

# Unfall chirurg

95. Jahrgang Heft 2 Februar 1992

D. Nast-Kolb, C. Waydhas, M. Jochum,  
K.-H. Duswald, W. Machleidt, M. Spannagl,  
W. Schramm, H. Fritz, L. Schweiberer  
**Biochemische Faktoren als objektive Parameter  
zur Prognoseabschätzung beim Polytrauma 59**  
Biochemical factors as an objective parameter in  
assessing the severity and prognosis in polytrauma  
patients

C. Waydhas, D. Nast-Kolb, A. Trupka, C. Kerim-Sade,  
G. Kanz, J. Zoller, L. Schweiberer  
**Traumascoring: Reproduzierbarkeit  
und Zuverlässigkeit 67**  
Traumascoring: inter-rater reliability

P. M. Vanderschot, P. L. Broos, J. A. Gruwez  
**Stenosis of the small bowel after  
blunt abdominal trauma 71**  
Dünndarmstenose nach stumpfem Bauchtrauma

W. P. Piotrowski  
**Behandlungsergebnisse nach Hirnschüssen 74**  
Results in treatment of cerebral gunshot injury

O. Paar, R. Kasperk  
**Langzeitverlauf nach Polytrauma 78**  
Long-term course after multiple trauma

B. Petračić, A. Petračić  
**Die Kombination von offener Osteosynthese und  
Fixateur externe bei distalen Mehrfragmentgelenks-  
frakturen des Radius. Methodik und Ergebnisse 83**  
Combination of the open screw-osteosynthesis  
with a fixateur externe by distal multifragment  
fracture of the radius

D. Lüdi, R. Inderbitzi, P. Stirnemann, H. B. Ris  
**Der klinische Stellenwert von Rippenfrakturen  
beim Einfach- und Mehrfachverletzten 87**  
The clinical impact of rib fractures in injured patients

H. Resch, A. Kathrein, K. Golser, G. Sperner  
**Arthroskopische und perkutane  
Verschraubungstechniken mit einem neuen  
Verschraubungssystem 91**  
Arthroscopic and percutaneous screwing techniques  
with a new screwing device

R. Hoffmann, C. Krettek, A. Hetkämper, N. Haas,  
H. Tscherner  
**Osteosynthese distaler Radiusfrakturen mit biode-  
gradablen Frakturstiften. Zweijahresergebnisse 99**  
Stabilization of distal fractures of the radius  
with biodegradable rods. A 2-year follow-up

P. Knorr, H.-G. Dietz, P. Krüger  
**Die doppelseitige Kalkaneusfraktur im Kindes-  
alter. Ein Erfahrungsbericht 106**  
Bilateral fracture of the calcaneus in childhood.  
A report from the authors' practice

O. Böstman, E. Hirvensalo, E. Partio, P. Törmälä,  
P. Rokkanen  
**Resorbierbare Stäbchen und Schrauben aus Poly-  
glykolid bei der Stabilisierung von Malleolarfrak-  
turen. Eine klinische Studie an 600 Patienten 109**  
Absorbable polyglycolide rods and screws in the  
fixation of malleolar fractures. Clinical experience  
with 600 patients

*Tagesgeschichte/Information 86*

*Buchbesprechungen/Book reviews 112*

Indexed in *Current Contents*



Springer-Verlag

113 Unfallchirurg ISSN 0177-5537 UNFAE 2 (1992) 95 (2) 59-112

Gedruckt auf säurefreiem Papier

## Biochemische Faktoren als objektive Parameter zur Prognoseabschätzung beim Polytrauma

D. Nast-Kolb<sup>1</sup>, C. Waydhas<sup>1</sup>, M. Jochum<sup>2</sup>, K.-H. Duswald<sup>1</sup>, W. Machleidt<sup>3</sup>, M. Spannagl<sup>4</sup>, W. Schramm<sup>4</sup>, H. Fritz<sup>2</sup> und L. Schweiberer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chirurgische Klinik und Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. L. Schweiberer), Klinikum Innenstadt, <sup>2</sup> Abteilung für klinische Chemie und klinische Biochemie, Klinikum Innenstadt, <sup>3</sup> Institut für Physiologische Chemie und <sup>4</sup> Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

### Biochemical factors as an objective parameter in assessing the severity and prognosis in polytrauma patients

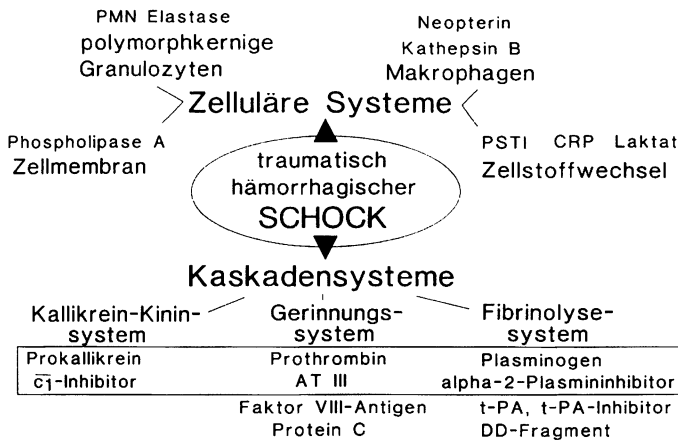
**Summary.** One hundred patients with multiple injuries (mean ISS 37 patients) were prospectively evaluated over a period of 14 days following trauma. Significant differences in the blood levels of PMN elastase, cathepsin B, lactate, neopterin, C-reactive protein (CRP) and antithrombin III (ATIII) were found in non-survivors and in survivors with and without organ failure. On admission, a prediction of organ failure was possible with an accuracy of 63% to 69% (PMN elastase, cathepsin B, ATIII). Death was predictable with an 80% to 90% accuracy within the first 4 days (PMN elastase, lactate, CRP, neopterin). The prognostic value of these factors was comparable to trauma scores regarding organ failure and better with respect to death. Biochemical parameters may be helpful in estimating the severity of the injury and prognosis and in monitoring the ICU course of such patients.

**Zusammenfassung.** In einer prospektiven Studie wurden 100 polytraumatisierte Patienten (mittlerer Injury Severity Score, ISS: 37 Punkte, mittlerer Polytraumaschlüssel, PTS: 38 Punkte) über einen 14tägigen Untersuchungszeitraum untersucht. Eine Reihe biochemischer Faktoren (PMN-Elastase, Kathepsin B, Laktat, CRP, Neopterin, AT III) unterschied signifikant, teilweise bereits ab Klinikaufnahme, zwischen sekundär Versterbenden sowie Überlebenden mit und ohne Organversagen. Damit ermöglichten PMN-Elastase, Kathepsin B und AT III bereits bei Klinikaufnahme eine Risikoeinschätzung späteren Organversagens mit einer Genauigkeit von 63%–69%. Ein späteres Versterben ließ sich innerhalb der ersten 4 Tage durch Laktat, PMN-Elastase, CRP und Neopterin mit einer Genauigkeit von 80%–90% vorhersagen. Im Vergleich zu den entsprechend ausgewerteten Traumascores ISS und PTS war die prognostische Aussagekraft dieser Mediatoren bezüglich Organversagen

gleichwertig, während sie bezüglich späterem Versterben ein genaueres Ergebnis zeigten. Damit erwiesen sich biochemische Faktoren als eine wertvolle Hilfe zur Einschätzung der Verletzungsschwere, der Prognose sowie des intensivmedizinischen Verlaufs polytraumatisierter Patienten.

Mit einer Vielzahl morphologischer und physiologischer Traumascores wurde versucht, die Verletzungsschwere des Polytraumatisierten zu erfassen und daraus prognostische Schlüsse zu ziehen (Übersicht in [6, 23, 25]). Der am häufigsten verwendete Schweregradschlüssel ist der Injury Severity Score (ISS [3]), dem von vielen Autoren eine gute prognostische Relevanz bescheinigt wird [13, 14, 19]. Im deutschsprachigen Raum kommt dem Polytraumaschlüssel (PTS [25]) eine zunehmende Bedeutung zu, welchem eine deutlich bessere prognostische Relevanz zugesagt wird. Physiologische Scoresysteme konnten sich wegen der häufig aufwendigen Handhabung im klinischen Gebrauch bisher nicht durchsetzen. So ist es weiterhin das Ziel vieler Arbeitsgruppen, objektive Kriterien für eine Prognosebeurteilung zu finden.

In zahlreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen wurde aufgezeigt, daß nach Trauma die proteolytischen Kaskadensysteme und diverse Zellpopulationen aktiviert werden [12, 30]. Auf diese Weise gelangen Mediatoren in die Zirkulation, welche sehr früh zu direkten Schäden an den Vitalorganen führen. Diese Faktoren könnten zur Beurteilung der Verletzungsschwere herangezogen werden. Bisher ist die klinische Relevanz dieser Mediatoren beim Polytrauma noch durch keine größere Fallzahl und keinen genügend langen Untersuchungszeitraum abgesichert worden. In einer prospektiven Polytraumastudie sollte deshalb das Ausmaß der Freisetzung einer Reihe von Mediatoren sowie deren prognostische Relevanz und Aussagekraft untersucht und den morphologischen Traumascores ISS und PTS gegenübergestellt werden.



**Abb. 1.** Im Rahmen der prospektiven Studie untersuchte biochemische Faktoren des traumatisch-hämorrhagischen Schockgeschehens

**Methodik**

Als Aufnahmekriterien wurden mindestens 2 wertig betroffene Körperregionen bzw. bei isolierten Verletzungen des Bewegungsapparates mindestens 3 Frakturen großer Röhrenknochen oder des Beckens definiert [22]. Die 1. Blutabnahme erfolgte bei Klinikaufnahme; im weiteren Verlauf wurden über 48 h 6stündlich, sodann 24stündlich bis zum 14. Tag klinische und biochemische Daten erhoben. Zu jedem Meßzeitpunkt wurde neben den Routinelaborparametern und den zellulären und humoralen Entzündungsfaktoren das klinische Zustandsbild sowie aufgetretene Komplikationen registriert. Diese wurden folgendermaßen definiert: respiratorisches Versagen (maschinelle Beatmung +  $pO_2/FiO_2 < 280$  oder  $PEEP \geq 8$  über mindestens 24 h), Leberversagen (Bilirubin  $\geq 3$  mg/dl über mindestens 48 h), Nierenversagen (Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl über mindestens 48 h), Gerinnungsversagen (2 der folgenden Kriterien: Thrombozytenzahl  $< 100\,000/\mu l$  oder -abfall  $> 30\%$  in 24 h, PTT  $> 50$  s über 48 h, Reptilasezeit  $> 22$  s über 24 h), gastrointestinales Versagen (steinfreie Cholezystitis oder endoskopisch nachgewiesenes Ulcus duodeni oder ventriculi).

Die untersuchten humoralen und zellulären Faktoren (Abb. 1) wurden nach einem Dreijahreszeitraum an 69 Patienten bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft überprüft [22]. In der vorliegenden Arbeit werden lediglich diejenigen biochemischen Parameter dargestellt, die dabei eine ausreichende klinische Relevanz erzielen konnten. Sie wurden mit folgenden spezifischen Testverfahren untersucht:

- *PMN-Elastase* mittels der Zweistundenversion eines kommerziellen Enzymimmunoassays (Fa. Merck, Darmstadt),
- *Kathepsin B* mittels eines im Institut für Physiologische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelten fluorimetrischen Tests [2],
- *Neopterin* mittels eines Radioimmunassays in Doppelantikörpertechnik (Fa. Henning, Berlin),
- *C-reaktives-Protein (CRP)* mittels radialer Immundiffusion mit LC-Partigenplatten (Fa. Behring, Marburg),
- *Antithrombin III* mittels chromogener Testmethode (Fa. Kabi, Stockholm),
- *Laktat* mittels vollenzymatischen Kombinationstest (Fa. Boehringer, Mannheim).

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben, wobei  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen wurde. Die prognostische Aussagekraft einzelner Parameter wurde hinsichtlich der Vorhersage von Organkomplikationen bzw. Versterben für verschiedene Meßzeitpunkte bestimmt. Dazu wurde anhand der ersten 69 Patienten für den jeweiligen Meßzeitpunkt der beste Diskriminanzwert errechnet [22] und für

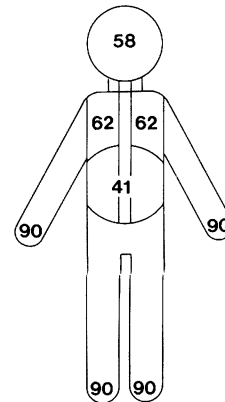
das hier dargestellte Gesamtkollektiv angewendet. Daraus wurden Sensitivität, Spezifität sowie der positiv und negativ prädiktive Wert (PPW und NPW) ermittelt [22]. Eine klinische Relevanz wurde dann angenommen, wenn sowohl die Sensitivität als auch der PPW zumindest 60% betragen.

**Ergebnisse**

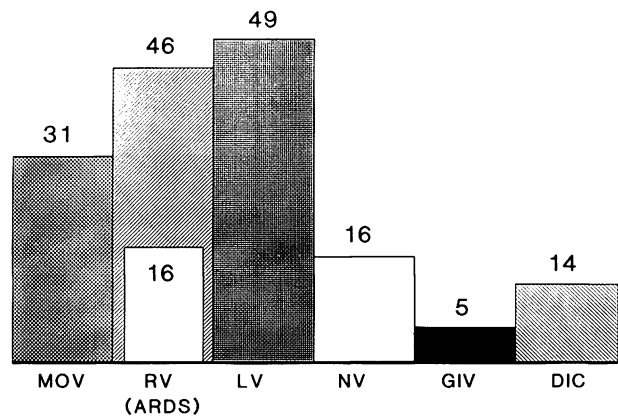
Vom 1. 1. 1986–31. 8. 1990 wurden 100 primär überlebende Schwerverletzte (mittlerer ISS: 37 Punkte, mittlerer PTS: 38 Punkte) untersucht. Das Verletzungsmuster ist der Abb. 2 zu entnehmen. 63 Patienten entwickelten Organkomplikationen (Abb. 3), wobei das Versagen der Lunge und Leber am häufigsten auftraten. Bei 31 Patienten lag ein Multiorganversagen (MOV) vor. Die Komplikationen begannen bei 45 Patienten innerhalb der ersten 3 Tage, bei 18 nach dem 3. Tag. Die mittlere Überlebenszeit der Versterbenden betrug 16 Tage (3–28 Tage).

Für die klinischen und prognostischen Auswertungen wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt:

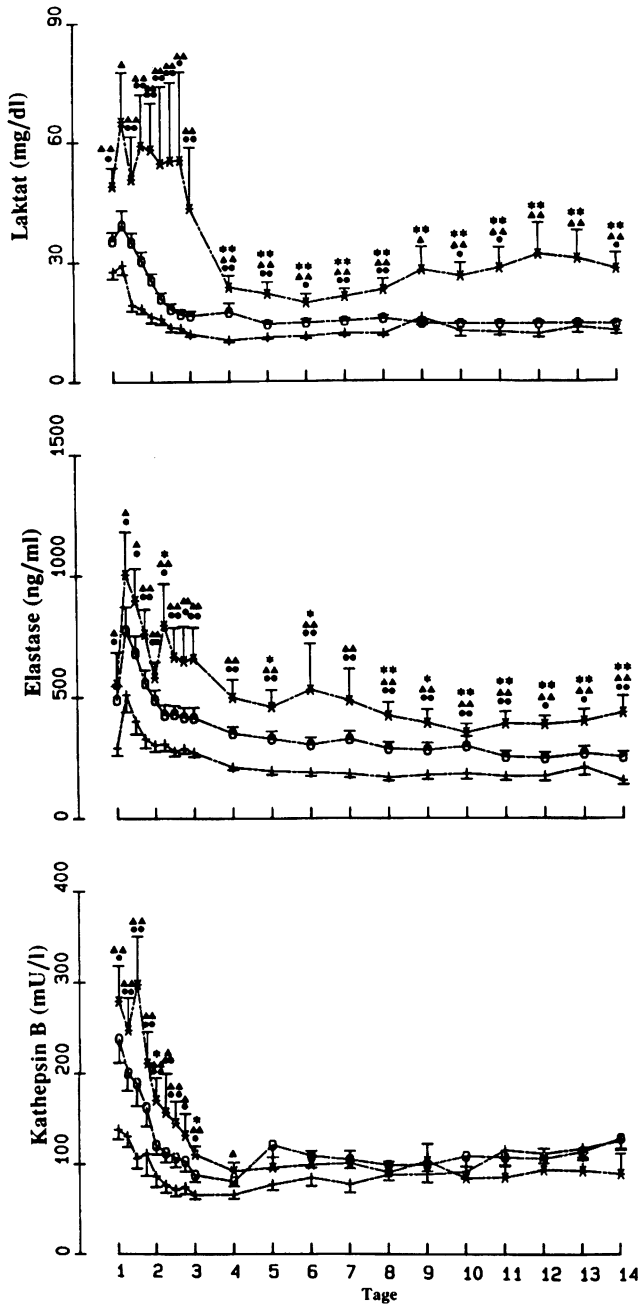
- 16 Patienten mit letalem Multiorganversagen (Gruppe 1),



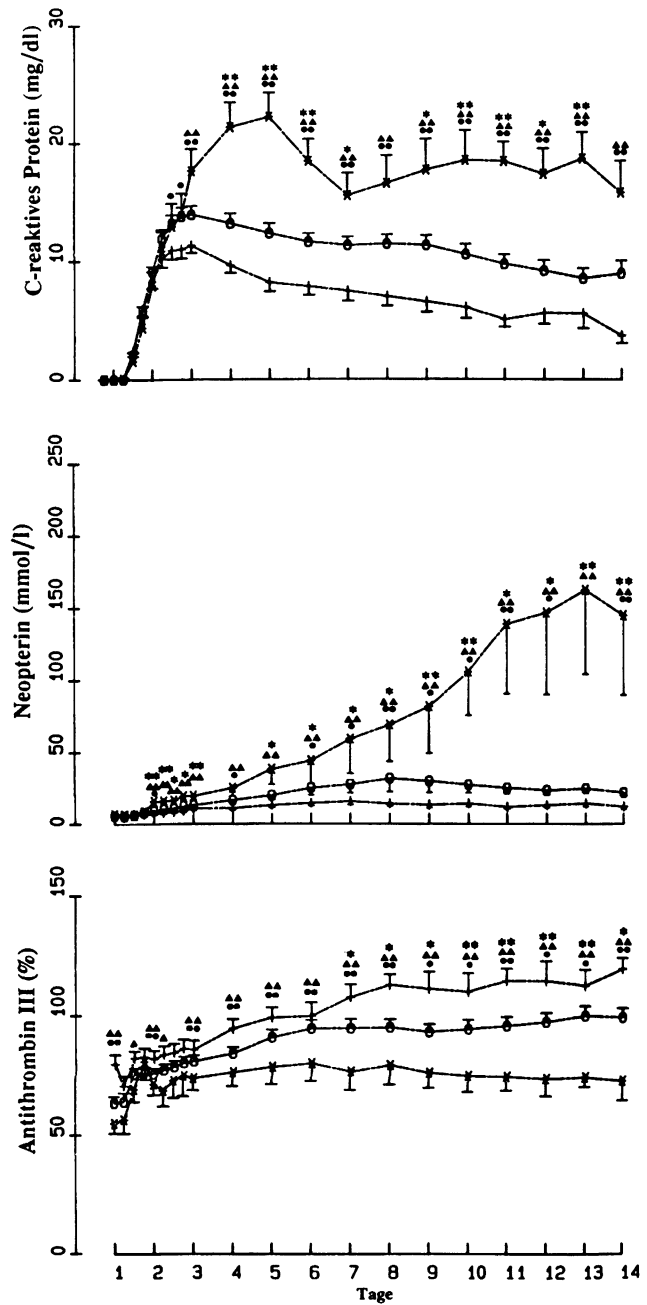
**Abb. 2.** Verteilung der Verletzungen (in %) auf die verschiedenen Körperregionen (Schädel, Thorax, Abdomen, Bewegungsapparat) bei 100 Polytraumatisierten



**Abb. 3.** Komplikationsrate (in %) bei 100 Polytraumatisierten (MOV, Multiorganversagen; RV, respiratorisches Versagen; LV, Leberversagen; NV, Nierenversagen; GIV, gastrointestinales Versagen; DIC, Gerinnungsversagen)



**Abb. 4.** Mittelwertsverläufe von Laktat, PMN-Elastase und Kathepsin B bei Versterbenden (x--x) und Überlebenden mit (o--o) und ohne (+--+ Organversagen (OV) (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  letales OV gegen reversibles OV; ●  $p < 0,05$ ; ●●  $p < 0,01$  letales OV gegen kein OV; ▲  $p < 0,05$ ; ▲▲  $p < 0,01$  reversibles OV gegen kein OV)



**Abb. 5.** Mittelwertsverläufe von CRP, Neopterin und AT III bei Versterbenden (x--x) und Überlebenden mit (o--o) und ohne (+--+ Organversagen (OV) (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  letales OV gegen reversibles OV; ●  $p < 0,05$ ; ●●  $p < 0,01$  letales OV gegen kein OV; ▲  $p < 0,05$ ; ▲▲  $p < 0,01$  reversibles OV gegen kein OV)

- 47 Patienten mit reversiblen Organversagen (Gruppe 2),
- 37 Patienten ohne Organversagen (Gruppe 3).

Die Mittelwerte der anatomischen Traumascores unterschieden sich von Gruppe 1 (ISS: 43, PTS: 49) und Gruppe 2 (ISS: 39, PTS: 42) nur tendenziell. Der Schweregrad dieser beiden Gruppen war jedoch signifikant höher als derjenige der Gruppe 3 (ISS: 32, PTS: 28). Abbildungen 4

und 5 zeigen die Mittelwertverläufe der untersuchten biochemischen Faktoren bei den 3 Auswertungsgruppen.

Bereits ab Klinikaufnahme und während des gesamten weiteren Beobachtungszeitraums waren die Plasmaspiegel der *PMN-Elastase* zwischen später komplikationslosen Patienten und denjenigen, welche Organkomplikationen entwickelten, signifikant verschieden ( $p < 0,01$ ). Das Maximum der Elastaseausschüttung wurde bei allen Patienten ca. 6 h nach dem Trauma ver-

zeichnet. Danach erfolgte ein rascher Abfall auf verschiedenen hohen Niveaus in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf. Zwischen dem 3. und 8. Tag bestanden zusätzlich signifikante Unterschiede zwischen später Versterbenden und Überlebenden ( $p < 0,01$ ).

Die aus Makrophagen freigesetzte Cysteinproteinase *Kathepsin B* zeigte bereits bei Klinikaufnahme eine maximale Ausschüttung mit hochsignifikanter Differenzierung ( $p < 0,001$ ) zwischen Patienten mit und ohne Organversagen. Es folgte danach bei allen Patienten ein rascher, bei den später Versterbenden mit einer Verzögerung von 12 h einsetzender Abfall der *Kathepsin-B*-Mittelwerte, wobei bis zum 4. Tag signifikante Abweichungen zwischen den Patienten mit und ohne Organversagen fortbestanden. Ab Ende der 1. Woche ließen sich die Mittelwerte für die 3 Gruppen nicht mehr voneinander abgrenzen.

Im Gegensatz zum unmittelbar nach dem Trauma maximal freigesetzten *Kathepsin B* stieg das sich sekundär beim Energiestoffwechsel der Makrophagen bildende *Neopterin* nur sehr langsam an. Bei den später Versterbenden war ab dem 2. Tag ein deutlicher, stetiger Anstieg bis auf das ca. 10- bis 20fache der Norm am 12. Tag zu beobachten, mit signifikantem Unterschied ( $p < 0,01$ ) zu den Mittelwerten der überlebenden Patienten. Ab der 6. Stunde nach dem Trauma war bei allen Patienten eine gleichermaßen konstant ansteigende Produktion von *CRP* zu beobachten. Ab der Mitte des 2. Tages zeichneten sich zunehmend deutliche Unterschiede zwischen allen 3 Gruppen ab, welche ab dem 4. Tag mit  $p < 0,01$  signifikant waren.

Bereits bei Klinikaufnahme war das gerinnungshemmende Protein *Antithrombin III* bei allen 3 Gruppen unterschiedlich stark erniedrigt mit signifikanter Differenzierung ( $p < 0,001$ ) zwischen Patienten mit und ohne Organversagen. Dieser Unterschied blieb während des gesamten 14tägigen Untersuchungszeitraums bestehen. Ab Beginn der 2. Woche ist zusätzlich eine signifikante Abgrenzung zwischen den Patienten mit letalem (Gruppe 1) und reversiblen (Gruppe 2) Organversagen möglich.

Der *Serumlaktat Spiegel* ermöglichte mit einem massiven Anstieg bereits bei Klinikaufnahme eine hochsignifikante Unterscheidung ( $p < 0,001$ ) zwischen später versterbenden und überlebenden Patienten, welche während des gesamten Beobachtungszeitraums bestehen bleibt.

Zur Überprüfung der diagnostischen und prognostischen Relevanz der biochemischen Entzündungsparameter wurden 2 Fragestellungen untersucht:

1. das möglichst frühzeitige Erkennen von sich entwickelnden Organkomplikationen und
2. eine Vorhersagemöglichkeit hinsichtlich letaler Komplikationen.

Für eine hohe diagnostische und prognostische Aussagekraft eines Parameters ist es erforderlich, daß sich dieser noch vor Eintritt einer Komplikation während des Krankheitsverlaufes verändert.  $\frac{2}{3}$  der Patienten entwickelten bereits innerhalb der ersten 3 Tage ein Organversagen. Deshalb wurde die Vorhersage für das Auftreten und die Entwicklung von Organkomplikationen mit den Meßwerten direkt bei Klinikaufnahme, durchschnittlich

**Tabelle 1.** Prognostische Aussagekraft biochemischer Parameter hinsichtlich eines späteren Organversagens bei Klinikaufnahme (PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert)

Parameter (Diskriminanzwert)	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	PPW [%]	NPW [%]	Richtige Aussage [%]
ISS (30 Punkte)	71	46	69	49	62
PTS (30 Punkte)	82	68	81	69	77
Elastase (200 ng/ml)	83	44	73	58	69
Kathepsin B (190 mU/l)	50	89	90	48	63
AT III (80%)	79	52	74	59	69

50 min nach dem Trauma, bestimmt. Kein Patient der Gruppe 1 verstarb vor dem 3. Tag; so konnten zur Vorhersage späteren Versterbens die biochemischen Ergebnisse der ersten 3 Tage ausgewertet werden.

#### Vorhersage von Organversagen

Verglichen wurden die Patienten der Gruppe 1 und 2 mit Organversagen mit den Patienten der Gruppe 3 ohne Organversagen (Tabelle 1).

Beide dargestellten Traumascores ermöglichten eine Vorhersage späteren Organversagens, wobei der PTS ein deutlich besseres Ergebnis erkennen ließ als der ISS. Von den untersuchten biochemischen Faktoren wiesen PMN-Elastase und AT III sowohl eine Sensitivität, als auch einen PPW größer 60% auf und erreichten damit eine ausreichende prognostische Relevanz (Tabelle 1). Dagegen konnte *Kathepsin B*, welches bei den primären umfangreichen Auswertungen der ersten 69 Patienten mit dem verwendeten Diskriminanzwert ebenfalls diese Bedingungen erfüllt hatte [22], dieses Ergebnis nun nicht mehr erreichen. Der PPW von *Kathepsin B* war jedoch sehr hoch, so daß im Falle eines Plasmaspiegels über 190 mU/l ein späteres Organversagen mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet werden konnte.

Bezüglich der Vorhersage von Organversagen ergaben die Traumascores sowie die biochemischen Parameter mit 62–77% richtigen Aussagen ein annähernd gleiches Ergebnis, wobei der PTS am besten abschnitt.

#### Vorhersage von Versterben

Die Überprüfung der Vorhersage von Versterben erfolgte analog dem Organversagen. Dazu wurden die Parameter der versterbenden Patienten der Gruppe 1 mit denen der überlebenden Patienten der Gruppen 2 und 3 verglichen (Tabelle 2).

Im Vergleich der Traumascores schnitt auch bei dieser Fragestellung der PTS besser ab als der ISS, jedoch konn-

**Tabelle 2.** Prognostische Aussagekraft verschiedener biochemischer Parameter am 1. und 4. Tag hinsichtlich eines späteren Versterbens

Parameter (Diskriminanzwert)	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	PPW [%]	NPW [%]	Richtige Aussage [%]
ISS (40 Punkte)	60	67	24	90	66
PTS (50 Punkte)	47	86	37	90	80
Laktat <sup>a</sup> (45 mg/dl)	60	89	50	92	84
PMN-Elastase (500 ng/ml)	56	91	56	91	86
CRP (20 mg/dl)	57	95	67	93	90
Neopterin (30 nmol/l)	77	80	42	95	80

<sup>a</sup> Nur am 1. Tag

**Tabelle 3.** Prognostische Aussagekraft der Kombination von 4 Faktoren (PMN-Elastase, CRP, Neopterin, Laktat) hinsichtlich eines späteren Versterbens

	Mindestanzahl pathologischer Faktoren [%]		
	3	2	1
Sensitivität	53	73	93
Spezifität	99	87	67
Positiv prädiktiver Wert	89	50	34
Negativ prädiktiver Wert	92	95	98
Richtige Aussage	92	85	61

ten dabei beide keine ausreichende prognostische Relevanz erzielen. Die in Tabelle 2 aufgeführten biochemischen Parameter ergaben 80–90% richtige Aussagen. Mit Sensitivitäten von 56–77% und positiv prädiktiven Werten von 42–67% waren die Kriterien der prognostischen Relevanz zwar nur grenzwertig gegeben, die Aussagekraft war jedoch deutlich besser als diejenige der Traumascores (PPW: 24–37%). Die Aussagekraft der Entzündungsparameter ließ sich jedoch noch weiter verbessern, indem die 4 aufgeführten Mediatoren (Tabelle 2) nicht isoliert, sondern in Kombination ausgewertet wurden: Waren während der ersten 4 Tage bezüglich der ermittelten Diskriminanzwerte mindestens 3 der 4 Faktoren pathologisch, so ergab sich ein späteres Versterben in 89%; waren alle 4 Parameter unauffällig, so überlebten 98% (Tabelle 3).

## Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine *prospektiv* angelegte *Untersuchung* eines genau definierten

Krankenskollektivs von 100 polytraumatisierten Patienten mit einem durchschnittlichen Schweregrad von 37 Punkten nach dem Injury Severity Score [3]. In unseren Untersuchungen konnte die nach dem Trauma unmittelbar einsetzende Aktivierung humoraler und zellulärer Systeme bestätigt werden. Grundlage für die hier getroffene Auswahl von Faktoren waren Auswertungen von 69 Patienten, bei denen zusätzlich zu den hier dargestellten alle übrigen in Abb. 1 aufgeführten Mediatoren bestimmt worden waren [22]. Dabei waren Diskriminanzwerte ermittelt worden. Für eine Reihe von Faktoren konnte zwar eine vermehrte Freisetzung bzw. ein Verbrauch festgestellt werden, ohne daß jedoch eine ausreichende Korrelation zur Schwere des Krankheitsverlaufs bestand. Diese Parameter wurden nun bei den fortgesetzten Untersuchungen nicht mehr weiter verfolgt.

Zur Einschätzung der klinischen Bedeutung von biochemischen Faktoren wurde deren prognostische Wertigkeit im Vergleich zu Traumascores (ISS und PTS) überprüft.

Der Injury Severity Score [3] ist der am häufigsten verwendete Traumascore. In einer Reihe früherer Publikationen wird eine gute Korrelation mit der Letalität angegeben [13, 19], ohne daß dabei meist tatsächlich auf die Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiven Wert eingegangen wird. Während wir für den ISS zwar eine gute Aussagekraft bezüglich späterem Organversagen sahen, erwies er sich als nicht geeignet zur Vorhersage späteren Versterbens. Entsprechend wurde von anderen Autoren in umfangreichen Untersuchungen versucht, die Aussagekraft des ISS weiter zu verbessern [5–7], wobei eine wesentlich aufwendigere Handhabung eine breite Anwendbarkeit erschwerte. Der im deutschsprachigen Schrifttum zunehmend verwendete Polytraumaschlüssel (PTS [25]) zeigte bei unseren Untersuchungen im Vergleich zum ISS eine deutlich bessere Aussagekraft zur Prognoseeinschätzung von Organversagen und Versterben.

Ein wesentlicher Nachteil morphologischer Traumascores ist die Abhängigkeit von der subjektiven Beurteilung des Untersuchers sowie dessen klinischer Erfahrung: Dies konnte im Rahmen unserer prospektiven Polytraumastudie belegt werden: Die Patienten wurden von 8 verschiedenen Untersuchern verschiedenen chirurgischen Ausbildungsstadien nach entsprechender Unterweisung unabhängig voneinander beurteilt. Es ergaben sich folgende Differenzen:

- Die Beurteilung einzelner Patienten variierte ganz erheblich um den Mittelwert mit Abweichungen in Extremfällen bis zu 70% (PTS) und 80% (ISS).
- Die durchschnittliche Einschätzung der Verletzungsschwere des Gesamtkollektivs streute ebenfalls erheblich: ISS: Mittelwert: 38,6 Punkte (33,1–39,3 Punkte); PTS: Mittelwert: 36,3 Punkte (30,8–39,7 Punkte).

Entsprechende Ergebnisse wurden auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt [21].

Im Gegensatz zu den morphologischen Traumascores handelt es sich bei den biochemischen Parametern um objektive Laborparameter. Sie erzielten in unserer prospektiven Studie bezüglich späterem Organversagen ein

den Verletzungsschlüsseln vergleichbares, bezüglich Versterben ein besseres Ergebnis. Die prognostische Bedeutung biochemischer Faktoren konnte bisher nur in kleineren Untersuchungen mit geringeren Fallzahlen bzw. kürzeren Beobachtungszeiträumen angedeutet werden. So sahen Risberg et al. [28] bei 20 polytraumatisierten Patienten mit unterschiedlicher Traumaschwere sehr früh nach dem Unfall einsetzende Veränderungen der Gerinnung und Fibrinolyse mit stark erniedrigten Plasmaspiegel von Antithrombin III und  $\alpha_2$ -Plasmininhibitor. Entsprechende Beobachtungen machten Aasen et al. [1] und Smith-Erichsen et al. [33] bei 19 nicht genauer klassifizierten Traumapatienten. Mit einem massiven Abfall bereits bei Klinikaufnahme differenzierte AT III bei unserer Untersuchung im gesamten Verlauf zwischen Patienten mit und ohne späterem Organversagen und in der 2. Woche auch zwischen Versterbenden und Überlebenden.

Nach ersten Untersuchungen zur Bedeutung der PMN-Elastase bei der Entwicklung septischer Verläufe nach abdominalchirurgischen Eingriffen [9] wurde die Freisetzung dieses Enzyms als Ausdruck der Granulozytenaktivierung auch bei Traumapatienten beobachtet: So beschrieben Dittmer et al. [8] für 27 polytraumatisierte Patienten (während einer 4tägigen Beobachtungsperiode) eine maximale PMN-Elastaseausschüttung 6–12 h nach dem Trauma mit signifikanten, von der Verletzungsschwere – gemessen mit einem anatomischen Traumascore – abhängigen Konzentrationsunterschieden. Die Autoren berichteten darüber hinaus, daß die in Vollblutkonserven mit zunehmender Lagerungsdauer extrazellulär freigesetzten Elastasemengen auch bei großem Transfusionsbedarf keinen bzw. nur einen geringfügigen Einfluß auf die im Plasma meßbaren PMN-Elastasespiegel polytraumatisierter Patienten haben.

Auch bei unseren Patienten trat das Maximum der PMN-Elastaseausschüttung 6 h nach dem Trauma auf. Bei nachfolgender Manifestation von Organdysfunktionen stieg die PMN-Elastasekonzentration nach einem vorübergehenden Abfall entweder erneut an – bei letalem Verlauf zu noch deutlich höheren Werten – oder verblieb im pathologischen Bereich ( $> 250$  ng/ml). Ab dem 3. Tag bestanden damit während des gesamten weiteren Krankheitsverlaufes signifikante Unterschiede einerseits zwischen Versterbenden und Überlebenden sowie andererseits zwischen Patienten, die das posttraumatische Geschehen mit bzw. ohne Organversagen überwandten. Damit erwies sich uns die PMN-Elastase als guter Marker zur Verlaufsbeobachtung und -kontrolle beim intensivmedizinischen Verlauf Polytraumatisierter.

Eine ähnliche Korrelation zwischen der PMN-Elastasefreisetzung als Maß der Granulozytenaktivierung und die Schwere des Krankheitsverlaufs wurde inzwischen auch in einer Reihe weiterer klinischer Untersuchungen [18, 24, 26] bestätigt. Diese Zusammenhänge zeigen auf, daß der Aktivierung der Granulozyten mit der Freisetzung von Proteasen eine wichtige Rolle in der Entstehung der Schockfolgereaktionen zukommt und die Plasmaspiegel entsprechend von diagnostischer Bedeutung sein können.

Neben der Granulozytenaktivierung erfolgt sehr frühzeitig auch die Stimulierung der für die unspezifische Ab-

wehr essentiellen Makrophagen. Diskutiert wird außer der Aktivierung durch Mediatoren aus humoralen Kaskadensystemen, wie z. B. den Anaphylatoxinen, auch eine Stimulierung durch T-Lymphozyten-Produkte wie Interleukin 2 und Gamma-Interferon. Als Indikatoren der Makrophagenaktivierung werden derzeit 2 sehr verschiedenartige biochemische Substanzen favorisiert:

- das biologisch inerte GTP-Stoffwechsellendprodukt Neopterin, das erst nach Einwirken eines Stimulus vermehrt gebildet wird [17, 35];
- die lysosomale Cysteinproteinase Kathepsin B, die z. T. präformiert in Lysosomen verpackt vorliegt und auf einen adäquaten löslichen oder partikulären Stimulus hin rasch ausgeschüttet werden kann [16, 20, 29].

Für Neopterin liegen inzwischen Ergebnisse sowohl von septischen Fällen unterschiedlicher Genese als auch für den frühen Verlauf nach Polytrauma vor: Strohmaier et al. [35] fanden bei insgesamt 21 untersuchten Patienten signifikant höhere Neopterinwerte im Plasma (ab dem 3. Tag) bei 14 Sepsispatienten im Vergleich zu 7 Patienten ohne septische Komplikationen; zudem war eine eindeutige Abgrenzung von Versterbenden und Überlebenden retrospektiv anhand der Neopterinspiegel möglich. Über entsprechende Ergebnisse berichteten Pacher et al. [26] nach 6tägiger Beobachtung von 56 Patienten: 32 Patienten mit Sepsis nach verschiedenen, nicht genauer beschriebenen Vorerkrankungen (Letalität: 56%) wiesen signifikant höhere Neopterinspiegel auf als das Vergleichskollektiv von 24 Patienten mit komplikationslosen postoperativen Verläufen. Weiterhin war mittels der Neopterinspiegel eine eindeutige Differenzierung zwischen Versterben und Überlebenden sowie zwischen Kranken mit und ohne schwerem Multiorganversagen (MOF-Score  $\geq 5$ ) möglich. Brandel et al. [4] beobachteten ebenfalls während einer 6tägigen Studiendauer signifikant niedrigere Plasmaspiegel bei 19 Überlebenden im Vergleich zu 7 versterbenden polytraumatisierten Patienten.

Die Auswertung der Daten unseres Krankenkollektivs bestätigt eine ab dem 2. posttraumatischen Tag mögliche, hochsignifikante Differenzierung zwischen Versterbenden und Überlebenden anhand des Neopterinspiegels. Dabei scheint die Neopterinerhöhung zwischen dem 2. und 5. Tag unabhängig von der Nierenfunktion und ausschließlich Ausdruck der Makrophagenaktivierung zu sein. Im weiteren Verlauf dürften exzessiv steigende Serumspiegel überwiegend eine Folge der Retention des Neopterins im Nierenversagen sein [22].

Für das Kathepsin B liegen bisher keine klinischen Untersuchungsergebnisse mit größeren Patientenzahlen vor. Wir beobachteten ein Maximum der Aktivität im Plasma bereits bei Klinikaufnahme mit hochsignifikanter Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Organversagen. Diese Differenzierung blieb trotz des danach raschen Abfalls der Serumspiegel bis zum 4. Tag bestehen. Ab diesem Zeitpunkt lassen sich dann anhand der Mittelwertverläufe weitere Patientengruppen nicht mehr differenzieren. Nachdem Kathepsin B ubiquitär in vielen Organen sowie in diversen Zelltypen wie Fibroblasten und Trophoblasten nachgewiesen wurde [16, 20], stellt sich die Frage, ob die primäre Kathepsin-B-Freisetzung

tatsächlich ausschließlich aus Makrophagen oder aber zusätzlich aus zerstörten Geweben erfolgt. In jüngster Zeit veröffentlichte Daten von Rothe et al. [29] sprechen jedoch für die primäre Herkunft aus Makrophagen.

Analog wie für die PMN-Elastasefreisetzung fanden Duswald et al. [9] auch hinsichtlich des Anstiegs des allgemeinen Entzündungsmarkers CRP im Plasma signifikante Unterschiede zwischen 25 Patienten mit Sepsis und 16 komplikationslosen postoperativen Kontrollpatienten. Fasching et al. [11] und Stahl et al. [34] sahen zudem bei 27 bzw. 60 Patienten erhöhte CRP-Plasmaspiegel als Folge des Operationstraumas.

Bei unseren Untersuchungen kam es bei allen Patienten (mit einer Verzögerung von 12 h nach dem Unfall) zu einem kontinuierlichen Anstieg der CRP-Werte im Plasma. Das Ausmaß der Akutphasenreaktion läßt ab dem 3. Tag alle 3 Patientengruppen eindeutig unterscheiden: Zu diesem Zeitpunkt hatten die überlebenden Patienten die Maximalwerte erreicht, während die Plasmaspiegel der Versterbenden bis zum 5. Tag weiter stark anstiegen und über den gesamten folgenden Beobachtungszeitraum auf diesem erhöhten Niveau als Ausdruck einer unspezifischen Entzündungsreaktion verblieben. Bei den Überlebenden mit Organversagen wurde kein weiterer Anstieg der CRP-Werte über die am 3. Tag erreichte Maximalkonzentration hinaus verzeichnet. Im Gegensatz dazu kam es bei den komplikationslosen Verläufen zu einer schnellen Normalisierung.

Seit der Erstbeschreibung durch Arakil 1891 wurde in einer Vielzahl von Untersuchungen der Serumlaktatspiegel als Ausdruck der reduzierten Gewebsdurchblutung im Schock beschrieben. Zudem wiesen bereits 1968 Hofmann et al. [15] auf die prognostische Bedeutung des „Schockparameters“ Laktat hin. Neuere Publikationen bestätigten zum einen die ätiologische Wertigkeit des Laktats für die Entwicklung des posttraumatischen Organversagens [27, 31], zum anderen ließ sich sowohl klinisch als auch tierexperimentell eine Korrelation zwischen der Höhe des Serumlaktatspiegels und der Schwere des Schockgeschehens nachweisen. Mehrmals wurde das Laktat auch als wertvoller Parameter zur Unterscheidung zwischen Versterben und Überleben herausgestellt [4, 10, 32]. Unsere Untersuchungen bestätigen diese Erkenntnisse: Das Serumlaktat spiegelt mit Maximalwerten während der ersten 24 h primär die Schwere des Schockgeschehens wider und erlaubt im gesamten 14tägigen Beobachtungszeitraum eine Unterscheidung zwischen Versterbenden und Überlebenden.

Nachdem Befunde der Grundlagenforschung und tierexperimentelle Studien die Kenntnisse über die Pathophysiologie des traumatisch-hämorrhagischen Schockgeschehens in den letzten Jahren erweitert haben, wurde zunehmend versucht, die klinische Bedeutung dieser Reaktionen besser einzuordnen. In unserer prospektiven Polytraumastudie konnte an einem exakt definierten und dokumentierten genügend großen Krankenkollektiv die prognostische Relevanz einer Reihe von biochemischen Faktoren nachgewiesen werden. Nachdem es sich dabei mit der PMN-Elastase, CRP, Laktat und AT III um objektive, schnell bestimmbare Laborparameter handelt, ist bereits heute eine routinemäßige Anwendung zur inten-

sivmedizinischen Verlaufskontrolle zu diskutieren. Für Neopterin ist ein der PMN-Elastase entsprechendes Bestimmungsverfahren in Entwicklung, so daß auch dieser Faktor bald in die Routinediagnostik mitaufgenommen werden kann. Neben der Prognosebeurteilung zeigen diese biochemischen Faktoren eine gute Korrelation mit dem weiteren Krankheitsverlauf und stellen damit zusätzlich eine wertvolle Hilfe für die intensivmedizinische Beurteilung polytraumatisierter Patienten dar. Damit könnten diesen Faktoren bald eine wichtige Rolle bei der Indikationsstellung und Planung nicht dringlicher sekundärer Operationen bei polytraumatisierten Patienten zukommen.

Die Studie wurde durch die großzügige finanzielle Unterstützung der Schutzkommission des Bundesministeriums des Innern ermöglicht. Ganz besonderer Dank gebührt den technischen Assistentinnen Susann Lenk, Evi Bachmaier und Bettina Vock für ihre unermüdete und gewissenhafte Hilfe.

## Literatur

1. Aasen AO (1986) The proenzyme functional inhibition index. *Intensive Care* 2: 1
2. Assfalg-Machleidt I, Jochum M, Nast-Kolb D, Waydhas Ch, Weipert J, Siebeck M, Machleidt W (1988) The lysosomal cysteine proteinase cathepsin B is released into the blood plasma during polytrauma, sepsis, and endotoxin shock. *Bio Chem Hoppe-Seyler* 369: 789
3. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB (1974) The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 14: 187
4. Brandl M, Pscheidl E, Amann W, Barjasic A, Pasch T (1989) Biochemical and hormonal parameters in patients with multiple trauma. In: Schlag R, Redl H (Hrsg) *Second Vienna Shock Forum*. Liss, New York, S 743
5. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Bain LW, Gann DS, Gennarelli T et al. (1990) A new characterization of injury severity. *J Trauma* 30: 539
6. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME (1989) A revision of the trauma score. *J Trauma* 29: 623
7. Copes WS, Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW (1988) The injury severity score revisited. *J Trauma* 28: 69
8. Dittmer H, Jochum M, Fritz H (1986) Freisetzung von granulozytärer Elastase und Plasmaproteinveränderungen nach traumatisch-hämorrhagischem Schock. *Unfallchirurg* 89: 160
9. Duswald KH, Jochum M, Schramm W, Fritz H (1985) Released granulocytic elastase: an indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98: 892
10. Falk JL, Rackow EC, Leavy J, Astiz ME, Weil MH (1985) Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute Care* 11: 212
11. Fasching G, Kurz R, Wendler M (1988) Einfluß von Operationen auf Entzündungsparameter. *Z Kinderchir* 43: 212
12. Fritz H, Jochum M, Duswald KH, Dittmer H, Kortmann H, Neumann S, Lang H (1984) Granulocyte proteinases as mediators of unspecific proteolysis in inflammation: a review. In: Goldberg DM (Hrsg) *Selected topics in clinical enzymology*, Bd 2. de Gruyter, Berlin New York, S 305
13. Gerritsen SM, v Loenhout T, Gimbrete JSF (1982) Prognostic signs and mortality in multiply injured patients. *Injury* 14: 89
14. Glinz W (1988) Indices zur Erfassung der Verletzungsschwere. In: Deutsch E, Dienstl F, Kleinberger G, Ritz R, Schuster HP (Hrsg) *Aktuelle Fragen der Notfallmedizin*. Schattauer, Stuttgart New York, S 1127



15. Hofmann KT, Tesch G (1968) Der Wert der Milchsäurebestimmung bei der Beurteilung Schwerverletzter. *Langenbecks Arch Klin Chir* 322: 1113
16. Howie A, Burnett D, Crocker J (1985) The distribution of cathepsin B in human tissues. *J Pathol* 145: 307
17. Huber Ch, Herold M, Troppmair J (1987) Disease associated alterations of pterin biosynthesis: enhancement in inflammatory disease, hemopoietic regeneration and endotoxemia. In: Curtius HC, Blau N (Hrsg) *Unconjugated pterins and related biogenic amines*. de Gruyter, Berlin New York, S 148
18. Kellermann W, Frentzel-Beyme R, Welte M, Jochum M (1989) Phospholipase A in acute lung injury after trauma and sepsis: its relation to the inflammatory mediators PMN-elastase, C3a, and neopterin. *KliWo* 67: 190
19. Lauwers LF, Rosseel P, Roelants A, Beeckman C, Baute L (1986) A retrospective study of 130 consecutive multiple trauma patients in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 12: 296
20. Lesser M, Chang JC, Orłowski M (1985) Cathepsin B and D activity in stimulated peritoneal macrophages. *Mol Cell Biochem* 69: 67
21. MacKenzie EJ, Shapiro S, Eastham JN (1985) The abbreviated injury scale and injury severity score: levels of inter and intrarater reliability. *Med Care* 23: 832
22. Nast-Kolb D, Jochum M, Waydhas C, Schweiberer J (1991) Die klinische Wertigkeit biochemischer Faktoren beim Polytrauma. *Hefte Unfallheilkd* 215: 1–162
23. Nast-Kolb D, Waydhas C, Baumgartner I, Müller K, Duswald KH, Fritz H, Schweiberer L (1988) Die Aussage von Trauma-Scores zur Beurteilung des Schweregrades. In: Peter K, Groh J (Hrsg) *ZAK München 1987. Band III – Hauptthemen*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 89
24. Nuytinck JKS, Goris RJA, Redl H, Schlag G, v Munster PJJ (1986) Posttraumatic complications and inflammatory mediators. *Arch Surg* 121: 886
25. Oestern HJ, Tscherner H, Sturm J, Nerlich M (1985) Klassifizierung der Verletzungsschwere. *Unfallchirurg* 88: 465
26. Pacher R, Redl H, Frass M, Petzl DH, Schuster E, Woloszczuk W (1989) Relationship between neopterin and granulocyte elastase plasma levels and the severity of multiple organ failure. *Crit Care Med* 17: 221
27. Prasad K, Kalra J, Buchko G (1988) Acute hemorrhage and oxygen free radicals. *Angiology* 39: 1005
28. Risberg B, Medegard A, Heideman M, Gyzander E, Bundsen P, Oden M, Teger-Nilsson AC (1986) Early activation of humoral proteolytic systems in patients with multiple trauma. *Crit Care Med* 14: 917
29. Rothe G, Assfalg-Machleidt I, Oser A, Machleidt W, Mangel WF, Valet G (1989) Durchflußzytometrische Messungen der Proteinaseaktivität phagozytischer Zellen. 2. Heidelberger Flow-Zytometrie-Symposium
30. Schlag G, Redl H (1988) Neue Erkenntnisse der Pathogenese des Schockgeschehens in der Traumatologie. *Unfallchirurgie* 14: 3
31. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1989) Tissue oxygen debt as a determinant of postoperative organ failure. In: Schlag G, Redl H (Hrsg) *Second Vienna Shock Forum*. Liss, New York, S 133
32. Siegel JH, Rivkind AI, Dalal S, Goodarzi S (1990) Early physiologic predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma. *Arch Surg* 125: 498
33. Smith-Erichsen N, Aasen AO, Amunsen E (1982) Treatment of sepsis in the surgical patient evaluated by means of chromogenic peptide substrate assays. *Acta Chir Scand* 509: 33
34. Stahl WM (1987) Acute phase protein response to tissue injury. *Crit Care Med* 15: 545
35. Strohmaier W, Redl H, Schlag G, Inthorn D (1987) D-erythro-neopterin plasma level in intensive care patients with and without septic complications. *Crit Care Med* 15: 757

Dr. D. Nast-Kolb  
 Chirurgische Klinik und Poliklinik  
 Klinikum Innenstadt der Universität  
 Nußbaumstraße 20  
 W-8000 München 2  
 Bundesrepublik Deutschland