeigten im Rahmen dieser Arbeit 71,4 % der untersuchten Patienten ein Thoraxtrauma ($\text{AIS} \geq 3$) und damit häufiger als die Patienten des TraumaRegisters mit 53 %. Der Anteil der Patienten mit einem Abdominaltrauma ($\text{AIS} \geq 3$) war mit 28,6 % nur geringfügig höher als der Anteil bei den TraumaRegisterpatienten mit 24 %. Zudem wiesen die Polytraumapatienten dieser Arbeit mit einem Mittelwert von 37,64 bzw. einem Median von 41 einen höheren ISS gegenüber dem der TraumaRegisterpatienten von 29,1 auf. Folglich verstarben an den Folgen ihres Traumas bei diesem Kollektiv mit 64,3 % prozentual gesehen mehr als doppelt so viele Patienten im Vergleich zum TraumaRegisterkollektiv mit 30,4 % (Sektion Notfall- & Intensivmedizin, 2015). Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Kollektiv der Polytraumapatienten dieser Studie schwerer verletzt war als das Polytraumakollektiv des

TraumaRegisters der Jahre 2012 bis 2014. Des Weiteren entwickelten 28,6 % der von uns eingeschlossenen Patienten ein MODS. Eine Analyse des TraumaRegisters zwischen den Jahren 2002 bis 2011 mit insgesamt 31.154 eingeschlossenen Polytraumapatienten ergab, dass 32,7 % dieses Patientenkollektivs ein MODS entwickelten (Fröhlich et al., 2014). Bei einer in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführten Studie zeigten 25% der 1.344 eingeschlossenen Polytraumapatienten ein MODS (Ciesla et al., 2005). Somit deckt sich, trotz des schwereren Verletzungsgrades unserer Patienten, die beobachtete Rate an Patienten die ein MODS entwickelten mit den Raten, der beiden zuvor zitierten Studien. Die hauptsächliche Limitation dieser Arbeit ist die eher niedrige Anzahl an Polytraumapatienten, die eingeschlossen werden konnte. Im Zeitraum von Dezember 2012 bis Dezember 2013 konnten lediglich 14 Polytraumapatienten inkludiert werden. In diesem Zeitraum trafen bei 18 eingelieferten Polytraumapatienten die Einschlusskriterien zu, jedoch lehnten vier Polytraumapatienten die Teilnahme an der Studie ab. Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass nicht von allen 14 eingeschlossenen Spendern zu allen fünf Zeitpunkten eine Probe gewonnen werden konnte. So konnten von den 14 Patienten insgesamt nur 63 statt der geplanten 70 Proben generiert werden. Dies ist wie bereits erwähnt, durch das Versterben von zwei Patienten noch vor dem Ablauf der 72-stündigen Einschlusszeit begründet. Darüber hinaus konnte bei einem Patienten die Probe zum Zeitpunkt 0h nicht verwertet werden, da diese nach dem selbst gesetzten Limit von 90 Minuten nach Einlieferung gewonnen wurde. Die geringe Patientenzahl und die teilweise unvollständige Probenanzahl sind unter anderem einer der Gründe, warum sich bei einigen Ergebnissen eine klare Tendenz herauskristallisierte, jedoch keine statistische Signifikanz zeigte.

5.2.2 Klinische Parameter / Scores

Neben dem in dieser Arbeit verwendeten Denver MOF Score, gibt es mit dem Marshall Multiple Organ Dysfunction Score, Goris Score und Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) noch zahlreiche weitere Punktesysteme zur Diagnose eines MODS bei Traumapatienten (Fröhlich et al., 2016; Grotz et al., 2001; Hutchings, Watkinson, Young & Willett, 2017; Sauaia et al., 2009). In dem von Grotz und van Griensven et al. durchgeführten Vergleich zwischen dem Denver MOF Score, Marshall Score und Goris Score, zeigte der Denver MOF Score bezüglich der Diagnose eines Multiorganversagens eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 88 %. Der Denver MOF Score war bezüglich der Spezifität sowohl dem Marshall Score mit

einer Spezifität von 75 %, als auch dem Goris Score mit einer Spezifität 78 % überlegen (Grotz et al., 2001). In einer Analyse des Denver MOF Scores, des SOFA und des Marshall Scores von Hutchings et al. offenbarte sich, dass der Denver MOF Score eine höhere Spezifität für die posttraumatische Mortalität im Vergleich zu den beiden anderen Scores aufweist und geeignet ist, eine Hochrisikogruppe für einen schlechten posttraumatischen Outcome zu identifizieren. Hutchings et al. empfehlen daher, den Denver MOF Score als Goldstandard zur Diagnostik des Multiorganversagen nach einem Trauma, da er neben den zuvor genannten Aspekten zudem leicht zu erheben ist (Hutchings et al., 2017). In Zusammenschau dieser Aspekte wurde entschieden, für diese Arbeit den Denver MOF Score zu verwenden.

5.2.3 Enzyme Linked Immunosorbent Assay

In dieser Arbeit wurde zur Messung der Plasmakonzentrationen der Adipokine die Enzyme Linked Immunosorbent Assay Methode verwendet. Neben dieser Methode hat sich, zur Messung von Zytokinen, unter anderem die Multiplex Assay Methode etabliert. Der Nachteil des ELISAs im Vergleich zum Multiplex Assay ist, dass nur ein Zytokin pro ELISA gemessen werden kann. Bei der Messung von mehreren Zytokinen sind also mehrere ELISAs notwendig, was im Umkehrschluss eine höhere Ausgangsmenge an Probenmaterial und letztlich einen höheren Zeitaufwand und höhere Kosten bedingt (Elshal & McCoy, 2006; Leng et al., 2008). Ein Vorteil des ELISAs gegenüber dem Multiplex Assay ist die geringere Gefahr einer Kreuzreaktivität und Interferenz der Antikörper und Zytokine (Elshal & McCoy, 2006; Leng et al., 2008). Eine Auswertung mehrerer Vergleiche zwischen dem Multiplex Assay und dem ELISA durch Elshal und McCoy zeigte, dass die Ergebnisse der beiden Methoden eine gute Korrelation zeigen, wenn dieselben Antikörper und Reagenzien gewählt werden (Elshal & McCoy, 2006). Da der ELISA nach wie vor als Goldstandard für die quantitative Bestimmung von Zytokinkonzentrationen gilt und im Labor der Experimentellen Unfallchirurgie des Klinikums rechts der Isar das etabliertere Verfahren darstellt, wurde sich daher für die Verwendung der ELISA Methode bei dieser Arbeit entschieden.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

5.3.1 Leptin

In dieser Studie zeigte das Leptin bei den Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Arbeit von Chachkhiani et al. wiesen die Patienten, die ein Trauma in Form eines viszeralchirurgischen Eingriffes erlitten, ebenfalls statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen des Leptins zum Zeitpunkt 24h im Vergleich zu den präoperativen Werten und zur gesunden Kontrollgruppe auf (Chachkhiani, Gurlich, Maruna, Frasko & Lindner, 2005). Die schnellere Normalisierung der Leptinkonzentrationen zum Zeitpunkt 48h und 72h bei diesen Patienten, ist mit dem deutlich geringeren Trauma im Vergleich zu den von uns eingeschlossenen polytraumatisierten Patienten erklärbar (Chachkhiani et al., 2005). Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Studie von Karayiannakis et al. gestützt, die verdeutlichte, dass das Ausmaß des zugefügten Traumas einen Einfluss auf die Leptinkonzentration besitzt (Karayiannakis et al., 2005). Dort zeigten Patienten, die eine offene Cholezystektomie bekamen, signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu Patienten, bei denen eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt wurde (Karayiannakis et al., 2005). Des Weiteren wiesen die von uns eingeschlossenen Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zum Zeitpunkt 72h eine statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf. Kimura et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls darlegen, dass Patienten die nach einem Trauma in Form einer Leberresektion ein Organversagen entwickelten, signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne Organversagen aufwiesen (Kimura et al., 2006). In einer Studie von Yousef et al. mit 106 Intensivpatienten zeigten die Patienten mit einem SIRS sowie einer Sepsis an Tag 2 und 4 nach der Aufnahme signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne SIRS (Yousef, Amr & Suliman, 2010). Die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, zeigten in dieser Arbeit zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zum Zeitpunkt 6h und 48h statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben. Dieses Ergebnis stellt heraus, dass eine erhöhte Leptinkonzentration bei Polytraumapatienten mit einer höheren Mortalität assoziiert ist. Es offenbarte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statis-

tisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score, den SIRS Scores sowie den MOF Scores und den korrespondierenden Leptinkonzentrationen der Polytraumapatienten. Jedoch zeichnete sich beim ISS und der Leptinkonzentration zum Zeitpunkt 48h mit einem $r = 0,5831$ (p -Wert = $0,0501$) und bei der Leptinkonzentration zum Zeitpunkt 6h und dem MOF Score an Tag 3 mit einem $r = 0,5568$ (p -Wert = $0,0635$) eine Tendenz zur positiven Korrelation ab. Die Ursache der fehlenden Signifikanz könnte in der vergleichsweise niedrigen Anzahl an eingeschlossenen Patienten begründet sein. Die Leptinkonzentration zum Zeitpunkt 72h eignete sich entsprechend der ROC-Kurven-Analyse als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen. In der Arbeit von Yousef et al. stellte sich Leptin als hoch sensitiver und spezifischer Marker zur Diskriminierung zwischen Patienten mit einem SIRS bzw. Sepsis und Patienten ohne SIRS heraus (Yousef et al., 2010). Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass neben dem Trauma noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Leptinkonzentration haben. So ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der basalen Leptinkonzentration vor einer Operation, welche wiederum mit dem BMI korreliert und den Spitzenleptinkonzentrationen nach einem operativen Trauma (Wallace, Sattar & Mcmillan, 2000). Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass es uns nicht möglich war, das exakte Gewicht der Polytraumapatienten zu erfassen, da die Therapieumstände und die Immobilisation dies nicht erlaubten. So war eine weiterführende Analyse der Leptinkonzentration bei verschiedenen BMI-Werten nicht durchführbar. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Adipokin Leptin eine Rolle bei der frühen posttraumatischen Immunantwort spielt, bei der Entwicklung eines SIRS bzw. MODS von Bedeutung ist und als Marker zur Diagnose eines MODS herangezogen werden kann.

5.3.2 Resistin

Das Resistin zeigte bei den im Zuge dieser Arbeit eingeschlossenen Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer Studie von Dong et al. mit 94 Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma zeigte sich, dass die Patienten mit einem SHT signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen des Resistins innerhalb der ersten 7 Tage nach dem Trauma im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufwiesen (Dong et al., 2010). Das SHT war auch in dem Polytraumakollektiv dieser Studie die führende Ver-

letzungsform. Insgesamt erlitten 85,7% der Patienten ein schweres SHT ($\text{AIS} \geq 3$). Erhöhte Resistinkonzentrationen scheinen folglich mit Schädel-Hirn-Traumata assoziiert zu sein. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen wiesen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte Resistinkonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant. Macdonald et al. konnten mit ihrer Arbeit demonstrieren, dass Patienten mit einer Sepsis signifikant erhöhte Resistinkonzentrationen innerhalb der ersten 24 Stunden im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe zeigen und die septischen Patienten mit einer Organdysfunktion signifikant höhere Resistinkonzentrationen aufweisen, als Patienten mit einer einfach Sepsis (Macdonald et al., 2014). Die Polytraumapatienten unserer Studie, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, wiesen zu keinem der fünf Zeitpunkte einen statistisch signifikanten Unterschied der Resistinkonzentration im Vergleich zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben, auf. Bei Patienten mit einem isolierten SHT hingegen konnte gezeigt werden, dass die verstorbenen Patienten signifikant erhöhte Resistinkonzentrationen im Vergleich zu den Patienten, die das Trauma überlebten, aufweisen (Dong et al., 2010). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz, könnten die unterschiedlichen Traumamechanismen mit ihren unterschiedlichen posttraumatischen Immunantworten zwischen einem isolierten SHT und einem Polytrauma sein. In unserer Studie ergab sich zum Zeitpunkt 24h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 2 und zum Zeitpunkt 48h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 3. Darüber hinaus zeigte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2. In der Studie von Wade et al. zeigte sich ebenfalls bei Patienten mit einem Trauma in Form von Verbrennungen, eine signifikante positive Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen des Resistins und dem MODS Score (Wade et al., 2013). Zudem konnten Sundén-Cullberg et al. und Macdonald et al. eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Resistinkonzentrationen und dem SOFA Score bei Sepsispatienten nachweisen (Macdonald et al., 2014; Sundén-Cullberg et al., 2007). Abschließend offenbarte sich zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Resistins zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen. Demgegenüber

eignet sich Resistin mit einer AUC von 0,854 als sehr guter Marker zu Diskrimination zwischen Patienten, die an den Folgen eines isolierten SHT versterben bzw. überleben (Dong et al., 2010). Interessanterweise zeigt sich, dass im Gegensatz zu Leptin zwischen dem ebenfalls metabolisch aktiven Resistin und dem BMI keine Korrelation besteht (Koch, Gressner, Sanson, Tacke & Trautwein, 2009; Sundén-Cullberg et al., 2007). Dies legt nahe, dass neben den Adipozyten den weiteren resistinsynthetisierenden Zellen in Form von Endothelzellen und mononukleären Zellen, eine bedeutende Rolle im Rahmen der Inflammation zuteilwird. Abschließend lässt sich festhalten, dass das Adipokin Resistin eine Rolle bei der frühen posttraumatischen Immunantwort spielt. Bei der Entwicklung eines SIRS bzw. MODS konnte in dieser Arbeit nur eine mäßige Bedeutung des Resistins gezeigt werden und als Marker zur Diagnose eines MODS kann es nicht herangezogen werden.

5.3.3 Interleukin-6

Das Interleukin-6 zeigte in dieser Studie bei den Polytraumapatienten zu allen Zeitpunkten erhöhte und zu den Zeitpunkten 24h, 48h und 72h signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis belegt, im Einklang mit Arbeiten weiterer Autoren, dass das Interleukin-6 bei der posttraumatischen Immunreaktion eine zentrale Rolle spielt (Biffi, Moore, Moore & Peterson, 1996). Des Weiteren wiesen die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen Zeitpunkten erhöhte und zum Zeitpunkt 0h eine signifikant erhöhte Plasmakonzentration des Interleukins-6 gegenüber den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf. In einer Studie von Frink, van Griensven et al. zeigten die Polytraumapatienten mit einem MODS ebenfalls signifikant erhöhte IL-6 Konzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne MODS (Frink et al., 2007; Frink et al., 2009). In die Studie von Frink et al. wurden 143 Polytraumapatienten eingeschlossen und somit deutlich mehr als in Studie dieser Arbeit. Jedoch wurde als Limitation des Vergleichs zur Diagnostik des MODS der Marshall Score verwendet (Frink et al., 2007; Frink et al., 2009). Es ergab sich in dieser Studie zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten. In der Studie von Stensballe et al. offenbarte sich hingegen bei 265 eingeschlossenen Traumapatienten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem ISS und den IL-6 Konzentrationen zu den Zeitpunkten 0h, 6h und 24h (Stensballe et al., 2009). Ein möglicher Grund für diese Diskrepanz könnte erneut die vergleichsweise niedrigere Anzahl an

Patienten in unserer Studie sein. Jedoch zeigte sich in dieser Arbeit zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4. Darüber hinaus offenbarte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-6-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2. Frink und van Griensven et al. konnten in ihrer Arbeit ebenfalls nachweisen, dass die IL-6-Konzentration mit der Entwicklung eines MODS korreliert (Frink et al., 2009). Die Ergebnisse belegen, dass das IL-6 bei der Entstehung eines SIRS und der Entwicklung eines MODS von Bedeutung ist. Es sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass auch noch weitere Faktoren wie beispielsweise die genetische Prädisposition, einen Einfluss auf die Entwicklung eines posttraumatischen SIRS besitzen. So zeigten Hildebrand et al. in ihrer Studie, dass ein Polymorphismus im Interleukin-6-Gen mit der Schwere des SIRS bei Polytraumapatienten assoziiert ist (Hildebrand et al., 2005). Die Interleukin-6-Konzentration zum Zeitpunkt 0h eignete als sehr guter diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen. Dies offenbarte sich ebenfalls in der Analyse von Frink et al., bei der die AUC einen Wert von 0,874 für das IL-6 zeigte (Frink et al., 2009). Das wissenschaftlich gut untersuchte Interleukin-6 sollte im Rahmen dieser Studie zur besseren Einordnung der Untersuchungsergebnisse dienen. So sollte überprüft werden, ob sich der bekannte Wissensstand aus der Literatur über das Interleukin-6 im Rahmen der Trauma-Immunologie auf die Patientenpopulation und das Studiendesign übertragen lässt.

5.3.4 Interleukin-17A

Das Interleukin-17A zeigte bei den in diese Studie eingeschlossenen Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Abboud et al., die die Bedeutung von IL-17A in der posttraumatischen Immunantwort bei Patienten mit einem schweren stumpfen Trauma herausstellten (Abboud et al., 2016). In einer Studie von Frangen et al. hingegen, konnte nur bei 6 % der 71 eingeschlossenen Polytraumapatienten eine erhöhte IL-17-Konzentration gemessen werden (Frangen et al., 2008). Des Weiteren wiesen in unserer Studie die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu den Zeitpunkten 0h, 48h und 72h statistisch signifikant erhöhte IL-17A-

Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf. Mit den konkordanten Erkenntnissen von Abboud et al. kristallisiert sich eine Rolle des IL-17A bei der Entwicklung eines MODS heraus (Abboud et al., 2016). In weiteren Studien konnte dargelegt werden, dass Polytraumapatienten mit einer Sepsis erhöhte IL-17A-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne Sepsis aufweisen und IL-17A ein möglicher Prädiktor einer Sepsis ist. Zudem wurde postuliert, dass IL-17A möglicherweise die Anfälligkeit für eine Sepsis und somit eine posttraumatische Komplikation erhöht (Abdelkader et al., 2015; Ali et al., 2018). Es zeigte sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten. Somit konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der initialen Traumaschwere und den folgenden IL-17A-Konzentrationen hergestellt werden. Jedoch ergab sich zum Zeitpunkt 24h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 2 und 3. Darüber hinaus offenbarte sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 6h, 24h sowie 48h und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4. Zudem zeigte sich zum Zeitpunkt 48h eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-17A-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score an Tag 2. Diese Ergebnisse erhärten die Hypothese, dass das IL-17A eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines SIRS bzw. MODS spielt. In der Studie von Abdelkader et al. hingegen, konnte keine Assoziation zwischen erhöhten IL-17A-Konzentrationen und dem Multiple Organ Dysfunction Score bei Polytraumapatienten gefunden werden (Abdelkader et al., 2015). Die Interleukin-17A-Konzentrationen zum Zeitpunkt 0h, 48h und 72h eigneten sich als sehr gute diagnostischer Marker zur Diskrimination zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das Adipokin Interleukin-17A eine Rolle bei der frühen posttraumatischen Immunantwort spielt, bei der Entwicklung eines SIRS bzw. MODS von Bedeutung ist und als Marker zur Diagnose eines MODS herangezogen werden kann.

5.3.5 Interleukin-33

Das Interleukin-33 zeigte in dieser Arbeit bei den Polytraumapatienten zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte und zu den Zeitpunkten 6h, 24h, 48h und 72h statistisch signifi-

kant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Des Weiteren ergab sich eine statistisch sehr signifikante positive Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und den korrespondierenden Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 0h. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Funktion des ILs-33 als Alarmin, welches nach einem Zellschaden im Rahmen des Polytraumas freigesetzt wird (Hirsiger, Simmen, Werner, Wanner & Rittirsch, 2012). In einer Studie von Xu et al. konnte ebenfalls festgestellt werden, dass Traumapatienten in den ersten 7 Tagen nach einem schweren stumpfen Trauma erhöhte IL-33-Konzentrationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Eine Korrelation zwischen den IL-33-Konzentrationen und dem ISS zeigte sich jedoch dort nicht (Xu et al., 2017). Dies könnte möglicherweise darin begründet sein, dass die Traumapatienten bei Xu et al. einen mittleren ISS von 20,2 aufwiesen, während der Median bei den von uns eingeschlossenen Polytraumapatienten bei 41 lag und die IL-33-Konzentration eine stärkere Korrelation bei höheren Werten des ISS zeigt. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen wiesen zu allen fünf Zeitpunkten erhöhte Interleukin-33-Konzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Xu et al. konnten ebenfalls nachweisen, dass Traumapatienten mit einer nosokomialen Infektion und einem Organversagen erhöhte IL-33-Konzentrationen gegenüber Patienten ohne Infektion oder Organversagen zeigen (Xu et al., 2017). Krychtiuk et al. konnten hingegen nachweisen, dass kritisch kranke Patienten mit erniedrigten IL-33-Spiegeln eine höhere Mortalität aufweisen als Patienten mit höheren Spiegeln (Krychtiuk et al., 2018). Jedoch handelte es sich bei dem Patientenkollektiv von Krychtiuk et al. um eine heterogene Gruppe, mit internistischen und chirurgischen Grunderkrankungen und nicht um reine Polytraumapatienten, wie in dieser Studie. Bei der Betrachtung der reinen Plasmaunterschiede sollte zudem nicht außer Acht gelassen werden, dass von dem IL-33 verschiedene biologisch aktive Unterformen existieren und diese einer posttranslationalen Modifikation unterliegen (Bertheloot & Latz, 2017; Hong et al., 2011; Liew, Girard & Turnquist, 2016). In unserer Studie ergab sich eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten zum Zeitpunkt 0h, 24h sowie 48h und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 3 sowie zum Zeitpunkt 48h und 72h und dem korrespondierendem SIRS Score an Tag 4. Schließlich offenbarte sich zum Zeitpunkt 0h eine statistisch sehr signifikante positive Korrelation zwischen den Interleukin-33-Konzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem MOF Score

an Tag 3. Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass das IL-33 bei der Entwicklung eines SIRS sowie eines MODS bei Polytraumapatienten von Bedeutung ist. Abschließend ergab sich jedoch zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Interleukins-33 zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen. Mit einer AUC von 0,8519 zum Zeitpunkt 0h zeigte sich eine gute Fähigkeit zur Diskrimination, jedoch war diese aufgrund der wenigen Patienten in den beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0,079 nicht statistisch signifikant. In Zusammenschau der Erkenntnisse lässt sich festhalten, dass das Adipokin Interleukin-33 eine Rolle bei der frühen posttraumatischen Immunantwort spielt und bei der Entwicklung eines SIRS bzw. MODS von Bedeutung ist. Als Marker zur Diagnose eines MODS scheint das IL-33 jedoch auf Basis dieser Arbeit weniger gut geeignet zu sein.

5.3.6 Adiponektin

Adiponektin zeigte bei den in diese Studie eingeschlossenen Polytraumapatienten zu vier Zeitpunkten leicht erhöhte und zu einem Zeitpunkt eine leicht erniedrigte Plasmakonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche jedoch nicht statistisch signifikant waren. In einer Studie von Venkatesh et al. hingegen, wiesen kritisch kranke Patienten statistisch signifikant erniedrigte Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf (Venkatesh, Hickman, Nisbet, Cohen & Prins, 2009). Als Limitation der Vergleichbarkeit bestand die inhomogene Gruppe der kritisch Kranken bei Venkatesh et al. neben Traumapatienten, auch aus Patienten mit einer Sepsis bzw. Verbrennungen (Venkatesh et al., 2009). Die von Venkatesh et al. beschriebenen erniedrigten Adiponektinkonzentrationen kamen an Tag 3 und 7 zum Vorschein (Venkatesh et al., 2009). Die Adiponektinkonzentrationen der Polytraumapatienten in unserer Studie waren zu den Zeitpunkten 48h und 72h statistisch signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt 24h erniedrigt. Es trat also eine signifikante Änderung der Plasmakonzentration mit zunehmender Zeit nach dem Trauma ein. In mehreren Studien konnte eine signifikante Zunahme und Dynamik der Adipokinkonzentrationen bei Sepsispatienten über den Beobachtungszeitraum festgestellt werden (Karampela et al., 2017; Vassiliadi et al., 2012; Walkey et al., 2010). Möglicherweise kommt die Änderung der Adiponektinkonzentrationen erst im späteren Verlauf der posttraumatischen Immunantwort zum Tragen und nicht schon in der im Rahmen dieser Arbeit beobachteten frühen Phase innerhalb der ersten 72 Stunden. In einer Studie von Shen et al. hingegen, hatten die Patienten mit einem isolierten SHT zum

Zeitpunkt der Klinikaufnahme signifikant erhöhte Adiponektinkonzentrationen im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe (Shen et al., 2014). Jedoch wurde als Limitation der Studie von Shen et al. nur zu einem Zeitpunkt die Plasmakonzentration bestimmt, sodass über eine posttraumatische dynamische Veränderung der Adiponektinkonzentration keine Aussagen getroffen werden kann (Shen et al., 2014). Im Vergleich der Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen zueinander bzw. den Patienten die an den Folgen des Traumas verstorben sind zu den Polytraumapatienten, die das Trauma überlebt haben, zeigte sich im Zuge dieser Arbeit zu keinem der fünf Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied in der Adiponektinkonzentration. Ebenso ergab sich zu keinem der fünf Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Adiponektinkonzentrationen der Polytraumapatienten und dem korrespondierendem Injury Severity Score, SIRS Scores und den MOF Scores. Hillenbrand et al. konnten in ihrer Arbeit hingegen eine negative Korrelation zwischen der Adiponektinkonzentration und dem SOFA Score bei Patienten mit einer Sepsis nachweisen (Hillenbrand et al., 2010). Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt in der ROC-Kurven-Analyse eine von 0,5 statistisch signifikant unterschiedliche AUC zur Diskriminationsfähigkeit des Adiponektins zwischen den Polytraumapatienten mit und ohne Multiorganversagen. In der Studie von Shen et al. konnte dargelegt werden, dass eine erhöhte Adiponektinkonzentration bei SHT-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme, ein unabhängiger Prädiktor für die intrahospitale und die 6-Monats-Mortalität mit einer AUC von 0,854 bzw. 0,83 darstellt (Shen et al., 2014). Auch Walkey et al. konnten belegen, dass bei kritisch kranken Patienten mit einer akuten Ateminsuffizienz, erhöhte Adiponektinkonzentrationen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (Walkey et al., 2010). Es sollte jedoch, wie schon beim Leptin, auch hier nicht außer Acht gelassen werden, dass neben dem Trauma noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Adiponektinkonzentration haben. So zeigen sich signifikante negative Korrelationen zwischen der Adiponektinkonzentration und dem BMI sowie der Leptinkonzentration (Matsubara, Maruoka & Katayose, 2002). Als bereits erwähnte Limitation dieser Arbeit war es nicht möglich, das exakte Gewicht der Polytraumapatienten zu erfassen, um weiterführende Analysen hinsichtlich der Adiponektinkonzentration bei verschiedenen BMI-Werten durchzuführen. Letztlich zeigen kritisch kranke bzw. verletzte Patienten, abhängig von der zugrundeliegenden Genese, zum einen erhöhte und zum anderen erniedrigte Adiponektinkonzentrationen (Karampela et al., 2017; Shen et al., 2014; Venkatesh et al., 2009). In unserer Studie konnten keine signifikanten Plasmaunterschiede des Adiponektins

zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen bzw. eine Korrelation der Plasmakonzentrationen mit den einzelnen Scores festgestellt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete signifikante Abnahme der Adiponektinkonzentration zum Ende des Beobachtungszeitraums von 72 Stunden legt jedoch nahe, dass die Rolle des Adiponektins als antiinflammatorisches Adipokin möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt in der posttraumatischen Immunantwort bei Polytraumapatienten zum Tragen kommt.

5.4 Klinische Implikation und Ausblick

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die hier untersuchten Adipokine eine Rolle bei der frühen posttraumatischen Immunantwort bei Polytraumapatienten spielen und diese in unterschiedlichem Maße bei der Entwicklung eines SIRS bzw. eines MODS von Bedeutung sind und als Marker zur Diagnose eines MODS herangezogen werden können. Diese Erkenntnisse können dazu beitragen, dass Patienten mit einer systemischen Entzündungsreaktion und einem beginnenden Multiorganversagen früher diagnostiziert werden und somit möglicherweise einen besseren Behandlungserfolg zeigen. Denn aktuell wird die Diagnose eines MODS hauptsächlich durch diverse Organversagen-Scores gestellt, bei denen jedoch bei Diagnosestellung die Organschädigung bzw. das Organversagen bereits eingetreten ist. Auch im Rahmen des Konzeptes der Damage Control Surgery könnten die Information der Adipokinkonzentrationen in die Therapieplanung miteinfließen. So kann die Entscheidung über die Invasivität der primären unfallchirurgischen Versorgung (DCO vs. ETC) bei Risikopatienten fundierter getroffen werden, um einen möglichen Second Hit zu vermeiden. Darüber hinaus könnten die Adipokinspiegel nicht nur zur Diagnose und Therapieplanung, sondern auch zur Steuerung und Erfolgskontrolle der aktuellen chirurgischen und intensivmedizinischen Therapie genutzt werden. Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse gilt es nun, in einer multizentrischen Studie mit einer deutlich größeren Anzahl an Polytraumapatienten zu bestätigen und zu validieren. In diesem Rahmen können dann für die einzelnen Adipokine verlässliche Werte für die Sensitivität und Spezifität bzw. einen Cut-Off-Wert zur Diagnose eines MODS eruiert werden. Des Weiteren sollte untersucht werden, ob sich durch eine Kombination der einzelnen Adipokine die Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines MODS erhöhen lassen. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse können ebenfalls der Grundstein zu einem therapeutischen Ansatz sein, der modulierend in die posttrau-

matische Immunantwort eingreift. Hierzu sind jedoch noch weitere Untersuchung nötig, die grundlegend die Funktion des Fettgewebes als endokrines Organ und die Mechanismen der Wirkung der Adipokine im Rahmen der Trauma-Immunologie und deren Wechselwirkung im Rahmen des Metabolismus erforschen.

6 Zusammenfassung

Das Trauma ist in Deutschland bei Personen bis zum 40. Lebensjahr die führende Todesursache (Lefering, 2008; Wick et al., 1997). Während es im Verlauf der Jahre durch eine fortschreitende medizinische Entwicklung insgesamt zu einem Rückgang der Mortalität eines schweren Traumas kam, stellt das Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) auch heute noch eine schwerwiegende und gefürchtete Komplikation mit einer hohen Mortalität dar (Baker, 1986; Ornato et al., 1985; Regel et al., 1995). Ausgelöst wird das MODS durch eine Imbalance beziehungsweise einer Dysregulierung der pro- und antiinflammatorischen Immunantwort (Keel & Trentz, 2005). Die Adipokine sind bioaktive Proteine, welche von Adipozyten und weiteren Zellen der stromalen vaskulären Fraktion (SVF) des Fettgewebes gebildet werden und über einen endokrinen, parakrinen und autokrinen Sekretionsmodus ihre Wirkung im Bereich des Metabolismus, der Immunität und der Inflammation vermitteln (Berg & Scherer, 2005; Javier et al., 2011; Ouchi et al., 2011). Das Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung der Adipokine Leptin, Resistin, Interleukin-6, Interleukin-17A, Interleukin-33 und Adiponektin im Rahmen der frühen posttraumatischen inflammatorischen Reaktion und bei der Entwicklung eines Multiorganversagens sowie dem Versterben der Polytraumapatienten zu untersuchen und insbesondere zu ergründen, ob die Adipokine sich als diagnostische Biomarker zur Früherkennung eines MODS eignen. Dazu wurden in die Studie 14 Polytraumapatienten mit einem Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 sowie 14 nicht polytraumatisierte Personen als Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei den 14 Polytraumapatienten wurden zu den Zeitpunkten 0, 6, 24, 48, 72 Stunden nach der Einlieferung Blutproben entnommen und so insgesamt 63 Plasmaproben generiert, während von jeder Person in der Kontrollgruppe eine Plasmaprobe gewonnen wurde. Bei den Polytraumapatienten wurden initial der ISS sowie täglich der Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Score und der Denver Multiple Organ Failure Score erhoben. Die quantitative Messung der Plasmakonzentrationen der Adipokine erfolgte mittels ELISAs in der Sandwichtechnik. Die Werte des ISS der einzelnen Polytraumapatienten reichten von 17 bis 50, der Median lag bei 41. Es entwickelten alle 14 Polytraumapatienten innerhalb von 72 Stunden nach dem Trauma ein SIRS. Darüber hinaus wiesen vier Patienten ein MODS nach dem Denver MOF Score mit einem Wert von > 3 auf. Es verstarben neun Patienten und somit insgesamt 64,28 % aller eingeschlossenen Patienten innerhalb von 18 Tagen an den Folgen ihres Polytraumas. In der statistischen Auswertung zeigten die

Polytraumapatienten bei den Adipokinen Leptin, Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den Polytraumapatienten stellte sich eine signifikante Erniedrigung der Adiponektinplasmakonzentrationen gegen Ende des Untersuchungszeitraumes dar. Die Polytraumapatienten mit einem Multiorganversagen wiesen zudem bei den Adipokinen Leptin, IL-6 und IL-17A statistisch signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen im Vergleich zu den Polytraumapatienten ohne Multiorganversagen auf. Des Weiteren zeigten die Polytraumapatienten, die an den Folgen des Traumas verstorben sind, statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Vergleich zu den Patienten, die das Trauma überlebten. Es offenbarte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Injury Severity Score und der IL-33-Konzentration der Polytraumapatienten. Darüber hinaus stellte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Konzentrationen der Adipokine Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 und den korrespondierenden SIRS Scores dar. Zudem ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Konzentrationen der Adipokine Resistin, IL-6, IL-17A und IL-33 und den korrespondierenden Denver MOF Scores. Schließlich manifestierte sich bei der ROC-Kurven-Analyse, dass sich die Adipokine Leptin, IL-6 und IL-17A als diagnostische Marker für die Diskriminierung zwischen Polytraumapatienten mit und ohne einem Multiorganversagen eignen. Die hauptsächliche Limitation dieser Arbeit ist die eher niedrige Anzahl an Polytraumapatienten, die eingeschlossen werden konnte und die teilweise nicht vollständige Probenanzahl pro Patienten. Die in dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse können dennoch dazu beitragen, dass schwerstverletzte Patienten mit einem SIRS und einem beginnenden MODS früher diagnostiziert werden und deren Versorgungsplanung und Therapie zukünftig verbessert werden kann, um so einen besseren Behandlungserfolg zu erzielen.

7 Danksagung

Als erstes möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Martijn van Griensven für die exzellente Einführung in die Wissenschaft und Forschung, die Inspiration und die professionellen Ratschläge bedanken. Diese Arbeit wäre ohne seine couragierte Unterstützung und Zusammenarbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank, für das Wecken meiner Freude und Interesse am wissenschaftlichen Arbeiten und Denken.

Ebenfalls möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. med. Alexander Haug für die herausragende Betreuung während des gesamten Prozesses dieser Dissertation und die theoretische und praktische Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken. Er war stets ein präsender und kompetenter Ansprechpartner bei Fragen und bei der Lösung von Problemen. Vielen Dank für deine ausgezeichnete Unterstützung, die maßgeblich zu dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich danke dem gesamten Laborteam der Experimentellen Unfallchirurgie des Klinikums rechts der Isar und ganz besonders Frau Marina Unger und Herrn Fritz Seidl. Ich bedanke mich bei Frau Unger für die Einführung in die organisatorischen Abläufe und Einarbeitung in die verschiedenen Methodiken sowie die stetige und fortwährende technische Unterstützung. Herrn Fritz Seidl danke ich für die sprachliche und organisatorische Unterstützung und für die kompetenten Lösungsvorschläge bei Fragen und Problemen.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mitdoktoranden Herr Niels Krysiak für die kollegiale Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung in schwierigen Phasen.

Ich bedanke mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Biberthaler und den Kollegen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie des Klinikums rechts der Isar, dass mir die Möglichkeit gegeben wurde, diese Arbeit durchführen zu können und für die Unterstützung sowie Bereitstellung der ausgezeichneten Rahmenbedingungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei Frau Christina Steinfurth für die hervorragenden konstruktiven Ideen und die grammatikalische Korrektur dieser Arbeit bedanken. Sie stand mir nicht nur bei dieser Arbeit, sondern während meiner gesamten Studienzeit mit viel Geduld, Hilfe und Motivation stets zur Seite.

Schließlich möchte ich mich herzlichst bei meiner ganzen Familie für die bedingungslose Unterstützung und Begleitung bei dieser Arbeit, meinem Studium und meinem bisherigen Werdegang bedanken. Sie steht sowohl in guten als auch in schlechten Zeiten immer an meiner Seite.

8 Literaturverzeichnis

- Abboud, A., Namas, R. A., Ramadan, M., Mi, Q., Almahmoud, K., Abdul-Malak, O., Azhar, N., Zaaqoq, A., Namas, R. & Barclay, D. A. (2016). Computational analysis supports an early, type 17 cell-associated divergence of blunt trauma survival and mortality. *Crit Care Med*, 44(11), e1074.
- Abdelkader, A., El-Sayed, M., Eladawy, A., Elsayed, R., Mukhtar, A. & Hammimy, W. (2015). Interleukin-17a as a predictor of occurrence of sepsis in polytrauma patients: a prospective observational study. *Intensive care medicine experimental*, 3(1), A790.
- Ali, M. A., Mikhael, E., Abdelkader, A., Mansour, L., El Essawy, R., El Sayed, R., Eladawy, A. & Mukhtar, A. (2018). Interleukin-17 as a predictor of sepsis in polytrauma patients: a prospective cohort study. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 44(4), 621-626.
- Antuna-Puente, B., Feve, B., Fellahi, S. & Bastard, J.-P. (2008). Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & metabolism*, 34(1), 2-11.
- Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J.-i., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T. & Miyaoka, K. (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 257(1), 79-83.
- Ashbaugh, D., Bigelow, D. B., Petty, T. & Levine, B. (1967). Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*, 290(7511), 319-323.
- Baker, C. C. (1986). Epidemiology of trauma: the civilian perspective. *Annals of emergency medicine*, 15(12), 1389-1391.
- Baker, C. C., Oppenheimer, L., Stephens, B., Lewis, F. R. & Trunkey, D. D. (1980). Epidemiology of trauma deaths. *The American Journal of Surgery*, 140(1), 144-150.
- Baker, S. & O'Neill, B. (1976). The injury severity score: an update. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 16(11), 882-885.
- Baker, S., O'Neill, B., Haddon Jr, W. & Long, W. B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 14(3), 187-196.
- Banks, A. S., Davis, S. M., Bates, S. H. & Myers, M. G., Jr. (2000). Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *J Biol Chem*, 275(19), 14563-14572.
- Bastard, J. P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M. J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J. & Feve, B. (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, 17(1), 4-12.
- Batra, A., Zeitz, M. & Siegmund, B. (2005). Die Stellung von Leptin im Immunsystem-Verbindung von Endokrinologie und Immunologie. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 130(05), 226-229.
- Baue, A. E. (1975). Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. *Arch Surg*, 110(7), 779-781.

- Baue, A. E. & Faist, E. (2000). *Multiple organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy*. New York: Springer Science & Business Media.
- Bauer, M., Brunkhorst, F., Welte, T., Gerlach, H. & Reinhart, K. (2006). Sepsis. *Der Anaesthetist*, 55(8), 835-845. doi:10.1007/s00101-006-1034-3
- Berg, A. H. & Scherer, P. E. (2005). Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 96(9), 939-949. doi:10.1161/01.res.0000163635.62927.34
- Bertheloot, D. & Latz, E. (2017). HMGB1, IL-1 α , IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cellular & molecular immunology*, 14(1), 43.
- Biffi, W. L., Moore, E. E., Moore, F. A. & Peterson, V. M. (1996). Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation? *Ann Surg*, 224(5), 647.
- Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U. & Tarkowski, A. (2005). Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 174(9), 5789-5795.
- Bone, R. C. (1996). Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, 24(7), 1125-1128.
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 101(6), 1644-1655.
- Budelmann, G. (1969). Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis. *Der Internist*, 10(3), 92-101.
- Carriere, V., Roussel, L., Ortega, N., Lacorre, D.-A., Americh, L., Aguilar, L., Bouche, G. & Girard, J.-P. (2007). IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(1), 282-287. doi:10.1073/pnas.0606854104
- Castell, J. V., Gómez-Lechón, M. J., David, M., Hirano, T., Kishimoto, T. & Heinrich, P. C. (1988). Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS letters*, 232(2), 347-350.
- Chachkhiani, I., Gurlich, R., Maruna, P., Frasko, R. & Lindner, J. (2005). The postoperative stress response and its reflection in cytokine network and leptin plasma levels. *Physiol Res*, 54(3), 279-285.
- Chackerian, A. A., Oldham, E. R., Murphy, E. E., Schmitz, J., Pflanz, S. & Kastelein, R. A. (2007). IL-1 Receptor Accessory Protein and ST2 Comprise the IL-33 Receptor Complex. *The Journal of Immunology*, 179(4), 2551-2555. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2551
- Cherry, W. B., Yoon, J., Bartemes, K. R., Iijima, K. & Kita, H. (2008). A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *Journal of allergy and clinical immunology*, 121(6), 1484-1490.
- Christiansen, T., Richelsen, B. & Bruun, J. (2005). Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *International journal of obesity*, 29(1), 146.

- Ciesla, D. J., Moore, E. E., Johnson, J. L., Burch, J. M., Cothren, C. C. & Sauaia, A. (2005). A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch Surg*, 140(5), 432-440.
- Colotta, F., Re, F., Polentarutti, N., Sozzani, S. & Mantovani, A. (1992). Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. *Blood*, 80(8), 2012-2020.
- Crowther, J. R. (2001). *The ELISA Guidebook* (Vol. 149). Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Debus, F., Lefering, R., Frink, M., Kühne, C. A., Mand, C., Bücking, B., Ruchholtz, S. & TraumaRegister, D. (2015). Numbers of Severely Injured Patients in Germany: A Retrospective Analysis From the DGU (German Society for Trauma Surgery) Trauma Registry. *Dtsch Arztebl Int*, 112(49), 823.
- Deitch, E. A., Xu, D. & Kaise, V. (2006). Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci*, 11(1), 520-528.
- Dewar, D., Moore, F. A., Moore, E. E. & Balogh, Z. (2009). Postinjury multiple organ failure. *Injury*, 40(9), 912-918. doi:10.1016/j.injury.2009.05.024
- Dong, X.-Q., Yang, S.-B., Zhu, F.-L., Lv, Q.-W., Zhang, G.-H. & Huang, H.-B. (2010). Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Crit Care*, 14(5), R190.
- Ebrahimi, S., Rahmani, F., Behnam-Rassouli, R., Hoseinkhani, F., Parizadeh, M. R., Keramati, M. R., Khazaie, M., Avan, A. & Hassanian, S. M. (2017). Proinflammatory signaling functions of thrombin in cancer. *J Cell Physiol*, 232(9), 2323-2329. doi:10.1002/jcp.25753
- Eiseman, B., Beart, R. & Norton, L. (1977). Multiple organ failure. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 144(3), 323-326.
- Elshal, M. F. & McCoy, J. P. (2006). Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA. *Methods*, 38(4), 317-323.
- Engvall, E. & Perlmann, P. (1971). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry*, 8(9), 871-874.
- Engvall, E. & Perlmann, P. (1972). Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA: III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *The Journal of Immunology*, 109(1), 129-135.
- Ertel, W., Keel, M., Bonaccio, M., Steckholzer, U., Gallati, H., Kenney, J. S. & Trentz, O. (1995). Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma*, 39(5), 879-885; discussion 885-877.
- Faist, E., Baue, A., Dittmer, H. & Heberer, G. (1983). Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma*, 23(9), 775-787.
- Fantuzzi, G. & Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, 68(4), 437-446.
- Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M. & Paschke, R. (2002). Hormonal Regulation of Adiponectin Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 290(3), 1084-1089. doi:https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6307

- Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, J. & Paschke, R. (2003). Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 301(4), 1045-1050.
- Finck, B. N. & Johnson, R. W. (2000). Tumor necrosis factor (TNF)- α induces leptin production through the p55 TNF receptor. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 278(2), R537-R543.
- Fossiez, F., Djossou, O., Chomarat, P., Flores-Romo, L., Ait-Yahia, S., Maat, C., Pin, J.-J., Garrone, P., Garcia, E. & Saeland, S. (1996). T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *Journal of Experimental Medicine*, 183(6), 2593-2603.
- Frangen, T. M., Bogdanski, D., Schinkel, C., Roetman, B., Kälicke, T., Muhr, G. & Köller, M. (2008). Systemic IL-17 after severe injuries. *Shock*, 29(4), 462-467.
- Fried, S. K., Bunkin, D. A. & Greenberg, A. S. (1998). Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(3), 847-850.
- Frink, M., Pape, H.-C., van Griensven, M., Krettek, C., Chaudry, I. H. & Hildebrand, F. (2007). Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries. *Shock*, 27(2), 151-156.
- Frink, M., van Griensven, M., Kobbe, P., Brin, T., Zeckey, C., Vaske, B., Krettek, C. & Hildebrand, F. (2009). IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 17(1), 49.
- Fröhlich, M., Lefering, R., Probst, C., Paffrath, T., Schneider, M. M., Maegele, M., Sakka, S. G., Bouillon, B. & Wafaisade, A. (2014). Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(4), 921-928.
- Fröhlich, M., Wafaisade, A., Mansuri, A., Koenen, P., Probst, C., Maegele, M., Bouillon, B. & Sakka, S. G. (2016). Which score should be used for posttraumatic multiple organ failure?-Comparison of the MODS, Denver-and SOFA-Scores. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 24(1), 130.
- Fujishima, S. & Aikawa, N. (1995). Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med*, 21(3), 277-285. doi:10.1007/bf01701489
- Fujita, Y., Murakami, M., Ogawa, Y., Masuzaki, H., Tanaka, M., Ozaki, S., Nakao, K. & Mimori, T. (2002). Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol*, 128(1), 21-26.
- Gabay, C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy*, 8(2), S3.
- Gaffen, S. L. (2008). An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*, 43(3), 402-407.
- Gennarelli, T., Wodzin, E. & Barrington, I. (2008). Association for the Advancement of Automotive Medicine: The Abbreviated Injury Scale 2005. *Update*.
- Goris, R. J. A., te Boekhorst, T. P., Nuytinck, J. K. & Gimbrère, J. S. (1985). Multiple-organ failure: generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg*, 120(10), 1109-1115.

- Grotz, M., van Griensven, M., Stalp, M., Kaufmann, U., Hildebrand, F. & Pape, H. (2001). Scoring des Multiorganversagens nach schwerem Trauma Vergleich des Goris-, Marshall-und Moore-Scores. *Der Chirurg*, 72(6), 723-730.
- Hack, C. E., De Groot, E. R., Felt-Bersma, R., Nuijens, J. H., Van Schijndel, R. S., Eerenberg-Belmer, A., Thijs, L. G. & Aarden, L. A. (1989). Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*, 74(5), 1704-1710.
- Halleux, C. M., Takahashi, M., Delporte, M. L., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. & Brichard, S. M. (2001). Secretion of Adiponectin and Regulation of apM1 Gene Expression in Human Visceral Adipose Tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 288(5), 1102-1107. doi:<https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5904>
- Heinrich, P. C., Behrmann, I., Müller-Newen, G., Schaper, F. & Graeve, L. (1998). Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochemical journal*, 334(2), 297-314.
- Heinrich, P. C., Castell, J. V. & Andus, T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical journal*, 265(3), 621.
- Helfgott, D. C., May, L. T., Sthoeger, Z., Tamm, I. & Sehgal, P. B. (1987). Bacterial lipopolysaccharide (endotoxin) enhances expression and secretion of beta 2 interferon by human fibroblasts. *Journal of Experimental Medicine*, 166(5), 1300-1309.
- Hildebrand, F., Pape, H.-C., van Griensven, M., Meier, S., Hasenkamp, S., Krettek, C. & Stuhmann, M. (2005). Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma. *Shock*, 24(6), 518-522.
- Hillenbrand, A., Knippschild, U., Weiss, M., Schrezenmeier, H., Henne-Bruns, D., Huber-Lang, M. & Wolf, A. M. (2010). Sepsis induced changes of adipokines and cytokines-septic patients compared to morbidly obese patients. *BMC surgery*, 10(1), 26.
- Hino, K. & Nagata, H. (2012). Screening for adiponectin secretion regulators. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins & Hormones* (Vol. 90, pp. 125-141). Amsterdam: Elsevier.
- Hirsiger, S., Simmen, H.-P., Werner, C. M., Wanner, G. A. & Rittirsch, D. (2012). Danger signals activating the immune response after trauma. *Mediators Inflamm*, 2012.
- Hong, J., Bae, S., Jhun, H., Lee, S., Choi, J., Kang, T., Kwak, A., Hong, K., Kim, E. & Jo, S. (2011). Identification of constitutively active interleukin 33 (IL-33) splice variant. *Journal of Biological Chemistry*, 286(22), 20078-20086.
- Hörner, C., Bouchon, A., Bierhaus, A., Nawroth, P., Martin, E., Bardenheuer, H. & Weigand, M. (2004). Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis. *Der Anaesthetist*, 53(1), 10-28.
- Hosogai, N., Fukuhara, A., Oshima, K., Miyata, Y., Tanaka, S., Segawa, K., Furukawa, S., Tochino, Y., Komuro, R. & Matsuda, M. (2007). Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*, 56(4), 901-911.
- Hug, C., Wang, J., Ahmad, N. S., Bogan, J. S., Tsao, T.-S. & Lodish, H. F. (2004). T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(28), 10308-10313.

- Hutchings, L., Watkinson, P., Young, J. D. & Willett, K. (2017). Defining multiple organ failure after major trauma: a comparison of the Denver, Sequential Organ Failure Assessment and Marshall scoring systems. *J Trauma Acute Care Surg*, 82(3), 534.
- Ikura, M., Suto, H., Kajiwara, N., Oboki, K., Ohno, T., Okayama, Y., Saito, H., Galli, S. J. & Nakae, S. (2007). IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Laboratory investigation*, 87(10), 971.
- Iwakura, Y., Ishigame, H., Saijo, S. & Nakae, S. (2011). Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 34(2), 149-162.
- Javier, C., Morena, S., Rodolfo, G., Verónica, L., Jesús, G.-R. J., Francisca, L. & Oreste, G. (2011). Adipokines: Biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*, 37(6), 413-420. doi:doi:10.1002/biof.185
- Jovanovic, D. V., Di Battista, J. A., Martel-Pelletier, J., Jolicoeur, F. C., He, Y., Zhang, M., Mineau, F. & Pelletier, J.-P. (1998). IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α , by human macrophages. *The Journal of Immunology*, 160(7), 3513-3521.
- Kadowaki, T. & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*, 26(3), 439-451.
- Kallet, R. H., Jasmer, R. M., Pittet, J.-F., Tang, J. F., Campbell, A. R., Dicker, R., Hemphill, C. & Luce, J. M. (2005). Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med*, 33(5), 925-929.
- Karampela, I., Kandri, E., Antonakos, G., Vogiatzakis, E., Christodoulatos, G. S., Nikolaidou, A., Dimopoulos, G., Armaganidis, A. & Dalamaga, M. (2017). Kinetics of circulating fetuin-A may predict mortality independently from adiponectin, high molecular weight adiponectin and prognostic factors in critically ill patients with sepsis: a prospective study. *Journal of critical care*, 41, 78-85.
- Karayiannakis, A. J., Asimakopoulos, B., Efthimiadou, A., Tsaroucha, A. K., Polychronidis, A. & Simopoulos, C. (2005). Serum leptin levels and their response during laparoscopic and open cholecystectomy. *Eur Cytokine Netw*, 16(1), 91-96.
- Kaser, S., Kaser, A., Sandhofer, A., Ebenbichler, C. F., Tilg, H. & Patsch, J. R. (2003). Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 309(2), 286-290.
- Kawanami, D., Maemura, K., Takeda, N., Harada, T., Nojiri, T., Imai, Y., Manabe, I., Utsunomiya, K. & Nagai, R. (2004). Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*, 314(2), 415-419.
- Keel, M. & Trentz, O. (2005). Pathophysiology of polytrauma. *Injury*, 36(6), 691-709. doi:10.1016/j.injury.2004.12.037
- Keller, W. K., Dillihunt, R., Fenner, H., Jolley, F., Keeney, A., Weygandt, P. & Hames, L. (1971). Rating the severity of tissue damage: I. The abbreviated injury scale. *JAMA*, 215(2), 277-280.
- Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L. & Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and

- insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 280(5), E745-E751.
- Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Ohtsuka, M., Kato, A., Yoshitomi, H., Nozawa, S., Furukawa, K., Mitsuhashi, N. & Sawada, S. (2006). Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *Journal of Surgical Research*, 133(2), 102-112.
- Kishimoto, T. (1989). The biology of interleukin-6. *Blood*, 74(1), 1-10.
- Kishimoto, T., Akira, S., Narazaki, M. & Taga, T. (1995). Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood*, 86(4), 1243-1254.
- Koch, A., Gressner, O. A., Sanson, E., Tacke, F. & Trautwein, C. (2009). Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care*, 13(3), R95.
- Komai-Koma, M., Xu, D., Li, Y., McKenzie, A. N., McInnes, I. B. & Liew, F. Y. (2007). IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *European journal of immunology*, 37(10), 2779-2786.
- Kouzaki, H., Iijima, K., Kobayashi, T., O'Grady, S. M. & Kita, H. (2011). The danger signal, extracellular ATP, is a sensor for an airborne allergen and triggers IL-33 release and innate Th2-type responses. *J Immunol*, 186(7), 4375-4387. doi:10.4049/jimmunol.1003020
- Krychtiuk, K. A., Stojkovic, S., Lenz, M., Brekalo, M., Huber, K., Wojta, J., Heinz, G., Demyanets, S. & Speidl, W. S. (2018). Predictive value of low interleukin-33 in critically ill patients. *Cytokine*, 103, 109-113.
- Kumada, M., Kihara, S., Ouchi, N., Kobayashi, H., Okamoto, Y., Ohashi, K., Maeda, K., Nagaretani, H., Kishida, K. & Maeda, N. (2004). Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*, 109(17), 2046-2049.
- Kurowska-Stolarska, M., Stolarski, B., Kewin, P., Murphy, G., Corrigan, C. J., Ying, S., Pitman, N., Mirchandani, A., Rana, B. & van Rooijen, N. (2009). IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *The Journal of Immunology*, 183(10), 6469-6477.
- La Cava, A. & Matarese, G. (2004). The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*, 4(5), 371-379. doi:10.1038/nri1350
- Laan, M., Cui, Z.-H., Hoshino, H., Lötvall, J., Sjöstrand, M., Gruenert, D. C., Skoogh, B.-E. & Lindén, A. (1999). Neutrophil recruitment by human IL-17 via CXC chemokine release in the airways. *The Journal of Immunology*, 162(4), 2347-2352.
- Lamkanfi, M. & Dixit, V. M. (2009). IL-33 raises alarm. *Immunity*, 31(1), 5-7. doi:10.1016/j.immuni.2009.06.011
- Lefering, R. (2008). Das schwere Trauma. *Notfall+ Rettungsmedizin*, 11(6), 373-376.
- Leng, S. X., McElhaney, J. E., Walston, J. D., Xie, D., Fedarko, N. S. & Kuchel, G. A. (2008). ELISA and multiplex technologies for cytokine measurement in inflammation and aging research. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(8), 879-884.

- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L. & Ramsay, G. (2003). 2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med*, 29(4), 530-538.
- Liew, F. Y., Girard, J.-P. & Turnquist, H. R. (2016). Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 16(11), 676.
- Lord, G. M., Matarese, G., Howard, J. K., Baker, R. J., Bloom, S. R. & Lechler, R. I. (1998). Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 394(6696), 897-901. doi:10.1038/29795
- Macdonald, S. P., Stone, S. F., Neil, C. L., van Eeden, P. E., Fatovich, D. M., Arendts, G. & Brown, S. G. (2014). Sustained elevation of resistin, NGAL and IL-8 are associated with severe sepsis/septic shock in the emergency department. *PLoS One*, 9(10), e110678.
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. & Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 221(2), 286-289.
- Matsubara, M., Maruoka, S. & Katayose, S. (2002). Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *European journal of endocrinology*, 147(2), 173-180.
- Miller, A. M. (2011). Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of inflammation*, 8(1), 22.
- Miltenyi, S., Müller, W., Weichel, W. & Radbruch, A. (1990). High gradient magnetic cell separation with MACS. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 11(2), 231-238.
- Mitsdoerffer, M., Lee, Y., Jäger, A., Kim, H.-J., Korn, T., Kolls, J. K., Cantor, H., Bettelli, E. & Kuchroo, V. K. (2010). Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(32), 14292-14297.
- Mosmann, T. R. & Moore, K. W. (1991). The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Parasitology Today*, 7(3), 49-53. doi:https://doi.org/10.1016/0169-4758(91)90032-J
- Moussion, C., Ortega, N. & Girard, J.-P. (2008). The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One*, 3(10), e3331.
- Muraguchi, A., Hirano, T., Tang, B., Matsuda, T., Horii, Y., Nakajima, K. & Kishimoto, T. (1988). The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells. *Journal of Experimental Medicine*, 167(2), 332-344.
- Neidhardt, R., Keel, M., Steckholzer, U., Safret, A., Ungethuen, U., Trentz, O. & Ertel, W. (1997). Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma*, 42(5), 863-870; discussion 870-861.
- Ohashi, K., Parker, J. L., Ouchi, N., Higuchi, A., Vita, J. A., Gokce, N., Pedersen, A. A., Kalthoff, C., Tullin, S. & Sams, A. (2009). Adiponectin promotes macrophage polarization towards an anti-inflammatory phenotype. *Journal of Biological Chemistry*, jbc. M109. 088708.

- Ornato, J. P., Craren, E. J., Nelson, N. M. & Kimball, K. F. (1985). Impact of improved emergency medical services and emergency trauma care on the reduction in mortality from trauma. *J Trauma*, 25(7), 575-579.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M. & Nakamura, T. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25), 2473-2476.
- Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., Okamoto, Y., Ohashi, K., Nagaretani, H. & Kishida, K. (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*, 107(5), 671-674.
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11(2), 85-97. doi:10.1038/nri2921
- Pang, S. & Le, Y. (2006). Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cell Mol Immunol*, 3(1), 29-34.
- Park, H. K., Kwak, M. K., Kim, H. J. & Ahima, R. S. (2017). Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean journal of internal medicine*, 32(2), 239.
- Parkin, J. & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789.
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., Macphee, C. H. & Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*, 300(2), 472-476.
- Petty, T. L. & Ashbaugh, D. G. (1971). The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*, 60(3), 233-239.
- Regel, G., Grotz, M., Weltner, T., Sturm, J. A. & Tscherne, H. (1996). Pattern of organ failure following severe trauma. *World journal of surgery*, 20(4), 422-429.
- Regel, G., Lobenhoffer, P., Grotz, M., Pape, H., Lehmann, U. & Tscherne, H. (1995). Treatment results of patients with multiple trauma: an analysis of 3406 cases treated between 1972 and 1991 at a German Level I Trauma Center. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 38(1), 70-78.
- Sabat, R., Witte, E., Witte, K. & Wolk, K. (2013). IL-22 and IL-17: An Overview. In V. Quesniaux, B. Ryffel, & F. Padova (Eds.), *IL-17, IL-22 and Their Producing Cells: Role in Inflammation and Autoimmunity* (pp. 11-35). Basel: Springer Basel.
- Santos-Alvarez, J., Goberna, R. & Sánchez-Margalet, V. (1999). Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cellular immunology*, 194(1), 6-11.
- Sarraf, P., Frederich, R. C., Turner, E. M., Ma, G., Jaskowiak, N. T., Rivet, D. J., Flier, J. S., Lowell, B. B., Fraker, D. L. & Alexander, H. R. (1997). Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *Journal of Experimental Medicine*, 185(1), 171-176.

- Sauaia, A., Moore, E. E., Johnson, J. L., Ciesla, D. J., Biffi, W. L. & Banerjee, A. (2009). Validation of postinjury multiple organ failure scores. *Shock (Augusta, Ga.)*, 31(5), 438.
- Sauaia, A., Moore, F. A., Moore, E. E. & Lezotte, D. C. (1996). Early risk factors for postinjury multiple organ failure. *World journal of surgery*, 20(4), 392-400.
- Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., Song, Y., Murphy, E., McClanahan, T. K., Zurawski, G., Moshrefi, M., Qin, J., Li, X., Gorman, D. M., Bazan, J. F. & Kastelein, R. A. (2005). IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 23(5), 479-490. doi:10.1016/j.immuni.2005.09.015
- Schouten, M., Wiersinga, W. J., Levi, M. & Poll, T. (2008). Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*, 83(3), 536-545.
- Schuster, H.-P. & Müller-Werdan, U. (2000). Definition und Diagnose von Sepsis und Multiorganversagen. In H.-P. Schuster & U. Müller-Werdan (Eds.), *Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen* (pp. 3-26). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Sektion Notfall- & Intensivmedizin, Schwerverletztenversorgung (NIS) der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). (2015). TraumaRegister Jahresbericht 2015. Retrieved from doi:http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2015.pdf
- Sektion Notfall- & Intensivmedizin, Schwerverletztenversorgung (NIS) der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). (2018). TraumaRegister Jahresbericht 2018. Retrieved from doi:http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/TR-DGU-Jahresbericht_2018.pdf
- Shalom-Barak, T., Quach, J. & Lotz, M. (1998). Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF- κ B. *Journal of Biological Chemistry*, 273(42), 27467-27473.
- Shen, L.-J., Yang, S.-B., Lv, Q.-W., Zhang, G.-H., Zhou, J., Guo, M., Huang, H.-B., Li, Z. & Yang, C.-S. (2014). High plasma adiponectin levels in patients with severe traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*, 427, 37-41.
- Shimomura, I., Funahashi, T., Takahashi, M., Maeda, K., Kotani, K., Nakamura, T., Yamashita, S., Miura, M., Fukuda, Y., Takemura, K., Tokunaga, K. & Matsuzawa, Y. (1996). Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*, 2(7), 800-803.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D. & Coopersmith, C. M. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
- Smith Jr, L. H., Post, R. S., Teschan, P. E., Abernathy, R. S., Davis, J. H., Gray, D. M., Howard, J. M., Johnson, K. E., Klopp, E. & Mundy, R. L. (1955). Post-traumatic renal insufficiency in military casualties: II. Management, use of an artificial kidney, prognosis. *The American journal of medicine*, 18(2), 187-198.
- Sobrinho, J. & Shafi, S. (2013). Timing and causes of death after injuries. *Proceedings: Baylor University Medical Center*, 26(2), 120-123.

- Stensballe, J., Christiansen, M., Tønnesen, E., Espersen, K., Lippert, F. & Rasmussen, L. (2009). The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 53(4), 515-521.
- Steppan, C. M., Brown, E. J., Wright, C. M., Bhat, S., Banerjee, R. R., Dai, C. Y., Enders, G. H., Silberg, D. G., Wen, X., Wu, G. D. & Lazar, M. A. (2001). A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 502-506. doi:10.1073/pnas.98.2.502
- Stürmer, K. (2001). Polytrauma: Leitlinie für die Unfallchirurgische Diagnostik und Therapie. *Unfallchirurg*, 104(9), 902-912.
- Sundén-Cullberg, J., Nyström, T., Lee, M. L., Mullins, G. E., Tokics, L., Andersson, J., Norrby-Teglund, A. & Treutiger, C. J. (2007). Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 35(6), 1536-1542.
- Sylvester, J., Liacini, A., Li, W. Q. & Zafarullah, M. (2004). Interleukin-17 signal transduction pathways implicated in inducing matrix metalloproteinase-3,-13 and aggrecanase-1 genes in articular chondrocytes. *Cellular signalling*, 16(4), 469-476.
- Takai, Y., Wong, G., Clark, S., Burakoff, S. & Herrmann, S. (1988). B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 140(2), 508-512.
- Takemura, Y., Ouchi, N., Shibata, R., Aprahamian, T., Kirber, M. T., Summer, R. S., Kihara, S. & Walsh, K. (2007). Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. *The Journal of clinical investigation*, 117(2), 375-386.
- Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. (2014). Interleukin-6. In I. R. Mackay, N. R. Rose, B. Diamond, & A. Davidson (Eds.), *Encyclopedia of Medical Immunology: Autoimmune Diseases* (pp. 579-587). New York, NY: Springer New York.
- Tilney, N. L., Bailey, G. L. & Morgan, A. P. (1973). Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg*, 178(2), 117.
- Toy, D., Kugler, D., Wolfson, M., Bos, T. V., Gurgel, J., Derry, J., Tocker, J. & Peschon, J. (2006). Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *The Journal of Immunology*, 177(1), 36-39.
- Trunkey, D. D. & Lim, R. C. (1974). Analysis of 425 consecutive trauma fatalities: an autopsy study. *Journal of the American College of Emergency Physicians*, 3(6), 368-371.
- Tscherne, H., Oestern, H.-J. & Sturm, J. (1984). 5. Die Belastbarkeit Mehrfachverletzter und ihre Bedeutung für die operative Versorgung. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 364(1), 71-77.
- Uhle, F., Lichtenstern, C. & Weigand, M. A. (2016). Pathophysiologie. In K. Werdan, U. Müller-Werdan, H.-P. Schuster, & F. M. Brunkhorst (Eds.), *Sepsis und MODS* (pp. 40-60). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- van Griensven, M., Krettek, C. & Pape, H.-C. (2003). Immune Reactions after Trauma. *European Journal of Trauma*, 29(4), 181-192. doi:10.1007/s00068-001-1324-z

- Van Zee, K. J., Kohno, T., Fischer, E., Rock, C. S., Moldawer, L. L. & Lowry, S. F. (1992). Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(11), 4845-4849.
- Vassiliadi, D. A., Tzanela, M., Kotanidou, A., Orfanos, S. E., Nikitas, N., Armaganidis, A., Koutsilieris, M., Roussos, C., Tsagarakis, S. & Dimopoulou, I. (2012). Serial changes in adiponectin and resistin in critically ill patients with sepsis: associations with sepsis phase, severity, and circulating cytokine levels. *Journal of critical care*, 27(4), 400-409.
- Venkatesh, B., Hickman, I., Nisbet, J., Cohen, J. & Prins, J. (2009). Changes in serum adiponectin concentrations in critical illness: a preliminary investigation. *Crit Care*, 13(4), R105.
- Verma, S., Li, S.-H., Wang, C.-H., Fedak, P. W., Li, R.-K., Weisel, R. D. & Mickle, D. A. (2003). Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*, 108(6), 736-740.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M. & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707-710.
- Wade, C. E., Mora, A. G., Shields, B. A., Pidcoke, H. F., Baer, L. A., Chung, K. K. & Wolf, S. E. (2013). Signals from fat after injury: plasma adipokines and ghrelin concentrations in the severely burned. *Cytokine*, 61(1), 78-83.
- Walkey, A. J., Rice, T. W., Konter, J., Ouchi, N., Shibata, R. & Walsh, K. (2010). Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Crit Care Med*, 38(12), 2329.
- Wallace, A. M., Sattar, N. & Mcmillan, D. C. (2000). The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine*, 12(7), 1042-1045.
- Wang, P., Wu, P., Siegel, M. I., Egan, R. W. & Billah, M. M. (1995). Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J Biol Chem*, 270(16), 9558-9563.
- Ward, P. A. (2004). The dark side of C5a in sepsis. *Nat Rev Immunol*, 4(2), 133-142. doi:10.1038/nri1269
- Wick, M., Ekkernkamp, A. & Muhr, G. (1997). The epidemiology of multiple trauma. *Chirurg*, 68(11), 1053-1058.
- Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Enrich, B. & Tilg, H. (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 323(2), 630-635.
- Wolk, K., Haugen, H. S., Xu, W., Witte, E., Waggie, K., Anderson, M., Vom Baur, E., Witte, K., Warszawska, K. & Philipp, S. (2009). IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN- γ are not. *Journal of molecular medicine*, 87(5), 523-536.
- Wood, I. S., Wang, B. & Trayhurn, P. (2009). IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 384(1), 105-109. doi:10.1016/j.bbrc.2009.04.081

- Xu, J., Guardado, J., Hoffman, R., Xu, H., Namas, R., Vodovotz, Y., Xu, L., Ramadan, M., Brown, J. & Turnquist, H. R. (2017). IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model. *PLoS medicine*, *14*(7), e1002365.
- Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Tenner, A. J. & Tomiyama, Y. (2000). Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, *96*(5), 1723-1732.
- Yousef, A. A. A.-M., Amr, Y. M. & Suliman, G. A. (2010). The diagnostic value of serum leptin monitoring and its correlation with tumor necrosis factor- α in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*, *14*(2), R33.
- Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K. & Hauser, C. J. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, *464*(7285), 104-107. doi:10.1038/nature08780