

Aus der Klinik für Allgemeine, Unfall-, und Wiederherstellungs chirurgie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker

**Selen und Selenoprotein P –
Beeinflussung der Entzündungsreaktion
bei polytraumatisierten Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Catrin Margarita Zuck

aus

Waiblingen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. med. Viktoria Bogner- Flatz

Mitberichterstatter:
PD Dr. Patrick Scheiermann
Prof. Dr. Karl-Georg Kanz
Prof. Dr. Beatrice Bachmeier

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Thomas Kusmenkov

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.04.2019

für Uli und Viola

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Hintergrund	1
1.1 Das Polytrauma	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	1
1.1.3 Verletzungsmuster	1
1.1.4 Behandlung	2
1.1.5 Verlauf und Prognose	2
1.2 Die posttraumatische Immunantwort	4
1.2.1 Pathophysiologie der Immunantwort im zeitlichen Verlauf (SIRS, MOV, CARS)	4
1.2.2 Mechanismen der Inflammation	5
1.2.3 Mechanismen der Immunparalyse	7
1.3 Selen und Selenoprotein P.....	8
1.3.1 Selen – Eigenschaften und Funktionen	8
1.3.2 Selenoprotein P und andere antioxidative Selenoproteine	8
1.4 Die Rolle von Selen und Selenoprotein P bei systemischen Entzündungsreaktionen	9
2 Fragestellungen und Zielsetzung.....	11
3 Methoden.....	13
3.1 Studiendesign.....	13
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.1.2 Probengewinnung	14
3.1.3 Klinische Daten.....	15
3.1.4 Statistische Auswertung.....	15
3.2 Scores.....	16
3.2.1 Injury Severity Score (ISS)	16
3.2.2 APACHE II-Score	18
3.2.3 Multiple Organ Failure Score nach Goris et al. (MOF score)	19
3.2.4 Horowitzindex.....	20
3.3 Labormethoden.....	20
3.3.1 Selenbestimmung	20
3.3.2 Selenoprotein P Bestimmung.....	21
4 Ergebnisse.....	22
4.1 Patientenkollektiv und klinische Daten	22
4.2 Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P	26
4.3 Selen, Selenoprotein P und Krankheitsverlauf.....	28

4.3.1	APACHE II-Score	28
4.3.2	MOF score	31
4.3.3	Horowitzindex.....	33
4.4	Selen, Selenoprotein P und Outcome	36
5	Diskussion.....	38
5.1	Studiendesign und Methoden	38
5.1.1	Zeitpunkt der Blutabnahmen	38
5.1.2	Wahl der Scores zur klinischen Beurteilung.....	39
5.1.3	Wahl der Labormethoden	41
5.1.4	Beeinflussung durch second hits.....	42
5.1.5	Beeinflussung durch Selensubstitution	43
5.2	Klinische Daten – Vergleich mit anderen Studienkollektiven	43
5.3	Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P im Vergleich zu Normwerten und im zeitlichen Verlauf	45
5.4	Selen und Selenoprotein P – Einfluss auf klinische Parameter der Krankheitsschwere	46
5.4.1	Selen	46
5.4.2	Selenoprotein P	49
5.5	Selen und Selenoprotein P – Einfluss auf das Patientenoutcome.....	51
5.5.1	Gruppenunterschiede 90 Tage Überleben	51
5.5.2	Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P	52
5.6	Limitationen der Studie.....	53
5.7	Fazit und Ausblick	54
6	Zusammenfassung.....	56
7	Danksagung	58
8	Abkürzungen	59
9	Literaturverzeichnis.....	62

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Das Polytrauma

1.1.1 Definition

Tscherne definiert ein Polytrauma als mehrere zum gleichen Zeitpunkt entstandene Verletzungen verschiedener Regionen des Körpers, von denen eine oder mehrere zusammen lebensbedrohlich sind (1). Man spricht bei einer Mehrfachverletzung von einem Polytrauma, wenn diese einen Injury Severity Score (ISS) von 16 Punkten erreicht; der ISS stellt dabei das am häufigsten gebrauchte Einteilungssystem dieser schweren Mehrfachverletzungen dar (2), (3).

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Jedes Jahr erleiden 33000-38000 Menschen in Deutschland ein Polytrauma (4). Das Polytrauma stellt die führende Todesursache der unter 40-jährigen dar (5), (6), (7).

Das Traumaregister der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie hat in seinem Bericht für das Jahr 2013 Daten von 159449 schwerverletzten Patienten aus den letzten zehn Jahren zusammengefasst. Demnach waren die Patienten mit schwerem Trauma durchschnittlich 46,7 Jahre alt, 71 Prozent waren männlich. Im Mittel lag die Verletzungsschwere, gemessen nach dem Injury Severity Score, bei 18,3 Punkten, wobei in 95 Prozent ein stumpfes Trauma bestand. Hauptursächlich für ein schweres Trauma wird der Verkehrsunfall mit 55 Prozent benannt. Die zweit- und dritthäufigsten Ursachen stellen Stürze aus großer Höhe (16,4 %) und lebensbedrohliche Verletzungen im Rahmen eines Suizidversuches (4,5 %) dar. Am Unfallort waren 19 Prozent der Betroffenen bewusstlos, 29 Prozent mussten durch den Notarzt intubiert werden und zwölf Prozent entwickelten einen initialen Schock mit einem systolischen Blutdruckwert von unter 90 mmHg. Elf Prozent der Patienten benötigten bereits im Schockraum Bluttransfusionen, 69 Prozent mussten operiert werden und zwar durchschnittlich 3,6 mal pro Patient. Im Schnitt verbrachten die Patienten 17,9 Tage im Krankenhaus, davon 7,8 Tage auf einer Intensivstation, wo sie im Mittel 4,1 Tage intubiert waren. 23,5 Prozent entwickelten ein Multiorganversagen. Es verstarben 10,3 Prozent der Patienten, die das Krankenhaus lebend erreichten. Die Frühletalität in den ersten 24 Stunden betrug 5,2 Prozent (8).

1.1.3 Verletzungsmuster

Laut Traumaregister ergab sich bei den schwerverletzten Patienten in den Jahren 2011-2013 folgende Verletzungsverteilung (8):

54,9 Prozent der Verunglückten wiesen relevante Verletzungen (Abbreviated Injury Scale, AIS ≥ 3) des Kopfes auf, 52,9 Prozent relevante Verletzungen des Thorax, 15,6 Prozent des Abdomens und 29,8 Prozent hatten sich die Extremitäten verletzt. In 95 Prozent der Fälle bestand ein stumpfes Trauma (8).

1.1.4 Behandlung

Die Therapie des Mehrfachverletzten beginnt bereits am Unfallort durch den Rettungsdienst anhand des Advanced Trauma Life Support (ATLS)-Konzeptes. Beim ersten Verschaffen eines Überblicks über die Lage kann die Kenntnis über den Unfallhergang wichtige Hinweise auf die Verletzungsschwere liefern, z. B. ein Sturz aus großer Höhe oder der Tod eines Beifahrers. Nach einem Body-Check startet die Therapie mit dem Ziel der Aufrechterhaltung bzw. sofortiger Wiederherstellung von Atmung und Kreislauffunktion, sowie der Vermeidung weiterer Schädigung durch den Zustand des akuten Schocks. Daraufhin folgt der schnellstmögliche Transport in ein für die Versorgung polytraumatisierter Patienten geeignetes Krankenhaus (9), (10), (11).

Dort im Schockraum angekommen, wird die Diagnostik und Behandlung nach dem ATLS-Konzept nahtlos weitergeführt. Ein standardisierter Schockraum-Algorithmus gibt idealerweise Struktur für ein effizientes Zusammenarbeiten von Personen aus verschiedenen Fachrichtungen der Chirurgie, sowie Anästhesie und Radiologie und definiert deren Zuständigkeiten. Um die einzelnen Verletzungen schnell zu erkennen, werden neben einer erneuten klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren wie die FAST-Sonographie, das Röntgen und die Computertomographie (CT) angewendet. Dank technischen Fortschrittes kann zunehmend primär das CT im Sinne einer Traumaspirale eingesetzt werden (9), (10), (12).

Die zeitliche klinische Behandlung kann nach Schweiberer wie folgt eingeteilt werden (13), (14):

- Stufe 1: lebensrettende Sofortmaßnahmen, Notfalldiagnostik, Notfalltherapie durch Notarzt und Schockraumteam
- Stufe 1a: erweiterte Notfalldiagnostik, erste Operationsphase mit lebensrettenden Operationen
- Stufe 2: Stabilisierungsphase, Diagnostik des gesamten Verletzungsmusters
- Stufe 3: dringliche lebens- und organerhaltende Frühoperationen
- Stufe 4: Intensivtherapie, weitere Diagnostik
- Stufe 5: Rehabilitationsphase, endgültige Behandlung der Verletzungen

1.1.5 Verlauf und Prognose

Bei den an einem Polytrauma verstorbenen Patienten lassen sich die unterschiedlichen Todesursachen hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs nach dem Zeitpunkt des Traumas nach Trunkey in drei Gruppen einordnen: Ein Drittel der Patienten erliegt Verletzungen, die nicht mit dem Leben vereinbar sind, bereits am Unfallort oder innerhalb der ersten Stunde nach dem Trauma. Ein weiteres Drittel der Patienten verstirbt in der frühen posttraumatischen Phase, innerhalb der ersten Stunden. Vorherrschend ist hierbei der Tod aufgrund schwerster Schädel-Hirn-Traumata (44,9%) und Massenblutungen (35,2%). Ein solch erheblicher Blutverlust führt primär zu einer Hypovolämie, die verbunden mit der daraus resultierenden Hypotension und einem Mangel an Sauerstoffträgern zu einer Sauerstoffmangelsituation und folgender Gerinnungsstörung führt. Beim letzten Drittel der

Patienten entsteht in der späteren posttraumatischen Phase ein irreversibles Multiorganversagen (MOV), das auch Organe betrifft, die primär nicht durch das Trauma betroffen waren (15), (16).

Die Ursache des Auftretens eines posttraumatischen Multiorganversagens ist multifaktoriell. Es wird dabei in endogene und exogene Faktoren unterteilt. Mit endogen ist eine genetische Prädisposition und die Komorbidität der Patienten gemeint. Zu den exogenen Faktoren werden das Trauma an sich („first hit“ oder „trauma load“ genannt), sowie sekundäre Schädigungen des Organismus („second hit“ oder „intervention load“ genannt) gezählt. Diese sekundären Schäden entstehen durch Zirkulationsstörungen, Ischämie mit folgender Reperfusion, Infektionen, aber auch durch Operationen und Massentransfusionen (5), (16), (17), (18), (19).

Pathophysiologisch kommt es zu einer systemischen Entzündungsreaktion, dem sogenannten SIRS („Systemic Inflammatory Response Syndrome“), welches durch eine anfangs hyperinflammatorische Phase, die dann in eine hypoinflammatorische Kompensationsreaktion mit möglichen unkontrollierbaren Infektionen übergeht, charakterisiert ist (5), (6), (16), (17), (19). Während der „first hit“ die akute Entzündungsreaktion in Gang setzt, wird das Ausmaß dieser systemischen Traumareaktion und die Schwere der Multiorgandysfunktion (MODS) auch vom „second hit“ mit bestimmt (5), (16), (20).

Aufgrund der Intention, dass der „second hit“ im Gegensatz zum „first hit“ beeinflussbar und minimierbar ist, wird das Prinzip der „Damage Control Surgery“ bzw. der „Damage Control Orthopedics“ angewendet. Um den sekundären, operationsbedingten Gewebeschaden in den kritischen Phasen der Inflammation so gering wie möglich zu halten, kommt es dabei zu einem mehrzeitigen Operationsverfahren; lebensbedrohliche Verletzungen werden sofort operiert, wohingegen weniger schwere Verletzungen zunächst provisorisch versorgt werden, um dann zu einem späteren, vom Zustand des Patienten abhängigen, Zeitpunkt endgültig behandelt zu werden (5), (12), (16) (17). Ebenso wichtig ist eine den Umständen angepasste intensivmedizinische Behandlung (5), (12).

Verschiedene Faktoren haben dazu beigetragen, dass die Überlebenschancen polytraumatisierter Patienten in den letzten Jahrzehnten angestiegen sind. Zum einen ist hier ein großer technischer Fortschritt in der Verkehrssicherheit zu verbuchen. Zum anderen konnten durch medizinische Forschung, technischen Fortschritt und oben erwähnte Optimierung von Abläufen und Behandlungsstrategien wichtige Meilensteine in der Verbesserung ihrer Versorgung gelegt werden (4), (5), (10), (18), (21).

Auch wenn seine Sterblichkeit deutlich gesenkt werden konnte, ist das Polytrauma die Haupttodesursache des jungen Menschen (5), (6), (7). Demzufolge kommt den unfallverursachten Todesfällen aus sozioökonomischer Sicht eine größere Bedeutung zu als den Erkrankungen des kardialen Systems oder den Krebserkrankungen, da sie mit einem größeren Verlust an Erwerbstätigkeitsjahren einhergehen (15).

Im Gegensatz zur Sterblichkeit nach einem Polytrauma konnte die Entstehungshäufigkeit eines posttraumatischen Multiorganversagens noch nicht wesentlich gesenkt werden (18). Daten der

Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie zufolge kommt es bei 23 Prozent der schwerverletzten Patienten zu einem späten Multiorganversagen (8). Das durch ein SIRS verursachte Multiorganversagen ist hauptursächlich für einen Tod in der späten posttraumatischen Phase (6), (16), (18). Diese komplexe Inflammationsreaktion soll im Folgenden näher beschrieben werden.

1.2 Die posttraumatische Immunantwort

1.2.1 Pathophysiologie der Immunantwort im zeitlichen Verlauf (SIRS, MOV, CARS)

Das traumatisch geschädigte Gewebe stößt verschiedene Kaskaden an, um von außen eindringende Keime abzuwehren und um seine Reparaturmechanismen in Gang zu setzen (5), (6), (22). Das Immunsystem erreicht durch die traumatische Schädigung der Gewebeverbände nun auch Strukturen, die ihm sonst nicht als Aktionsraum dienen (7). Der Inflammationsprozess ist zunächst auf das vom Trauma betroffene Gewebe begrenzt, kann aber in eine überschießende generalisierte Entzündungsreaktion münden, die dann auch Organe betrifft, welche primär nicht durch das Trauma betroffen waren (6), (19), (23), (24). Eine solche Gesamtkörperreaktion wird als Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) bezeichnet; klinisch liegt ein solches dann vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind (5), (6), (23):

- Körperkerntemperatur > 38 oder < 36°Celsius
- Herzfrequenz > 90/Minute
- Atemfrequenz > 20/Minute oder $\text{paCO}_2 < 4,3\text{kPa}$ oder beatmet
- Leukozyten > 12000/ μl oder < 4000/ μl oder > 10% juvenile Granulozyten

Ist der Körper nicht in der Lage diese Entzündungsreaktion zu kontrollieren, kommt es zu einem frühen Multiorgandysfunktionssyndrom (early onset MODS), welches sich im weiteren Verlauf zu einem Multiorganversagen (MOV) potenzieren kann. Die Schädigung des Organparenchyms wird hierbei hauptsächlich durch eine Zerstörung des Endothelverbandes mit folgender Mikrozirkulationsstörung und disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) vorangetrieben (5), (19), (20), (23), (24), (25).

Gegenregulatorisch kann dem hyperinflammatorischen Geschehen des SIRS ein sogenanntes Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome (CARS) folgen, bei dem es zu einer Dämpfung des Immunsystems durch übermäßige Produktion antiinflammatorischer Zytokine kommt. In dieser Phase der Immunparalyse mit verminderter Resistenz gegenüber eindringender Antigene ist der menschliche Organismus sehr anfällig für Infekte, wie z. B. Pneumonien, Harnwegsinfekte, Wundinfektionen, etc., was im Vollbild einer Sepsis enden kann, was seinerseits ein spätes Multiorgandysfunktionssyndrom (late onset MODS) und ein daraus folgendes Multiorganversagen begünstigt (7), (18), (19), (24), (26).

Eine Infektion triggert eine weitere Immunaktivierung, was zu einer Situation führen kann, bei der sich posttraumatische Inflammation, Immundepression und Infektionen abwechseln und gegenseitig fördern (17), (18), (26).

Im Übergang beider Syndrome findet ein Nebeneinander von SIRS und CARS statt, das in dem Ausdruck Mixed Antagonistic Response Syndrome (MARS) zusammengefasst wird, welcher mit der Überlegung einhergeht, dass Hyper- und Hypoinflammation nebeneinander und nicht strikt zeitlich getrennt voneinander verlaufen (5), (19), (27).

Die an der Immunreaktion beteiligten Mechanismen werden im Folgenden beschrieben.

1.2.2 Mechanismen der Inflammation

Das „Danger-Modell“ beschreibt molekulare Antigenmuster, sogenannte DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns), die das Immunsystem als Gefahr erkennt. Sind ihre Träger exogenen Ursprungs, z. B. durch geschädigte natürliche Barrieren eingedrungene Mikroorganismen, heißen sie PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns). Werden sie endogen freigesetzt, z. B. durch Trauma bedingten Gewebeschaden, bezeichnet man sie als Alarmins. Sowohl freigelegte DNA, Zellorganellen, Membranmoleküle, als auch Hitze-Schock-Proteine können Alarmin-Strukturen aufweisen. Alle werden durch Toll-like-4-Rezeptoren (TLR-4) erkannt, die dann eine Immunantwort vermitteln (7), (22), (24), (28).

Dadurch entstehende humorale Mediatoren gehören zum Komplementsystem. Das zelluläre System umfasst Stoffe aus dem Arachidonsäuremetabolismus und Zytokine aus Immun- und Endothelzellen, (18), (26).

Durch die Immunaktivierung kommt es zu einer Anregung polymorphkerniger neutrophiler Leukozyten (PMN), welche unter normalen Bedingungen eine Elimination in den Körper eingedrungener Mikroorganismen bewirken. Im posttraumatischen Inflammationsprozess binden die aktivierte PMN jedoch mit Hilfe von Selektinen, Integrinen und den Adhäsionsmolekülen ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1 verstärkt an das Endothel und zwar vor allem im Bereich der postkapillären Venolen. Dort geben sie Proteasen wie Elastase, Sauerstoffradikale, Lipidperoxidaseprodukte und vasoaktive Substanzen ab. Diese Stoffe bewirken bei übermäßiger Ausschüttung eine generalisierte Schädigung der Mikrozirkulation durch ausgeprägte Permeabilitätsstörungen, die zum Multiorganversagen führen kann (5), (18), (19), (20), (24), (26).

Zudem bilden Phagozyten nach Kontakt mit durch die traumatisch bedingte Gewebeschädigung freigelegten Liposacchariden (LPS) und nach Kontakt mit Endotoxinen durch in den Körper eingedrungene Bakterien Zytokine, z. B. Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8). Diese Zytokine üben zusätzlich einen Primingeffekt auf die polymorphkernigen Leukozyten aus, welche dadurch sensibilisiert werden, was bei Kontakt zu einem Stimulus zu einer vermehrten Bildung und erhöhten chemotaktischen Wirkung der Leukozyten, sowie zu einer vermehrten Freisetzung oben genannter Mediatoren führt. IL-8 erhöht zudem die Anzahl von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen noch einmal (5), (18), (19), (26).

Weitere für den Verlauf der posttraumatischen Entzündungsreaktion wichtige proinflammatorische Zytokine sind der Tumornekrosefaktor (TNF) und das Interleukin-1 (IL-1). Beide fördern die Expressierung von Adhäsionsmolekülen und damit die Migration von PMN auch auf Endothelzellen, die vom Trauma weit entfernt liegen. Dadurch werden auch Gewebeschäden an Organen begünstigt, die primär nicht vom Trauma betroffen waren. Ihre Bildung wird durch Hämmorrhagie, Hypoxie, Ischämie, sowie durch Endotoxine, Lipopolysaccharide und von Bestandteilen des Komplementsystems angeregt. Genauso wie IL-6 regt TNF alpha die Sekretion von Akute-Phase-Proteinen an (6), (18), (19), (24).

Untersuchungen zur Steuerung der Monozyten- und Granulozytenfunktion ergaben die Erkenntnis, dass die Liberation immunmodulatorischer Zytokine intrazellulär über ein umfangreiches System an Signaltransduktionskaskaden reguliert wird. Es zeigte sich eine veränderte Aktivität von Transkriptionsfaktoren, wie NF- κ B und dem Activator Protein 1-Komplex (AP-1) und den damit verbundenen Proteinkinasen, der C-Jun-N-terminal-Kinase (JNK) und der mitogen-aktivierten Proteinkinase p38 (p38 MAPK), wodurch mRNA-Expressionsprofile vieler Gene und damit die Herstellung proinflammatorischer Proteine auf molekularer Ebene beeinflusst werden (22), (25), (29), (30), (31), (32).

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung eines SIRS haben auch Oxidantien (33), (34), (35), welche nach einem Trauma vermehrt durch Immunzellen und den Arachidonsäurekreislauf gebildet werden (5), (20), (24), (26). So wird Stickstoffmonoxid (NO) in den aktivierten polymorpdkernigen Leukozyten von der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) synthetisiert, aber auch in Endothelzellen von der endothelialen NO-Synthase (eNOS), ausgelöst durch mechanische Scherkräfte (5) (22). Ausgeschüttete Zytokine und Metabolite des Arachidonsäurezyklus stimulieren zudem die Aktivität der Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat-Oxidase (NADPH-Oxidase), was zur Bildung von Superoxidradikalen, Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxylradikalen (OH^-) führt (5), (35). Die so gebildeten reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen zum sogenannten respiratory burst, auch als oxidativer Stress bekannt, also dem Überwiegen freier Radikale gegenüber der antioxidativen Kapazität (5), (19), (33). Die ROS aktivieren dabei zum einen weitere Immunzellen, die wiederum weitere ROS freisetzen (5), (19), (26), (35). Zum anderen zerstören sie Zellmembranen durch Lipidperoxidation (5), (16), (20) (33). Sie induzieren die Beschädigung von Zellorganellen, (5), (16), (33), was zu Energiestoffwechselstörungen (35) und zum Zelltod führt (5), (16), (26). Dadurch wird ein kapilläres Leak und eine Störung der Mikrozirkulation mit folgender Minderversorgung von Körperbezirken und Organen verursacht (5), (16), (20), (26). Durch die dann während der Ischämiezeit notwendige anaerobe Energiegewinnung werden viele weitere freie Radikale und viel H^+ gebildet (16), (19). Treffen diese in der Phase der Reperfusion auf Sauerstoff, entstehen abermals Sauerstoffradikale (19), (20). So katalysiert das Enzym Xanthinoxidase (XO) nach Beginn der Reoxygenierung den Abbau von Hypoxanthin über Xanthin (X) zu Harnsäure (HS) mit gleichzeitiger Bildung von H_2O_2 und O_2^- (5), (20), (35). Durch die hierbei entstehenden ROS und die nachfolgende Fenton-vermittelte OH^- -Bildung wird eine weitere Welle der Zellzerstörung ausgelöst (5).

Ein Zellschaden führt zudem zu einer Hochregulierung des Arachidonsäurekreislaufes und seiner Metabolite. Phospholipasen setzen vermehrt Arachidonsäure aus Phospholipidmembranen frei, wodurch vermehrt Oxygenasen, Prostaglandin E₂ (PGE₂), Thromboxan A₂ (TXA₂), Leukotrien B₄ (LTB₄) und Plättchenaktivierender Faktor entstehen. Diese Arachidonsäuremetabolite aktivieren Abwehrzellen, erhöhen deren Bindungseigenschaften, steigern die Gefäßpermeabilität und fördern die Aggregation von Thrombozyten und damit das Gerinnungssystem (5) (19).

Viele proinflammatorische Mediatoren aktivieren zudem die plasmatische Gerinnungskaskade über den extrinsischen Weg durch vermehrte Expression von Tissue Faktor auf Endothelzellen und Monozyten bei vermehrter Leukozyten-Endothel-Bindung. Die durch die plasmatische Gerinnungskaskade ausgelöste übermäßige Thrombinbildung führt zusammen mit einer reduzierten Fibrinolyse und einer verstärkten Thrombozytenaggregation zu einer Hyperkoagulopathie. Der dadurch entstandene Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und die entstandene Dysfunktion der Thrombozyten bedingen das Entstehen einer disseminierten intravaskulären Koagulopathie; die Fibringerinnsel verstärken zudem die Mikrozirkulationsstörung mit weiterer Zellschädigung. Das und die Aktivierung des Komplementsystems durch das Gerinnungssystem führen zu einer weiteren Immunaktivierung (5), (16), (19), (20), (24).

1.2.3 Mechanismen der Immunparalyse

Schon während der Hyperinflammationsphase werden die Weichen für deren Eindämmung und die dabei entstehende Phase der Hypoinflammation gestellt. Es kommt dazu, dass sich die Waage von TH₁- und TH₂-Zellen (T-Helferzellen) zugunsten der TH₂-Zellen neigt. TH₁-Zellen unterstützen mit der Ausschüttung von Interferon-gamma (IFN-γ), IL-2 und TNF beta die proinflammatorische Kaskade, während die TH₂-Zellen die Bildung antiinflammatorischer Mediatoren, IL-4 und IL-10, initiieren. Die Zytokine der TH₂-Zellen hemmen die TH₁-Zellen. Dadurch kommt es zu einer Polarisation des Immunsystems zugunsten der Immunsuppression. Außerdem werden vermehrt T-Suppressorzellen gebildet, die eine stattfindende Immunreaktion beenden (5), (22), (24), (26), (36).

Zudem wird die Bildung von IL-4 und IL-10 durch TNF alpha und IL-1 angeregt. IL-10 reduziert proinflammatorische Mediatoren, indem es deren Gentranskription unterdrückt. Es fördert die Freisetzung von löslichen TNF-Rezeptoren und IL-1RA. Die löslichen TNF-Rezeptoren binden an TNF alpha und antagonisieren dessen Effekt. IL-1RA bindet an IL-1-Rezeptoren auf Zelloberflächen und hemmt IL-1 kompetitiv (5), (6), (18), (19), (22), (36).

1.3 Selen und Selenoprotein P

1.3.1 Selen – Eigenschaften und Funktionen

Selen steht im Periodensystem in der Gruppe VIa. Es geht mit anderen Elementen zahlreiche Verbindungen ein. Seine Nutzung ist aufgrund der ausgeprägten Redoxfähigkeit vielfältig. So findet es in der Industrie vielfach Verwendung (37).

Selen ist zudem ein essentielles Spurenelement (37), (38), (39), (40). Wird dem Körper nicht genug Selen zugeführt oder kann er es nicht verwerten, kommt es zu vielfältigen Funktionsstörungen in den verschiedensten Organsystemen (37), (38), (40). Laut der Word Health Organization (WHO) beträgt die empfohlene tägliche Selenzufuhr mindestens 40 µg (40). In Deutschland herrscht daher mit einer durchschnittlichen Aufnahme von 35 µg pro Tag ein latenter Mangel (38), (40).

In höheren Konzentrationen wirkt Selen dagegen toxisch auf den Organismus. Zu den Symptomen zählen gastrointestinale und respiratorische Störungen, Haarausfall und Erytheme. Zudem steht eine erhöhte Belastung mit Selen unter Verdacht die Entstehung von neurologischen Erkrankungen zu begünstigen (37), (39), (40), (41).

1.3.2 Selenoprotein P und andere antioxidative Selenoproteine

Selen wird aus der Nahrung effizient resorbiert (34), (40), (41), (42). Nach seiner Aufnahme reichert es sich in den verschiedensten Organen an, wobei v.a. die Leber viel Selen enthält (42). Man findet Selen im Organismus in Form von Selenomethionin und Selenocystein, eingebaut in Selenoproteine (40), (41), (42). Selenocystein wird während der Translation der Biosynthese aus Serin hergestellt und so direkt in die wachsende Polypeptidkette des Selenoproteins eingebaut (40), (42). Es befindet sich direkt im aktiven Zentrum des Enzyms und leistet dort seinen Beitrag an der Katalyse der Reaktionen (38), (43). Bisher wurden 25 dieser Selenoproteine im menschlichen Körper identifiziert (34).

Das Selenoprotein P enthält bis zu 70 Prozent des im Serum vorhandenen Selens (41). Es enthält etwa zehn Selenocysteinreste pro Polypeptid (41), (43), (44). Das macht es zu einem guten Biomarker für den Selenstatus (41), (43). Es wird hauptsächlich in der Leber gebildet (41), (43), (44). Bei verminderter Selenzufuhr wird zuerst die Produktion anderer Selenoproteine reduziert und erst bei weiter anhaltendem Mangel die Selenoprotein P- Synthese vermindert (42).

Selenoprotein P funktioniert als Selenspeicher und als dessen Transportmittel im Blut (41), (42), (43), (44). Die Leber hält eine gewisse Menge an Selen vor, die bei eingeschränkter Zufuhr mittels Selenoprotein P in andere Gewebe mobilisiert werden kann (42). Selenoprotein P wird über Apolipoprotein E- Rezeptoren (ApoER-2) und Megalin in die Zielzellen eingeschleust (42), (43), (44). Intrazellulär wird Selenoprotein P zerlegt, wodurch wieder freies Selen für die Synthese anderer Selenoproteine zur Verfügung steht (42).

Außerdem wird ihm eine antioxidative Wirkung am Endothel zugesprochen (39), (41), (44). Diese kann es dort gut ausführen, da es viele basische Aminosäuren enthält, welche es ihm erlauben, ph-abhängig an den negativ geladenen Sulfatresten der Glykosaminoglykane des Endothels zu binden (42), (44). Selenoprotein P schützt das Endothel und die Zellen zudem vor oxidativen Schäden, indem

es Phospholipidhydroperoxide und Peroxynitrit reduziert (44). Sauerstoffradikale und Hydroperoxide greifen Lipide der Zellmembranen an, wodurch es zum Zelluntergang durch Lipidperoxidation und Permeabilitätsstörungen an den Endothelen kommen würde (33), (35), (37).

Zu den wohl am besten untersuchten Selenoproteinen zählen die Glutathionperoxidases, die Redoxreaktionen katalysieren, bei denen reduziertes Glutathion (GSH) oxidiert und dabei Hydroperoxid (ROOH) bzw. H₂O₂ zu Wasser und Alkohol (ROH) reduziert und somit inaktiviert werden und die damit als Schutzschild gegen oxidativen Stress agieren (37), (38), (44), (45).

Ebenfalls an der Konstanthaltung des Redoxgleichgewichtes beteiligt sind die Thioredoxinreduktasen (TxR), welche auch zu den Selenoproteinen zählen (38), (41), (42), (44). Sie beeinflussen zudem die Genexpression durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (38), (41).

1.4 Die Rolle von Selen und Selenoprotein P bei systemischen Entzündungsreaktionen

Wie in Kapitel 1.2 detailliert beschrieben, kommt es bei Patienten mit Polytrauma zu einem ausgeprägten SIRS, das in ein Multiorganversagen mit hoher Letalität übergehen kann (5), (6), (16), (17), (19), (25).

Diese systemische Entzündungsreaktion bietet mehrere Ansatzpunkte für eine Therapieunterstützung mit Selen (34). Der erste Ansatz entsteht dadurch, dass bei einem SIRS vermehrt reaktive Sauerstoffspezies entstehen (19), (24), (34), (35), welche Schäden am Endothel verursachen und dadurch zu ausgeprägten Mikrozirkulationsstörungen führen (5), (16) (20), (26). Selenoprotein P und andere Selenoproteine, sowie die direkte antioxidative Kapazität von Selen sorgen für den Abbau dieser reaktiven Sauerstoffspezies; sie beeinflussen damit und durch die Regulation des Arachidonsäurestoffwechsels das Redoxgleichgewicht des Körpers positiv und schützen so vor oxidativen Schäden am Endothel (33), (35), (38), (39), (41).

Ein weiterer Ansatz besteht darin, dass bei einer systemischen Entzündungsreaktion eine zentrale Regulation über Transkriptionsfaktoren herrscht, die inflammatorische Gene aktivieren bzw. deaktivieren (25), (31), (32). Einer dieser Transkriptionsfaktoren ist NF-κB (22), (25), (30), (31), (45). Er bindet an die DNA und löst die Transkription von proinflammatorischen Zytokinen und Enzymen aus (25), (45). NF-κB wird von Oxidantien aktiviert und durch Antioxidantien inaktiviert (25), (45). Eine erhöhte Aktivität von NF-κB wird mit einem schlechten Outcome bei Sepsispatienten in Verbindung gebracht (25), (46). Als Antioxidantien regulieren Selen und die Selenoproteine die Genexpression durch Hemmung des Transkriptionsfaktor NF-κB und bieten so eine Option der Einflussnahme auf die Entstehung eines SIRS auf molekularer Ebene (25), (34), (39), (45).

Selen beeinflusst aber auch das CARS, da es neben seiner essentiellen Bedeutung für die Aktivität der Selenoproteine zu einer Verbesserung verschiedener Funktionen des Immunsystems, wie der Phagozytose, sowie der Bildung von Zellen der unspezifischen Abwehr und Antikörpern führt (33),

(34), (38). Es könnte dadurch während der Immunparalyse des CARS die Gefahr von Infektionen vermindern (33).

Bei vermehrtem oxidativem Stress können niedrige Selen- und Selenoproteinkonzentrationen somit einen Risikofaktor für die Entstehung eines Multiorganversagens darstellen (33), (39), (41). Leider wird bei Patienten mit einem SIRS häufig ein Mangel an Selen und Selenoproteinen detektiert (25), (33), (34), (39), (41) (42). Als Ursache kommt ein vermehrter Selenverbrauch durch antioxidative Vorgänge, sowie die Neubildung von Selenoproteinen in Frage (33), (39). Außerdem kommt es bei einem SIRS zu einem hohen Verschleiß an Thrombozyten, die ebenfalls eine hohe Selenkonzentration aufweisen (33). Hinzu kommt ein oftmals vorbestehendes Selendefizit (38), (40).

Aus den vorangegangenen Ausführungen wird ersichtlich, dass zahlreiche experimentelle Studien über die Rolle von Selen und Selenoprotein P bei Patienten mit SIRS bei Sepsis, Schock, ARDS und Polytrauma existieren; sie verfolgen multiple theoretische Ansätze wie die Entstehung eines respiratory burst durch einen Mangel an Selenoproteinen mit folgendem Endothelschaden und Mikrozirkulationstörungen, Störungen des Arachidonsäurestoffwechsels mit der Gefahr einer intravasalen Koagulopathie oder Störungen im Leukotrienstoffwechsel, sowie einer unkontrollierten Aktivität von Transkriptionsfaktoren für proinflammatorische Gene mit der Gefahr einer Fehlregulation der inflammatorischen Reaktion und einer möglichen günstigen Beeinflussung durch Selen und Selenoprotein P (25), (33), (34), (35), (39), (41). Um die pathophysiologischen Mechanismen nach einem stattgehabten Polytrauma und den dabei theoretisch nicht unwesentlich scheinenden Einfluss von Selen besser zu verstehen, führten wir die im Folgenden beschriebene klinisch experimentelle Studie durch, bei der ein möglicher Zusammenhang zwischen Selen und Selenoprotein P, dem wichtigsten Selentransportprotein (41), (42), (43), (44) und klinischen Parametern zur Einschätzung der Krankheitsschwere, sowie dem Outcome untersucht wurde.

2 Fragestellungen und Zielsetzung

Die Mortalität des Polytraumas ist trotz enormer Anstrengung den Therapieverlauf zu optimieren weiterhin hoch (10), (18). Dank einer verbesserten Initialversorgung der Polytraumapatienten konnte die Frühletalität deutlich gesenkt werden (4), (18), (21). Die Inzidenz eines Multiorganversagens nach einem Polytrauma und dessen Mortalitätsrate sind aber immer noch hoch (6), (18), (19). Das Multiorganversagen zählt zu den Haupttodesursachen bei der Spätletalität (6), (15), (16), (18). Dem posttraumatischen Multiorganversagen liegt eine komplexe Entzündungsreaktion des gesamten Organismus im Sinne eines Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS) zu Grunde (5), (6), (16), (18), (19), (20). Ein solches SIRS bedeutet hohen oxidativen Stress für den Körper (33), (34), (35), bedingt durch eine posttraumatisch massive Bildung von freien Radikalen und hochreaktiven Sauerstoffspezies (5), (19), (20), (24), (26). In Anbetracht der daraus resultierenden Schäden (5), (16), (33), die die Entstehung eines Multiorganversagens begünstigen (20), (26), (35), (39), erscheint es sinnvoll, die Rolle von Antioxidantien, wie Selen, bei diesen Vorgängen genauer zu untersuchen (34). In vorangegangenen Studien anderer Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass sich eine höhere Selenkonzentration im Serum positiv auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit SIRS bei Sepsis auswirkt (33), (35), (39), (41), wohingegen niedrigere Selenspiegel mit einem höheren Risiko von Multiorganversagen und Mortalität einhergehen (25), (34), (39). Von Interesse ist es, ob die bezüglich SIRS bei Sepsis gewonnenen Erkenntnisse auch auf SIRS bei Polytrauma übertragbar sind. Die Weichen für eine adäquate oder überschießende Immunantwort werden bereits sehr früh nach dem Traumazeitpunkt gestellt, weshalb die frühe posttraumatische Phase bedeutende Wichtigkeit dabei besitzt, ob es zu einem Multiorganversagen kommt oder nicht (16), (47), (48), (49). Die Motivation dieser Arbeit ist es, das Geschehen innerhalb dieser Phase besser zu verstehen, um Möglichkeiten zu finden, den klinischen Verlauf von polytraumatisierten Patienten positiv zu beeinflussen.

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden:

- wie sich bei Polytraumapatienten die Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P unmittelbar nach dem Trauma entwickeln
- ob ein Mangel an Selen oder Selenoprotein P vorliegt
- wenn ja, bei welchen Patienten die Werte erniedrigt sind
- wie sich die Werte in Korrelation zum klinischen Verlauf und dem Patientenoutcome verhalten

Hieraus ergaben sich folgende konkrete Aufgaben:

- die wiederholte Bestimmung der Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P innerhalb von 72 Stunden nach stattgehabtem Polytrauma
- die Dokumentation der Krankheitsschwere anhand klinischer Daten
- die Erhebung der Mortalität in der frühen posttraumatischen Phase und nach 90 Tagen

und folgende konkrete Fragestellungen:

- wie verhält sich die Dynamik der gemessenen Werte?
- sind die gemessenen Werte im Vergleich mit Normwerten erniedrigt?
- mit welchen klinischen Parametern hängen die gemessenen Werte signifikant zusammen?
- stellen niedrige Konzentrationen einen Risikofaktor für ein Multiorganversagen dar?
- welchen Zusammenhang haben die gemessenen Werte mit dem Patientenoutcome?

3 Methoden

3.1 Studiendesign

Nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Aktenzeichen 012/00) wurde die vorliegende Studie an der Chirurgischen Klinik (Innenstadt) der LMU München durchgeführt. Diese ist ein überregionales Traumazentrum und eine Klinik der Maximalversorgung. Die Durchführung der Studie erfolgte mit Unterstützung der Medizinischen Klinik (Innenstadt) der LMU München und dem Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité – medizinische Universität Berlin.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden polytraumatisierte Patienten, deren Verletzungsmuster bei Einstufung nach dem ISS (Injury Severity Score) (50) 16 Punkte oder mehr ergab, in das Studienkollektiv eingeschlossen. Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, die den Schockraum der oben genannten Klinik spätestens 90 Minuten nach dem Zeitpunkt des Traumas lebend erreichten, um einen aussagekräftigen initialen Messstatus ohne große Zeitverzögerung zu gewährleisten.

Die Patienten waren durch ihre schweren Verletzungen oder der damit verbundenen Interventionen (z. B. Analgosedierung, Intubation) zunächst nicht fähig ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zu erklären. Die schriftliche Einwilligung wurde gemäß den Richtlinien der Ethikkommission von allen Patienten zeitnah eingeholt. Dies erfolgte entweder direkt, sobald die Patienten ihr Bewusstsein und die Fähigkeit zur Selbstbestimmung wiedererlangt hatten oder, wurde dieser Zustand nicht mehr erreicht, durch einem gesetzlichen Vertreter oder nahen Angehörigen.

Ausgeschlossen wurden Personen unter 18 Jahren, Patienten mit isoliertem Schädelhirntrauma, Patienten mit einer malignen oder chronischen infektiösen Erkrankung, Patienten unter immunsuppressiver Therapie, sowie Schwangere, Strafgefangene und unter Betreuung stehende Patienten. Zudem wurden nachträglich alle Patienten aus der Studie herausgenommen, die während unseres Beobachtungszeitraumes von 72 Stunden post Trauma eine Therapieunterstützung durch Selen erhalten hatten.

Tabelle 1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien noch einmal zusammen.

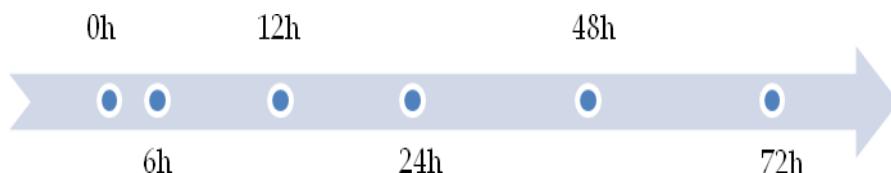
Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>$\text{ISS} \geq 16$</p> <p><u>und</u></p> <p>Klinik innerhalb von 90 Minuten erreicht</p>	<p>< 18 Jahre</p> <p>isoliertes Schädelhirntrauma</p> <p>maligne Erkrankung</p> <p>chronisch infektiöse Erkrankung</p> <p>immunsuppressive Therapie</p> <p>Schwangere</p> <p>Strafgefangene</p> <p>gesetzliche Betreuung</p> <p>therapeutische Selenzufuhr innerhalb des Beobachtungszeitraums</p> <p>fehlende Einwilligung</p>

3.1.2 Probengewinnung

Den eingeschlossenen Patienten wurde in den ersten drei Tagen nach dem Trauma insgesamt zu sechs Zeitpunkten Blut abgenommen. Die erste Abnahme wurde innerhalb von 90 Minuten, im Folgenden als initiale Messung bezeichnet, und die darauffolgenden 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach dem Traumazeitpunkt durchgeführt. Die Blutentnahmen wurden entweder im Schockraum, auf der Intensivstation oder im Operationssaal getätigter, je nachdem, wo sich der Patient gerade befand. Das Blut wurde bevorzugt aus arteriellen Kanülen genommen oder ersatzweise aus zentralvenösen Zugängen.

Bei jeder Blutentnahme wurden für unsere Studie ein Lithium-Heparin-Vacutainer (4ml Blut) und ein Serum-Vacutainer (5ml Blut) entnommen. Aus den Lithium-Heparin- und Serum-Vacutainern wurde der Gehalt an Selen ($\mu\text{g/l}$) und Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) mittels einer Totalreflektions-Röntgenfluoreszenz-Analyse (51), (52) bzw. eines Luminometrischen Immuno Sandwich Assays (52), (53), (54) bestimmt. Die Vacutainer stammen von der Firma Becton and Dickson. Die Blutproben wurden nach Abnahme ohne Verzögerung weiterverarbeitet. Zwischenprodukte und Proben zur späteren Analyse wurden bei minus 80°C gelagert.

**Abbildung 1:** Zeitpunkte der Blutentnahmen

3.1.3 Klinische Daten

Für jeden Blutentnahme-Zeitpunkt wurde eine Reihe an klinischen Daten aus den Patientenakten erhoben. Dies erfolgte gemäß der Richtlinien der europäischen Konsensuskonferenz zur Aufnahme von Daten polytraumatisierter Patienten (55). Hierbei wurden Informationen aus Notarztberichten, Schockraumprotokollen, Operationsberichten, Anästhesieprotokollen, Radiologiebefunden, sowie Patienten-Intensivkurven gezogen. Es wurden verschiedene Laborwerte (Differential-Blutbild, C-reaktives-Protein, Nierenretentionswerte, Leberwerte, Elektrolytstatus, etc.), Beatmungsparameter, Vitalparameter, die Anzahl der erhaltenen Transfusionen, die verabreichten Medikamente, das Verletzungsmuster, der Bewusstseinsstatus anhand des Glasgow Coma Scales (GCS) (56), die Rettungszeiten, das Alter, das Geschlecht und das 90 Tage-Überleben erfasst. Hieraus wurden zur Beurteilung der Erkrankungsschwere berechnet:

- der MOF score (Multiple Organ Failure Score) nach Goris et al. in der Modifikation nach Lefering et al. (57)
- der Oxygenierungsindex nach Horowitz (58)
- der APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score) nach Knaus et al. (59)
- der ISS (Injury Severity Score) nach Baker et al. (50)

3.1.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit der IBM Computersoftware SPSS Statistics Version 21.

Der Verlauf der über 72 Stunden gemessenen Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P im Serum wurde graphisch dargestellt und die Mittelwerte wurden mittels t-Test mit den Normwerten verglichen.

Um die Frage zu klären, inwieweit die Krankheitsschwere und die Entstehung eines posttraumatischen Multiorganversagens von den Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P abhängen, wurden Gruppenunterteilungen vorgenommen. Hierbei wurde das Patientenkollektiv für jeden ermittelten Parameter der Krankheitsschwere anhand derer Mediane in zwei Gruppen geteilt. Als Parameter der Krankheitsschwere wurden der APACHE II-Score (59), der im Beobachtungszeitraum maximal gemessene MOF score (57) und der minimal gemessene Horowitzindex (58) gewählt. Um Gruppenunterschiede zu ermitteln, erfolgten Varianzanalysen für Messwertwiederholungen. Anschließend wurden die durchschnittlichen Selen- und Selenoprotein P-Serumkonzentrationen zu den einzelnen sechs Abnahmepunkten mittels t-Test verglichen. Es wurden Regressionsanalysen bezüglich der initialen Selen- und Selenoprotein P-Serumkonzentrationen und dem Krankheitsverlauf, ausgedrückt durch den APACHE II-Score (59), den maximal berechneten MOF score (57) und den minimalen Horowitzindex (58) durchgeführt.

Anhand der klinischen Parameter wurde eine Gruppenunterscheidung bezüglich des 90 Tage-Überlebens mittels t-Test (Alter, Horowitzindex (58)) oder Mann-Whitney-U-Test (APACHE II-Score (59), ISS (50), MOF score (57) vorgenommen. Zudem wurden weitere t-Tests zum Vergleich der Selen- und Selenoprotein P- Serumkonzentrationen der beiden Gruppen durchgeführt.

Die Daten wurden dabei auf statistische Unterschiede überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Damit gelten Gruppen- bzw. Verlaufsunterschiede als signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) weniger als 5 % beträgt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Die Abbildung 2 stellt das Studiendesign noch einmal im Überblick dar:

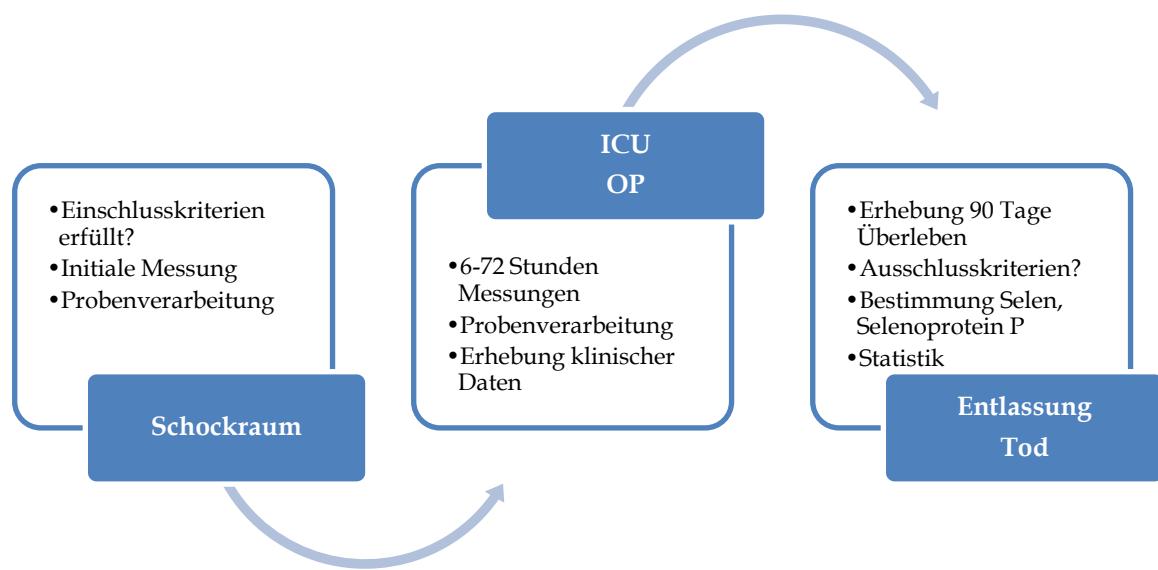


Abbildung 2: Workflow Studiendesign

3.2 Scores

3.2.1 Injury Severity Score (ISS)

Zur Ermittlung des Schweregrades der Verletzungen wurde der ISS (Injury Severity Score) nach Baker et al. verwendet (50). Bei dessen Berechnung wird der Körper in die folgenden sechs Regionen unterteilt (50):

- Kopf und Nacken
- Gesicht
- Thorax
- Abdomen
- Beckengürtel und Extremitäten
- Körperoberfläche

Die einzelnen Verletzungen werden den anatomischen Regionen zugeordnet (50). Anschließend wird jeweils die Verletzungsschwere gemäß der AIS (Abbreviated Injury Scale) (60) ermittelt (50). Die Verletzungsschwere wird dabei gemäß der AIS 2005/update 2008, herausgegeben von der American Association for Automotive Medicine (AAAM), in sechs Stufen unterteilt, von 1 = „geringe Verletzung“ bis 6 = „maximale, nicht behandelbare Verletzung“ (60).

Daraus wird dann für jede anatomische Region der höchste AIS-Wert ermittelt. Die Werte der jeweils höchstdotierten Verletzung aus den drei am schwersten verletzten Regionen werden quadriert. Die Summe aus den drei Quadraten ergibt den ISS. Die Berechnung ergibt Werte zwischen null und 75 Punkten (50):

$$\text{Injury Severity Score (ISS)} = (\text{AIS 1})^2 + (\text{AIS 2})^2 + (\text{AIS 3})^2$$

Abbildung 3: Berechnung des ISS nach Baker et al.

Zur besseren Erläuterung zeigt Tabelle 2 ein Beispiel zu ISS-Berechnung anhand eines unserer Patienten:

Tabelle 2 ISS-Beispielberechnung

Anatomische Region	Verletzung	AIS	AIS ²	ISS
Kopf + Nacken	Intrakranielle Blutung beidseits	5	25	25
	Subarachnoidalblutung links	3	9	
Gesicht	zentrale Mittelgesichtsfraktur	1	1	
Thorax	Clavikulafraktur rechts	1	1	
	Sternumfraktur (Manubriumbereich, nicht disloziert)	1	1	
	Rippenserienfraktur, Hämatothorax, Lungenkontusion beidseits	4	16	16
Abdomen	Einriss Mesenterium, zwei arterielle Blutungen, retroperitoneales Hämatom, Nekrose terminales Ileum	4	16	16
Extremitäten +	distale Femurfraktur	3	9	
Beckengürtel	Fraktur proximale Tibia und oberes Sprunggelenk rechts	2	4	
	Fraktur Tibia und Fibula links	2	4	
Körperoberfläche	Weichteilverletzung rechte Wange	1	1	
<u>ISS gesamt:</u>				<u>57</u>

Berechnung des Injury Severity Scores (ISS) anhand eines Studienpatienten

Der ISS ist seit Jahren eine etablierte Methode zur Klassifikation der Verletzungsschwere, die eine Aussage bezüglich der voraussichtlichen Morbidität und Mortalität erlaubt (2), (3).

3.2.2 APACHE II-Score

Der APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score) nach Knaus et al. (59) beschreibt einen Score, um das wahrscheinliche Mortalitätsrisiko von Patienten zu bestimmen (59). Die benötigten Daten werden über 24 Stunden nach Ankunft auf einer Intensivstation gesammelt, dabei werden jeweils nur die schlechtesten Werte bei der Berechnung berücksichtigt (59). Der Score setzt sich aus drei Teilen zusammen. Beim Acute Physiology Score, dem ersten Teil, werden aktuelle Befunde aus den Kategorien Vitalparameter, Oxygenierung, ph-Wert, Blutwerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten) erhoben. Für jeden Parameter werden für den Normwert null Punkte und für Abweichungen nach oben oder unten je nach Schweregrad ein bis vier Punkte vergeben. Die Punkte werden zusammen gezählt und es wird noch 15 minus der aktuelle Glasgow Coma Scale-Wert dazu addiert (59).

Im zweiten Teil, den Age Points, werden je nach Alter weitere Punkte vergeben (59).

Im dritten Teil, den Chronic Health Points, werden anamnestische Angaben über Vorerkrankungen, wie bestehende Organinsuffizienzen oder Immunschwäche berücksichtigt, anhand derer und anhand einer weiteren Unterteilung in nicht operierte Patienten, Patienten nach elektiver Operation und Patienten nach einer Notfall-Operation es zu einer zusätzlichen Punktevergabe kommt (59).

Die Addition der Punkte aus den drei Teilen ergibt den APACHE II-Score (59):

$$\text{APACHE II-Score} = \text{Acute Physiology Score} + \text{Age Points} + \text{Chronic Health Points}$$

Abbildung 4: Berechnung des APACHE II-Scores nach Knaus et al.

Der ermittelte Wert kann von null bis 72 Punkten reichen, wobei ein niedrigerer Wert eine bessere Prognose verspricht (59). Ein Anstieg um fünf Punkte im APACHE II-Score bedeutet laut Knaus et al. einen signifikanten Anstieg der Mortalitätswahrscheinlichkeit (59). So sei bei einem Punktewert kleiner fünf Punkten eine Mortalität von 1,9%, bei einem Wert von fünf bis neun Punkten eine Mortalität von 3,9% und bei einem Punktewert von über 34 eine Mortalität von 84% beobachtet worden (59). Der APACHE II-Score korreliert laut einer Studie an 5815 Patienten direkt mit der Krankenhaussterblichkeit der Patienten (61). In einer Studie 2001 lieferte der APACHE II-Score zutreffendere Vorhersagen als der neuere APACHE III-Score, der zur Auswertung der Daten Softwarehilfen benutzt (62). Durch die Erfassung objektiver physiologischer Werte ist der APACHE II-Score unabhängig vom Benutzer (63). Er kann sowohl direkt am Patientenbett, als auch retrospektiv erhoben werden und ist für eine breite Streuung an Patienten anwendbar, die durch den APACHE II-Score zuverlässig bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung gegliedert werden können (63). Anhand einer Studie wurde dem APACHE II-Score 2013 ein hoher prognostischer Nutzen beim polytraumatisierten Patienten hinsichtlich der frühen Sterblichkeit bescheinigt (64).

3.2.3 Multiple Organ Failure Score nach Goris et al. (MOF score)

Der Multiple Organ Failure Score (MOF score) nach Goris et al. in der Modifikation nach Lefering erfasst die Schwere von Organfunktionsstörungen quantitativ. Es werden die Organe Lunge, Niere, Leber, Blut, das kardiozirkulatorische System, der Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem bewertet. Jedes dieser Organsysteme wird in eine Punkteskala zwischen null und zwei eingestuft, wobei null Punkte für eine regelrechte bis nur minimal eingeschränkte Funktion steht. Ein Punkt hingegen bedeutet eine Organdysfunktion und bei zwei Punkten liegt ein Organversagen vor. Die einzelnen Punkte werden anschließend addiert (57).

Ein MOF score größer oder gleich vier gilt als eingetretenes Multiorganversagen (65).

Das genaue Verfahren zur Berechnung des MOF scores nach Goris et al. in der Modifikation nach Lefering zeigt Tabelle 3 (57):

Tabelle 3 Goris-MOF score, durch Lefering modifiziert

Organsystem	Organdysfunktion \triangleq 1Punkt	Organversagen \triangleq 2 Punkte
Lunge	mechanische Beatmung mit PEEP \leq 10 und FiO ₂ \leq 0,4	mechanische Beatmung mit PEEP > 10 und FiO ₂ > 0,4
Herz	RRsyst \geq 100 mmHg mit low dose vasoaktiven Substanzen	RRsyst < 100 mmHg u/o high dose vasoaktive Substanzen
Niere	Serumkreatinin \geq 2 mg/dl	Dialyse
Leber	GOT \geq 25 units/l, Bilirubin \geq 2 mg/ dl	GOT \geq 50 units/l, Bilirubin \geq 6 mg/ dl
Blut	Leukozyten \geq 30000, Thrombozyten \leq 50000	Leukozyten \geq 60000 oder \leq 2500
GI-Trakt	Stressulzera, Cholezystitis	blutende Ulzera, nekrotisierende Enterocolitis u/o Pankreatitis, Gallenblasenperforation
ZNS	verminderte Ansprechbarkeit	stark gestörte Ansprechbarkeit, diffuse Neuropathie

Berechnung des durch Lefering modifizierten Goris- MOF scores

3.2.4 Horowitzindex

Der Oxygenierungsindex nach Horowitz beschreibt das Ausmaß einer akuten Lungenschädigung. Er wird als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) definiert (58):

$$\text{Horowitzindex} = \frac{\text{paO}_2}{\text{FiO}_2}$$

Abbildung 5: Berechnung des Horowitzindex

Das schwere Lungenversagen oder auch ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) genannt, ist ein akutes Krankheitsbild, welches laut der Berlin Klassifikation in drei Schweregrade eingeteilt wird: mild, moderat und schwer (58). Die Einteilung erfolgt dabei hauptsächlich anhand der Ausprägung der Hypoxämie (58):

- mildes ARDS: Horowitzindex $201-300 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
- moderates ARDS: Horowitzindex $\leq 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
- schweres ARDS: Horowitzindex $\leq 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$

Neben der Hypoxämie sind bilaterale Infiltrate charakteristisch (5). Eine kardiale Ursache des Lungenödems muss dabei ausgeschlossen sein (58). Ein ARDS kann durch direkte Schädigungen, wie z. B. durch ein Thoraxtrauma oder sekundär durch ein SIRS verursacht werden (5), (23). Ein ARDS ist im Rahmen eines SIRS mit einem Multiorganversagen assoziiert und weist eine hohe Mortalität auf (5), (23).

3.3 Labormethoden

3.3.1 Selenbestimmung

Die gewonnenen Blutproben wurden für zehn Minuten bei 2500 u/min und 20°C zentrifugiert. Danach wurde der entstandene Überstand, welcher dem Serum entspricht, separiert. Das Gesamtselen im Serum wurde quantitativ mittels einer Totalreflektions-Röntgenfluoreszenz-Analyse (51), (52) bestimmt:

Dazu wurden 100 µl Serum mit 895 µl Wasser und 5 µl einer Gallium Standardlösung (10 mg/l) gemischt. Davon wurden Proben von je 10 µl auf einen Objektträger pipettiert und getrocknet. Anschließend wurden die Proben in einem Totalreflektions-Röntgenfluoreszenz-Spektrometer (S2 PICOFOX; Bruker AXS Microanalysis GmbH, Berlin, Germany) für je 2000 Sekunden gemessen. Die Messmethode wurde durch ein Standard-Serum (Sero AS, Billingstad, Norway) validiert und geprüft (52).

Die Konzentrationen wurden in µg/l gemessen (52).

3.3.2 Selenoprotein P Bestimmung

Die gewonnenen Blutproben wurden für zehn Minuten bei 2500 u/min und 20°C zentrifugiert. Danach wurde der entstandene Überstand, welcher dem Serum entspricht, separiert. Die Konzentrationen von Selenoprotein P in den so gewonnenen Serumproben wurden anhand eines Luminometrischen Immuno Sandwich Assays (52), (53), (54) gemessen:

Dazu wurde das Serum in einen Assay-Puffer verdünnt und Proben von 50 µl (entspricht 0-6 µl Serum) in mit Antikörper beschichtete Röhrchen gegeben. Dazu wurden Tracer Antikörper pipettiert und nach anschließender Inkubation und Waschung wurde die Chemilumineszenz mit Hilfe eines Luminometers (LB 953; Berthold Technologies, Oak Ridge, TN, USA) gemessen (52), (54).

Die Konzentrationen wurden in µg/ml gemessen (52), (54).

Die folgende Abbildung stellt den Workflow des Luminometrischen Immuno Sandwich Assays graphisch dar (52), (53), (54):

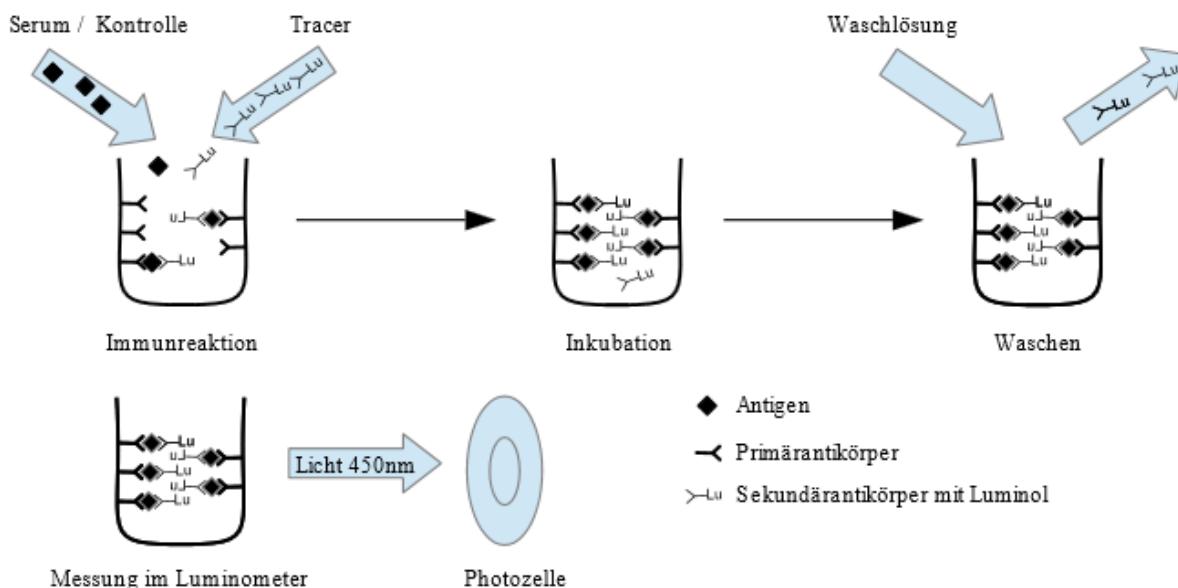


Abbildung 6: Workflow-Diagramm Luminometrischer Immuno Sandwich Assay nach ICI, immunochemical intelligence GmbH

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und klinische Daten

Es wurden zunächst 60 Patienten anhand der im vorherigen Kapitel beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Davon wurden vor der Bestimmung der Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen neun Patienten aus der Studie herausgenommen, weil sie einen Injury Severity Score kleiner 16 hatten, noch nicht volljährig waren oder die klinischen Daten nicht komplett erhoben werden konnten. Weitere 18 Patienten wurden vor bzw. während der Messungen aufgrund von unvollständigem oder fehlerhaftem Probenmaterial ausgeschlossen. Außerdem kam es zu einem späteren Zeitpunkt noch zum Ausschluss von neun Patienten, zu deren medikamentöser Therapie Selenase während des Beobachtungszeitraumes von 72 Stunden gehörte oder deren Status diesbezüglich unbekannt war. Letztendlich bestand das Patientenkollektiv aus 24 Patienten.

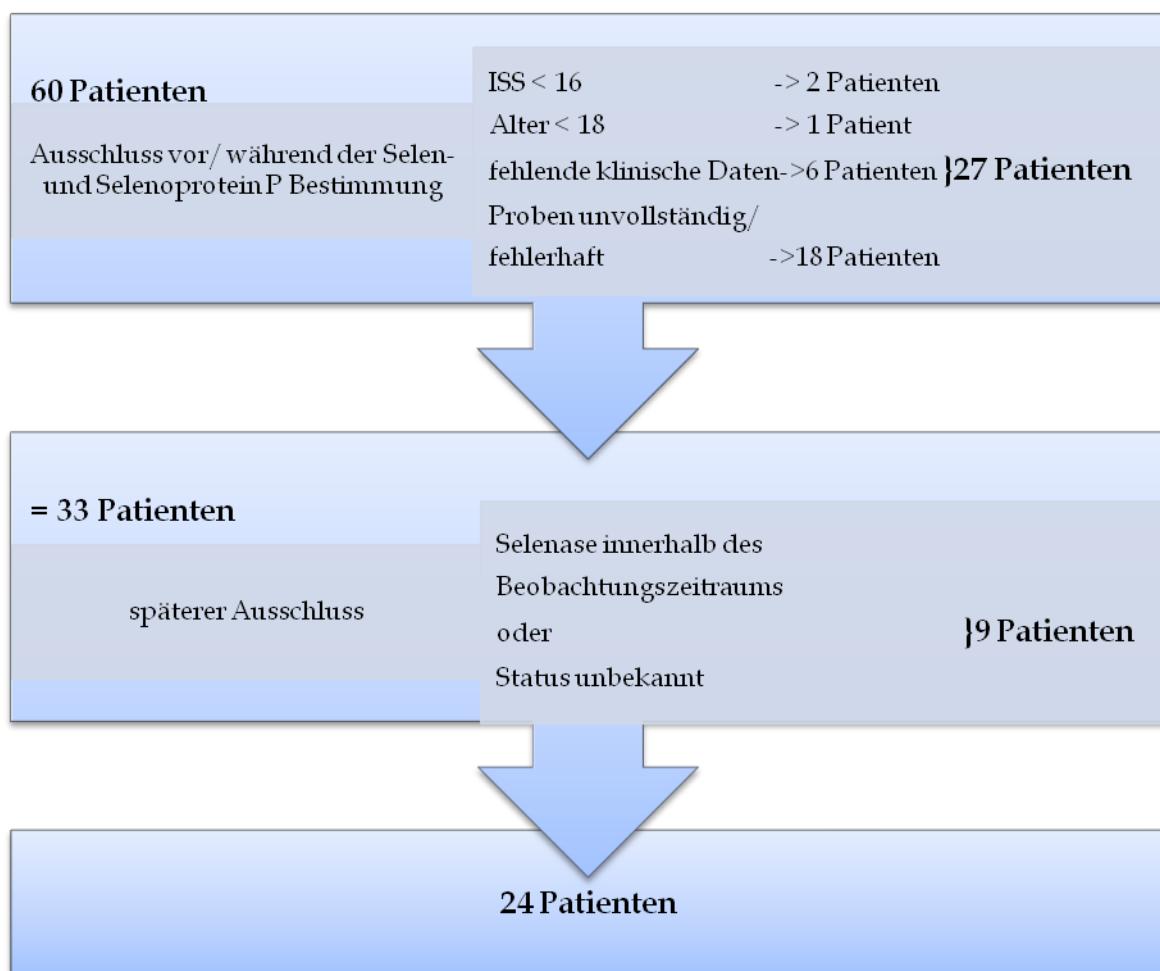


Abbildung 7: Ein- und Ausschluss der Studienpatienten

Die Charakteristik des Patientenkollektivs inklusive dessen klinischen Daten über die Erkrankungsschwere (ISS, APACHE II-Score, MOF score, Horowitzindex) und das 90 Tage-Überleben sind den Tabellen 4, 5 und 6, sowie der Abbildung 8 zu entnehmen. Hierbei wird ersichtlich, dass von den 24 Patienten 14 (58,3%) männlichen und 10 (41,7%) weiblichen Geschlechts waren. Das mittlere Alter lag bei 42,25 Jahren, wobei Patienten mit einem Alter von 23 bis 94 vertreten waren.

Tabelle 4 Patientenkollektiv

n=24

		absolut	%
Geschlecht	M	14	58,3
	W	10	41,7
	MW	SD	min max
Alter (a)	42,25	15,61	23 94

Die mittlere Verletzungsschwere aller Patienten lag bei einem ISS von 43,08 Punkten und variierte zwischen 21 und 75 Punkten.

Das Patientengut bot auch in den klinischen Parametern zur Erkrankungsschwere eine breite Streuung. So lag der durchschnittliche APACHE II-Score bei 16,54 Punkten mit einem minimalen Wert von 5 und einem maximalen Wert von 34 Punkten. Diesbezüglich gab es auch beim MOF score und beim Horowitzindex verschiedene Schweregrade unter den Patienten zu verzeichnen.

Acht Patienten verstarben im posttraumatischen Intervall von 90 Tagen, während 14 Patienten das Trauma überlebten. Bei zwei Patienten war das 90 Tage-Überleben nicht eruierbar. Somit lag der Anteil der verstorbenen Patienten in unserem Patientenkollektiv bei 36,4 Prozent.

Tabelle 5

	Klinische Daten			
	MW	SD	Min	max
ISS	43,08	14,12	21	75
APACHE II-Score	16,54	7,33	5	34
MOF score initial	4,21	1,53	1	6
MOF score 72h	4	1,45	1	6
MOF score max	5,67	0,92	3	7
Horowitzindex initial	370,51	210,26	30,5	918,33
Horowitzindex 72h	316,67	110,9	72	467
Horowitzindex min	242,63	119,28	30,5	456

n=24

ISS: Injury Severity Score, MOF score: Multiorganversagen-Score nach Goris

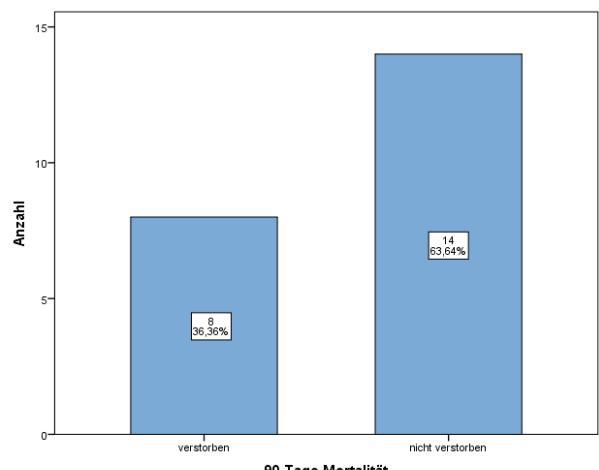
Tabelle 6

90 Tage Mortalität

Überleben

nach 90 Tagen		absolut		%
		ja	nein	
nach 90 Tagen	ja	14		63,6
	nein		8	36,4

n=22

**Abbildung 8:** Verteilung Überleben - Versterben

Anhand der klinischen Parameter wurde eine Gruppenunterscheidung bezüglich des Überlebens mittels t-Test und Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test) vorgenommen.

In die erste Gruppe kamen hierbei alle Patienten, die 90 Tage nach dem Trauma noch lebten, die zweite Gruppe wurde von den bis dahin verstorbenen Patienten gebildet.

Während sich die beiden Gruppen hierbei hinsichtlich ihres Alters, der Verletzungsschwere (ISS) und des MOF scores nicht wesentlich unterschieden, konnte ein hoch signifikanter Unterschied beim APACHE II-Score ($p=0,000$), dem initialen Horowitzindex ($p=0,000$) und dem minimalen Horowitzindex ($p=0,001$) festgestellt werden.

Siehe hierzu auch Tabelle 7:

Tabelle 7 Gruppenunterscheidung 90 Tage-Überleben ja/nein

Überleben nach 90 Tagen	ja		nein		p-Wert	Test
	absolut	%	absolut	%		
N	14	63,6	8	36,4		
	MW	SD	MW	SD		
Alter	38	11,56	49	20,35	0,119	t-Test
APACHE II-Score	12,21	4	25,13	4,52	0,000*	MWU
ISS	40,57	13,27	50,38	14,66	0,115	MWU
MOF score initial	4,21	1,58	4,75	1,16	0,48	MWU
MOF score max	5,79	0,97	5,63	0,74	0,508	MWU
Horowitzindex initial	490,65	148,72	179,88	150,18	0,000*	t-Test
Horowitzindex min	305,16	94,71	146,03	94,69	0,001*	t-Test

Gruppenvergleich 90 Tage-Überleben ja/nein:

Alter, APACHE II-Score, Injury Severity Score (ISS), Multiorganversagen (MOF)-score, Horowitzindex mittels t-Test, Mann-Whitney-U-Test (MWU)

4.2 Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P

Die über einen Zeitraum von 72 Stunden im Serum gemessenen Mengen an Selen ($\mu\text{g/l}$) und Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) sind in Tabelle 8 zusammen gestellt. Der zeitliche Verlauf der Konzentrationen wird in den Abbildungen 9 und 10 sichtbar.

Sowohl Selen, als auch Selenoprotein P steigen zu Beginn ausgehend von einem niedrigen Level im Serum an, sinken im Verlauf wieder, um am Ende wieder etwas an Höhe zu gewinnen. Die Selenkonzentration hat dabei bei der initialen Abnahme ihren Tiefpunkt, die Konzentration von Selenoprotein P bei der 48 Stunden Abnahme.

Im Vergleich zu den untersten Normwerten von Selen ($74 \mu\text{g/l}$) und Selenoprotein P ($5 \mu\text{g/ml}$) sind die durchschnittlichen Serumkonzentrationen des Studienkollektivs bei der initialen Abnahme signifikant verringert (t-Test : 0h Selen: $p=0,01$; 0h Selenoprotein P: $p=0,00$).

Tabelle 8 Serumkonzentrationen Selen, Selenoprotein P

Selen					
Abnahmzeitpunkt	n	MW	SD	min	max
initial	21	33,58	10,5	13,7	51,7
6h	23	41,49	11,84	24,6	65,5
12h	22	46,7	13,11	21,1	65,6
24h	23	43,46	10,74	22,2	60,4
48h	21	36,94	10,63	18,1	53,9
72h	17	44,96	12,59	19,1	71,6
min initial-72h	24	29,53	9,68	13,7	48,9
max initial-72h	24	52,83	9,48	38,1	71,6
mean initial-72h	24	41,15	8,11	26,28	57,3
Selenoprotein P					
Abnahmzeitpunkt	n	MW	SD	min	max
initial	21	1,44	0,47	0,7	2,4
6h	23	1,8	0,56	0,9	3
12h	22	1,71	0,57	0,5	3
24h	23	1,43	0,45	0,6	2,4
48h	21	1,14	0,37	0,6	1,9
72h	17	1,32	0,48	0,5	2

Messungen Selen ($\mu\text{g/l}$), Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) im Serum über 72 Stunden

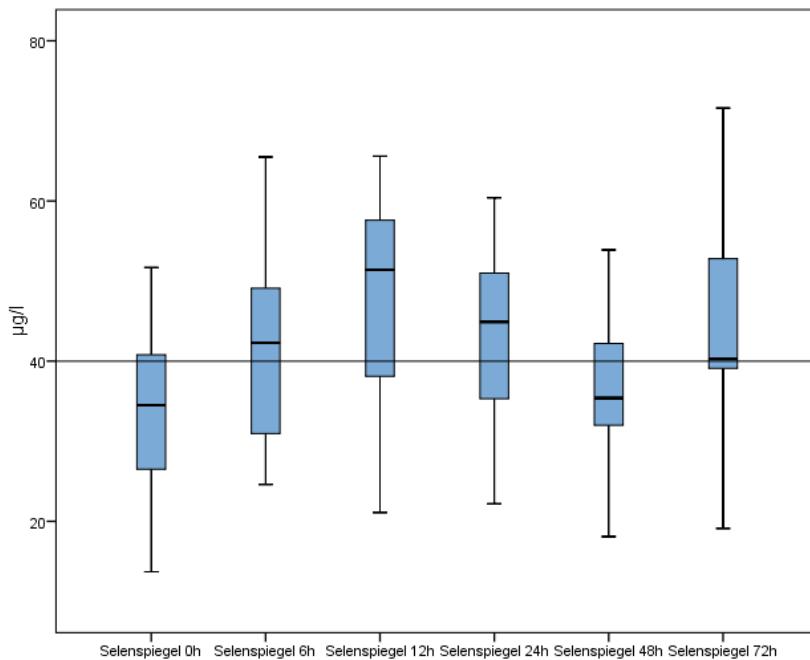


Abbildung 9: Selen-Serumspiegel ($\mu\text{g/l}$) - initial bis 72 Stunden Messungen

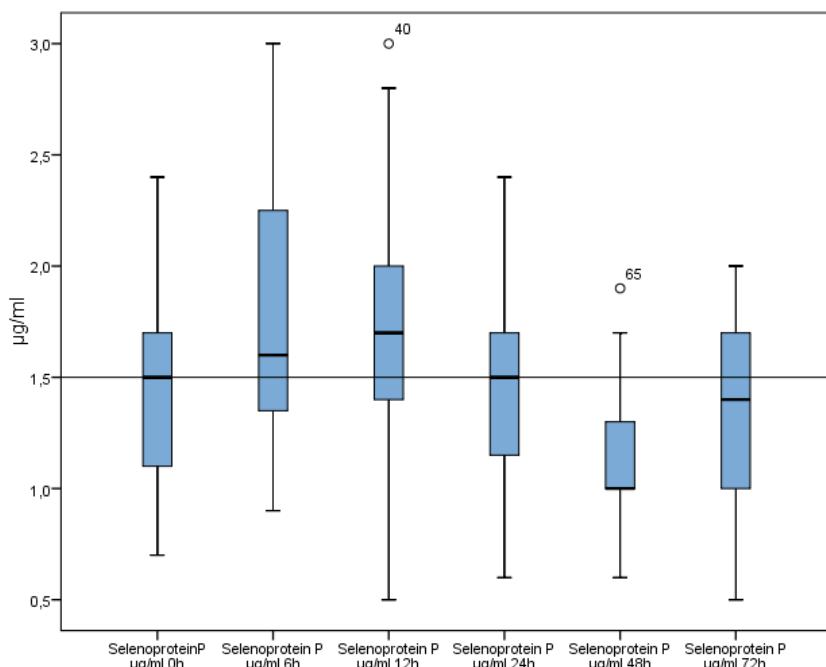


Abbildung 10: Selenoprotein P-Serumspiegel ($\mu\text{g/ml}$) - initial bis 72 Stunden Messungen

4.3 Selen, Selenoprotein P und Krankheitsverlauf

Um den Einfluss von Selen oder Selenoprotein P auf die Krankheitsschwere und den Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv für jeden ermittelten Parameter der Krankheitsschwere, nämlich dem APACHE II-Score dem innerhalb des Beobachtungszeitraumes maximal erreichten MOF score und dem minimal berechneten Horowitzindex, anhand derer Mediane jeweils in zwei Gruppen geteilt. Die eine Gruppe wurde von den weniger kranken und die andere Gruppe von den kräckeren Patienten gebildet. Beide Gruppen wurden dann bezüglich ihrer durchschnittlichen Selen- und Selenoprotein P- Serumkonzentrationen an den sechs Abnahmepunkten mittels Varianzanalysen für Messwertwiederholungen miteinander verglichen. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

4.3.1 APACHE II-Score

Beim APACHE II-Score wurde der Median mit 15 berechnet.

Die durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen zeigte, dass sowohl bei den Messungen für Selen, als auch bei denen von Selenoprotein P ein signifikanter Zeiteffekt existiert (korrigierter p-Wert mit Huynh-Feldt-Epsilon-Korrektur für Selen: $p=0,007$, für Selenoprotein P: $p=0,000$). Ein Effekt durch Angehörigkeit der Gruppe über oder unter dem Median des APACHE II-Scores oder eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Patientengruppe konnte weder für die Selen-, noch für die Selenoprotein P- Messungen gefunden werden. Das bedeutet, dass mit der Varianzanalyse für Messwertwiederholungen kein Unterschied in Höhe und Verlauf der Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen abhängig von der Höhe des APACHE II-Scores gezeigt werden konnte.

Beim Vergleich der Werte der einzelnen Abnahmepunkte fiel jedoch auf, dass die Patienten mit einem APACHE II-Score < 15 zu allen Abnahmepunkten, außer bei 12 und 24 Stunden, eine höhere Selenkonzentration und zu allen Abnahmepunkten, außer bei 12 Stunden, eine höhere Selenoprotein P- Konzentration im Serum, als die Patienten mit einem APACHE II-Score ≥ 15 hatten. Zur Überprüfung wurden die Mittelwerte der einzelnen Abnahmepunkte der beiden Gruppen mittels t-Test verglichen. Hierbei war der Unterschied bei der initialen Selenkonzentration signifikant ($p=0,024$).

Die Tabelle 9 und die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Konzentrationsverläufe im Detail:

Tabelle 9

Verlaufswerte Selen, Selenoprotein P vs Median Apache II-Score

Median Apache II-Score = 15

Apache II	<15		≥15		Signifikanz	Test
	MW	SD	MW	SD		
Selen initial	38,36	10,82	28,32	7,5	0,024*	t-Test
Selen 6h	41,69	13,84	41,33	10,63	0,944	t-Test
Selen 12h	42,21	13,2	49,8	12,6	0,188	t-Test
Selen 24h	43,29	11,97	43,61	10,01	0,945	t-Test
Selen 48h	38,54	13,65	35,49	7,33	0,54	t-Test
Selen 72h	46,18	14,87	43,21	9,21	0,648	t-Test
Apache II	<15		≥15		Signifikanz	Test
	MW	SD	MW	SD		
Selenoprotein P initial	1,59	0,44	1,28	0,46	0,131	t-Test
Selenoprotein P 6h	1,82	0,67	1,79	0,49	0,91	t-Test
Selenoprotein P 12h	1,62	0,58	1,77	0,58	0,565	t-Test
Selenoprotein P 24h	1,45	0,4	1,42	0,52	0,883	t-Test
Selenoprotein P 48h	1,26	0,41	1,04	0,32	0,177	t-Test
Selenoprotein P 72h	1,42	0,48	1,19	0,46	0,333	t-Test

Vergleich Verlaufswerte Selen(µg/l), Selenoprotein P (µg/ml) anhand Median Apache II-Score mittels t-Test

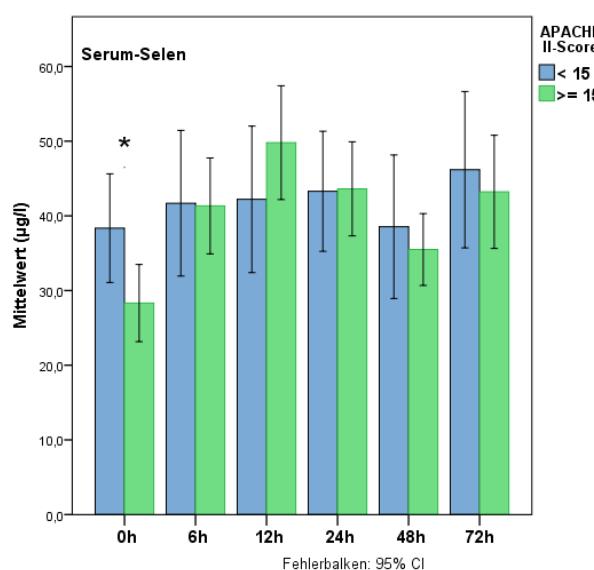


Abbildung 11: Verlauf Selenspiegel im Vergleich </≥ Median APACHE II-Score
*0h: p=0,024

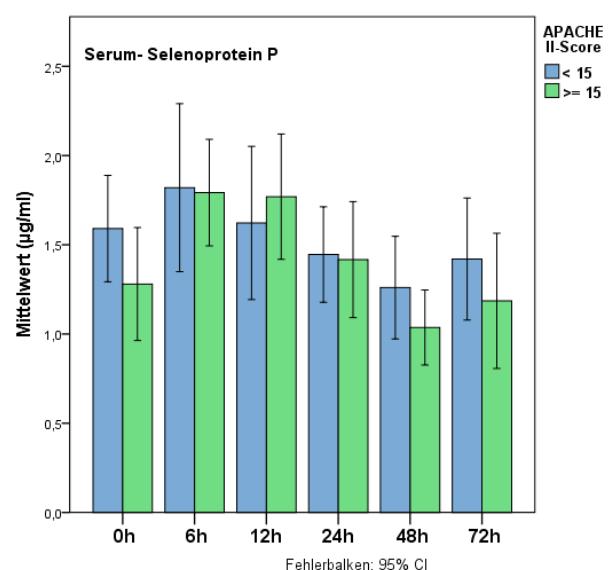


Abbildung 12: Verlauf Selenoprotein P- Spiegel im Vergleich </≥ Median APACHE II-Score

Wegen dem signifikanten Unterschied bei der initialen Selenkonzentration wurde in einem weiteren Schritt die Bedeutung eines Mangels an Selen oder Selenoprotein P zum Traumazeitpunkt für die spätere Krankheitsschwere und den Krankheitsverlauf untersucht.

Hierfür wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die unabhängigen Variablen waren jeweils die anfänglichen Serumkonzentrationen an Selen oder Selenoprotein P, gemessen innerhalb der ersten 90 Minuten nach dem Trauma, bezeichnet als initiale Abnahme. Die abhängige Variable wurde durch den APACHE II-Score definiert. Die Regressionsanalyse zeigte ein signifikantes Ergebnis und damit einen möglichen Zusammenhang zwischen der initialen Selenserumkonzentration und dem APACHE II-Score, ($p=0,003$). Bezuglich der initialen Selenoprotein P Serumkonzentration wurde kein signifikantes Ergebnis erzielt.

Die detaillierten Ergebnisse zeigen die Tabelle 10, sowie die Abbildung 13:

Tabelle 10

Regressionsanalysen initiale Selen-, Selenoprotein P- Konzentrationen

	Selen initial			SePP initial		
	R ²	Beta	p-Wert	R ²	Beta	p-Wert
APACHE II-Score	0,382	-0,618	0,003*	0,164	-0,405	0,068

Regressionsanalyse, abhängige Variable: APACHE II-Score,
unabhängige Variablen: initiale Konzentrationen Selen und Selenoprotein P (SePP)

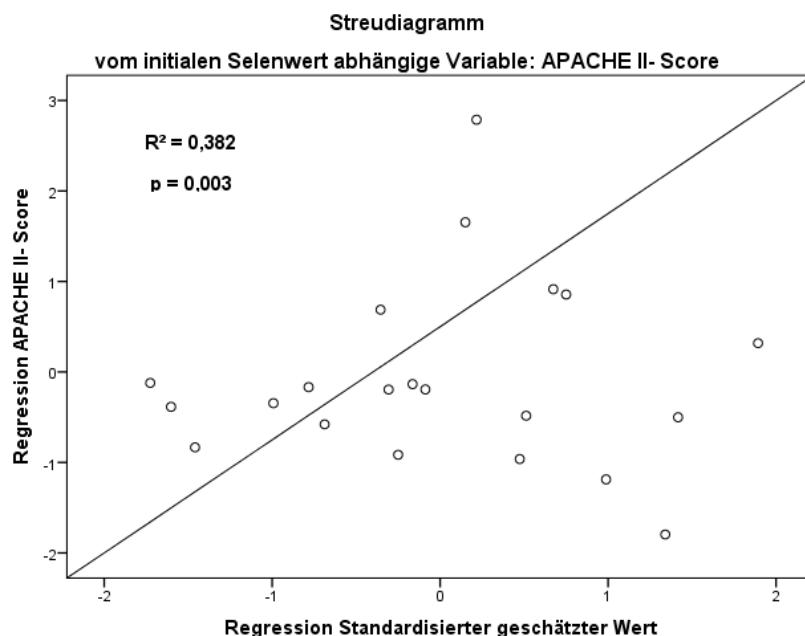


Abbildung 13: Streudiagramm APACHE II-Score, erwartete gegen tatsächliche Werte

4.3.2 MOF score

Bei jedem Patient wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes sechsmal der MOF score bestimmt. Wir wählten pro Patient jeweils den höchsten erreichten MOF score als Referenz für den zugehörigen Patienten aus. Dieser wird im Folgenden als maximaler MOF score bezeichnet. Nun wurde der Median dieser maximalen MOF scores aller Patienten gebildet. Der Median wurde hierbei mit 6 berechnet.

Die durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen konnte für die Messungen der Selenkonzentrationen weder einen Innersubjekteffekt, noch einen Zwischensubjekteffekt oder Wechselwirkungen zwischen Zeit und Patientengruppe zeigen. Die Varianzanalyse für die Selenoprotein P- Messwertwiederholungen zeigte jedoch sowohl einen Zeiteffekt (Innersubjekteffekt) mit einem korrigierten p-Wert mit Huynh-Feldt-Epsilon-Korrektur: $p=0,000$, als auch einen existierenden Zwischensubjekteffekt (Effekt durch Angehörigkeit der Gruppe über oder unter dem Median des MOF scores) mit einem korrigierten p-Wert mit Huynh-Feldt-Epsilon-Korrektur: $p=0,018$. Eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Patientengruppe konnte dabei nicht gezeigt werden. Es zeigten sich also signifikant unterschiedliche Selenoprotein P- Werte bei Patienten mit leichterem bzw. schwererem Multiorganversagen. Bei den Selenwerten konnte das nicht gezeigt werden.

Die Betrachtung der Werte zu den einzelnen Abnahmestunden gibt jedoch wieder, dass die Gruppe mit einem maximalen MOF score < 6 zu allen Abnahmezeitpunkten sowohl eine höhere Selenoprotein P-Konzentration, als auch eine höhere Selenkonzentration im Serum hatte, als die Gruppe mit einem maximalen MOF score ≥ 6 . Um diesen Sachverhalt statistisch zu untersuchen, wurden die Gruppen bezüglich ihrer Serumkonzentrationen der einzelnen Abnahmen mittels t-Test miteinander verglichen. Hierbei brachten vor allem die späten Abnahmen signifikante Unterschiede.

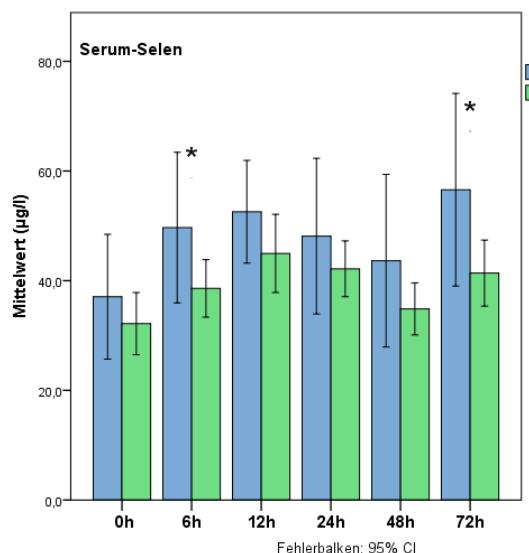
Die Tabelle 11 und die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Unterschiede detailliert:

Tabelle 11

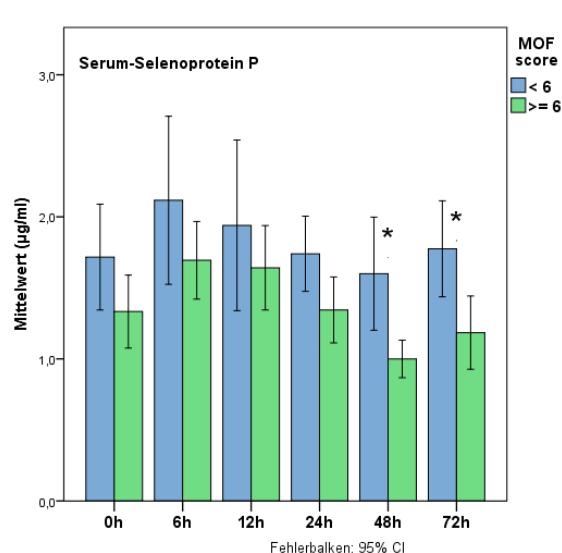
Verlaufswerte Selen, Selenoprotein P vs Median MOF score

Median MOF score = 6

MOF score	<6	≥6	MW	SD	MW	SD	Signifikanz	Test
Selen initial	37,07	10,85	32,18	10,4	0,348			t-Test
Selen 6h	49,68	13,1	38,59	10,25	0,046*			t-Test
Selen 12h	52,56	8,15	44,97	13,96	0,265			t-Test
Selen 24h	48,12	12,34	42,16	10,26	0,282			t-Test
Selen 48h	43,64	13,69	34,85	9,01	0,108			t-Test
Selen 72h	56,58	13,67	41,39	10,28	0,03*			t-Test
MOF score	<6	≥6	MW	SD	MW	SD	Signifikanz	Test
Selenoprotein P initial	1,72	0,35	1,33	0,47	0,09			t-Test
Selenoprotein P 6h	2,12	0,56	1,69	0,53	0,115			t-Test
Selenoprotein P 12h	1,94	0,52	1,64	0,58	0,315			t-Test
Selenoprotein P 24h	1,74	0,23	1,34	0,47	0,084			t-Test
Selenoprotein P 48h	1,6	0,35	1	0,25	0*			t-Test
Selenoprotein P 72h	1,78	0,26	1,19	0,44	0,024*			t-Test

Vergleich Verlaufswerte Selen ($\mu\text{g/l}$), Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) anhand des Medians des MOF score**Abbildung 14:** Verlauf Selenspiegel im Vergleich </≥ Median MOF score

*6h: p=0,046; 72h: p=0,03

**Abbildung 15:** Verlauf Selenoprotein P- Spiegel im Vergleich </≥ Median MOF score

*48h: p=0,0; 72h: p=0,024

Um analog zum APACHE II-Score die Bedeutung der initialen Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P bei der Entstehung eines posttraumatischen Multiorganversagens zu untersuchen, wurde zudem eine Regressionsanalyse durchgeführt. Die unabhängigen Variablen bildeten jeweils die initialen Serumkonzentrationen von Selen oder Selenoprotein P. Die abhängige Variable wurde durch den MOF score definiert. Es konnte dabei keine Signifikanz erzielt werden. Eine Abhängigkeit eines Multiorganversagens von der Versorgung des Körpers mit Selen und Selenoprotein P zum Traumazeitpunkt konnte also nicht gezeigt werden.

Die genauen Ergebnisse zeigt die Tabelle 12:

Tabelle 12 Regressionsanalysen initiale Selen-, Selenoprotein P- Konzentrationen

	Selen initial			SePP initial		
	R ²	Beta	p-Wert	R ²	Beta	p-Wert
MOF score	0,058	-0,24	0,294	0,174	-0,418	0,06

Regressionsanalyse; abhängige Variable: MOF score,
unabhängige Variablen: initiale Konzentrationen Selen und Selenoprotein P (SePP)

4.3.3 Horowitzindex

Bei jedem Patient wurde innerhalb des Beobachtungszeitraumes sechsmal der Horowitzindex bestimmt. Wir wählten pro Patient jeweils den minimal errechneten Horowitzindex als Referenz für den zugehörigen Patienten aus. Dieser wird im Folgenden als minimaler Horowitzindex bezeichnet. Nun wurde der Median dieser minimalen Horowitzindices aller Patienten gebildet. Der Median wurde hierbei mit 242,06 berechnet.

Obwohl die Verlaufskurven für die Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P zu allen Zeitpunkten in der Gruppe mit einem minimalen Horowitzindex $\geq 242,06$ oberhalb der Kurve der Gruppe mit einem minimal berechneten Horowitzindex $< 242,06$ lagen, ergab eine Varianzanalyse für Messwertwiederholungen in beiden Fällen kein statistisch signifikantes Ergebnis für den Effekt der Gruppenangehörigkeit (Zwischensubjekteffekt) oder einer Wechselwirkung von Zeit und Patientengruppe. Für die Selenoprotein P- Messungen konnte ein Zeiteffekt der Messwiederholungen gezeigt werden (korrigierter p-Wert mit Huynh-Feldt-Epsilon-Korrektur: p=0,000).

Eine post-hoc Analyse, in der die Unterschiede der Serumkonzentrationen der einzelnen Abnahmezeitpunkte mittels t-Test belichtet wurden, ergab bei der 48 Stunden Abnahme für Selen einen signifikanten Unterschied (p=0,036).

Die Tabelle 13 und die Abbildungen 16 und 17 zeigen die vollständigen Ergebnisse:

Tabelle 13

Verlaufswerte Selen, Selenoprotein P vs Median Horowitzindex

Median Horowitzindex = 242,06

Horowitzindex	< 242,06	≥ 242,06	MW	SD	MW	SD	Signifikanz	Test
Selen initial	30,55	10,7	36,33	10	0,216			t-Test
Selen 6h	39,88	9,9	43,24	13,93	0,51			t-Test
Selen 12h	44,9	14,68	48,85	11,31	0,495			t-Test
Selen 24h	41,47	12,96	45,28	8,38	0,409			t-Test
Selen 48h	31,95	9,63	41,48	9,75	0,036 *			t-Test
Selen 72h	41,53	12,58	46,83	12,79	0,425			t-Test
Horowitzindex	< 242,06	≥ 242,06	MW	SD	MW	SD	Signifikanz	Test
Selenoprotein P initial	1,32	0,46	1,56	0,47	0,261			t-Test
Selenoprotein P 6h	1,73	0,46	1,89	0,67	0,492			t-Test
Selenoprotein P 12h	1,64	0,65	1,79	0,48	0,557			t-Test
Selenoprotein P 24h	1,37	0,54	1,48	0,38	0,571			t-Test
Selenoprotein P 48h	1,01	0,3	1,26	0,4	0,123			t-Test
Selenoprotein P 72h	1,23	0,37	1,37	0,54	0,58			t-Test

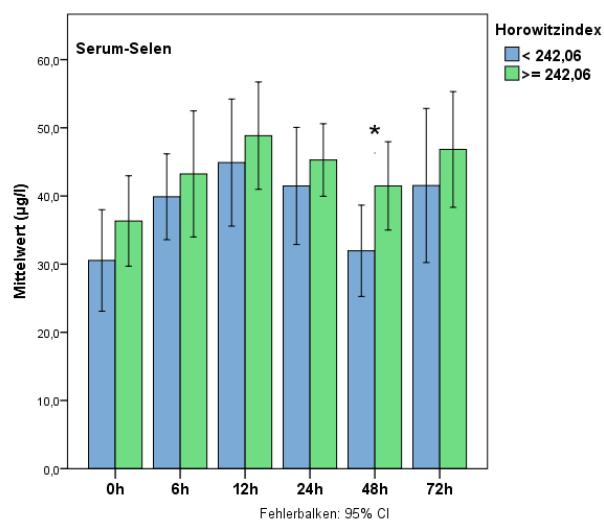
Vergleich Verlaufswerte Selen ($\mu\text{g/l}$), Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) anhand des Medians des Horowitzindex mittels t-Test

Abbildung 16: Verlauf Selenspiegel im Vergleich </≥ Median Horowitzindex
*48h: p=0,036

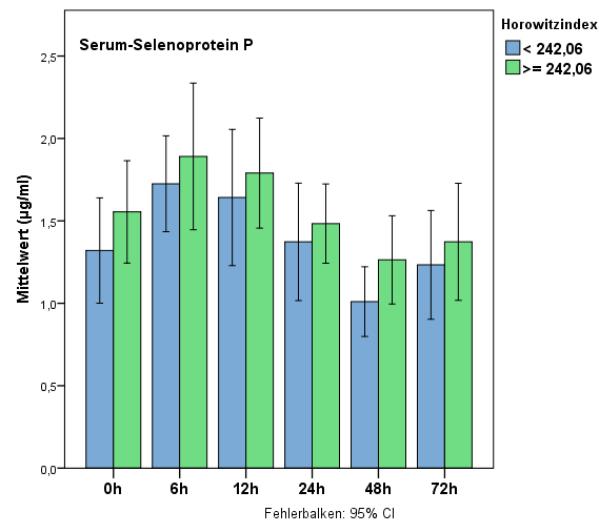


Abbildung 17: Verlauf Selenoprotein P-Spiegel im Vergleich </≥ Median Horowitzindex

Um explizit den Effekt der initialen Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P auf das Entstehen einer Lungenschädigung herauszustellen, wurde analog zur APACHE II - Auswertung eine Regressionsanalyse angefertigt, bei der die initialen Konzentrationen die unabhängigen Faktoren und der Horowitzindex den abhängigen Faktor darstellten. Dabei kam es zu keinem signifikanten Ergebnis, aber zu einem nicht signifikanten Trend.

Siehe hierzu auch Tabelle 14:

Tabelle 14 Regressionsanalysen initiale Selen-, Selenoprotein P- Konzentrationen

	Selen initial			SePP initial		
	R ²	Beta	p-Wert	R ²	Beta	p-Wert
Horowitzindex	0,184	0,429	0,052	0,056	0,238	0,3

Regressionsanalyse; abhängige Variable: Horowitzindex,
unabhängige Variablen: initiale Konzentrationen Selen und Selenoprotein P (SePP)

Es zeigten sich also im gesamten Beobachtungszeitraum, außer bei der 48 Stunden Abnahme, keine signifikanten Unterschiede der Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen zwischen den beiden Patientengruppen, obwohl die Konzentrationen bei der Patientengruppe mit einem niedrigen Horowitzindex als Hinweis auf eine Lungenschädigung im gesamten Verlauf unter denen der Patienten mit einem hohen Horowitzindex lagen. Die initialen Konzentrationen scheinen keine besondere Rolle bei der Entstehung einer Lungenschädigung zu spielen.

4.4 Selen, Selenoprotein P und Outcome

Um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen einem Mangel an Selen oder Selenoprotein P und der Mortalität bzw. dem Outcome besteht, wurden die Patienten dahingehend in zwei Gruppen unterteilt, ob sie nach 90 Tagen noch lebten oder nicht. Dann wurde mittels t-Test untersucht, inwiefern sich beide Gruppen bezüglich ihrer Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P unterscheiden. Hier kam der t-Test primär zur Anwendung, weil bei einer Varianzanalyse für Messwertwiederholungen alle innerhalb von 72 Stunden verstorbenen Patienten aufgrund von fehlenden Werten nicht berücksichtigt worden wären. Über den Verlauf von 72 Stunden zeigten sich höhere Serumkonzentrationen beider Parameter in der Gruppe mit den nicht Verstorbenen, außer bei den 6 und 12 Stunden Abnahmen des Selens und der 72 Stunden Abnahme des Selenoproteins P. Die Unterschiede waren im t-Test bei den initialen Werten, Selen ($p=0,002$) und Selenoprotein P ($p=0,033$), statistisch signifikant. Die Unterschiede der 6 – 72 Stunden Messungen der beiden Gruppen waren mittels t-Test nicht signifikant.

Die initialen Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P sind also bei überlebenden und verstorbenen Patienten signifikant unterschiedlich.

Die Tabelle 15 zeigt die genauen Werte und die Abbildungen 18 bis 21 stellen den Sachverhalt graphisch dar:

Tabelle 15 Verlaufswerte Selen, Selenoprotein P vs Outcome

90 Tage Überleben	ja		nein		Signifikanz	Test
	MW	SD	MW	SD		
Selen initial	39,16	8,37	24,65	7,18	0,002*	t-Test
Selen 6h	42,14	13,6	43,24	8,78	0,841	t-Test
Selen 12h	44,82	12,51	50,74	14,59	0,335	t-Test
Selen 24h	44,54	10,36	43,03	11,97	0,767	t-Test
Selen 48h	40,55	10,92	33,47	7,02	0,167	t-Test
Selen 72h	46,05	13,81	46	9,19	0,996	t-Test
90 Tage Überleben	ja		nein		Signifikanz	Test
	MW	SD	MW	SD		
Selenoprotein P initial	1,61	0,45	1,12	0,36	0,033*	t-Test
Selenoprotein P 6h	1,85	0,6	1,79	0,48	0,795	t-Test
Selenoprotein P 12h	1,73	0,62	1,65	0,55	0,767	t-Test
Selenoprotein P 24h	1,44	0,34	1,31	0,65	0,557	t-Test
Selenoprotein P 48h	1,22	0,39	1,03	0,37	0,335	t-Test
Selenoprotein P 72h	1,33	0,54	1,35	0,07	0,906	t-Test

Vergleich Verlaufswerte Selen ($\mu\text{g/l}$), Selenoprotein P ($\mu\text{g/ml}$) anhand des 90 Tage Überlebens mittels t-Test

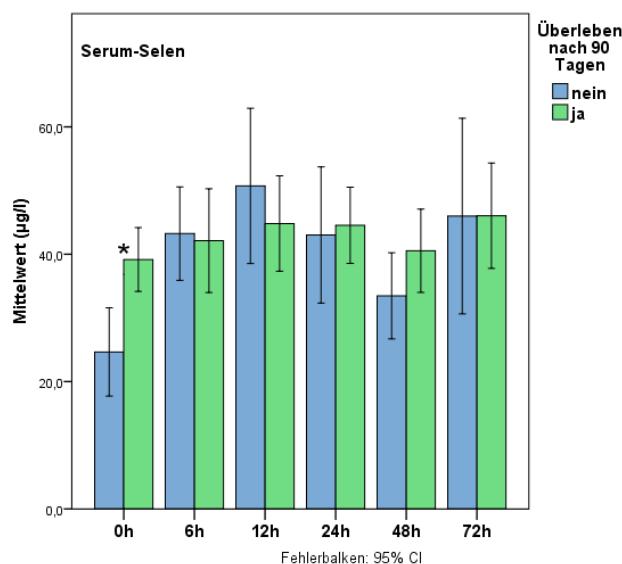


Abbildung 18: Verlauf Selenspiegel - Vergleich anhand des 90 Tage Überlebens
*0h: p=0,002

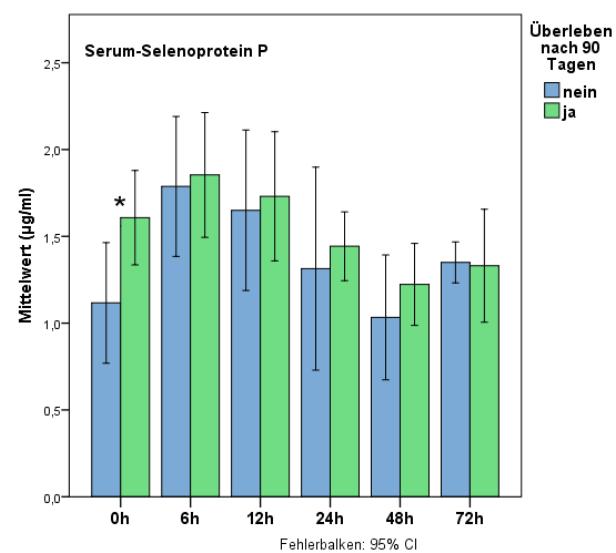


Abbildung 19: Verlauf Selenoprotein P-Spiegel - Vergleich anhand des 90 Tage Überlebens
*0h: p=0,033

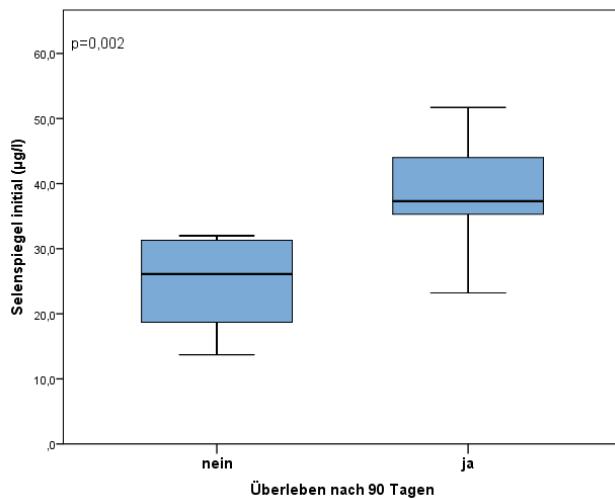


Abbildung 20: Selenspiegel initiale Messungen - Vergleich anhand des 90 Tage Überlebens

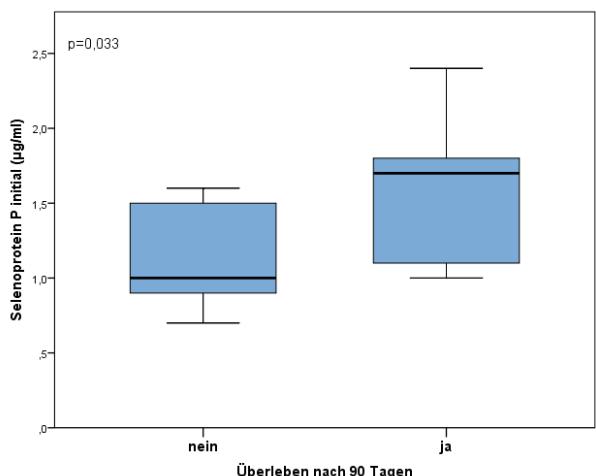


Abbildung 21: Selenoprotein P-Spiegel initiale Messungen - Vergleich anhand des 90 Tage Überlebens

5 Diskussion

Die vorliegende Studie beschreibt die frühe posttraumatische Kinetik der Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P bei polytraumatisierten Patienten. Zudem diskutiert sie den möglichen Zusammenhang dieser Konzentrationen mit klinischen Parametern, wie der Entwicklung eines Multiorganversagens, gemessen an gängigen Scoresystemen, sowie dem Überleben der Patienten.

Die daraus gewonnenen Erkenntnisse sollen jetzt pathophysiologisch in das Geschehen der posttraumatischen Inflammationsreaktion eingeordnet werden.

5.1 Studiendesign und Methoden

5.1.1 Zeitpunkt der Blutabnahmen

Um die Entwicklung und Änderungen der Serumkonzentrationen in der frühen Phase nach einem Polytrauma möglichst gut abbilden zu können, erschienen uns mehrere Punkte wichtig.

Zum einen sollten die Abnahmezeitpunkte der Dynamik des immunologischen Verlaufs bei polytraumatisierten Patienten gerecht werden. Mannick et al. bezeichnete diesen als von schnellen Veränderung geprägt und machte darauf aufmerksam, dass es sinnvoll sei, mehrere Messungen im zeitlichen Verlauf durchzuführen (24). Zum anderen erschien es sinnvoll, mit den Messungen so früh wie möglich nach dem Unfallhergang zu beginnen, da besonders die frühe posttraumatische Phase wichtig bei der Entstehung einer posttraumatischen Immundysfunktion ist (16). Studien ergaben die Erkenntnis, dass zahlreiche proinflammatorischen Zytokine und Mediatoren bereits kurz nach dem Trauma im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion auf die Verletzungen angesteigen (47), (48), (49). Durch Arbeiten von Martin et al. und Liener et al. konnte gezeigt werden, dass eine initial erhöhte Konzentration des Zytokins IL-6 einen Risikofaktor für eine spätere Infektion darstellt (47) und dass Patienten mit einem komplizierten posttraumatischen Verlauf anhand einer frühen erhöhten IL-6 bzw. IL-8 -Konzentration im Plasma von denen mit einem unkomplizierterem Verlauf unterschieden werden können (47), (49). Zum dritten sollten die Patienten nicht durch eine hohe Frequenz an Blutabnahmen zusätzlich belastet werden. Die Zeitpunkte und der Umfang mit insgesamt sechs Blutabnahmen wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte und an Anlehnung an andere Arbeitsgruppen in der Traumaforschung wie folgt festgelegt und sind in zahlreichen Vorarbeiten der eigenen Arbeitsgruppe etabliert. Um die initiale Situation darzustellen, erfolgte die erste Blutentnahme (initiale Messung) spätestens 90 Minuten nach dem Unfallhergang beim Eintreffen der Patienten im Schockraum des Traumazentrums. Eine Verbindung einer innerklinischen Studie mit einer präklinischen Messung wäre genauer und wünschenswert, ist aber nicht zu validen Bedingungen durchführbar. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach dem Trauma. Dadurch wurde eine kontinuierliche Abbildung der immunologischen Veränderungen in der frühen Phase nach einem Polytrauma mit einer für den Patienten vertretbaren Menge an entnommenem Blut realisiert.

5.1.2 Wahl der Scores zur klinischen Beurteilung

5.1.2.1 ISS (Injury Severity Score)

Die Verletzungsschwere der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde mittels ISS (Injury Severity Score) nach Baker et al. (50) bestimmt. Der ISS basiert auf rein anatomischen Merkmalen und ist seit Jahren eine etablierte Methode zur Klassifikation der Verletzungsschwere, die eine Aussage bezüglich der voraussichtlichen Morbidität und Mortalität erlaubt (2), (3), (50).

Dennoch werden Bedenken laut, der ISS würde die Dynamik des posttraumatischen Verlaufs nicht berücksichtigen (2). Mit der TRISS Methode könnte man hingegen die Mortalität nach einem Trauma besser vorhersagen (2). Aber es wird auch kritisiert, dass die Verletzungsschwere mit der TRISS Methode oft unterschätzt würde (2). Auch der New Injury Severity Score (NISS), der die drei schwersten Verletzungen ungeachtet ihrer Lokalisation berücksichtigt, zeigte in Studien eine Überlegenheit gegenüber des ISS bezüglich der Mortalitätsvorhersage (66). Der NISS werde aber nicht routinemäßig eingesetzt (2), (3).

In der vorliegenden Studie wurde der ISS angewendet. Zum einen stellt der ISS das am meisten verbreitete Scoringinstrument zur Einteilung schwerer Mehfachverletzungen dar (2), (3). Zum anderen konnten wir die Einschlussgrenze bei einem ISS von mindestens 16 Punkten setzen, dem Wert, ab dem man allgemein von einem Polytrauma spricht (2), (3). Beides ermöglichte uns eine gute Vergleichsmöglichkeit mit anderen Patientenkollektiven. Eine ungenauere Einschätzung der patientenindividuellen Verletzungsschwere und Mortalitätsvorhersage (2), (66) wurde dafür in Kauf genommen.

Laut der neueren "Berliner Definition" besteht ein Polytrauma bei signifikanten Verletzungen von drei oder mehreren Punkten in zwei oder mehreren verschiedenen anatomischen Abbreviated Injury Scale (AIS)-Regionen in Verbindung mit mindestens einer zusätzlichen Variablen der folgenden fünf physiologischen Parametern (67):

- Hypotension: systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg
- geminderter Bewusstseinsgrad: Glasgow Coma Scale (GCS) ≤ 8
- Azidose: Base excess $\leq -6,0$
- Gerinnungsstörung: International Normalized Ratio (INR) $\geq 1,4$
Partielle Thromboplastinzeit (ptt) ≥ 40 Sekunden
- Alter ≥ 70

Diese Kriterien wurden retrospektiv betrachtet, von allen unseren Patienten erfüllt.

5.1.2.2 APACHE II-Score

Der APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II-Score nach Knaus et al. beschreibt einen Score, um das wahrscheinliche Mortalitätsrisiko von Patienten zu bestimmen (59). Die benötigten Daten werden über 24 Stunden nach Ankunft auf einer Intensivstation gesammelt, dabei werden die jeweils schlechtesten Werte bei der Berechnung berücksichtigt (59). Dadurch gelingt es nicht nur eine Momentaufnahme darzustellen, sondern den Patientenzustand einer gewissen Zeitspanne. Ein Anstieg im APACHE II-Score um fünf Punkte bedeutet einen signifikanten Anstieg der Mortalitätswahrscheinlichkeit (59). Der APACHE II-Score korreliert laut einer Studie an 5815 Patienten direkt mit der Krankenhaussterblichkeit der Patienten (61). In einer Studie 2001 lieferte der APACHE II-Score zutreffendere Vorhersagen als der neuere APACHE III-Score, der zur Auswertung der Daten Softwarehilfen benutzt (62). Durch die Erfassung objektiver physiologischer Werte ist der APACHE II-Score unabhängig vom Benutzer (63). Er kann sowohl direkt am Patientenbett, als auch retrospektiv erhoben werden und ist für eine breite Streuung an Patienten anwendbar, die durch den APACHE II-Score zuverlässig bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung gegliedert werden können (63). Anhand einer Studie wurde dem APACHE II-Score 2013 ein hoher prognostischer Nutzen beim polytraumatisierten Patienten hinsichtlich der frühen Sterblichkeit bescheinigt (64).

5.1.2.3 MOF score

Zur Objektivierung des Krankheitsverlaufes anhand messbarer physiologischer Parameter, wie z. B. des arteriellen Blutdruckes, wurde zu jedem Blutentnahmepunkt der entsprechende MOF score nach Goris in der von Lefering modifizierten Form (57) berechnet. Hierbei ist in der Literatur ein manifestes Multiorganversagen ab einem Wert von mindestens 4 Punkten beschrieben (65). Durch die Zusammenfassung mehrerer klinischer Parameter in einen Score wurde es möglich, die Patienten dichotom anhand des Medians des MOF scores in zwei Gruppen zu unterteilen. Eine Unterteilung in eine Gruppe an Patienten, die ein Multiorganversagen ($MOF \text{ score} \geq 4$) entwickelten und eine Gruppe ohne eingetretenes Multiorganversagen ($MOF \text{ score} < 4$) war in unserem Kollektiv wenig sinnvoll, da alle, außer ein Patient, mindestens zu einem Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraumes einen MOF score von wenigstens 4 Punkten aufwiesen.

Der MOF score ist ein gängiges Verfahren zur Verlaufsbeschreibung von Organversagen (65). Die zur Berechnung benötigten physiologischen Parameter unterliegen jedoch zeitlichen Schwankungen, wodurch der Zeitpunkt der Erhebung nur eine Momentaufnahme darstellt (68). Zudem wird der MOF score von einigen Autoren erst ab 48 Stunden nach dem Trauma als verwertbar ansehen, da die besonders in der frühen posttraumatischen Phase durchgeföhrten therapeutischen Maßnahmen, wie Beatmung oder Katecholamingabe, die Scorekriterien stark beeinflussen (65), (68).

Zur Verlaufsbeobachtung eines Multiorganversagens nach einem Polytrauma sei der Moore score, so Grotz et al. in einer MOF scoringsysteme vergleichenden Studie, dem Goris score bezüglich der Spezifität überlegen. Der Grund hierfür sei die ausschließliche Verwendung von sehr genauen Kriterien. Im Fall des MOF scores nach Goris würden hingegen unexakte Parameter wie die zur

Bewertung der Leberfunktion herangezogene Serum-Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (GOT) gebraucht. Die GOT sei deshalb ungenau, weil sie nicht nur als Leberwert gesehen werden könne, sondern auch aus dem Muskelgewebe stamme. Traumabedingte Muskelkontusionen würden die GOT steigern. Die erhöhten Werte würden in diesen Fällen nicht für eine Leberfunktionsstörung sprechen und würden den MOF score falsch positiv erhöhen (65).

Nachteilig bei der Verwendung des Moore scores sei laut Grotz et al. allerdings die Beurteilung der Lungenfunktion mittels des ARDS scores, der durch die Verwendung von fünf Kriterien recht aufwendig sei. Die Qualität der dabei benötigten Auswertung eines Röntgenbildes des Thorax sei außerdem von der Erfahrung des Betrachters abhängig und damit wenig objektiv (65).

Anhand der vorliegenden Daten unserer Studienpatienten war durchgehend nur die Bestimmung des MOF scores nach Goris in der von Lefering modifizierten Form (57) möglich.

5.1.2.4 Horowitzindex

Der Oxygenierungsindex nach Horowitz beschreibt das Ausmaß einer akuten Lungenschädigung und ist Teil der Einteilungskriterien eines Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (58). Er wird als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO_2) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) definiert, wobei ein Wert von 200 oder kleiner einen Hinweis auf eine moderate Lungenschädigung gibt (58). Ein ARDS ist im Rahmen eines SIRS mit einem Multiorganversagen assoziiert und weist eine hohe Mortalität auf (5), (23). Der Horowitzindex ist für die Diagnostik eines Lungenversagens besser geeignet, als die Beurteilung durch PEEP und FiO_2 wie im MOF score, da er weniger falsch positive Ergebnisse liefert (65). Deshalb wurde der Oxygenierungsindex in unserer Untersuchung getrennt berechnet, obwohl die Lungenschädigung auch ein Teil des MOF scores darstellt.

5.1.3 Wahl der Labormethoden

Bei der Ermittlung des Selenstatus ist es zum einen möglich die Selenkonzentration selbst zu bestimmen, zum anderen kann man die Aktivität von selenabhängigen Enzymen darstellen (69). Die Enzymaktivitäten reagieren auf unterschiedliche Selenzufuhrmengen mit unterschiedlicher Ausprägung (41), (69). Man kann aus ihnen gut den Funktionsstatus des Selenstoffwechsels ablesen (69). Aus diesem Grund wählten wir eine Kombination aus direkter Bestimmung der Selenkonzentration im Serum und indirektem Nachweis über die Konzentration eines Selenoproteins im Serum. Als Selenoprotein wählten wir das Selenoprotein P aus. In Gebieten mit schwankender Selenzufuhr ist Selenoprotein P gut als Indikator für den Selenstatus geeignet (69). Selenoprotein P enthält mit seinen zehn Selenocysteinresten pro Polypeptid bis zu 70 Prozent des Plasmaselens und damit mehr als alle anderen bekannten Selenoproteine (41), (43), (44), (69). Selenoprotein P funktioniert als wichtiges Selenspeicher- und Transportmittel im Blut (41), (42), (43), (44) und trifft somit eine wesentliche Aussage über dessen Gehalt, Funktionalität und Verbrauch (41), (43). Turanov et al. konnten zeigen, dass die Selenocysteinreste im Selenoprotein P durch Cystein ausgetauscht

werden können und dass nicht nur die Selenoprotein P- Konzentration, sondern auch das Selenocystein/ Cystein- Verhältnis vom Selenstatus abhängt (43). Deshalb ist Selenoprotein P ein guter Biomarker für den Selenstatus (41), (43). Ein gängiges Verfahren für die Bestimmung von Selenoprotein P im Serum ist der Luminometrische Immunosandwichassay (52), (53), (54), (69), welchen wir für unsere Messungen verwendeten.

Als Messmedium für den direkten Selennachweis wählten wir das Serum, da hier auch kurzfristige Schwankungen erfasst werden können (69). Die Selenkonzentrationen in Haaren und Zehennägeln zeigen dagegen den Selenstatus einer längeren Zeitspanne an und ändern sich erst nach längerfristiger Unterversorgung oder Substitution (69). Zudem kann Selen im Urin gemessen werden; die Analyse hierüber ist aber wegen der Beziehung zwischen Selenzufuhr und Selenausscheidung ziemlich komplex (69). Die Selenkonzentration im Serum bestimmten wir mittels Totalrefektions-Röntgenfluoreszenz-Spektrometrie (51), (52). Eine andere, weitaus aufwendigere Bestimmungsmöglichkeit stellt die Atomabsorptionsspektrometrie dar (70).

5.1.4 Beeinflussung durch second hits

5.1.4.1 Operative Eingriffe

Operative Eingriffe stellen einen Hauptpfeiler in der Behandlung des Polytraumas dar, gehen aber auch mit einer Immunaktivierung, die dem des ursprünglichen Traumas ähnlich ist, einher (5), (12), (16), (19). Trotz der Berücksichtigung des damage control surgery- Prinzips, das die immunaktivierenden Effekte dieser second hits vermindern soll (5), (12), (16), (17) kann davon ausgegangen werden, dass ein gewisser Einfluss durch die operative Versorgung unserer Studienpatienten auf deren Ablauf der Immunaktivierung bestehen blieb. Alle unsere Patienten mit Ausnahme eines Patienten mussten direkt nach der Schockraumversorgung operiert werden. Im weiteren Beobachtungszeitraum von 72 Stunden mussten sechs von ihnen noch ein weiteres Mal und weitere drei Patienten noch mehrmals operiert werden. Hieraus wird ersichtlich, dass das ganze Kollektiv ähnliche second hits erfuhr, aber sowohl die Anzahl der vorgenommenen Operationen als auch deren Ausmaß individuell sehr variierten, was möglicherweise eine weitere Beeinflussung unserer Studienergebnisse darstellt.

5.1.4.2 Fremdblutgabe

Untersuchungen wiesen nach, dass proinflammatorische Gene durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten aktiviert werden können (71). Eine andere Studie gibt an, dass die Entstehungswahrscheinlichkeit eines Multiorganversagens mit der Anzahl an gegebenen Blutprodukten ansteige (72). Alle Patienten unserer Studie erhielt Blutprodukte, zum Teil wurden sie sogar massentransfundiert, sodass eine Beeinflussung der Immunreaktion dadurch denkbar ist.

5.1.5 Beeinflussung durch Selensubstitution

Um einer Beeinflussung der Messungsergebnisse durch eine Selensubstitution entgegen zu wirken, wurden alle Patienten, die mit Selenase, entspricht 500 µg Natrium-Selenit-Pentahydrat täglich, substituiert wurden, nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Für die Gabe von Selenase gibt es bisher nicht genügend Evidenz und damit auch keinen Standard, weshalb sich eine randomisierte kontrollierte Medikamentenstudie (RCT) nicht anbot.

Trotzdem kann eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse durch eine Selengabe in geringem Umfang nicht ausgeschlossen werden, da alle Patienten im Rahmen der Intensivtherapie künstlich ernährt wurden. Das hierbei verwendete ADDEL N von Baxter enthält in der verabreichten Tagesdosis 32 µg Selen (73). Es erhielten alle Patienten die gleiche Menge davon pro Tag, hierbei wurden aber die Vitamin- und Nährösungen immer zu einer festen Tageszeit verabreicht, während die Blutentnahmen zu patientenindividuellen Zeitpunkten stattfanden, da sie sich an dem Traumazeitpunkt orientierten. Somit lagen zwischen der Gabe der in geringem Umfang Selen enthaltenden Lösungen und den Blutabnahmen verschiedene Zeitspannen, was die Messergebnisse von Selen beeinflussen könnte. Da aber alle Patienten die gleiche geringe Selenmenge erhielten und darunter weder die Serumkonzentrationen von Selen noch die von Selenoprotein P durchweg anstiegen, zeigt, dass dieser Einfluss nicht wesentlich ist. Patienten mit einer inhomogenen zusätzlichen Substitution wurden, wie oben beschrieben, aus der Studie ausgeschlossen.

5.2 Klinische Daten – Vergleich mit anderen Studienkollektiven

Insgesamt wurden 24 Patienten nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien in unser Patientenkollektiv eingeschlossen. 58,3 Prozent dieser Patienten waren männlichen und 41,7 Prozent weiblichen Geschlechts. Die Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) gibt an, dass im Jahr 2013 69 Prozent und im Gesamtkollektiv der letzten zehn Jahre 71 Prozent der Polytraumapatienten männlich waren (8). Der Anteil an männlichen Patienten liegt damit in unserer Studie unterhalb dem der DGU (8) und auch unter den Prozentsätzen in vergleichbaren Studien (74), (75). Aldrian et al. analysierten epidemiologische und klinische Daten von Polytraumapatienten, die im Zeitraum zwischen 1992 und 2002 an der Universität Wien behandelt wurden; von diesen waren 67,5 Prozent männlich (74). Probst et al. untersuchten Polytraumapatienten der Medizinischen Hochschule in Hannover; dort lag der Anteil an männlichen Patienten von 1995 bis 2004 bei 67,7 Prozent (75). Warum der Prozentsatz männlicher Patienten in unserem Studienkollektiv geringer ausfällt, ist unklar. Vermuten lässt sich eine zufällige Verteilung bei kleinem Patientenkollektiv. Möglicherweise beeinflusst das Geschlecht den Umfang der posttraumatischen Immunantwort (76), (77).

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs ist ein weiterer zu beachtender Punkt, da sich der Selenstoffwechsel mit zunehmendem Alter verändert (78), genauso wie die Inflammationsreaktion an sich (79). So kommt es im Alter zu einer verminderten Chemotaxis und Phagozytose, einer verminderten Produktion TH₁ vermittelter proinflammatorischer Zytokine, sowie zu einer vermehrten

Produktion TH₂ vermittelter antiinflammatorischer Zytokine (79). Das Durchschnittsalter in unserer Studie lag bei 42,25 Jahren. Laut den Angaben der DGU betrug das Durchschnittsalter der Traumapatienten 2013 48,7 Jahre und im Gesamtkollektiv der letzten zehn Jahre 46,7 Jahre (8). In der Studie von Aldrian et al. wurde ein Durchschnittsalter von 37,5 Jahren angegeben (74). Damit entspricht unser Patientenkollektiv hinsichtlich des Alters Patientenkollektiven vergleichbarer Studien. Das Alter unserer Patienten variierte zwischen 23 und 94 Jahren. Dies stellt eine gute Verteilung von jungen und alten Patienten dar.

Die 90 Tage Mortalität betrug in unserer Studie 36,4 Prozent. Die DGU gibt für das Jahr 2013 an, dass 8,6 Prozent der Patienten, die ein Krankenhaus lebend erreichten, im Krankenhaus verstarben; für die letzten zehn Jahre waren dies 10,3 Prozent (8). Hiermit ist nicht die 90 Tage Mortalität, wie in unserer Studie, sondern das Versterben im Krankenhaus, also vor Entlassung angegeben. Diese Krankenhausletalität betrug bei unserem Kollektiv 33,3 Prozent. Die Differenz zwischen unserer Studie und den Angaben der DGU ist wahrscheinlich darin begründet, dass in unserem Patientenkollektiv nur Patienten eingeschlossen wurden, die einen Injury Severity Score (ISS) von mindestens 16 Punkten aufwiesen. Das Kollektiv der DGU beinhaltet auch weniger schwer verletzte Patienten (8). Der durchschnittliche ISS im Kollektiv der vorliegenden Studie betrug 43,08 Punkte, wohingegen das Kollektiv der DGU einen Durchschnittswert von 15,7 für das Jahr 2013 und 18,3 ISS Punkten für die letzten zehn Jahre hatte (8). Die ISS-Werte unserer Studie ergaben zudem eine breite Streuung von minimal 21 bis maximal 75 Punkten, was eine gute Mischung der Schweregrade an Verletzungen wiederspiegelt.

Laut Angaben des DGU Jahresberichtes erlitten 2013 32 Prozent der Patienten posttraumatisch ein Organversagen, für die letzten zehn Jahre wurde von 37 Prozent berichtet (8). Von den Patienten mit Intensivtherapie entwickelten 2013 19,7 Prozent und in den letzten zehn Jahren 23,5 Prozent ein Multiorganversagen (8). In der vorliegenden Arbeit wurde bei 95,83 Prozent unserer Patienten ein Multiorganversagen, gemessen anhand eines MOF scores von mindestens vier Punkten, beobachtet. Diese Differenz ist wahrscheinlich auch durch die unterschiedlichen Verletzungsgrade der Kollektive begründbar. Probst et al. geben für die Jahre 1995 bis 2004 das Auftreten eines Multiorganversagens bei 19,8 Prozent und das Auftreten eines ARDS bei 15,3 Prozent an (75).

Hinsichtlich des APACHE II-Scores und des Horowitzindex werden keine Vergleichswerte im Jahresbericht der DGU aufgeführt (8). Sowohl beim APACHE II-Score, als auch beim MOF score und Horowitzindex wiesen unsere Studienpatienten eine breite Streuung auf.

5.3 Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P im Vergleich zu Normwerten und im zeitlichen Verlauf

Die Serumkonzentrationen von Selen sind bei unseren Patienten im Mittel im Vergleich zum Normwert (80) vermindert. Das war auch in anderen Studien, auch in Studien mit Patienten mit anderen schweren Erkrankungen mit potentieller SIRS-Bildung, der Fall (25), (33), (34), (35), (41). Als Ursache der verminderten Selenspiegel kommt ein vermehrter Verbrauch durch antioxidative Vorgänge, sowie die Neubildung von Selenoproteinen in Frage (33), (39). Auch Thrombozyten enthalten eine hohe Selenkonzentration; ihr Verschleiß und damit der von Selen ist während eines SIRS erhöht (33). Zudem wird angenommen, dass es zu einer Umverteilung des Selens in den verschiedenen Kompartimenten kommt (33). Hinzu kommt ein oftmals vorbestehendes Selendefizit (38), (40), (81).

Auch die Serumkonzentrationen von Selenoprotein P sind bei unseren Patienten im Mittel im Vergleich zum Normwert (82) vermindert. Bei verminderter Selenzufuhr wird in der Leber zuerst die Produktion anderer Selenoproteine und erst bei weiterem Mangel die Selenoprotein P -Synthese reduziert (42). Die Leber hält eine gewisse Menge an Selen vor, die bei eingeschränkter Zufuhr mittels Selenoprotein P in andere Gewebe mobilisiert werden kann (42). Somit scheint Selenoprotein P als Speicher und Transportmittel (41), (42), (43), (44) oben in der Hierarchie der Selenoproteine zu stehen (42). Trotzdem fällt die Selenoprotein P Konzentration im Plasma bei einem Selendefizit schnell ab (41). Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Synthese von Selenoprotein P bei Mäusen während einer Entzündungsreaktion herabgesetzt ist (83).

Die niedrigen Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P lassen auf ebenfalls niedrige Konzentrationen der anderen, in unserer Studie nicht gemessenen, Selenoproteine, wie z. B. der Glutathionperoxidase, schließen; in der Literatur wird eine häufig gleichzeitig zu einem Selenmangel bestehende verminderte Aktivität des Selenoproteins Glutathionperoxidase bei Patienten mit SIRS beschrieben (25), (33), (34), (35), (41).

Sowohl Selen als auch das Selenoprotein P steigen bei unseren Patienten zu Beginn ausgehend von einem niedrigen Level im Serum an, sinken im Verlauf wieder, um nach 72 Stunden ein erneutes Maximum zu erreichen. Selenoprotein P enthält bis zu 70 Prozent des im Serum vorkommenden Selens (41). Es verwundert deshalb nicht, dass sich die Serumkonzentrationen des Gesamtselens und die des Selenoproteins P im Verlauf ähnlich verhalten.

Warum sind aber die initialen Serumkonzentrationen schon erniedrigt? Ein möglicher Grund hierfür ist eventuell, dass das geschädigte Gewebe direkt nach dem Trauma damit beginnt verschiedene Immunkaskaden zu aktivieren um von außen eindringende Keime abzuwehren und um seine Reparaturmechanismen in Gang zu setzen (5), (6), (22). Dabei werden Oxidantien durch polymorphekernige neutrophile Leukozyten (PMN) freigesetzt (5), (22). Die PMN unterliegen einem Primingeffekt durch IL-6 und IL-8, wodurch sie effektiver werden (5), (18), (19), (26). IL-6 und IL-8 steigen direkt nach einem Trauma an (47), (49), wodurch auch der Primingeffekt wahrscheinlich sehr früh stattfindet. Zudem werden Oxidantien von Endothelzellen gebildet, ausgelöst durch

mechanische Scherkräfte (5), (22). Diese finden auch direkt beim Trauma statt. Es ist also vorstellbar, dass sich schon während des Traumas bzw. kurz danach ein respiratory burst einstellt, verursacht durch die kurzfristige, massive Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Es liegt deshalb nahe, dass gerade kurze Zeit nach dem Trauma vermehrt Selen und Selenoprotein P für antioxidative Vorgänge und zur Bildung von anderen antioxidativen Selenoproteinen verbraucht werden, um das Redoxgleichgewicht des Körpers aufrecht zu erhalten.

Der sekundäre Selen- und Selenoprotein P -Dip in den Serumkonzentrationsverläufen unserer Patienten lässt sich eventuell auf second-hit-Phänomene durch stattgefundene Operationen und gegebene Blutprodukte zurückführen, die durch erneute immunaktivierende Effekte das SIRS des Polytraumas mit erneut hohem oxidativem Stress verstärken (12), (17), (71).

5.4 Selen und Selenoprotein P - Einfluss auf klinische Parameter der Krankheitsschwere

5.4.1 Selen

5.4.1.1 Korrelation zum APACHE II-Score

In der Literatur wird bei schwerer Sepsis unter Selensubstitution eine Verbesserung des klinischen Verlaufs, ausgedrückt durch einen relevant niedrigeren APACHE III-Score, beschrieben (84). In einer anderen Studie bei Polytraumapatienten konnte bereits eine negative Korrelation zwischen Selenspiegel und APACHE II-Score nachgewiesen werden (25).

Die in unserer Studie durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen zeigte keinen Unterschied bezüglich der Selenkonzentrationen zwischen den Gruppen mit einem APACHE II-Score \geq oder < 15 . Geteilt wurde dabei am Median. Das bedeutet, dass mit der Varianzanalyse für Messwertwiederholungen kein Unterschied in Höhe und Verlauf der Selenkonzentrationen abhängig von der Höhe des APACHE II-Scores gezeigt werden konnte.

Die Patienten mit einem APACHE II-Score < 15 hatten jedoch bei Betrachtung der einzelnen Zeitpunkte bei allen Abnahmen, außer bei 12 und 24 Stunden, eine höhere Selenkonzentration als die Gruppe mit einem APACHE II-Score ≥ 15 . Ein signifikanter Unterschied konnte dabei beim initialen Selenwert mittels t-Test gezeigt werden ($p=0,024$). Patienten mit schlechteren klinischen Parametern in den ersten 24 Stunden nach einem erlittenen Polytrauma hatten also signifikant niedrigere initiale Serumseleinkonzentrationen.

Die daraufhin durchgeführte Regressionsanalyse bezüglich der initialen Selenkonzentration und dem APACHE II-Score ergab einen hoch signifikanten Wert ($p= 0,003$) und zeigte damit einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der initialen Selenserumkonzentration und der Höhe des APACHE II-Scores. Da der APACHE II-Score als anerkannter Prognosefaktor gilt (64), könnte eine initial niedrige Selenkonzentration einen Risikofaktor für einen schwereren klinischen Verlauf beim Polytrauma darstellen.

Im Tiermodell einer anderen Untersuchung konnte der hämodynamische Status im septischen Schock durch einen früh verabreichten Selenbolus verbessert werden, wahrscheinlich durch eine Verminderung von Endothelfunktionsstörungen (34). Das lässt vermuten, dass besonders der initiale Selenwert sehr bedeutsam für den späteren Krankheitsverlauf ist. Eventuell werden gerade zu Beginn die vorhandenen Ressourcen in die Bahnen zur Proteinbildung gelenkt. In Studien konnte ein rascher Anstieg proinflammatorischer Zytokine nach einem Trauma beobachtet werden (48), (49). Ein ebenso schneller Anstoß zur Selenproteinbildung wäre also denkbar, wofür ein ausreichender Vorrat an Selen von Nöten wäre (33), (39).

Zudem konnte eine klinisch-experimentelle Studie zeigen, dass ein Anstieg der NF-κB-Binungsaktivität mit einem erhöhten APACHE II-Score bei Sepsispatienten korreliert (46). NF-κB ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor für proinflammatorische Zytokine und kann durch Selen gehemmt werden (25), (34), (39), (45), (85). Die Genaktivierung durch Transkriptionsfaktoren findet kurz nach dem Trauma statt (30), so dass Patienten auch hierbei von einer frühen Selensubstitution profitieren könnten.

Da alle unsere Patienten Selenwerte unterhalb der Norm aufwiesen, konnte eine Unterteilung in Normwertpatienten und Patienten unter der Norm nicht durchgeführt werden. Eine Aussage über einen möglichen Cut-off konnte deshalb nicht formuliert werden.

5.4.1.2 Korrelation zum Ausmaß des Multiorganversagens – MOF score

Bei schwer erkrankten Patienten mit einem SIRS stellen niedrige Selenspiegel einen Risikofaktor für ein Multiorganversagen dar (34). Die in unserer Studie durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen bei Polytraumapatienten konnte keine Unterscheidung bezüglich der Selenserumkonzentrationen zwischen den Patienten mit einem MOF score \geq oder < 6 , geteilt wurde am Median, zeigen und damit keine signifikant unterschiedlichen Selenwerte bei Patienten mit und ohne Multiorganversagen. Die Patienten mit einem MOF score < 6 hatten bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse jedoch zu allen Abnahmepunkten eine höhere Selenkonzentration als die Patientengruppe mit einem MOF score ≥ 6 . Signifikante Unterschiede konnten mittels t-Test für die Abnahmen nach sechs Stunden ($p=0,046$) und nach 72 Stunden ($p=0,03$) gezeigt werden.

Die Regressionsanalyse bezüglich einem Zusammenhang zwischen der initialen Selenkonzentration und dem MOF score ergab zwar keine signifikanten Ergebnisse und eine Unterteilung der Patienten anhand der Grenze eines Multiorganversagens per definitionem ab einem MOF score ≥ 4 konnte in unserem Patientenkollektiv nicht realisiert werden, da alle Patienten diesen Wert innerhalb des Beobachtungszeitraumes erreichten. Eine Abhängigkeit bei der Entstehung eines Multiorganversagens von der Selenversorgung des Körpers mit Selen zum Traumazeitpunkt konnte damit nicht nachgewiesen werden. Möglicherweise ist das aufgrund der kleinen Patientenzahl der Fall. Dennoch ist eine nicht signifikante Tendenz zu niedrigeren Selenwerten bei Patienten mit ausgeprägterem Multiorganversagen zu sehen. Dies gibt unserer Meinung nach dennoch einen vorsichtigen Hinweis darauf, dass Patienten mit Multiorganversagen nach Polytrauma eventuell von einer Selensubstitution profitieren könnten.

Während des SIRS kommt es durch Ischämie mit folgender Reperfusion zu einer Aktivierung von Endothelzellen mit einer Bildung von vielen reaktiven Sauerstoffspezies, was die Entstehung eines Multiorganversagens begünstigt (16), (19), (20), (41). Aus experimentellen Studien ist bekannt, dass Antioxidantien einen organprotektiven Effekt nach Transplantationen oder kardiopulmonaler Reanimation haben könnten (41). In einer klinischen Pilotstudie konnte bei SIRS-/Sepsispatienten unter Selentherapie eine verminderte inflammatorische Reaktion mit einem Abfall der IL-6- und TNF-Konzentrationen und im gleichen Zusammenhang ein verbesserter MOF score beobachtet werden (85). Andere Studien konnten bei selensubstituierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe einen geringeren MOF score bzw. weniger Patienten mit akutem Nierenversagen zeigen (33), (85). Erklärbar wäre dies durch die durch Selen verhinderten Endothelschäden, aus denen sonst Mikrozirkulationstörungen mit Organminderperfusion und Organdysfunktion resultieren würden (5), (18), (20), (26).

5.4.1.3 Korrelation zum Ausmaß der Lungenschädigung - Horowitzindex

Im Jahr 2001 infizierte eine Forschungsgruppe sowohl selenreich als auch selenarm ernährte Mäuse mit einem interstitielle Pneumonie auslösenden Influenzavirus. Bei den Selenmangelmäusen konnte eine gesteigerte Expression von proinflammatorischen Zytokinen beobachtet werden. Im Verlauf starben eine weitaus größere Zahl der selenarm ernährten Mäuse im Vergleich zu den selenreich ernährten Mäusen (86).

Die in unserer Studie durchgeführten Varianzanalysen für Messwertwiederholungen ergaben keine signifikanten Ergebnisse bezüglich einer Unterscheidung anhand der Gruppen mit einem Horowitzindex $\geq / < 242,06$. Geteilt wurde hierbei am Median. Obwohl die Patienten mit einem Horowitzindex $\geq 242,06$ zu allen Abnahmezeitpunkten höhere Selenkonzentrationen als die Patientengruppe mit einem Horowitzindex $< 242,06$ hatten, war im t-Test der einzelnen Abnahmezeitpunkte nur der Unterschied für die 48 Stunden Abnahme ($p=0,036$) signifikant.

Bei der Regressionsanalyse, welche durchgeführt wurde, um explizit den Einfluss der initialen Selenkonzentration auf das Entstehen einer Lungenschädigung zu beurteilen, zeigte sich jedoch ein knapp nicht signifikanter Trend ($p=0,052$).

Man sieht also einen nicht signifikanten Trend, der die tierexperimentellen Daten im Ansatz bzw. vorsichtig bestätigt und eine mögliche protektive Wirkung von Selen beim Lungenversagen abzeichnen könnte. Dieser könnte bei einer Studie mit größerem Patientenkollektiv deutlicher werden.

In einer Substitutionsstudie an Sepsispatienten, in der explizit Patienten mit respiratorischer Insuffizienz beobachtet wurden, verstarben im Selenarm weniger Patienten als in der Kontrollgruppe (33). Eine Substitution mit Selen könnte also protektiv bei der Entstehung eines Lungenversagens wirken.

5.4.2 Selenoprotein P

5.4.2.1 Korrelation zum APACHE II-Score

Die Varianzanalyse für Messwertwiederholungen ergab eine signifikante Änderung im Zeitverlauf ($p=0,000$), aber keinen Effekt durch Angehörigkeit der Gruppe mit einem APACHE II-Score \geq bzw. < 15 , geteilt wurde am Median, oder eine statistisch signifikante Wechselwirkung zwischen Zeit und Patientengruppe.

Bei der genaueren Betrachtung der einzelnen Konzentrationen im Verlauf sieht man jedoch, dass die Patienten mit einem APACHE II-Score zu allen Abnahmezeitpunkten, außer bei 12 Stunden, eine höhere Selenoprotein P- Konzentration als die Gruppe mit einem APACHE II-Score ≥ 15 aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei aber nicht gezeigt werden.

Die Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Wert für einen möglichen Zusammenhang zwischen der initialen Selenoprotein P- Konzentration und dem APACHE II-Score.

Damit konnte kein Unterschied in der Krankheitsschwere, ausgedrückt durch den APACHE II-Score, abhängig von Höhe und Verlauf der Selenoprotein P- Konzentrationen gezeigt werden. Eventuell könnte ein möglicherweise bestehender Selenoprotein P-Effekt auf den APACHE II-Score durch eine Studie mit größerem Patientenkollektiv herausgearbeitet werden. Eventuell ist auch eine Veränderung bei den Patienteneinschlußkriterien nötig. Studien zur Selensubstitution, die einen positiven Seleneffekt beobachten konnten, beinhalteten nur Patienten mit einem APACHE-Score über 14, bzw 15 (84), (85). Eine Subanalyse an Patienten mit einem APACHE II-Score über 20 zeigte, dass vor allem die am schwersten Erkrankten von einer Selensubstitution profitieren (84). Zudem könnte eine Verlängerung des Beobachtungszeitraumes hilfreich sein, um den Anstieg von Selenoprotein P und damit seine Wirkungskapazität voll abbilden zu können. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Aktivität des Selenoproteins Gluthationperoxidase erst drei Tage nach Selensubstitutionsbeginn signifikant ansteigt (85).

5.4.2.2 Korrelation zum Ausmaß des Multiorganversagens – MOF score

In unserer Studie an Polytraumapatienten belegte die durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen beim MOF score eine Änderung im Zeitverlauf ($p=0,000$) und auch einen Unterschied zwischen den Gruppen (Zwischensubjekteffekt; $p=0,018$). Die eine Gruppe wurde hierbei von Patienten gebildet mit einem MOF scores ≥ 6 . Die andere Gruppe beinhaltete Patienten mit einem MOF score < 6 . Die Gruppen wurden anhand des Medians getrennt. Bei Betrachtung der einzelnen Abnahmezeitpunkte wiesen die Patienten mit einem MOF score < 6 darüber hinaus zu allen Abnahmezeitpunkten eine höhere Selenoprotein P- Konzentration auf, als die Patientengruppe mit einem MOF score ≥ 6 . Signifikante Unterschiede konnten mittels t-Test für die späten Abnahmen nach 48 Stunden ($p=0,000$) und nach 72 Stunden ($p=0,024$) gezeigt werden. Es konnten also signifikant unterschiedliche Selenoprotein P- Werte bei Patienten mit einem leichteren bzw. schwereren Multiorganversagen herausgestellt werden.

Die Regressionsanalysen bezüglich einem Zusammenhang zwischen der initialen Selenoprotein P-Konzentration und dem MOF score ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Einen bedeutenden Einfluss des Selenoprotein P- Status zum Traumazeitpunkt bei der Entstehung eines posttraumatischen Multiorganversagens scheint es damit nicht zugeben.

In einer Zusammenschau der Ergebnisse ist ein positiver Einfluss eines höheren Selenoprotein P-Gehaltes im Serum in der frühen posttraumatischen Phase hinsichtlich der Ausprägung eines Multiorganversagens aber durchaus denkbar. Selenoprotein P ist ein wichtiges Selenspeicher- und Transportprotein (41), (42), (43), (44). Im Tierversuch entdeckte man, dass die Synthese von Selenoprotein P während einer akuten Entzündungsreaktion herabgesetzt ist (83). Ein so entstandener Selenoprotein P- Mangel oder eine verminderte Bildung von Selenoprotein P aufgrund eines Selenmangels führen zu Störungen des Selentransportes in periphere Gewebe, die dadurch minderversorgt sind und deren Schutz vor Oxidationsschäden damit sinkt (41), (83). Außerdem verfügt Selenoprotein P über eine antioxidative Wirkung am Endothel durch Reduktion von Phospholipidhydroperoxiden (44), die vor Mikrozirkulationsstörungen und Organminderversorgung schützt (33), (35), (37).

Die Gruppenunterteilung anhand des Medians ist eine anerkannte statistische Methode. Dennoch könnte eine Unterteilung der Patienten anhand der Grenze eines Multiorganversagens per definitionem ab einem MOF score-Wert ab 4 den Einfluss der Höhe der Selenoprotein P-Konzentration auf das Entstehen eines Multiorganversagens besser darstellen. Eine solche Unterteilung konnte in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht realisiert werden, da alle unsere Patienten diesen Wert innerhalb des Beobachtungszeitraumes erreichten.

5.4.2.3 Korrelation zum Ausmaß der Lungenschädigung - Horowitzindex

Die durchgeführte Varianzanalyse für Messwertwiederholungen bei einer Patientenunterteilung anhand des Medians des Horowitzindex in Gruppen mit einem Horowitzindex \geq bzw. $< 242,06$ ergab einen signifikanten Innersubjekteffekt ($p=0,000$). Es konnten zwar weder ein Zwischensubjekteffekt, noch eine Wechselwirkung gezeigt werden, da jedoch die Patienten mit einem Horowitzindex $\geq 242,06$ zu allen Abnahmepunkten eine höhere Selenoprotein P- Konzentration als die Patientengruppe mit einem Horowitzindex $< 242,06$ hatten, ist dennoch eine Tendenz dazu zu erkennen, dass die Selenoprotein P- Konzentration eine protektive Wirkung bezüglich des Ausmaß einer Lungenschädigung haben könnte. Dieser positive Effekt könnte in einem größerem Kollektiv deutlicher hervortreten. Signifikante Unterschiede bei den einzelnen Abnahmepunkten konnten mittels t-Test in unserem Kollektiv zwar nicht gezeigt werden und die Regressionsanalyse bezüglich einem Zusammenhang zwischen der initialen Selenoprotein P- Konzentration und dem Horowitzindex ergab kein signifikantes Ergebnis. In der Literatur sind aber Angaben über eine verminderte Glutathionkonzentration in der Alveolarflüssigkeit bei Patienten mit ARDS zu finden (81), die auch durch einen Mangel an Selen und Selenoprotein P verursacht werden könnten. Erhöhte Konzentrationen von oxidiertem Gluthation und erniedrigte Gesamtgluthationlevel werden dabei mit einer vermehrten Lipidperoxidation in Verbindung gebracht (41), welche durch Selenoprotein P

gehemmt werden kann (44). Dasselbe wurde auch bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen beobachtet (41).

5.5 Selen und Selenoprotein P - Einfluss auf das Patientenoutcome

5.5.1 Gruppenunterschiede 90 Tage Überleben

Es wurde eine Gruppenunterteilung bezüglich des 90 Tage Überlebens vorgenommen. Während sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihres Alters, der Verletzungsschwere (ISS) und des initialen MOF scores bei der Aufnahme in den Schockraum nicht wesentlich unterschieden, konnte ein hoch signifikanter Unterschied beim initialen Horowitzindex ($p=0,000$) dargelegt werden. Abgesehen vom Gasaustausch, ausgedrückt durch den Horowitzindex, gibt es also keinen wesentlichen Unterschied der beiden Patientengruppen bei der Aufnahme. Diese Situation ändert sich bei Betrachtung des APACHE II-Scores, der die ersten 24 Stunden wiederspiegelt (59). Hierbei sind beide Gruppen deutlich verschieden ($p=0,000$). Der APACHE II-Score stellt hiermit in unserem Patientenkollektiv ein gutes Messwerkzeug dar, um die Überlebenschance der Patienten vorherzusagen. Dieser Sachverhalt trifft auch bei anderen Studien zu (63), (64). Was den initialen Horowitzindex, den im Beobachtungszeitraum minimal erreichten Horowitzindex und die dabei signifikanten Unterscheidungen ($p=0,000$, $p=0,001$) in den beiden Gruppen betrifft, sollte beachtet werden, dass ein niedrigerer Horowitzindex einen Hinweis auf eine Lungenschädigung liefert und der Horowitzindex ein Teilwerkzeug zur Schwereeinteilung eines ARDS darstellt (58). Ein ARDS ist mit einer hohen Krankenhausletalität behaftet (87). Kritisch kranke Patienten leiden oft an einem ARDS (87). Hierzu gehören auch Traumapatienten, sowie Patienten, die aus einem anderen Grund ein SIRS entwickeln (88). Der Horowitzindex gibt deshalb einerseits einen Hinweis auf eine Organschädigung aufgrund einer möglichen systemischen Entzündungsreaktion (89). Andererseits sollte aber beachtet werden, dass Polytraumapatienten durch den Unfallhergang oft an einer Thoraxverletzung und einer Lungenschädigung, z. B. in Form von einer Lungenkontusion oder eines Pneumothorax leiden, was auch ein erhöhtes Risiko für ein ARDS mit veränderten Horowitzindexwerten mit sich bringt (89), (90). Außerdem sind Polytraumapatienten aufgrund ihres Verletzungsmusters, des bei Eintreffen des Notarztes oft reduzierten Bewusstseinszustandes, sowie der Notwendigkeit einer Schmerztherapie mit opiathaltigen Medikamenten nicht selten intubationspflichtig und treffen deshalb schon kontrolliert beatmet im Krankenhaus ein (8). Für welchen Anteil der Organschädigung eine systemische Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht werden kann, wird durch unsere Studie nicht erklärt. Da sich die Patienten unseres Studienkollektivs, eingeteilt in innerhalb des 90 Tage Beobachtungszeitraumes verstorbene und nicht verstorbene Patienten, aber schon zum Zeitpunkt der Aufnahme bezüglich des initialen Horowitzindex signifikant unterscheiden, führt zu der Vermutung, dass der Anteil der Organschädigung zu einem großen Teil durch das Trauma an sich (first hit) verursacht wird und nicht durch eine Immunantwort, die zu diesem Zeitpunkt gerade erst beginnt.

Die Ausgangssituation unserer Patienten mit vergleichbarem Alter, initialem MOF score und ISS ist für Studienzwecke günstig, da viele Hinweise darauf existieren, dass die Verletzungsschwere den Umfang der Immunreaktion beeinflusst (91). Da die Verletzungsschwere in den beiden Outcomegruppen ähnlich ist, kann von einer ähnlichen Ausgangssituation bezüglich dieser Punkte und damit von weniger Verfälschung der Ergebnisse ausgegangen werden.

In einer anderen Studie hatten verstorbene Patienten einen höheren MOF score und APACHE II-Score (25).

Eine Unterteilung der Patienten nach dem 90 Tage Überleben hat den Vorteil eine Risikogruppe anhand eines eindeutigen Kriteriums zu identifizieren. Nachteilig ist, dass in der Gruppe der Überlebenden eine weite Streuung von Outcomestufen existiert. Weder ein bestehender Behinderungsgrad noch die subjektive Lebensqualität werden dabei erfasst.

5.5.2 Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P

Bei unserer Analyse der Serumkonzentrationen bei innerhalb des 90 Tage Beobachtungszeitraumes verstorbener bzw. nicht verstorbener Patienten fiel auf, dass die initiale Selenkonzentration ($p=0,002$) und die initiale Selenoprotein P- Konzentration ($p=0,033$) bei den nicht verstorbenen Patienten signifikant höher war als bei den verstorbenen Patienten. Für die restlichen Abnahmezeitpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden, obwohl bei den nicht Verstorbenen die Selenkonzentrationen bei drei von fünf Abnahmezeitpunkten und die Selenoprotein P- Konzentrationen bei vier von fünf Abnahmezeitpunkten höher lagen als bei den Verstorbenen.

In einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe konnte ein Genexpressionsprofil in Monozyten identifiziert werden, das sich in der frühen posttraumatischen Phase mehrmals ändert (16). Zudem war es möglich die Überlebenswahrscheinlichkeit der Polytraumapatienten anhand der Bestimmung dieses Expressionsprofils, bestehend aus 763 Genen und den zugehörigen Proteinen, vorherzusagen (16). Dazu zählten auch den NF-κB- Pathway betreffende Gene (30).

In einer Studie der TU Dresden bezüglich NF-κB und seinem Gegenspieler AP-1 bei Polytraumapatienten stieg bei den Verstorbenen, die außerdem mehr Sauerstoffradikale aufwiesen als die Überlebenden, NF-κB an und AP-1 fiel ab, während AP-1 bei den Überlebenden anstieg (25). Die beobachtete Unausgewogenheit könnte Ursache einer fehlregulierten inflammatorischen Reaktion bei den verstorbenen Patienten sein (25). Selen kann bekannterweise die NF-κB-Aktivierung hemmen (39), (45), (85) und damit das Ausmaß des respiratory burst verringern (25), (34).

Wie beim APACHE II-Score, der als ein das Outcome prognostizierendes Mittel eingesetzt wird (64), scheint die initiale Selenkonzentration, wie auch die initiale Selenoprotein P- Konzentration im Serum, wenn man die Ergebnisse unserer Studie betrachtet, auch beim direkten Vergleich der beiden Outcomegruppen relevant zu sein und konnte damit als Risikofaktor für die Ausbildung eines tödlichen posttraumatischen Multiorganversagens identifiziert werden.

In randomisierten klinischen Studien, so Alhazzani in einer Metaanalyse, kam es bei Patienten mit Sepsis unter Selensubstitution zu einer geringeren Mortalität, als in der Kontrollgruppe (39). Ähnliche Ergebnisse zeigten auch andere Studien (34), (41), (84).

Forceville et al. erkannte schon 1998, dass es bei Patienten mit SIRS zu einem frühen Abfall der Selenplasmakonzentration kommt, worin er die Ursache für eine dreifach erhöhte Mortalitätsrate dieser Patienten sah (92).

Gärtner et al. beschrieb 1999, dass bei Sepsispatienten, die verstarben, der Selengehalt nicht wieder ansteigt, im Gegensatz zu denen Patienten, die sich wieder erholten (81).

5.6 Limitationen der Studie

Durch die kleine Patientenzahl lässt sich nur eine geringe statistische Power erreichen. Die geringe Patientenzahl liegt zum einen am kleinen Polytraumapatientenkollektiv per se, zum anderen aber auch daran, dass ein nicht geringer Anteil an kritisch Kranken mittlerweile auf den Intensivstationen mit Selen substituiert wird und daher für eine solche Untersuchung erstmal nicht zur Verfügung steht.

Die Gruppenunterteilung anhand des Medians ist zwar eine anerkannte statistische Methode. Dennoch könnte eine Unterteilung der Patienten anhand der Grenze eines Multiorganversagens per definitionem ab einem MOF score ab vier den Einfluss der Serumkonzentrationen von Selen und Selenoprotein P auf das Entstehen eines Multiorganversagens besser darstellen. Eine solche Unterteilung konnte in unserem Patientenkollektiv jedoch nicht realisiert werden, da alle unsere Patienten diesen Wert innerhalb des Beobachtungszeitraumes erreichten. Auch die Einteilung der Lungenschädigung anhand eines entstandenen ARDS wäre genauer gewesen. Hierfür wären aber zusätzlich zum Horowitzindex noch andere Kriterien, wie etwa die Diagnostik bilateraler Lungeninfiltrate im Röntgen Thorax nötig gewesen, was innerhalb unserer Studie nicht umsetzbar war. Die Unterteilung beim APACHE II-Score erfolgte anhand des Medians, da uns hier kein etablierter Grenzwert bekannt war. Die Unterteilung anhand der Mediane könnte womöglich die Trennschärfe zwischen den Gruppen mindern.

Eine Unterteilung der Patienten nach dem Überleben innerhalb des 90 Tage Beobachtungszeitraumes hat den Vorteil eine Risikogruppe anhand eines eindeutigen Kriteriums zu identifizieren. Nachteilig ist, dass in der Gruppe der Überlebenden eine weite Streuung von Outcomestufen existiert. Weder ein bestehender Behinderungsgrad noch die subjektive Lebensqualität werden dabei erfasst.

In unserer Studie existieren, da es sich um eine Studie an Menschen handelt, die zudem an einem komplexen Krankheitsbild leiden, viele Einflussfaktoren, die sich statistisch nicht herausrechnen lassen. Dadurch werden häufig Summationseffekte abgebildet. So ist die Krankheitsschwere und das Mortalitätsrisiko beim Polytrauma nicht nur durch das SIRS bestimmt, sondern auch durch andere Faktoren, wie zum Beispiel einen hohen Blutverlust mit resultierender disseminierter intravasaler Koagulopathie, schweren primären Organverletzungen oder schweren Schädelhirntraumata (15), (16).

Diese individuellen Verletzungsmuster und patientenspezifische Todesursachen werden in unserer Studie nicht berücksichtigt. Außerdem wird das Ausmaß des SIRS nicht ausschliesslich von Selen und Selenprotein P bestimmt, sondern auch durch viele andere Faktoren, wie durch die patientenindividuelle Prädisposition, sowie durch second hits wie Zirkulationsstörungen, Ischämie mit folgender Reperfusion, Infektion oder Operationen und Massentransfusionen (5), (16), (17), (18), (19).

Limitierend auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist, dass sich das Patientenkollektiv im Vergleich zu anderen Polytraumakollektiven hinsichtlich des ISS, der Geschlechterverteilung, der Häufigkeit einer Entwicklung eines Multiorganversagens und der Mortalitätsrate unterscheidet (8), (74), (75).

5.7 Fazit und Ausblick

Selen ist in viele antioxidative, immunologische und endokrine Vorgänge involviert (34), (37), (38). Insgesamt kann man anhand der vorliegenden Studienergebnisse vermuten, dass sich ein höherer Selenspiegel und auch ein höherer Selenprotein P Spiegel positiv auf den Krankheitsverlauf und das Outcome bei polytraumatisierten Patienten auswirken könnte. Vor allem die früh nach dem Trauma gemessenen Konzentrationen zeigten wiederholt einen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Krankheitsschwere, sowie mit dem Outcome. Ein protektiver Effekt bei den Patienten mit höheren Konzentrationen von Selen und Selenprotein P erscheint möglich. Ein Selenmangel stellt wahrscheinlich einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Multiorganversagens dar. Betroffene Patienten könnten durch eine frühe posttraumatische Messung des Selenspiegels schnell identifiziert werden und die Folgen einer schweren posttraumatischen Immundysfunktion könnten durch eine rasche supportive Selentherapie eventuell verminder werden. Eine Studie mit größerem Patientenkollektiv wäre aber nötig, um unsere Vermutungen zu verifizieren.

Im zweiten Schritt wäre eine randomisierte kontrollierte Medikamentenstudie (RCT) sinnvoll. Hierbei wäre sowohl eine verblindete Studie mit einer sehr frühen Selengabe, z. B. im Rettungswagen durch den Notarzt oder im Schockraum denkbar, als auch eine RCT innerhalb der ersten 72 Stunden. Eine doppelt verblindete Studie wäre zwar sehr gut, lässt sich in einem solchen Setting aber eher schwer realisieren. Hierdurch könnte man Aufschluss über den positiven Nutzen eines initial erhöhten Selenspiegels, als auch über vorteilhafte Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf durch eine kontinuierliche Selengabe im Rahmen der Behandlung auf der Intensivstation gewinnen.

Hierzu existiert bezüglich kritisch kranker Patienten und Patienten mit SIRS entsprechende Literatur: So kam 2004 eine Cochrane Analyse aufgrund von fehlender Vergleichbarkeit der Ergänzungsregime und niedriger Datenqualität der verschiedenen Studien zu dem Schluss, dass nur eine insuffiziente Evidenz für eine Empfehlung zur Selenergänzung bei kritisch kranken Patienten existiere (93). Problematisch seien die kleinen Fallzahlen und dass einige der Studien unkontrolliert oder nicht verblindet waren (34), (41). Manzanares et al. beschreibt 2014 in einer Zusammenschau der bestehenden Studienlage bezüglich Selensubstitution bei kritisch kranken Patienten, dass die

Reducing Deaths due to OXidative Stress (REDOXS) Studie keine Verbesserung des klinischen Outcomes durch Gabe von Antioxidanzien finden konnte, im Gegensatz aber einen Anhalt auf einen dadurch verursachten Schaden bei Patienten mit Niereninsuffizienz (34). Er gibt jedoch auch an, dass mehrere Autoren randomisierter klinischer Studien und Metaanalysen einen Nutzen in einer Selentherapie bei Patienten auf Intensivstationen sehen (34). Er beschreibt, dass in Interventionsstudien bei SIRS-Patienten das klinische Outcome relevant verbessert und die Mortalität reduziert werden konnte (34).

Die biochemischen Mechanismen, die zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufs bei höheren Selenkonzentrationen, z. B. durch eine Selensubstitution führen, sind derzeit nicht vollends geklärt (94) und werden wohl aufgrund der beschriebenen multiplen Funktionen und Regulationsmechanismen auch in Kürze nicht lückenlos zu erfassen sein. Angenommen werden kann aber, dass die gesteigerte Aktivität von Selenoenzymen, wie der Glutathionperoxidase, der Thioredoxinreduktase und dem Selenoprotein P, sowie die direkte antioxidative Kapazität des verabreichten Selens das Redoxgleichgewicht positiv beeinflussen, indem freie Radikale und Zwischenprodukte des Cyclooxygenase- und Lipooxygenase Pathways reduziert und die Ausschüttung von Prostaglandinen und Leukotrienen gemindert werden und es dadurch zu einer protektiven Funktion vor oxidativen Schäden am Endothel kommt (34), (35), (37), (38), (39). In einer 2007 groß angelegten Multicenterstudie, die die Wirksamkeit einer Hochdosisergänzung mit Selen bei Patienten im septischen Schock stärkt, wird die Überlegung geäußert, dass Selenoprotein P unter einer Selensupplementierung schnell zum Schutz der Endothelzellen gebildet wird (94). In Tierversuchen kam es nach Selengabe zu einer Aktivitätssteigerung der Selenoenzyme mit resultierender verminderter NF-κB- assoziierten Zytokinausbildung, gefolgt von weniger Gewebeschaden (94). Neben seiner essentiellen Bedeutung für die Aktivität der Selenoproteine führt Selen auch zu einer Verbesserung verschiedener anderer Funktionen des Immunsystems, wie der Phagozytose, sowie der Bildung von Zellen der unspezifischen Abwehr und Antikörpern (38), (81), (94). Das könnte die Folgen der posttraumatischen Phase der Immunparalyse mindern.

In weiteren Schritten wäre zu klären, in welcher Dosierung und in welcher Darreichungsform eine Selensubstitution bei Patienten mit Polytrauma am sinnvollsten ist. Dabei erscheint auch die Frage nach dem Zeitpunkt des Beginns und der Dauer der Therapie wichtig. Zudem ist interessant, ob Selen besser alleine oder zusammen mit anderen Antioxidantien verabreicht werden sollte und wie sich dadurch eventuell dessen Bioverfügbarkeit verändert.

Spannend ist auch die Gestaltung eines bestmöglichen Monitorings. Es wäre eventuell vorteilhaft neben der Selenoprotein P- Konzentration im Serum auch das Verhältnis von Selenocysteinresten zu Cysteinresten im Selenoprotein P zu bestimmen (43).

6 Zusammenfassung

Das Multiorganversagen zählt zu den Haupttodesursachen beim Polytrauma (6), (18). Ob ein solches Multiorganversagen entsteht, wird vom Ausmaßes eines Systemic Inflammatory Response Syndromes (SIRS) mit bestimmt (5), (7), (16), (18), (26). Ein SIRS bedeutet hohen oxidativen Stress für den Körper (5), (34), (35). Um den dabei theoretisch nicht unwesentlich scheinenden, protektiven Einfluss des Antioxidans Selen besser zu verstehen, wurde die vorliegende klinisch experimentelle Studie durchgeführt, mit dem Ziel folgende konkrete Fragestellungen zu beantworten:

- wie verhält sich die Dynamik der Serumkonzentrationen von Selen und dem Selenspeicher- und Transportprotein Selenoprotein P in der frühen posttraumatischen Phase?
- sind die gemessenen Werte im Vergleich mit Normwerten erniedrigt?
- mit welchen klinischen Parametern hängen die gemessenen Werte signifikant zusammen?
- stellen niedrige Konzentrationen einen Risikofaktor für ein Multiorganversagen dar?
- welchen Zusammenhang haben die gemessenen Werte mit dem Patientenoutcome?

Dazu wurden 24 Patienten mit einem ISS ≥ 16 in ein bewährtes Studiendesign eingeschlossen. Davon verstarben 8 in der follow-up-Periode von 90 Tagen. Bei allen Patienten erfolgte bei Ankunft im Schockraum und in den folgenden 72 Stunden sechs fest terminierte Blutabnahmen zur Bestimmung der Selen- und Selenoprotein P- Serumkonzentrationen. Es erfolgten Analysen zu Höhe und Verlauf der Konzentrationen und inwieweit diese mit Parametern der Krankheitsschwere, ausgedrückt durch den APACHE II-Score, den MOF score und den Horowitzindex, sowie mit dem Patientenoutcome korrelieren. Die Ergebnisse beantworten die Fragestellungen wie folgt:

Die Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P verlaufen ähnlich, was dadurch zu erklären ist, dass Selenoprotein P 70 Prozent (41) des Serumseleins enthält. Im Vergleich zur Norm sind die Werte erniedrigt, was auf den oxidativen Stress beim SIRS und den dadurch gestiegenen Verbrauch von Antioxidantien v.a. kurz nach dem Trauma zurückzuführen ist. Es lies sich ein sekundärer Dip der Konzentrationen herausstellen, der womöglich durch second hit- Phänomene verursacht ist.

Eine Korrelation der Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen mit klinischen Parametern der Krankheitsschwere konnte in unserer Studie mehrfach demonstriert werden. Patienten mit niedrigerem APACHE II-Score, einem höheren Horowitzindex und einem niedrigeren MOF score hatten bei den meisten Abnahmezeitpunkten höhere Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen als Patienten, die anhand der jeweils gleichen Parameter der Krankheitsschwere als schwerer erkrankt eingestuft wurden. Besonders wichtig scheinen dabei die initialen Konzentrationen zu sein. In Bezug auf die initiale Selenmessung zeigten sich signifikante Ergebnisse bei der Unterscheidung zwischen Patienten mit hohem und niedrigem APACHE II-Score ($p=0,024$), als auch bei der post-hoc durchgeföhrten Regressionsanalyse ($p=0,003$). Eine Regressionsanalyse über einen möglichen Zusammenhang zwischen der initialen Selenkonzentration und dem Horowitzindex bildete einen nicht signifikanten Trend ($p=0,052$) ab. Patienten mit initial niedrigen Selenkonzentrationen könnten

möglicherweise Risikopatienten für die Entwicklung eines fulminanten Verlaufs sein. Eventuell werden gerade zu Beginn die vorhandenen Ressourcen in die Bahnen zur Selenoproteinbildung gelenkt, wofür ein ausreichender Vorrat an Selen von Nöten wäre (33), (39), (94). Dazu passt, dass eine Varianzanalyse für Messwertwiederholungen ersichtlich machte, dass signifikante Unterschiede bei den Selenoprotein P- Konzentrationen zwischen den Patienten mit höherem bzw. niedrigerem MOF score existieren ($p=0,018$). Niedrige Selenoprotein P- Konzentrationen konnten somit als Risikofaktor für ein schweres Multiorganversagen identifiziert werden.

Die initialen Konzentrationen von Selen und Selenoprotein P scheinen auch beim direkten Vergleich der beiden Outcomegruppen relevant zu sein. Niedrige Selen- ($p=0,002$) und Selenoprotein P- ($p=0,033$) Werte zum Traumazeitpunkt scheinen mit einem höheren Mortalitätsrisiko vergesellschaftet zu sein.

Mögliche Ursachen für die Verbesserungen des klinischen Verlaufs und des Outcomes bei höheren Selen- und Selenoprotein P- Konzentrationen könnten in der antioxidativen Kapazität von Selen und den Selenoproteinen liegen, die für den Abbau freier Radikale sorgt, das Redoxgleichgewicht positiv beeinflusst und so vor oxidativen Zellschäden schützt (34), (35), (37), (38), (39). Zudem kann Selen auf molekularer Ebene über die Hemmung des Transkriptionsfaktors NF- κ B positiv in die Regulation der Entzündungsreaktion eingreifen (25), (39), (45).

Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien sind nötig, um zu untersuchen, inwieweit betroffene Risikopatienten durch eine frühe posttraumatische Bestimmung der Selen- und Selenoprotein P- Serumkonzentrationen schnell identifiziert werden können und inwieweit eine posttraumatische Immundysfunktion durch den raschen Beginn einer supportiven Selengabe eventuell gemindert werden kann.

7 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Frau Priv. Doz. Dr. med. Viktoria Bogner-Flatz für die Überlassung des Dissertationsthemas dieser Arbeit, für die Schaffung der Rahmenbedingungen und den wissenschaftlichen Input.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. med. Thomas Kusmenkov und Frau Dr. med. Mareen Braunstein für das außerordentliche Engagement bei der Betreuung meiner Promotion und für die hierbei aufgebrachte Geduld bedanken. Von beiden durfte ich viel lernen, sowohl im theoretisch wissenschaftlichen und experimentellen, als auch im klinischen Bereich.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. Mutschler und Herrn Prof. Dr. med. Böcker für die fortwährende Unterstützung der gesamten Arbeitsgruppe Polytrauma.

Danken möchte ich auch meinem Mitdoktoranden Roland Dettmar für die stets gute Zusammenarbeit beim Sichten der Patienten, im Labor, sowie bei der Datenerhebung. Danke für die Motivation und die Verlässlichkeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Notaufnahmen, des OPs und der Intensivstationen der Chirurgischen und Medizinischen Kliniken Innenstadt der LMU für die tatkräftige Unterstützung ohne diese unser Projekt nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich dem Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin meinen Dank aussprechen für deren Hilfe bei der Bestimmung der Serumkonzentrationen. Namentlich möchte ich hier besonders Herrn Prof. Dr. Lutz Schomburg und Herrn Niels-Peter Becker nennen.

Zuletzt möchte ich mich bei meinem größten Motivator, meinem Lebensgefährten Ulrich Lettau, für den Beistand in Tiefpunkten, sein persönliches Verständnis und den Ansporn bedanken. Zudem möchte ich danken für seine unendliche Geduld bei Computer- und Layoutfragen. Größter Dank gebührt auch Yvonne Mußbach, einer sehr guten Freundin, für aufmunternde Worte, das Korrekturlesen und ihre produktive Kritik.

8 Abkürzungen

AIS	Abbreviated Injury Scale
AP-1	Activator Protein 1-Komplex
APACHE-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATLS	Advanced Trauma Life Support
C	Komplementfaktor
CARS	Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome
cGRX	zytosolische Glutathionperoxidase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eNOS	endotheliale NO-Synthase
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPx	Glutathionperoxidase
GPx-GI	gastrointestinale Glutathionperoxidase
GSH	reduziertes Glutathion
GSR	Glutathionreduktase
GSSG	oxidiertes Glutathion
HMGB1	High-Mobility-Group-Protein B1
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HS	Harnsäure
ICAM	Intercellular adhesion molecule
IFN	Interferon

Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare NO-Synthase
INR	International Normalized Ratio
ISS	Injury Severity Score
JNK	C-Jun-N-terminal-Kinase
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	Liposaccharide
LTB ₄	Leukotrien B ₄
MARS	Mixed Antagonistic Response Syndrome
MDA	Malondialdehyd
MMP-9	Matrix Metallo Proteinase-9
MODS	Multiorganfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MOV-Score	Multiple Organ Failure Score
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NADP/H	Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat oxidierte/ reduzierte Form
NF-κB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
O ₂ ⁻	Superoxidradikal
OH ⁻	Hydroxylradikal
P38 MAPK	mitogen-aktivierte Proteinkinase p38
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PEEP	Positive EndExpiratory Pressure
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
pGPx	Plasmaglutathionperoxidase
PH-GPx	Phospholipid- Hydroperoxid-Glutathionperoxidase

PLA ₂	Phospholipase A ₂
PMN	polymorphkernige neutrophile Leukozyten
ptt	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	randomisierte kontrollierte Medikamentenstudie
ROH	Alkohol
ROOH	Hydroperoxid
ROS	Sauerstoffspezies
RRsyst	systolischer Blutdruck nach Riva-Rocci
SAPK	stress-activated protein Kinase
SBP 1	Selenium-Binding-Protein 1
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tg	Thyreoglobulin
TH-Zellen	T-Helferzellen
TLR-4	Toll-like-4-Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
tRNA	transfer Ribonukleinsäure
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TXA ₂	Thromboxan A ₂
TxR	Thioredoxinreduktase
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
X	Xanthin
XO	Xanthinoxidase
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Literaturverzeichnis

1. Tscherne H, Regel G, Sturm JA, Friedl HP. [Degree of severity and priorities in multiple injuries]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizinen. 1987;58(10):631-40. Epub 1987/10/01. Schweregrad und Prioritäten bei Mehrfachverletzungen.
2. Pape HC. Classification of patients with multiple injuries--is the polytrauma patient defined adequately in 2012? Injury. 2012;43(2):127-8. Epub 2012/01/17.
3. Tamim H, Al Hazzouri AZ, Mahfoud Z, Atoui M, El-Chemaly S. The injury severity score or the new injury severity score for predicting mortality, intensive care unit admission and length of hospital stay: experience from a university hospital in a developing country. Injury. 2008;39(1):115-20. Epub 2007/09/21.
4. Ruchholtz S, Lefering R, Paffrath T, Oestern HJ, Neugebauer E, Nast-Kolb D, et al. Reduction in mortality of severely injured patients in Germany. Deutsches Arzteblatt international. 2008;105(13):225-31. Epub 2008/03/01.
5. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. Injury. 2005;36(6):691-709. Epub 2005/05/25.
6. Neunaber C, Zeckey C, Andruszkow H, Frink M, Mommsen P, Krettek C, et al. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis - where do we stand? Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2011;5(1):17-25. Epub 2010/12/17.
7. Gebhard F, Huber-Lang M. Polytrauma--pathophysiology and management principles. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. 2008;393(6):825-31. Epub 2008/04/24.
8. e.v. dGfU. Traumaregister DGU, Jahresbericht 2014. 2014.
9. Wölfel CG, Gliwitzky B, Wentzensen A. Standardisierte Primärtherapie des polytraumatisierten Patienten. Der Unfallchirurg. 2009;112(10):846-53.
10. Bouillon B, Lefering R, Paffrath T, Sturm J, Hoffmann R. [Treatment of severely injured patients : Impact of the German Trauma Registry DGU(R)]. Der Unfallchirurg. 2016;119(6):469-74. Epub 2016/06/01. Versorgung Schwerverletzter in Deutschland : Einfluss des TraumaRegister DGU(R).
11. Kanz KG, Sturm JA, Mutschler W. [Algorithm for prehospital blunt trauma management]. Der Unfallchirurg. 2002;105(11):1007-14. Epub 2002/10/29. Algorithmus fur die praklinische Versorgung bei Polytrauma.
12. Mann V, Mann S, Szalay G, Hirschburger M, Röhrlig R, Dictus C, et al. Polytraumaversorgung auf der Intensivstation. Anaesthesist. 2010;59(8):739-64.
13. Kwasny O, Kutscha-Lissberg F, Vécsei V. Der polytraumatisierte Patient: Zielsetzungen, Prioritäten und Management. Acta Chir Austriaca. 1992;24(5-6):316-21.

14. Pannike A, Siebert H, Kron H, Weidner R. Behandlungsgrundsätze und Prioritäten des Polytraumas in der Unfallchirurgie. *Unfallchirurgie*. 1981;7(2):76-85.
15. Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am*. 1983;249(2):28-35. Epub 1983/08/01.
16. Bogner V, Mutschler W, Biberthaler P. [The "time" factor. Its impact in pathophysiology and therapy of multiple trauma]. *Der Unfallchirurg*. 2009;112(10):838-45. Epub 2009/08/12. Der Faktor "Zeit". Seine Bedeutung in der Pathophysiologie und Therapie des Polytraumas.
17. Lichte P, Kobbe P, Dombroski D, Pape HC. Damage control orthopedics: current evidence. *Current opinion in critical care*. 2012;18(6):647-50. Epub 2012/10/06.
18. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. [The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction]. *Der Unfallchirurg*. 2005;108(10):793-4, 6-803. Epub 2005/09/22. Die Bedeutung der Zytokine in der posttraumatischen Entzündungsreaktion.
19. Hietbrink F, Koenderman L, Rijkers G, Leenen L. Trauma: the role of the innate immune system. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2006;1:15. Epub 2006/06/09.
20. Lee CC, Marill KA, Carter WA, Crupi RS. A current concept of trauma-induced multiorgan failure. *Ann Emerg Med*. 2001;38(2):170-6. Epub 2001/07/27.
21. Huber-Wagner S, Mand C, Ruchholtz S, Kuhne CA, Holzapfel K, Kanz KG, et al. Effect of the localisation of the CT scanner during trauma resuscitation on survival-A retrospective, multicentre study. *Injury*. 2014;45 Suppl 3:S76-82. Epub 2014/10/07.
22. Ayala A, Chung CS, Grutkoski PS, Song GY. Mechanisms of immune resolution. *Critical care medicine*. 2003;31(8 Suppl):S558-71. Epub 2003/08/09.
23. Ertel W, Keel M, Marty D, Hoop R, Safret A, Stocker R, et al. [Significance of systemic inflammation in 1,278 trauma patients]. *Der Unfallchirurg*. 1998;101(7):520-6. Epub 1998/09/18. Die Bedeutung der Ganzkörperinflammation bei 1278 Traumapatienten.
24. Mannick JA, Rodrick ML, Lederer JA. The immunologic response to injury. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;193(3):237-44. Epub 2001/09/11.
25. Von Gagern G. Bedeutung von Selen in der Regulierung der inflammatorischen Antwort durch Transkriptionsfaktoren bei Polytraumapatienten. *Medizinische Klinik*. 1999.
26. Thiel M. [Inflammation and immunoparalysis. What are the differential criteria?]. *Anaesthesist*. 2000;49(5):466-71. Epub 2000/07/07. Inflammation und Immunparalyse. Gibt es Unterscheidungskriterien?
27. Novotny AR, Reim D, Assfalg V, Altmayr F, Friess HM, Emmanuel K, et al. Mixed antagonist response and sepsis severity-dependent dysbalance of pro- and anti-inflammatory responses at the onset of postoperative sepsis. *Immunobiology*. 2012;217(6):616-21. Epub 2011/12/30.
28. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science (New York, NY)*. 2002;296(5566):301-5. Epub 2002/04/16.

29. Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nature cell biology*. 2002;4(5):E131-6. Epub 2002/05/04.
30. Biberthaler P, Bogner V, Baker HV, Lopez MC, Neth P, Kanz KG, et al. Genome-wide monocytic mRNA expression in polytrauma patients for identification of clinical outcome. *Shock (Augusta, Ga)*. 2005;24(1):11-9. Epub 2005/07/01.
31. Stegmaier JC, Kirchhoff C, Bogner V, Matz M, Kanz KG, Mutschler W, et al. Dynamics of neutrophilic NF- κ B translocation in relation to IL-8 mRNA expression after major trauma. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2008;57(11):547-54. Epub 2008/12/26.
32. Brumann M, Matz M, Kusmenkov T, Stegmaier J, Biberthaler P, Kanz KG, et al. Impact of STAT/SOCS mRNA expression levels after major injury. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:749175. Epub 2014/03/22.
33. Gartner R, Albrich W, Angstwurm MW. The effect of a selenium supplementation on the outcome of patients with severe systemic inflammation, burn and trauma. *BioFactors*. 2001;14(1-4):199-204. Epub 2001/09/25.
34. Manzanares W, Langlois PL, Heyland DK. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;30(1):34-43. Epub 2014/12/20.
35. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive care medicine*. 2005;31(3):327-37. Epub 2004/12/18.
36. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117(4):1162-72. Epub 2000/04/18.
37. Dürre P, Andreesen JR. Die biologische Bedeutung von Selen. *Biologie in unserer Zeit*. 1986;16(1):12-23.
38. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;356(9225):233-41. Epub 2000/08/30.
39. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care medicine*. 2013;41(6):1555-64. Epub 2013/04/17.
40. Combs GF, Jr. Selenium in global food systems. *The British journal of nutrition*. 2001;85(5):517-47. Epub 2001/05/12.
41. Angstwurm MW, Gaertner R. Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2006;9(3):233-8. Epub 2006/04/12.
42. Burk RF, Hill KE. Regulation of Selenium Metabolism and Transport. *Annual review of nutrition*. 2015;35:109-34. Epub 2015/05/15.

43. Turanov AA, Everley RA, Hybsier S, Renko K, Schomburg L, Gygi SP, et al. Regulation of Selenocysteine Content of Human Selenoprotein P by Dietary Selenium and Insertion of Cysteine in Place of Selenocysteine. *PloS one*. 2015;10(10):e0140353. Epub 2015/10/10.
44. Steinbrenner H, Speckmann B, Klotz LO. Selenoproteins: Antioxidant selenoenzymes and beyond. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;595:113-9. Epub 2016/04/21.
45. Kretz- Remy C. Selenium: A key element that controls NF- κ B activation and I κ B α half life. *BioFactors*. 2001;14:117-25.
46. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, Zhang Y, Jllmer T, Mannel D, et al. Role of NF κ pA in the mortality of sepsis. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(5):972-85. Epub 1997/09/01.
47. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Critical care medicine*. 1997;25(11):1813-9. Epub 1997/11/21.
48. Peltz ED, Moore EE, Eckels PC, Damle SS, Tsuruta Y, Johnson JL, et al. HMGB1 is markedly elevated within 6 hours of mechanical trauma in humans. *Shock (Augusta, Ga)*. 2009;32(1):17-22. Epub 2009/06/18.
49. Liener UC, Bruckner UB, Knoferl MW, Steinbach G, Kinzl L, Gebhard F. Chemokine activation within 24 hours after blunt accident trauma. *Shock (Augusta, Ga)*. 2002;17(3):169-72. Epub 2002/03/20.
50. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187-96. Epub 1974/03/01.
51. Stosnach H. Environmental trace-element analysis using a benchtop total reflection X-ray fluorescence spectrometer. *Analytical sciences : the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*. 2005;21(7):873-6. Epub 2005/07/26.
52. Hoeflich J, Hollenbach B, Behrends T, Hoeg A, Stosnach H, Schomburg L. The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *The British journal of nutrition*. 2010;104(11):1601-4. Epub 2010/07/20.
53. Hollenbach B, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A, Kohrle J, et al. New assay for the measurement of selenoprotein P as a sepsis biomarker from serum. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2008;22(1):24-32. Epub 2008/03/06.
54. GmbH Iii. Selenotest LIA. 2010 [cited 2016 03.07.2016]; Available from: http://www.ici-diagnostics.com/wordpress/wp-content/uploads/Arbeitsanleitung_Selenotest_ELISAv3.pdf.
55. Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, Schneider I, Trupka A, Ruchholtz S, et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1997;42(3):446-54; discussion 54-5. Epub 1997/03/01.

56. Teasdale G, Maas A, Lecky F, Manley G, Stocchetti N, Murray G. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *The Lancet Neurology*. 2014;13(8):844-54. Epub 2014/07/18.
57. Lefering R, Goris RJ, van Nieuwenhoven EJ, Neugebauer E. Revision of the multiple organ failure score. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2002;387(1):14-20. Epub 2002/05/01.
58. Camporota L, Ranieri VM. What's new in the "Berlin" definition of acute respiratory distress syndrome? *Minerva anestesiologica*. 2012;78(10):1162-6. Epub 2012/10/13.
59. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29. Epub 1985/10/01.
60. Haasper C, Junge M, Ernstberger A, Brehme H, Hannawald L, Langer C, et al. Die Abbreviated Injury Scale (AIS). *Der Unfallchirurg*. 2010;113(5):366-72.
61. Wong DT, Knaus WA. Predicting outcome in critical care: the current status of the APACHE prognostic scoring system. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1991;38(3):374-83. Epub 1991/04/01.
62. Markgraf R, Deutschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C. Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Critical care (London, England)*. 2001;5(1):31-6. Epub 2001/02/15.
63. Berger MM, Marazzi A, Freeman J, Chiolero R. Evaluation of the consistency of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) scoring in a surgical intensive care unit. *Critical care medicine*. 1992;20(12):1681-7. Epub 1992/12/01.
64. Mica L, Rufibach K, Keel M, Trentz O. The risk of early mortality of polytrauma patients associated to ISS, NISS, APACHE II values and prothrombin time. *Journal of trauma management & outcomes*. 2013;7(1):6. Epub 2013/05/28.
65. Grotz M, von Griensven M, Stalp M, Kaufmann U, Hildebrand F, Pape HC. [Scoring multiple organ failure after severe trauma. Comparison of the Goris, Marshall and Moore scores]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen*. 2001;72(6):723-30. Epub 2001/07/27. Scoring des Multiorganversagens nach schwerem Trauma. Vergleich des Goris-, Marshall- und Moore-Scores.
66. Osler T, Baker SP, Long W. A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring. *J Trauma*. 1997;43(6):922-5; discussion 5-6. Epub 1998/01/07.
67. Pape HC, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2014;77(5):780-6. Epub 2014/12/11.
68. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Ciesla DJ, Biffl WL, Banerjee A. Validation of postinjury multiple organ failure scores. *Shock (Augusta, Ga)*. 2009;31(5):438-47. Epub 2008/10/08.
69. Neve J. New approaches to assess selenium status and requirement. *Nutrition reviews*. 2000;58(12):363-9. Epub 2001/02/24.
70. Alfthan G, Kumpulainen J. Determination of selenium in small volumes of blood plasma and serum by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Analytica Chimica Acta*. 1982;140(1):221-7.

71. Escobar GA, Cheng AM, Moore EE, Johnson JL, Tannahill C, Baker HV, et al. Stored packed red blood cell transfusion up-regulates inflammatory gene expression in circulating leukocytes. *Annals of surgery*. 2007;246(1):129-34. Epub 2007/06/27.
72. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;132(6):620-4; discussion 4-5. Epub 1997/06/01.
73. Baxter. Gebrauchsinformation Addel N. [cited 2017 18.03.2017]; Available from: www.baxter.de/produkte-therapieberichte/gebrauchsinformationen.page?
74. Aldrian S, Koenig F, Weninger P, Vecsei V, Nau T. Characteristics of polytrauma patients between 1992 and 2002: what is changing? *Injury*. 2007;38(9):1059-64. Epub 2007/08/21.
75. Probst C, Pape HC, Hildebrand F, Regel G, Mahlke L, Giannoudis P, et al. 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury*. 2009;40(1):77-83. Epub 2009/01/02.
76. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock (Augusta, Ga)*. 2000;14(2):81-90. Epub 2000/08/18.
77. Sperry JL, Friese RS, Frankel HL, West MA, Cuschieri J, Moore EE, et al. Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury. *J Trauma*. 2008;64(3):572-8; discussion 8-9. Epub 2008/03/12.
78. Robberecht H, Deelstra H. Factors influencing blood selenium concentration values: a literature review. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*. 1994;8(3-4):129-43. Epub 1994/12/01.
79. Ibs KH, Rink L. [The immune system in aging]. *Zeitschrift fur Gerontologie und Geriatrie*. 2001;34(6):480-5. Epub 2002/02/07. Das Immunsystem im Alter.
80. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/s/Selen.htm>.
<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/s/Selen.htm>.
81. Gartner R, Angstwurm M. [Significance of selenium in intensive care medicine. Clinical studies of patients with SIRS/sepsis syndrome]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)*. 1999;94 Suppl 3:54-7. Epub 1999/11/11. Die Bedeutung von Selen in der Intensivmedizin. Klinische Studien bei Patienten mit SIRS/Sepsis.
82. Xia Y, Hill KE, Byrne DW, Xu J, Burk RF. Effectiveness of selenium supplements in a low-selenium area of China. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(4):829-34. Epub 2005/04/09.
83. Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M, Hollenbach B, Behrends T, Kohrle J, et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2009;23(6):1758-65. Epub 2009/01/13.

84. Gärtner R AW, Schottdorf J. Selensubstitution bei Sepsispatienten. Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983). 1997;92.
85. Zimmermann T, Albrecht S, Kuhne H, Vogelsang U, Grutzmann R, Kopprasch S. [Selenium administration in patients with sepsis syndrome. A prospective randomized study]. Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983). 1997;92 Suppl 3:3-4. Epub 1998/01/07. Selensubstitution bei Sepsispatienten. Eine prospektiv randomisierte Studie.
86. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, Van Dael P, Schiffrian EJ, Blum S, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2001;15(8):1481-3. Epub 2001/06/02.
87. Steltzer H, Tatschl C. Outcome und Lebensqualität nach ARDS. Intensivmed. 2002;39(2):125-30.
88. Santa Cruz R, Alvarez LV, Heredia R, Villarejo F. Acute Respiratory Distress Syndrome: Mortality in a Single Center According to Different Definitions. Journal of intensive care medicine. 2015. Epub 2015/10/07.
89. Alisha C, Gajanan G, Jyothi H. Risk Factors Affecting the Prognosis in Patients with Pulmonary Contusion Following Chest Trauma. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2015;9(8):OC17-9. Epub 2015/10/06.
90. Daurat A, Millet I, Roustan JP, Maury C, Taourel P, Jaber S, et al. Thoracic Trauma Severity score on admission allows to determine the risk of delayed ARDS in trauma patients with pulmonary contusion. Injury. 2015. Epub 2015/09/12.
91. Wutzler S, Maier M, Lehnert M, Henrich D, Walcher F, Maegele M, et al. Suppression and recovery of LPS-stimulated monocyte activity after trauma is correlated with increasing injury severity: a prospective clinical study. J Trauma. 2009;66(5):1273-80. Epub 2009/05/12.
92. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. Critical care medicine. 1998;26(9):1536-44. Epub 1998/09/29.
93. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(4):CD003703. Epub 2004/10/21.
94. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Critical care medicine. 2007;35(1):118-26. Epub 2006/11/11.

Eidesstattliche Versicherung

Zuck, Catrin Margarita

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
**Selen und Selenoprotein P - Beeinflussung der Entzündungsreaktion bei
polytraumatisierten Patienten**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzelnen nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Rimsting, den 02.05.19

Ort, Datum

Catrin Margarita Zuck