

Aus dem Fachbereich Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Anästhesiologisch-operative Intensivstation C1
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski, FRCA

Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1)
in der bronchoalveolären Lavage:
Diagnostischer Wert bei polytraumatisierten Patienten auf der Intensivstation
Eine prospektive Studie

Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Barbara Pullmann
aus Groß-Gerau

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. J. M. Pfeilschifter

Referent: PD Dr. med. Dipl. Ing. H. Wissing

Korreferent: Prof. Dr. med. I. Marzi

Tag der mündlichen Prüfung: 21.06.2010

*Solange einer reden kann,
kann er auch laufen.
(Felix Magath)*

Für meine Eltern Ursula und Horst Pullmann
und für meinen geliebten Mann Jochen Rieck

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Hintergrund	10
1.2	Triggering receptor on myeloid cells (TREM)	10
1.2.1	Struktur des TREM-1	11
1.2.2	Die Rolle von TREM-1 in der Immunabwehr	11
1.2.3	Genetische Lokalisation von TREM- 1	12
1.2.4	Löslicher (s)TREM-1	13
1.2.5	sTREM-1 bei Pneumonie.....	13
1.3	Entzündungsparameter	13
1.3.1	Procalcitonin	14
1.3.2	Interleukin-6.....	15
1.3.3	Interleukin-10.....	15
1.3.4	Lipopolysaccharid- bindendes Protein	16
1.3.5	IL-6, IL-10, LBP und PCT beim Traumapatienten	17
1.4	Trauma.....	18
1.4.1	Definition Polytrauma	18
1.4.2	Definition Barytrauma	18
1.4.3	Abbreviated Injury Scale (AIS).....	18
1.4.4	Injury severity score (ISS).....	18
1.5	Lungenkontusion	19
1.5.1	Definition	19
1.5.2	Inzidenz	19
1.5.3	Pathophysiologie.....	19
1.5.4	Therapie bei Lungenkontusion	20
1.5.5	Schweregrade der Lungenkontusion	20
1.6	Pneumonie.....	21
1.6.1	Definition	21
1.6.2	Pathophysiologie.....	21
1.6.3	Einteilung	22
1.6.4	Clinical pulmonary infection score	22
1.6.5	Horovitz- Index.....	23
1.7	Definition von SIRS und Sepsis.....	24
1.8	Antibiotika-Einsatz auf der Intensivstation.....	24

2	Material und Methoden	26
2.1	Studiendesign	26
2.2	Patientenkollektiv und Auswahlkriterien	26
2.3	Skalierung des ISS	27
2.4	Beurteilung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS/Sepsis)	28
2.5	Antiinfektiva-Gabe.....	28
2.6	Materialgewinnung	28
2.6.1	Abnahmeschema der Blutproben und bronchoalveolären Lavage (BAL)	28
2.6.2	Verwendete Materialien	30
2.6.3	Durchführung der BAL	30
2.6.4	Aufarbeitung und Lagerung der Proben.....	31
2.6.5	Vitalparameter	31
2.7	Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) zur Bestimmung der sTREM-1-Konzentration in der BAL und im Serum	32
2.7.1	Testprinzip	32
2.7.2	Material	33
2.7.3	Substanzen.....	33
2.7.4	Durchführung.....	34
2.8	Messung von IL-6, IL-10 und LBP mit dem Immulite®	35
2.8.1	Testprinzip	35
2.8.2	Material	36
2.8.3	Substanzen.....	36
2.8.4	Durchführung.....	36
2.9	Statistische Auswertung	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Patientenkollektiv.....	38
3.2	sTREM-1 Kinetik nach Thoraxtrauma.....	38
3.2.1	Kinetik im gesamten Kollektiv.....	38
3.2.2	Patienten mit CPIS \leq 6 und negativer BAL.....	40
3.2.3	Kinetik von sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlichem Schweregrad der Lungenkontusion	41
3.3	Einfluss der Kontusionsgröße auf die sTREM-1-Konzentration in der BAL.....	44
3.3.1	Vergleich zum Zeitpunkt 02	44
3.3.2	Vergleich zum Zeitpunkt 05	45
3.3.3	Vergleich zum Zeitpunkt 08	47
3.3.4	sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlichem Schweregrad der Gesamtverletzung.....	48

3.3.5	sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlicher Verletzungsschwere des Thorax	49
3.4	sTREM-1 in der BAL bei Pneumonie	49
3.5	sTREM-1 in der BAL mit pathogenen Erregern	52
3.5.1	Positive BAL unabhängig vom CPIS	52
3.5.2	Positive BAL und negativer CPIS	55
3.5.3	Vergleich der sTREM-1-Konzentrationen in der BAL bei Pneumonie und bei positivem Erregernachweis	56
3.6	Korrelationen von sTREM-1 in der BAL	58
3.6.1	Korrelationen am Aufnahmetag	58
3.6.2	Korrelationen zum Zeitpunkt 05	59
3.6.3	Korrelationen zum Zeitpunkt 08	60
3.6.4	Korrelationen zum Zeitpunkt 10, 11 und 12	60
3.7	Korrelationen der Verletzungsschwere am Aufnahmetag	61
3.8	Kinetik der Entzündungsparameter	61
3.8.1	Interleukin-6	61
3.8.2	Interleukin-10	64
3.8.3	Lipopolysaccharid- bindendes Protein	65
3.8.4	Procalcitonin	67
3.8.5	sTREM-1 im Serum	68
3.8.6	C-reaktives Protein	69
3.9	Vorhersagekraft von CPIS, sTREM-1 in der BAL, IL-6 und LBP	70
3.10	Antibiotika- Gabe auf der Intensivstation	83
4	Diskussion	84
4.1	sTREM-1 in der bronchoalveolären Lavage	86
4.2	sTREM-1 in der BAL nach Lungenkontusion	86
4.2.1	Kinetik von sTREM-1 in der BAL- alle Patienten	86
4.2.2	sTREM-1 in der BAL- Patienten ohne Infektion oder Besiedlung der BAL	87
4.3	Zusammenhang zwischen Kontusionsgrad und sTREM-1 in der BAL	89
4.3.1	Abhängigkeit der sTREM-1- Konzentration von der Kontusionsgröße	89
4.3.2	Zusammenfassung Kontusionsgröße und sTREM-1- Konzentration	91
4.4	Negative Korrelation zum Horovitz-Index	92
4.5	Korrelationen zur Verletzungsschwere	92
4.6	sTREM-1 bei Pneumonie nach Lungenkontusion	93
4.6.1	CPIS > 6	94
4.6.2	Positive BAL	95
4.6.3	Vergleich von Pneumonie und positiver BAL	95
4.7	Immunologische Reaktion nach Polytrauma	96

4.7.1	IL-6	96
4.7.2	IL-10	97
4.7.3	LBP	97
4.7.4	PCT.....	98
4.7.5	sTREM-1 im Serum	98
4.8	Wertigkeit für den klinischen Alltag	99
5	Zusammenfassung	101
6	Abstract.....	103
7	Danksagung.....	105
8	Literaturverzeichnis.....	106
9	Anhang.....	110

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Clinical pulmonary infection score (CPIS)	23
Tabelle 2: ISS-Skalierung	27
Tabelle 3: Abnahmezeitpunkte	29
Tabelle 4: sTREM-1-Konzentration in der BAL im zeitlichen Verlauf (I)	39
Tabelle 5: sTREM-1-Konzentration in der BAL im zeitlichen Verlauf (II)	40
Tabelle 6: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (I).....	42
Tabelle 7: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (II).....	42
Tabelle 8: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (III).....	43
Tabelle 9: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (IV)	43
Tabelle 10: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 02)	44
Tabelle 11: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 05)	47
Tabelle 12: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 08)	47
Tabelle 13: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Pneumonie	49
Tabelle 14: Vier-Felder-Tafel sTREM-1 und CPIS	51
Tabelle 15: Vier-Felder-Tafel Antibiotika-Verordnung und CPIS	52
Tabelle 16: sTREM-1-Konzentration in der BAL mit und ohne Erregernachweis	53
Tabelle 17: Vier-Felder-Tafel sTREM-1 und BAL	54
Tabelle 18: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Keimbesiedlung	56
Tabelle 19: sTREM-1-Konzentration Pneumonie versus positive BAL	56
Tabelle 20: Kinetik von IL-6.....	61
Tabelle 21: IL-6-Kinetik bei Patienten ohne Pneumonie und ohne Keimbesiedlung	63
Tabelle 22: IL-6 bei Entwicklung einer Pneumonie	64
Tabelle 23: IL-10-Kinetik im gesamten Kollektiv	64
Tabelle 24: LBP-Kinetik im gesamten Kollektiv	65
Tabelle 25: LBP bei Entwicklung einer Pneumonie	67
Tabelle 26: PCT-Kinetik im gesamten Kollektiv	67
Tabelle 27: PCT bei Entwicklung einer Pneumonie	68
Tabelle 28: sTREM-1 im Serum- Kinetik im gesamten Kollektiv	68
Tabelle 29: sTREM-1 im Serum bei Entwicklung einer Pneumonie	69
Tabelle 30: CRP-Kinetik im gesamten Kollektiv.....	69
Tabelle 31: CRP bei Entwicklung einer Pneumonie.....	70
Tabelle 32: Entscheidung zur Antibiotika-Therapie	70
Tabelle 33: Übersicht der Patienten mit Pneumonie (CPIS > 6)	71
Tabelle 34: Übersicht der Patienten mit CPIS ≤ 6 aber positiver BAL	74
Tabelle 35: Übersicht der Patienten mit CPIS ≤ 6 und negativer BAL	79

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1 Integration von TREM in die Immunantwort	12
Abbildung 2: sTREM-1-Konzentration im zeitlichen Verlauf (I)	39
Abbildung 3: sTREM-1-Konzentration im zeitlichen Verlauf (II)	41
Abbildung 4: sTREM-1-Konzentration in der BAL am Aufnahmetag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad.....	45
Abbildung 5: sTREM-1-Konzentration in der BAL am ersten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad.....	46
Abbildung 6: sTREM-1-Konzentration in der BAL am zweiten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad.....	48
Abbildung 7: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Pneumonie	50
Abbildung 8: sTREM-1-Konzentration in BAL mit und ohne Erregernachweis.....	53
Abbildung 9: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Keimbesiedlung .	55
Abbildung 10: : sTREM-1-Konzentration- Unterschied zwischen Pneumonie und positiver BAL.....	57
Abbildung 11: Korrelation von sTREM-1 in der BAL mit dem Horovitz-Index (I).....	58
Abbildung 12: Korrelation von sTREM-1 in der BAL mit dem Horovitz-Index (II).....	59
Abbildung 13: Abbildung 14: Korrelation von sTREM-1 in der BAL mit dem Horovitz-Index (III).....	60
Abbildung 15: Kinetik von IL-6	62
Abbildung 16: IL-6-Kinetik bei Patienten ohne Pneumonie und ohne Keimbesiedlung	63
Abbildung 17: LBP-Kinetik im gesamten Kollektiv	66

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Patienten, die in Folge eines Unfalles polytraumatisiert behandelt werden müssen, haben in ca. 40% der Fälle eine Prellung/Kontusion der Lunge als begleitende Verletzung. Aufgrund des Verletzungsmusters müssen die meisten Patienten mehrere Tage maschinell beatmet werden.

Innerhalb der ersten fünf Tage nach Intubation steigt das Risiko einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) täglich um ca. 3% (Cook 1998). Da polytraumatisierte Patienten in der Regel vier bis fünf Tage intubiert sind, haben sie ein nicht unerhebliches Risiko eine VAP zu entwickeln.

Ab dem vierten bis fünften Behandlungstag entwickeln die meisten Polytrauma-Patienten klinische Zeichen einer Pneumonie. Zum selben Zeitpunkt konsolidiert sich aber auch eine im Rahmen des Unfalls erlittene Lungenkontusion. Die klinischen Zeichen zwischen Pneumonie und Resorption der Lungenkontusion, d.h. zwischen Infektion und Inflammation, sind nicht unterscheidbar.

Einen diagnostischen Marker, der eindeutig zwischen einer Pneumonie oder einer sich in Resorption und Auflockerung befindlichen Lungenkontusion unterscheidet, gibt es bislang nicht. Gibot beschrieb 2004 erstmalig sTREM-1 als ein lösliches Protein, dessen Konzentration in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei Patienten mit Pneumonie signifikant erhöht ist (Gibot, Cravoisy et al. 2004).

Zielsetzung der Arbeit ist die Untersuchung, ob sTREM-1 in der BAL bei Patienten mit Lungenkontusion primär nachweisbar ist, oder ob er als diagnostischer Marker für die Differenzierung zwischen Pneumonie und Lungenkontusion verwendet werden kann.

1.2 Triggering receptor on myeloid cells (TREM)

Mononukleäre Phagozyten spielen eine Schlüsselrolle in der Immunabwehr, die sie mit Hilfe von speziellen Oberflächenrezeptoren erfüllen. Durch Bindung eines Antigens an diese Rezeptoren wird eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang gesetzt, aus der die Ausschüttung von Chemo- und Zytokinen resultiert. Dadurch wird die adaptive Immunantwort eingeleitet und koordiniert (Sharif and Knapp 2008).

Im Jahr 2000 beschreibt Bouchon erstmalig einen auf Myelozyten neu entdeckten Rezeptor. Es handelt sich dabei um einen Transmembranrezeptor der Immunglobulin-Superfamilie. Der auf neutrophilen Granulozyten und Monozyten nachgewiesene Rezeptor wird als *Triggering Receptor on Myeloid cells* (TREM-1) bezeichnet. Im Gewebe konnte TREM-1 auf den Alveolarmakrophagen der Lunge nachgewiesen werden (Colonna and Facchetti 2003). Durch bakterielle oder fungale Stimulation wird er hochreguliert (Bouchon, Dietrich et al. 2000).

1.2.1 Struktur des TREM-1

TREM-1 ist ein Glykoprotein mit sieben Transmembrandomänen, einem Molekulargewicht von 30 kDA und gehört zur Superfamilie der Immunglobuline.

Der extrazelluläre Anteil beginnt mit einem hydrophoben Signalpeptid, gefolgt von einer Immunglobulin-ähnlichen Domäne vom V-Typ (Bouchon, Dietrich et al. 2000; Radaev, Kattah et al. 2003). Die Transmembrandomäne enthält geladene Lysin-Reste. Der intrazelluläre Anteil besteht aus fünf Aminosäuren, welche keine Signalwirkung haben (Bouchon, Dietrich et al. 2000). Zur Signalweiterleitung nutzt TREM-1 ein Adaptor-Protein (DNAX activation protein 12 = DAP 12). Die Struktur des sTREM-1 ähnelt der von Natural Killer-Cell Rezeptor NKp44, Leukozyten-Rezeptor CMRF-35 und dem Polyimmunglobulin-Rezeptor (Colonna and Facchetti 2003).

1.2.2 Die Rolle von TREM-1 in der Immunabwehr

Durch die Stimulation von neutrophilen Granulozyten und Monozyten über den TREM-1-Rezeptor kommt es zur Sekretion und Freisetzung von proinflammatorischen Zyto- und Chemokinen. Durch Bindung von TREM-1 erfolgt dabei unter Beteiligung des Adaptorproteins DAP-12 die Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade. (Bouchon, Dietrich et al. 2000; Colonna and Facchetti 2003). Bislang ist es noch nicht gelungen, einen spezifischen Liganden für TREM zu identifizieren. Auffällig ist jedoch, dass die Expression des TREM-1 hochreguliert wird, wenn *in vitro* die Zellen mit typischen Liganden für den *Toll-like*-Rezeptor (TLR) inkubiert werden (Bleharski, Kiessler et al. 2003). Eine aktuelle Studie zeigt, dass es erst nach Bindung von bakteriellen Oberflächenantigenen, zum Beispiel LPS, an ihren spezifischen TLR zur Expression von

TREM-1 kommt. Somit scheint die TREM- 1- Expression mit der des *Toll-like*-Rezeptors gekoppelt zu sein (Heng, Heiderscheidt et al. 2009).

TREM ist an der inflammatorischen Antwort beteiligt, indem er die TLR-Antwort reguliert. Während der Immunantwort führt die TREM-Aktivierung zur Regulierung und Vernetzung von verschiedenen intrazellulären Signalkaskaden (Ford and McVicar 2009). Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die Signalwege, welche auf unterschiedlichste Weise mit dem TREM in Verbindung stehen.

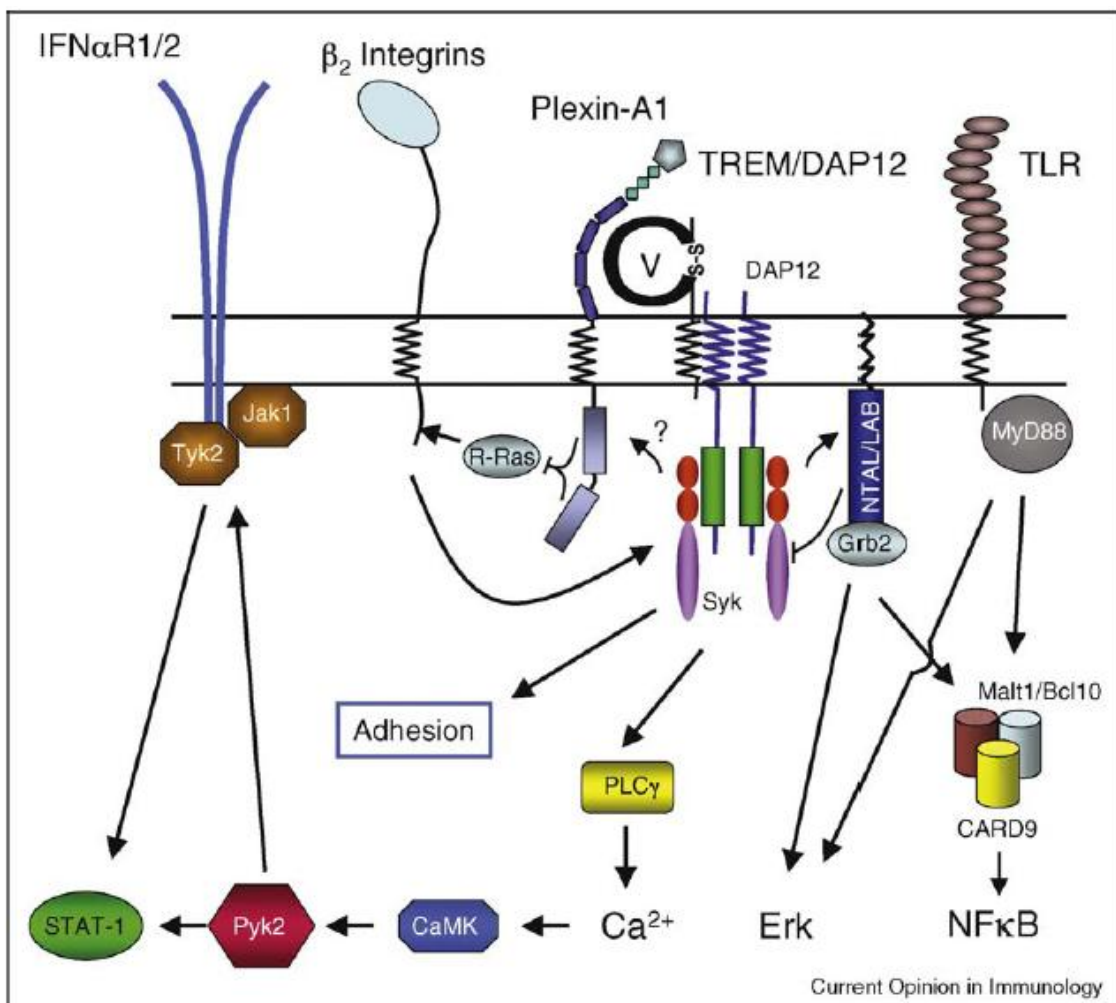


Abbildung 1 Integration von TREM in die Immunantwort
 Aus: Ford und McVicar; Current Opinion in Immunology 2009

1.2.3 Genetische Lokalisation von TREM- 1

Die für TREM-1 codierende Gensequenz ist auf 6p21 innerhalb eines Gen- Clusters lokalisiert, welcher neben dem NKp44- Gen auch das Gen für TREM-2 enthält (Allcock, Barrow et al. 2003).

1.2.4 Löslicher (s)TREM-1

Nach Hochregulation des membranständigen Rezeptors TREM-1 wird die extrazelluläre Domäne als löslicher Rezeptor, sTREM-1, durch Metalloproteasen abgespalten (Gomez-Pina, Soares-Schanoski et al. 2007). Dieser lösliche Anteil ist z.B. im Serum von septischen Patienten und auch in der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit Pneumonie detektierbar (Gibot, Cravoisy et al. 2004; Gibot, Kolopp-Sarda et al. 2004; Horonenko, Hoyt et al. 2007).

1.2.5 sTREM-1 bei Pneumonie

sTREM-1 wurde 2004 erstmalig von Gibot als Marker zur Diagnosesicherung einer Pneumonie beschrieben. Er konnte nachweisen, dass der lösliche Anteil von TREM-1 in der BAL bei Patienten mit Pneumonie signifikant erhöht ist (Gibot, Cravoisy et al. 2004). In der Folgezeit wurde sTREM-1 von verschiedenen Autoren mit Hinblick auf seine Aussagefähigkeit zur Pneumonie untersucht. Determann et al. konnten bei Patienten, welche eine VAP entwickelten, ebenfalls erhöhte sTREM-1-Konzentrationen in den BAL messen (Determann, Millo et al. 2005). Horonenko hatte in seiner Untersuchung bei geringer Fallzahl widersprüchliche Aussagen (Haronenko, Hoyt et al. 2007). Huh et al. zeigten in einer Untersuchung an 80 Patienten, dass sTREM-1 in den BAL bei Patienten mit extrazellulärer Pneumonie statistisch erhöht ist (Huh, Lim et al. 2008). Anand et al. hatten in ihrer Studie zwar Unterschiede in den BAL von Patienten mit und ohne Pneumonie, jedoch waren diese nicht signifikant (Anand, Zuick et al. 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sTREM-1 in der BAL bei Infektionen in erhöhten Konzentrationen nachweisbar ist. Der *Cut-off*-Wert liegt in den meisten Studien bei 200pg/ml. Allerdings werden dabei die unterschiedlichen Verdünnungen der BAL nicht berücksichtigt und die Methoden zur Quantifizierung des sTREM-1 differieren in den einzelnen Studien.

1.3 Entzündungsparameter

Traditionell werden die Anzahl der Leukozyten und das C-reaktive Protein als Marker zur Diagnose und Verlaufskontrolle einer Entzündungsreaktion bestimmt. Aufgrund des verzögerten Anstiegs und des langsamen Abbaus dieser Parameter nach einer Infektion,

besteht nach wie vor dringender Bedarf einen geeigneteren Marker zu finden. Als optimale Eigenschaften sollte dieser folgende Kriterien erfüllen:

- Rascher Anstieg
- Hohe Sensitivität und Spezifität
- Kurze Halbwertszeit, damit Therapieerfolge frühzeitig erkennbar werden
- Schnell bettseitig verfügbar
- Kostengünstiges Nachweisverfahren

1.3.1 Procalcitonin

Neuerdings wird zunehmend Procalcitonin (PCT) zur Infektionsdiagnostik verwendet. Die Rolle des PCT als Parameter der bei systemischer Entzündungsreaktion unterschiedlicher Genese vermehrt freigesetzt wird, wurde von Assicot 1993 erstmalig im Lancet beschrieben (Assicot, Gendrel et al. 1993). In nachfolgenden Studien konnte man aufzeigen, dass das PCT vor allem bei bakteriell verursachten Infektionen ansteigt und nur geringfügig von viralen Infektionen beeinflusst wird.

PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein, dessen Expression durch TNF- α , und IL-6 induziert wird. (Nijsten, Olinga et al. 2000). Der genaue Ursprungsort für die Entstehung des während der Entzündung produzierten PCT ist bislang noch nicht komplett aufgeklärt. Im Lebergewebe konnten relativ hohe Titer an PCT-mRNA detektiert werden. (Nijsten, Olinga et al. 2000). Bei anhepatischen Pavian-Affen wurde nach Endotoxin-Induktion kein PCT-Anstieg gemessen. Dieser Versuch unterstützt die Hypothese, dass die Leber, welche auch andere Akut-Phase-Proteine produziert, das PCT in hohem Maße freisetzt (Meisner, Muller et al. 2003). Der Normwert für das PCT wird mit Plasmawerten kleiner 0,5ng/ml angegeben. Bei gesunden Probanden konnte vier Stunden nach intravenöser Gabe von Endotoxin PCT nachgewiesen werden. Der PCT-Peak wurde nach sechs Stunden erreicht. (Dandona, Nix et al. 1994).

Da seine Halbwertszeit mit 24- 30h wesentlich unter der des CRP liegt, ist ein Abfall des PCT ein Hinweis auf eine nachlassende Inflammation und damit z.B. auf das Wirken einer antiinfektiven Therapie

1.3.2 Interleukin-6

Interleukine werden bei einer Infektion frühzeitig freigesetzt, da sie im Rahmen der Immunantwort für die Kommunikation zwischen den zellulären Komponenten zuständig sind.

Interleukin-6 (IL-6) ist ein proinflammatorisch wirkendes Interleukin. Nach Induktion durch TNF- α wird IL-6 von Fibroblasten, Endothelzellen, Monozyten bzw. Makrophagen sezerniert. In der Leber führt IL-6 zur Induktion von Akut-Phase-Proteinen (Gauldie, Richards et al. 1987). Des Weiteren führt zirkulierendes IL-6 zum Anstieg der Körpertemperatur bis hin zum Fieber (Helle, Brakenhoff et al. 1988).

Am Entzündungsort führt das Vorhandensein von IL-6 zur Migration von Neutrophilen in das Gewebe, welche dann dort ihre Aufgaben der angeborenen Immunantwort erfüllen. Im weiteren Verlauf werden durch das IL-6 Monozyten und Zellen der erworbenen Immunität angelockt (Jones 2005).

Die Serum-Titer von IL-6 sind unabhängig von einer normalen Nierenfunktion. (Nassberger 1992). Als IL-6 Serum-Konzentrationen bei gesunden Probanden werden Konzentrationen von $<3,5\text{pg/ml}$ (Yamamura, Yamada et al. 1998) bzw. $<10\text{pg/ml}$ angegeben. (Nassberger 1992).

Das IL-6 wird derzeit als vielversprechendes Interleukin in der Diagnostik von Sepsispatienten diskutiert. Es hat den Vorteil, dass es rasch ansteigt und mit 6- 8h Halbwertszeit auch schnell wieder abfällt, sobald der infektiologische Reiz saniert ist.

1.3.3 Interleukin-10

Das IL-10 ist das am stärksten antiinflammatorisch wirkende Interleukin. Es wurde 1989 von D.F. Fiorentino erstmalig als ein von Th2-Zellen freigesetzter Zytokin-inhibierender Faktor beschrieben. (Fiorentino, Bond et al. 1989). Mittlerweile ist gesichert, dass auch andere Zellen dieses Interleukin produzieren, u.a. Makrophagen, dendritische Zellen oder B-Zellen.

Seine Hauptaufgabe ist die Aufrechterhaltung der Homöostase der Immunantwort, um eine überschießende Immunantwort nach Stimulation zu verhindern.

Diese Aufgabe wird dadurch erfüllt, dass IL-10 die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen durch antigenpräsentierende Zellen reduziert und es zu einer verminderten Expression von MHC Klasse 2- Molekülen kommt (de Waal Malefyt, Haanen et al. 1991;

Fiorentino, Zlotnik et al. 1991). IL-10 wirkt aber auch auf CD4⁺ Zellen inhibierend, so dass diese ebenfalls weniger proinflammatorische Zytokine produzieren (Joss, Akdis et al. 2000).

Der Normwert für IL-10 im Serum wird für die Messung mit einem Chemilumineszenz-Test vom Hersteller mit 1,5pg/ml angegeben, die 95% Percentile liegt dabei bei 9,1pg/ml. (Siemens Healthcare Diagnostiks). In der Literatur wird die mittels ELISA gemessene Serum- Konzentration von gesunden Probanden mit Werten von 4,8- 9,8pg/ml angegeben (Sarris, Kliche et al. 1999) .

1.3.4 Lipopolysaccharid- bindendes Protein

Das Lipopolysaccharid- bindende Protein (LPS) wurde von P.S. Tobias aus dem Kaninchen-Serum isoliert und 1986 von ihm erstmalig beschrieben. (Tobias, Soldau et al. 1986).

LBP ist ein Klasse 1 Akut-Phase-Protein dessen maximale Konzentration 24- 48h nach Stimulation erreicht wird. Durch Interleukin-1 (IL-1) alleine oder synergistisch mit IL-6 wird die Produktion von LBP stimuliert.(Geller, Kispert et al. 1993). Aber auch Lipopolysaccharid (LPS) bzw. gram-negative Bakterien steigern die Produktion von LBP (Schumann, Kirschning et al. 1996).

Die physiologische Serumkonzentration von LBP beträgt 5-15 µg/ml und kann während einer Akut-Phase-Reaktion auf ein 10 bis 50faches ansteigen.

Wie der Name vermuten lässt, ging man initial davon aus, dass dieses Protein nur nach Infektion mit gram-negativen Erregern vermehrt gebildet wird, da nur diese in ihrer Zellwand LPS enthalten. LBP bindet mit hoher Affinität an den amphipatischen Lipid-A-Rest des LPS und fördert die LPS-Präsentation gegenüber anderen Zellen (Hailman, Lichenstein et al. 1994). Der Oberflächenmarker CD14 ist Bindungspartner für LPS. Das LBP katalysiert den Transfer von LPS zu Zellen, welche in ihrer Zellmembran CD14 enthalten (Wright, Ramos et al. 1990). Aber es katalysiert auch den Transfer von LPS zu löslichem CD14. Der LPS/CD14-Komplex bindet an Endothel- und Epithelzellen und aktiviert diese (Pugin, Schurer-Maly et al. 1993). LBP spielt dementsprechend eine zentrale Rolle in der durch LPS induzierten Immunantwort.

Aber nicht nur bei gram-negativen Infektionen ist LBP als Verstärker der Immunantwort involviert. Schroder et al. konnten zeigen, dass die durch Lipoteichonsäure (LTA)- ein

Zellwandbestandteil von gram-positiven Bakterien- induzierte Zellaktivierung durch LBP und CD14 verstärkt wird (Schroder, Morath et al. 2003).

LBP ist ein 50kDa großes Polypeptid welches in Hepatozyten synthetisiert wird und nach Glykosylierung als 58- 60-kDa großes Glykoprotein in die Blutbahn sezerniert wird. Neben den Hepatozyten sind auch Pneumozyten Typ II eine Quelle der LBP- Synthese (Dentener, Vreugdenhil et al. 2000).

1.3.5 IL-6, IL-10, LBP und PCT beim Traumapatienten

Die Rolle der Entzündungsparameter wurde häufig im Rahmen von Sepsis-Studien untersucht. Es ist bekannt, dass eine Verletzung des Körpers, operativ oder durch Unfall bedingt, wie bei einer Infektion eine Initialisierung des Immunsystems hervorruft. Dementsprechend werden nach Trauma erhöhte Konzentration an Interleukinen und Akut-Phase-Proteinen gemessen.

Das durch den Unfall entstandene Gewebstrauma verursacht eine IL-6-Erhöhung durch Induktion der Inflammationskaskade. Allerdings ist die Konzentration von IL-6 bei Trauma-Patienten im Median geringer als bei Patienten mit septischem Schock (Martin, Boisson et al. 1997). Ein weiterer Unterschied zwischen Trauma- und septischen Patienten ist die Tatsache, dass bei Patienten nach Trauma lediglich die IL-6-Konzentration erhöht ist und die TNF- α -Konzentration im Normbereich bleibt (Martin, Boisson et al. 1997).

Die IL-10-Konzentration steigt, ebenso wie die IL-6-Konzentration, gleichsinnig nicht nur nach Infektion, sondern auch nach Trauma an. Bereits innerhalb einer Stunde nach Trauma können erhöhte IL-6 und IL-10-Konzentrationen gemessen werden. Dabei ist die Höhe vor allem der Konzentration an IL-6 vom Schweregrad der Verletzung abhängig und korreliert positiv mit der Mortalität (Stensballe, Christiansen et al. 2009).

Auch die Bildung des LBP nach Trauma wurde untersucht. In einer Studie von Cunningham konnte dieser bei polytraumatisierten Patienten nachweisen, dass das LBP 24 h nach Aufnahme in den Schockraum signifikant höhere Konzentrationen aufwies (Cunningham, Malone et al. 2006).

Dass der Anstieg des PCT nicht nur durch eine bakterielle Infektion hervor gerufen wird, konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Unter anderem führen Polytrauma, chirurgische Eingriffe, Verbrennungen und kardiogener Schock zu einer Erhöhung der

PCT- Konzentration. Bei Patienten nach abdominellem Trauma korreliert das PCT positiv mit dem Ausmaß der abdominalen Verletzung (Maier, Wutzler et al. 2009).

1.4 Trauma

1.4.1 Definition Polytrauma

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) ist das Polytrauma folgendermaßen definiert:

Ein Polytrauma ist eine Verletzung mehrerer Körperregionen oder von Organsystemen

- Wobei wenigstens eine Verletzung oder die Kombination mehrerer Verletzungen vital bedrohlich ist
- mit einer Verletzungsschwere nach Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 Pkt. (s.u.)

1.4.2 Definition Barytrauma

Nach den Leitlinien der DGU handelt es sich bei einem Barytrauma um eine schwere, lebensbedrohliche Einzelverletzung.

1.4.3 Abbreviated Injury Scale (AIS)

Der AIS (übersetzt: vereinfachte Verletzungs-Skala) wurde in den 1960er Jahren eingeführt. Er dient der Beurteilung der Letalität von Einzelverletzungen. Der Körper wird dazu in neun Regionen aufgeteilt. Jeder einzelnen Körperregion werden aufgrund der Art und Schwere der Verletzung Punkte von 1 bis 6 zugeordnet. Dabei bedeutet 1 Punkt eine leichte Verletzung und 6 Punkte eine Verletzung, die nicht überlebbar ist. Anhand des AIS kann eine Überlebenswahrscheinlichkeit für den Verunfallten angegeben werden.

1.4.4 Injury severity score (ISS)

Um die Letalität von Patienten mit Mehrfachverletzungen beurteilen zu können, wurde in den 1970er Jahren der ISS-Wert eingeführt. Dieser wird anhand der AIS-Werte berechnet. Der Körper wird für den ISS aber nur in sechs Regionen aufgeteilt und der AIS in diesen Regionen bestimmt. Die Punkte der drei am Schwersten betroffenen Regionen werden jeweils quadriert und zum ISS addiert. Ein AIS von 6 Punkten in irgendeiner Region bedeutet automatisch einen ISS von 75 Punkten (= Maximalwert). Bei einem ISS > 16 spricht man von einem Polytrauma.

1.5 Lungenkontusion

1.5.1 Definition

Als Lungenkontusion bezeichnet man eine Prellung oder Quetschung des Lungengewebes durch ein Trauma.

1.5.2 Inzidenz

Die Lungenkontusion ist eine häufige Diagnose bei polytraumatisierten Patienten. Bei den in den Jahren 2006 bis 2008 im Traumaregister erfassten 12650 schwer polytraumatisierten (ISS>16) Patienten, hatten 7790 (61,6%) ein Thoraxtrauma.

1.5.3 Pathophysiologie

Beim Trauma wirken verschiedene mechanische Kräfte auf die Lungen ein. Beim „*spalling*“- Effekt führen Scherkräfte zur Zerreißung von Alveolen und kleinen Atemwege. Durch die unterschiedliche Trägheit der Gewebe führt der „*inertial*“- Effekt zum Abreißen von alveolären Strukturen. Da die in den Alveolen vorhandene Luft komprimierbar ist, kommt es durch stumpfe Gewalteinwirkung auf den Thorax zu einer Implosions-ähnlichen Wirkung, welche ein Abreißen von alveolären Strukturen nach sich zieht. Alle diese Effekte enden im Verlust der Zellintegrität an den Alveolen mit einem daraus resultierenden Alveolarschaden (Cohn 1997).

Das direkte Trauma führt zur Aktivierung des Immunsystems. Blut-Leukozyten werden rekrutiert, die Lungengewebsmakrophagen werden aktiviert und Mediatoren der immunologischen Antwort werden produziert. Als Konsequenz daraus werden epitheliale und endotheliale Zellen zerstört, so dass es zur Aufhebung der alveolokapillären Membran kommt. (Raghavendran, Notter et al. 2009). Daraus resultiert ein alveoläres Ödem, welches eine Verdünnung von Surfactant zur Folge hat. Die Zerstörung der Alveolarzellen Typ 2 bedingt gleichzeitig eine verminderte Produktion an Surfactant, was zur Atelektasenbildung führt.

Da Atelektasen durchblutete, aber nicht belüftete Bereiche der Lunge sind, kommt es bei Zunahme von atelektatischen Bereichen zu einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts und damit zur Hypoxämie (Cohn 1997).

Die Zerstörung von Endothelzellen führt aber auch zum kapillären Leck und zum Einstrom von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen ins Interstitium der Lunge. Eine Reduktion der

pulmonalen Compliance ist die Folge. Aber auch der Gasaustausch über die alveolo-kapilläre Membran wird durch Zunahme des interstitiellen Ödems erschwert. Als Folge kommt es zur Hypoxämie und im ausgeprägten Fall sogar zur Hyperkapnie.

Die Folgen der Inflammation können so ausgeprägt sein, dass die Lungenkontusion Ursache der Entwicklung eines ARDS ist.

1.5.4 Therapie bei Lungenkontusion

Die in dieser Studie rekrutierten Patienten wurden auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation der Klinik der Johann-Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main therapiert.

Alle Patienten mit Hinweis auf Lungenkontusion wurden nach dem im Folgenden beschriebenen Schema versorgt.

Zur Prophylaxe von Atelektasen und zur Verbesserung der Ventilation wird bei den Patienten frühzeitig eine Spontanatmungsform etabliert und ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) von 15mbar eingestellt. Zusätzlich werden die Patienten in speziellen Schwenkbetten (Rotorest®) gelagert. Darin werden die Patienten kontinuierlich um ihre eigene Körperlängsachse gedreht (je 62°). (Westhoff and Bingold 2007). Zur Verbesserung der Alveolarclearance werden die Patienten drei Mal am Tag mit Salbutamol und Tyloxapol/Glycerin (Tacholiquin®) vernebelt.

Je nach Verletzungsschwere wird nach 36 bis 72 Stunden mit der PEEP- Reduktion begonnen. Dieser wird um jeweils 2 mbar/ 8h reduziert. Gleichzeitig wird versucht ab diesem Zeitpunkt eine negative Volumenbilanz zu etablieren. Bei einem PEEP < 9mbar und akzeptablem pulmonalem Gasaustausch wird die kinetische Therapie beendet. Patienten, die die Extubationskriterien erfüllen, werden bei einem PEEP von 5mbar extubiert.

1.5.5 Schweregrade der Lungenkontusion

Einen starken Einfluss auf die Mortalität einer Lungenkontusion hat die Ausprägung des Lungengewebeschadens durch die Kontusion. Die Größe des von der Lunge betroffenen Gewebes kann durch volumetrische Ausmessung der betroffenen Areale mittels Computertomographie bestimmt werden. Dieses Verfahren ist technisch aufwendig und wird in der Uni-Klinik Frankfurt nicht routinemäßig durchgeführt.

Um trotzdem die Auswirkungen der Lungenkontusion auf den sTREM-1 in der BAL beurteilen zu können, wurde die Kontusion in vier Schweregrade eingeteilt. Dazu wurden die CT-Bilder gesichtet, welche nach Aufnahme in den Schockraum durchgeführt wurden.

Es wurden folgende Grade festgelegt:

- 1 = keine Kontusion sichtbar
- 2 = geringe Kontusion
- 3 = mittelgradige Kontusion
- 4 = schwere Kontusion

1.6 Pneumonie

1.6.1 Definition

Pneumonie ist eine Infektion des Lungenparenchyms mit alveolärer Beteiligung.

1.6.2 Pathophysiologie

Die Ätiologie der Pneumonie ist unterschiedlich (s.u.). Im Folgenden wird der Pathomechanismus nach Infektion der Lunge mit mikrobiellen Erregern erläutert. Dringt ein Erreger in die Lunge ein, so wird er zunächst durch das angeborene Immunsystem der Lunge (Mucus, mucociliäre Clearance, Surfactant) unschädlich gemacht. Gelingt dies nicht, so dringen die Erreger bis zu den pulmonalen Gewebszellen vor. Hier schädigen sie durch Injektion von Effektormolekülen in die pulmonalen Zellen und durch Freisetzung von Proteasen oder Toxinen die pulmonale epitheliale Barriere. Durch Kontakt der klassischen Immunzellen (Alveolarmakrophagen, polymorphkernige Leukozyten) mit dem Erreger bzw. seinen Oberflächenstrukturen wird eine Immunantwort initiiert. Die dabei freigesetzten Entzündungsmediatoren bekämpfen aber nicht nur den Erreger, sondern führen ebenfalls zur Störung der alveolokapillären Barriere.

Durch die Hyperpermeabilität der alveolokapillären Barriere kommt es zur Ansammlung von Flüssigkeit, Entzündungszellen und Zelldebris in der Alveole. Somit ist der Gasaustausch in der Alveole durch Verlängerung der Diffusionsstrecke deutlich eingeschränkt. In den nicht ventilerten Bereichen kommt es zur pulmonalarteriellen Vasokonstriktion. Störungen im Ventilations-/Perfusionsverhältnis beeinträchtigen

erheblich den pulmonalen Gasaustausch. Das führende klinische Symptom der Pneumonie ist die Hypoxämie.

1.6.3 Einteilung

- Ätiologie:
 - Infektion durch Erreger
 - Physikalische Noxen
 - Chemische Noxen
 - Kreislaufstörungen
- Einteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens
 - ambulant erworben: bis 5 Tage nach Aufnahme in ein Krankenhaus
 - Nosokomiale Pneumonie: mehr als 5 Tage nach Aufnahme in ein Krankenhaus oder wenn die nachgewiesenen Erreger typische Krankenhauskeime sind
 - Ventilator assoziierte Pneumonie: neu aufgetretene Pneumonie bei seit wenigstens 48h intubierten Patienten
- Pathologisch- anatomische Einteilung:
 - Alveoläre Pneumonie
 - Interstitielle Pneumonie
 - Lobäre Pneumonie
 - Lobuläre Pneumonie
- Einteilung nach Erregergruppen
 - Bakterien
 - Viren
 - Pilze
 - Protozoen

1.6.4 Clinical pulmonary infection score

Zur Vergleichbarkeit der Patienten mit Verdacht auf Pneumonie, wird in der Fachliteratur der *Clinical Pulmonary Infection Score* angegeben. Erstbeschreiber war J. Pugin im Jahre 1991 (Pugin, Auckenthaler et al. 1991; Pugin 2002).

Klinische Zeichen	Ausmaß der klinischen Zeichen	Score- Punkte
Temperatur in °C gemittelt über die vorangegangenen 12 h	36,0 - 38,0	0
	38,0 - 39,0	1
	> 39,0 oder < 36,0	2
Leukozyten- Zahl (x 10 ⁹ /l) am Tag der Probenentnahme	4-11	0
	11-17	1
	< 4 oder > 17	2
Aussehen und Menge des abzusaugenden Trachealsekrets in den vorangegangenen 24 h	Spärlich	0
	Moderat/reichlich- nicht eitrig	1
	Moderat/ reichlich und eitrig	2
Gas- Austauschrate: PaO ₂ [mmHg]/FiO ₂ (Durchschnitt in den vorangegangenen 12 h)	> 240	0
	< 240	2
Infiltrate im Röntgen- Bild	Keine	0
	Fleckig/ diffus	1
	lokalisiert	2
Mikrobiologische Kultur	Keine oder wenige pathogene Keime	0
	Hohe Anzahl an pathogenen Keimen	1
	Pathogene Keime im Direktpräparat	Zusätzlich 1 Punkt

Tabelle 1: Clinical pulmonary infection score (CPIS)

Der Score hat eine Spannweite von null bis zwölf. Ab einem Score > 6 ist eine Pneumonie wahrscheinlich (Pugin 2002). Der Score kann aber nur retrospektiv verwendet werden, da das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung abgewartet werden muss.

1.6.5 Horovitz- Index

Der Horovitz-Quotient ist definiert als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (paO₂) und der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration FiO₂. Er wird vor allem in der Intensivmedizin verwendet und dient als Maß für die Fähigkeit der Lunge deoxigeniertes Blut wieder zu oxigenieren.

1.7 Definition von SIRS und Sepsis

Nach den Leitlinien der deutschen Sepsis-Gesellschaft liegt eine systemische inflammatorische Wirtsreaktion (*Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS)*) dann vor, wenn zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt sind:

- Hypo- oder Hyperthermie (<36°C oder >38°C)
- Tachykardie (>90/min)
- Tachypnoe (>20/min) und/oder arterieller pCO₂ <4,3kPa (33mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
- Leukozytose >12.000/μl oder Leukopenie <4.000/μl und/oder Linksverschiebung >10% im Differential-Blutbild

Von einer Sepsis spricht man, wenn der Patient die klinischen Zeichen eines SIRS zeigt und gleichzeitig ein infektiöser Fokus nachgewiesen oder vermutet wird. Und zwar als:

- mikrobiologisch gesicherte Infektion
- klinisch gesicherte Infektion
- vermutete Infektion

Die Sepsis wird aufgrund des Schweregrades in verschiedene Stadien eingeteilt:

- Sepsis
- Septischer Schock (Nachweis einer arteriellen Hypotonie trotz adäquater Volumentherapie)
- Schwere Sepsis (zusätzlich infektiionsbezogene Organdysfunktion)

1.8 Antibiotika-Einsatz auf der Intensivstation

Durch den verbreiteten Einsatz von Antibiotika steigt die Anzahl der resistenten Keime kontinuierlich an. Dies wird unter anderem dadurch belegt, dass in Ländern, in denen die Antibiotika-Gabe liberal gehandhabt wird, die Anzahl der Antibiotika-resistenten Erreger deutlich höher ist, als in anderen Ländern.

Ziel einer Antibiotika-Therapie ist es, gezielt die verursachenden Erreger abzutöten. Die Dauer der Antibiotika-Gabe ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten. Die Neuverordnung von Antibiotika soll nur dann erfolgen, wenn es sich um eine Infektion

und nicht nur um eine Inflammationsreaktion des Körpers handelt. Gerade nach Lungenkontusion ist es häufig schwierig, zwischen diesen beiden Zuständen zu unterscheiden. Ein Infektionsmarker, wie z.B. der TREM-1, wäre also ideal, um dieses Dilemma zu lösen.

2 Material und Methoden

Im Zeitraum 21.07.2007 bis 28.11.2009 wurden auf der Intensivstation 42 Patienten mit Thoraxtrauma in die prospektiv beobachtende klinische Studie eingeschlossen.

2.1 Studiendesign

Das primäre Studiendesign sollte die additive Gabe von Vasopressin bei Patienten im septischen Schock untersuchen. Im weiteren Verlauf wurden die dabei zu untersuchenden Gruppen um die Patienten mit Thoraxtrauma erweitert. Bei ihnen sollte neben den systemischen Inflammationsparametern und Vasopressin die inflammatorische Veränderung in der BAL im Hinblick auf die vorhandene Konzentration an löslichem TREM-1 gemessen werden.

Neben der Durchführung einer Mini-BAL bei allen sedierten und intubierten Patienten wurden dem Protokoll entsprechend Blutabnahmen durchgeführt. Zusätzlich wurde eine PiCCO®-Messung durchgeführt und Stammdaten und Begleitparameter erhoben. Die ausführliche Aufklärung der gesetzlichen Vertreter oder des Patienten selbst erfolgte zeitnah durch einen Studienarzt der anästhesiologisch-operativen Intensivstation A1 (heute C1).

Das Studienprotokoll war zuvor von der Ethikkommission der Goethe-Universität genehmigt worden (Geschäfts- Nr.: 117/04)

2.2 Patientenkollektiv und Auswahlkriterien

In die VASS- Studie wurden im Zeitraum vom 10.05.2005 bis zum 27.11.2009 insgesamt 250 Patienten mit Sepsis, Thoraxtrauma, Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen, Lebertransplantation und nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen eingeschlossen. 43 Patienten von ihnen hatten ein Thoraxtrauma, ein Patient wurde aufgrund einer nicht durchgeführten Beatmungstherapie aus der Studie wieder ausgeschlossen.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit Thoraxtrauma, bei denen nach Qualitätsmanagement- Standard eine Beatmung mit initialem PEEP von 15mbar und eine Rotores[®]- Therapie durchgeführt wird
- Schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Untersuchung durch den Patienten oder des bestellten Vertreters für gesundheitliche Belange

Ausschlusskriterien:

- Ablehnung durch den Patienten
- Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie

Die Ursachen für das Thoraxtrauma setzten sich wie folgt zusammen:

- Verunfallt als PKW- Fahrer (15 Patienten)
- Verunfallt als Krad- Fahrer (10 Patienten)
- Verunfallt als Fahrrad- Fahrer (2 Patienten)
- Verunfallt als Fußgänger (3 Patienten)
- Sturz aus großer Höhe (9 Patienten)
- Verunfallt mit einer Kutsche (2 Patienten)
- In eine Schlägerei verwickelt (1 Patient)

2.3 Skalierung des ISS

Für die statistische Auswertung wurde der ISS in Stufen von 0-3 skaliert

ISS- Punkte	Stufe
Bis 15	0
16-25	1
26-50	2
51-75	3

Tabelle 2: ISS-Skalierung

2.4 Beurteilung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS/Sepsis)

Zu jedem Abnahmezeitpunkt der Proben wurde die systemische Entzündungsreaktion anhand der SIRS bzw. Sepsis-Kriterien der deutschen Sepsis-Gesellschaft definiert.

2.5 Antiinfektiva-Gabe

Grundsätzlich erhielten die Patienten keine prophylaktische antiinfektive Therapie. Trauma-Patienten erhielten eine antiinfektive Therapie nur, wenn aufgrund der verletzten Hautbarriere, z.B. durch offene Frakturen oder Schnitt- und Schürfwunden, eine solche Infektionsprophylaxe indiziert war. Dazu wurde eine Kombination aus Penicillin G und einem Cephalosporin (hier: Cefuroxim) gewählt. Bei Patienten mit offenem Schädel-Hirn-Trauma wurde zur Meningitis- Prophylaxe ein gut liquorgängiges Carbapenem (hier: Meropenem) verabreicht. Nach Verletzung des Dickdarmes bei Abdominaltrauma wurde zusätzlich Metronidazol gegeben.

Eine Prophylaxe wurde in der Regel für drei Tage angeordnet, bei Patienten nach offenem SHT für 7- 10 Tage. Entwickelte der Patient nach Beendigung der Prophylaxe oder unter Antibiotika-Therapie klinische Zeichen einer erneuten Infektion, so erhielt er entweder eine gezielte Antibiose auf einen Erregernachweis oder eine kalkulierte Antibiose. Auf der anästhesiologisch-operativen Intensivstation der Uniklinik Frankfurt erhalten Patienten bei Verdacht auf einen pulmonalem Fokus eine kalkulierte Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam.

2.6 Materialgewinnung

2.6.1 Abnahmeschema der Blutproben und bronchoalveolären Lavage (BAL)

Die Entnahme der BAL und der Blutproben erfolgte bei allen Patienten zu maximal sechs Zeitpunkten, die durch ein Abnahmeprotokoll festgelegt waren (s.u. Tabelle 3).

Die erste Abnahme von Blut und BAL erfolgte am Tag der Aufnahme in den Schockraum. An den folgenden Tagen wurden die Proben morgens entnommen, nur in Ausnahmefällen erfolgte die Abnahme erst am frühen Nachmittag. Damit sollte gewährleistet sein, dass der Transport der Proben, u.a. in die Mikrobiologie, ohne Verzögerungen stattfinden konnte und die Proben dort auch direkt kulturell angelegt werden konnten.

Sämtliche Blutproben wurden vor Durchführung der BAL über einen liegenden arteriellen Katheter abgenommen. Lediglich die venöse Blutgasanalyse wurde über einen liegenden zentralvenösen Katheter (ZVK) entnommen, in Ausnahmefällen wurden auch die anderen Blutproben über den ZVK gewonnen.

Die zu jedem Messzeitpunkt abgenommenen Blutgasanalysen (arteriell und zentralvenös) wurden umgehend am stationseigenen Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL 800 Flex, Willich, Germany) untersucht. Das Serum und die BAL wurden sofort auf der Station zentrifugiert, aliquotiert und anschließend bis zur Messung in einem -70°C Kühlschrank eingefroren.

Im Serum wurden die Entzündungsparameter IL-6, IL-10 und LBP (Immulate 2000 Siemens Medical Solutions Diagnostics GmbH, Bad Nauheim, Germany) bestimmt. Im Überstand der BAL und im Serum wurde die Konzentration an löslichem TREM-1 gemessen (Quantikine® Human TREM- 1 Immunoassay, R&D Systems Europe).

Bei der Blutentnahme gewonnenes natives Blut wurde zur mikrobiologischen Untersuchung in Blutkulturflaschen gefüllt und in das mikrobiologische Labor der Uni-Klinik Frankfurt geschickt. Gleichzeitig wurde ein Serumröhrchen zur Messung der Procalcitonin- Konzentration in das Zentrallabor der Uni- Klinik gesendet.

Nach der Blutentnahme und noch vor der Durchführung der BAL wurde bei jedem Patienten mit funktionsfähigem PiCCO® eine Messung durchgeführt.

Tag = Zeitpunkt	
1 = 02	15 h nach SR
2 = 05	24 h nach Zeitpunkt 02
3 = 08	48 h nach Zeitpunkt 02
5 = 10	Am 5. Tag morgens
6 = 11	Am 6. Tag morgens
7 = 12	Am 7. Tag morgens

Tabelle 3: Abnahmezeitpunkte
SR= Schockraum

2.6.2 Verwendete Materialien

Spül-Saugkatheter AERO-JET Länge 47 cm, Durchmesser 4,7 mm

(Tyco Healthcare Ireland, Ltd.)

0,9 %ige NaCl-Lösung Mini-Plasco®connect

(B. Braun Melsungen AG, Deutschland)

Blutentnahmeröhrchen S-Monovette

(Sarstedt AG & Co., Nümbrecht, Deutschland)

Sekretfalle MICROTEK Medical B.V.

(Beldico SA/NV, Marche, Belgien)

2.6.3 Durchführung der BAL

Eine BAL wurde nur bei intubierten Patienten durchgeführt. Wir führten die BAL als nicht-bronchoskopische Mini-BAL durch. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass eine über einen Spül-Saug-Katheter durchgeführte BAL mit einer bronchoskopisch durchgeführten BAL vergleichbar ist. (Kollef, Bock et al. 1995; Campbell 2000; Flanagan, Findlay et al. 2000). Da diese Methode leicht durchführbar ist, wurden unsere Proben auf die gleiche Weise gewonnen.

Die auf der Intensivstation übliche Überwachung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) und der Kreislaufparameter des Patienten wurde bei Entnahme der BAL kontinuierlich fortgeführt. Während der fünf-minütigen Präoxygenierung (Beatmung mit 100% Sauerstoff), wurde bei Patienten mit einem PEEP > 7mbar dieser schrittweise auf 5mbar reduziert. Anschließend wurde der Tubus vom Beatmungsgerät diskonnektiert und der sterile Spül-Saugkatheter mit einem sterilen Handschuh angefasst und in den Tubus eingeführt. Eine Hilfskraft spülte über den Katheter 2 x 10ml sterile 0,9 %iger NaCl-Lösung ins Bronchialsystem. Nach 3 sec. wurde die Lavage in eine zwischen Katheter und Absaugvorrichtung eingebrachte Sekretfalle abgesaugt.

Nach der Absaugung wurde der Patient umgehend mit dem Beatmungsgerät konnektiert. Um die durch die Lavage und den PEEP-Verlust entstandenen Atelektasen wieder zu eröffnen, wurde die Lunge mittels modifiziertem Lachmann- Manöver gebläht. (PEEP bis max. 25mbar, P_{insp} bis max. 40mbar).

2.6.4 Aufarbeitung und Lagerung der Proben

Die Abnahme der Proben erfolgte nur bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Abnahme noch auf der Intensivstation behandelt wurden.

2.6.4.1 Blutproben

Nach Abnahme der Blutproben wurden diese umgehend auf der Intensivstation bei 4°C mit 4000 Umdrehungen für 15 Minuten zentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 5702R, Ausschwingrotor A-4-38). Das Serum wurde auf insgesamt 10 Eppendorf Cups (Volumen: 1,5ml) aufgeteilt und die Proben umgehend bei -70°C eingefroren.

Die Blutkulturen wurden umgehend in das mikrobiologische Labor der Universitätsklinik Frankfurt am Main verschickt.

2.6.4.2 Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

10ml der BAL wurden in ein Kugel-Serumröhrchen gefüllt und dieses bei 4°C über 15 Minuten mit 4000 Umdrehungen zentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 5702R, Ausschwingrotor A-4-38). Der durch die Zentrifugation gewonnene Überstand wurde in Eppendorf Cups (s.o.) pipettiert und die Proben ebenfalls umgehend bei -70°C eingefroren.

Die restliche BAL wurde in der Sekretfalle belassen und zur mikrobiologischen Erregersuche in das mikrobiologische Labor.

2.6.5 Vitalparameter

Bei Patienten, bei denen die PiCCO®- Messung etabliert war, wurde dieser neu kalibriert und die aktuellen Daten inklusive Herzfrequenz und Blutdruck aufgezeichnet. Zur Berechnung des CPIS wurden die höchste Temperatur und der schlechteste Horovitz-Index in den vorangegangenen 12 Stunden notiert.

2.7 Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA) zur Bestimmung der sTREM-1- Konzentration in der BAL und im Serum

2.7.1 Testprinzip

Die Messung der sTREM-1 Konzentration sowohl in der BAL als auch im Serum erfolgte über das „Quantikine TREM-1 Immunoassay“ der Firma R&D Systems. Dabei handelt es sich um ein Sandwich-Immunoassay, d.h. es werden zwei Antikörper gegen TREM-1 verwendet. Die Proben und Reagenzien werden in eine im Test-Kit enthaltene 96-Well-Mikrotiterplatte pipettiert. Der sogenannte Coating-Antikörper ist in jeder Vertiefung (Well) fixiert. In unserem Fall handelt es sich dabei um einen monoklonalen Anti-Körper von der Maus gegen TREM-1. Nach Hinzugabe der Proben bindet vorhandener sTREM-1 als Antigen an den Coating-Antikörper. Der sTREM-1 ist nun als Antigen-Antikörper-Komplex fest an der Platte fixiert. Es folgt eine Waschphase in der sämtliche flüssigen und ungebundenen Anteile entfernt werden. Anschließend wird der Detektionsantikörper pipettiert, dieser bindet ebenfalls spezifisch jedoch an einer anderen Stelle an sTREM-1. Am Detektionsantikörper ist eine Meerrettichperoxidase gebunden, welche im dritten Schritt als Enzym fungiert. Zunächst reagiert der Detektionsantikörper mit dem Antigen-Antikörper-Komplex auf der Platte. Nach der Inkubationszeit erfolgt ein zweiter Waschvorgang, in dem wieder alle überschüssigen Anteile entfernt werden. Ein im Anschluss hinzugefügtes chromogenes Substrat reagiert mit einem Farbumschlag. Diese Reaktion wird durch das am Detektionsantikörper gebundene Enzym katalysiert und nach 30minütiger Reaktionszeit gestoppt.

Die Farbintensität, d.h. die optische Extinktion, wird mit Hilfe eines ELISA-Readers bei 450nm gemessen und ist direkt proportional zur Konzentration an sTREM-1. Durch das zeitgleiche Messen von bekannten sTREM-1 Konzentrationen (Standardreihe) wird für jede Platte eine Kalibrierungskurve erstellt anhand derer die Konzentration an sTREM-1 in den Patientenproben berechnet wird.

Als messbare Konzentrationsbreite wurde der Bereich von 62,5-4000 pg/ml angegeben (entspricht Standardkonzentrationsbereich). Als minimal zu bestimmende Konzentration an sTREM-1 gilt daher 62,5 pg/ml. Falls Proben Werte > 4000 pg/ml ergaben, wurden diese nach 1:1- Verdünnung erneut gemessen.

2.7.2 Material

Die sTREM-1-Konzentration wurde in allen BAL-Überständen und Patientenseren gemessen.

Für den quantitativen Nachweis wurde das Quantikine® Human TREM-1 Test- Kit verwendet (R&D Systems GmbH, Wiesbaden- Nordenstadt, Deutschland)

Die Pipettierung wurde mit elektrischen Pipetten durchgeführt (Eppendorf Research® Pro 50- 1000µl und Multipipette® stream beide von Eppendorf AG Hamburg, Deutschland).

Die verwendeten Eppendorf Cups, Pipettenspitzen und Combitips® waren Einmalmaterial (Eppendorf AG Hamburg, Deutschland).

Des Weiteren wurden für die Waschpuffer- und Reagenzien- Herstellung Aqua dest. und gläserne Reaktionsgefäße und Messzylinder verwendet.

Der Waschvorgang erfolgte automatisiert mit einem Waschgerät (Denley Wellwash 4 Mikroplattenwasher 8ch/1 Lines, Hersteller: Firma Anthos Mikrosysteme GmbH in Krefeld, Deutschland).

Die ELISA-Assays wurden mit Hilfe des Plattformschüttlers Titramax 1000 bei 300rpm inkubiert (Firma Heidolph-Instrument in Schwabach, Deutschland).

Die Extinktionsmessung erfolgte mit einem Photometer (ELISA Reader, Hersteller: Firma Anthos in Krefeld, Deutschland).

2.7.3 Substanzen

- 96-Loch-Messplatte mit monoklonalen Maus- Antikörpern Maus gegen TREM-1 als Coating Antikörper
- Lyophilisierter, rekombinant hergestellter humaner TREM-1 Standard zur Herstellung der Standardlösungen
- Calibrator Diluent RD5-18: Puffer mit Konservierungsmitteln zur Herstellung der Standard-Verdünnungsreihe
- Assay Diluent RD1-90: fertig vorbereitete gepufferte Protein-Lösung mit blauem Farbstoff und Konservierungsmitteln
- Polyklonaler TREM-1-Antikörper mit konjugierter Meerrettichperoxidase und Konservierungsmitteln als Detektionsantikörper
- Waschpuffer-Konzentrat

- Farbreagenz A: stabilisiertes Wasserstoffperoxid
- Farbreagenz B: stabilisiertes chromogenes Tetramethylbenzidine
- Stopp- Lösung: Schwefelsäure
- Aqua dest.

2.7.4 Durchführung

Die Proben (Serum und BAL-Überstand) werden innerhalb 30 Minuten aufgetaut. Der lyophilisierte Standard wird mit aqua dest. gelöst und für 15 Minuten stehen gelassen bevor er mit dem Calibrator Diluent RD5-18 nach Schema verdünnt wird.

Alle Proben und auch der Standard werden vor jeder weiteren Verwendung gut durchmischt.

Zur Stabilisierung der Standard- und der Patienten-Proben werden in jedes Well 50µl des Assay-Diluent RD1-90 pipettiert. Anschließend werden als Doppelbestimmung je 50µl Standardprobe, Nullwert-Kontrolle, BAL-Überstand oder Patienten-Serum pipettiert. Die Proben werden für zwei Stunden auf dem Plattformschüttler mit 300rpm bei Raumtemperatur inkubiert. In dieser Zeit bindet das in den Proben enthaltenen sTREM-1 Antigen an die auf der Platte fixierten TREM-1-Mäuse-Antikörper. Der sTREM-1 ist nun als Antikörper-Antigen-Komplex fest an der Platte fixiert und nach der Inkubationszeit kann der Überstand abpipettiert werden. Der Waschpuffer wird durch Verdünnung von 20ml des Konzentrats mit 480ml aqua dest. hergestellt. Damit werden die Wells durch einen viermaligen Waschvorgang gewaschen. Anschließend werden in jedes Well 200µl des Detektionsantikörpers pipettiert, welcher ebenfalls an TREM-1 bindet. Nach erneuter zweistündiger Inkubationszeit bei Raumtemperatur und fester Verbindung des TREM-1-Antikörper-Antigen-Detektionsantikörper-Komplex auf der Platte, werden die Überstände abpipettiert und die Wells erneut vier Mal mit dem Waschpuffer gewaschen.

Durch Mischung der Farbreagenzien A und B zu gleichen Volumenanteilen wird das chromogene Substrat hergestellt, welches innerhalb 30 Minuten verwendet werden muss. Nach dem Waschvorgang werden 200µl des frisch angesetzten Substrats in jedes Well pipettiert. Die Umsetzung des Substrats zu einem farbigen Produkt wird durch die als Enzym fungierende Meerrettichperoxidase katalysiert. Die Proben werden unter Lichtschutz und bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Die Reaktion wird nach der Inkubationszeit durch Zugabe von 50µl Schwefelsäure gestoppt. Dabei wechselt die

Farbe von blau nach gelb. Die Messung der optischen Dichte erfolgt mittels Photometer bei 450nm. Als Referenzwellenlänge wird 570nm gewählt. Die Software WinRead 2.3 ermittelt aus den Extinktionen der Standardreihe eine Eichkurve (Kurvenart: Punkt zu Punkt): die Standardkonzentration werden logarithmisch auf der X-Achse und die zugehörigen Standardextinktionen logarithmisch auf der Y-Achse aufgetragen. Anhand dieser für jede Platte neu bestimmten Eichkurve kann durch Messung der Extinktion die Konzentration bestimmt werden.

2.8 Messung von IL-6, IL-10 und LBP mit dem Immulite®

2.8.1 Testprinzip

Immulite® ist ein kontinuierliches Random Access System für die automatische Durchführung von Chemilumineszenz-Immunoassays.

In einem speziellen Reaktionsgefäß befindet sich eine Kunststoffkugel, welche mit einem für den jeweils untersuchten Parameter spezifischen Antikörper „*gecoated*“ ist. Im verwendeten Reagenz befindet sich alkalische Phosphatase, welche mit dem in der Probe enthaltenen Antigen (Konjugat) in proportionalem Verhältnis an den Antikörper der Kugel gebunden wird. Nach Beendigung der Inkubationszeit wird das Reaktionsgemisch von der Kugel getrennt, indem sich das Teströhrchen mit hoher Geschwindigkeit um seine vertikale Achse dreht und gleichzeitig Aqua bidest hinzu gegeben wird. Die Kugel ist dann frei von allen Rückständen. Anschließend wird ein luminogenes Substrat (Adamantyldioxetanephosphat) in das Reaktionsgefäß pipettiert. Das Substrat wird durch die an der Kugel gebundene alkalische Phosphatase dephosphoryliert. Als Zwischenprodukt entsteht ein instabiles Anion, das bei seiner Zersetzung Licht emittiert. Die gemessene Lichtmenge ist der Menge an alkalischer Phosphatase und damit am gesuchten Parameter direkt proportional. Mittels integrierter Software wird die gemessene Lumineszenz mit der Lumineszenz von Standard- Proben verglichen. Eine Standard-Master-Kurve wird für jede Test-Charge vom Hersteller bestimmt und elektronisch gespeichert. Durch Einlesen über einen Barcode wird die Standard-Kurve in das System übertragen. Diese Master-Kurve wird mit Hilfe der mitgelieferten Kalibratoren an das jeweilige Messgerät angepasst.

2.8.2 Material

Immulite® Chemilumineszenz Immunoassay System (Siemens Medical Solution Diagnostics Ltd) zur quantitativen Messung von IL-6, IL-10 und LBP.

Die Proben wurden mit Hilfe eines Schüttlers durchmischt (Titramax 1000 bei 300rpm, Hersteller: Firma Heidolph-Instrument in Schwabach, Deutschland) und anschließend mit elektrischen Pipetten in die Probenschalen transferiert (Eppendorf Research® Pro 50-1000µl von Eppendorf AG Hamburg, Deutschland).

Zur Verdünnung der Proben wurden Einmalmaterialien wie Eppendorf-Cups und Pipettierspitzen verwendet. Die Pipettierung erfolgte mit den o.a. elektrischen Pipetten.

2.8.3 Substanzen

In den Test- Kits für IL-6, IL-10 und LBP sind enthalten:

- Testeinheiten mit an einer Kugel fixierten monoklonalen Mausantikörpern gegen IL-6, IL-10 oder LBP
- Reagenzbehälter mit alkalischer Phosphatase (Rinderkalbsdarm) und konjugiertem
 - polyklonalem IL-6- Antikörpern vom Schaf in Pufferlösung
 - monoklonalem IL-10- Antikörpern von der Maus
 - polyklonalem LBP- Antikörpern vom Hasen
- Reagenzbehälter mit gepufferter Proteinmatrix für IL-6-Bestimmung

Lyophilisiertes IL-6, IL-10 oder LBP in einer Protein-Puffermatrix jeweils in hoher und niedriger Konzentration zum Kalibrieren

- LBP-Verdünnungspuffer
- Probenschalen
- Probenschalenhalter mit Barcode zur Identifizierung der einzelnen Proben
- Aqua dest.

2.8.4 Durchführung

Das Immulite®-Messgerät wurde bei jeder neuen Charge neu kalibriert. Vor jeder Messreihe wurde mittels der mitgelieferten Reagenzien eine Kontrollmessung durchgeführt.

Die Serumproben wurden über 30 Min. bei Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wurde jede Probe zur Homogenisierung mittels Schüttler durchmischt.

Für die Messung von IL-6 und IL-10 wurde die unverdünnte Probe in die Probenschale pipettiert. Die Proben zur LBP-Bestimmung mussten zuvor mit dem mitgelieferten Verdünnungspuffer nach Anweisung 1:101 verdünnt werden.

Die Proben wurden anschließend in das Gerät gesetzt. Die weiteren Pipettierschritte, der Waschvorgang, das Messen der Lumineszenz und die Auswertung der Konzentration erfolgten automatisiert über den Immulite®.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mittels der Computer-Software Sigmaplot 11.0 durchgeführt.

Vor jeder statistischen Auswertung wurden die Messergebnisse mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet.

Als statistische Testverfahren wurden zum Vergleich zweier Stichproben bei Normalverteilung der t-Test verwendet. Bei Fehlen einer Normalverteilung erfolgte die Auswertung mittels des Wilcoxon-Rangsummentest für paare Stichproben und des Mann-Whitney-Test für unpaare Stichproben.

Zum Vergleich von drei, oder mehr Stichproben mit vorhandener Normalverteilung wurde ANOVA mit wiederholten Messungen verwendet. Bei Fehlen einer Normalverteilung wurde der Friedmann Test für unpaare Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test für paare Stichproben benutzt.

Die Berechnung von Korrelationen erfolgte bei Normalverteilung durch den Pearson-Korrelationskoeffizienten und bei fehlender Normalverteilung durch den Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten.

Bei Normalverteilung wurden die Messwerte als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Bei fehlender Normalverteilung als Medianwerte mit ihren Streubreiten (25. bis 75. Perzentile) angegeben.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die prospektiv beobachtende klinische VASS-Studie wurden vom 10.05.2005 bis zum 27.11.2009 insgesamt 250 Patienten eingeschlossen. 43 davon waren Patienten mit Thoraxtrauma, von denen ein Patient bei nicht durchgeführter Beatmungs- und Rotorest®-Therapie aus der Studie wieder ausgeschlossen wurde. Die in andere Studienarme eingeschlossenen Probanden waren Patienten nach herzchirurgischen oder großen viszeralchirurgischen Eingriffen, sowie Sepsis-Patienten und Patienten nach Lebertransplantation bei denen Vasopressin- Spiegel, Interleukine, NT-pro-BNP sowie SeptiFast® gemessen wurde.

Die in die Gruppe der Traumapatienten eingeschlossenen Patienten waren zwischen 18 und 90 Jahre alt, der Median betrug 36 Jahre. Der AIS des Thorax war im Median vier, der Median des ISS betrug 31.

Retrospektiv wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

- Patienten mit CPIS > 6 (9 Patienten)
- Patienten mit CPIS ≤ 6, aber mit positiver BAL (17 Patienten)
- Patienten mit CPIS ≤ 6 und mit negativer BAL (16 Patienten)

3.2 sTREM-1 Kinetik nach Thoraxtrauma

3.2.1 Kinetik im gesamten Kollektiv

Die sTREM-1-Konzentration in der BAL war am Aufnahmezeitpunkt am niedrigsten (Median 254,28pg/ml). Am Folgetag stieg sTREM-1 in der BAL auf 627,68pg/ml an, und verbleibt am dritten Tag mit 631,76pg/ml auf diesem Niveau stabil. Die Differenz war statistisch nicht signifikant. Am Tag fünf, sechs und sieben stieg die sTREM-1-Konzentration erneut an, dabei war die Differenz zwischen Aufnahmezeitpunkt und Tag sieben signifikant (Dunns Methode; $p < 0,05$). Zur weiteren Untersuchung wurden die Patienten nach Schweregrad der initialen Lungenkontusion im CT, CPIS und positiver/negativer BAL aufgeteilt.

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	35	254,28	116,66	429,8
05/ 2	40	627,68	227,88	1414,77
08/ 3	41	631,76	257,66	1310,62
10/ 5	35	1109,21	615,65	2162,54
11/ 6	24	941,19	555,28	2521,53
12/ 7	15	1945,48	580,32	3263,46

Tabelle 4: sTREM-1-Konzentration in der BAL im zeitlichen Verlauf (I)
Konzentrationen im gesamten Kollektiv

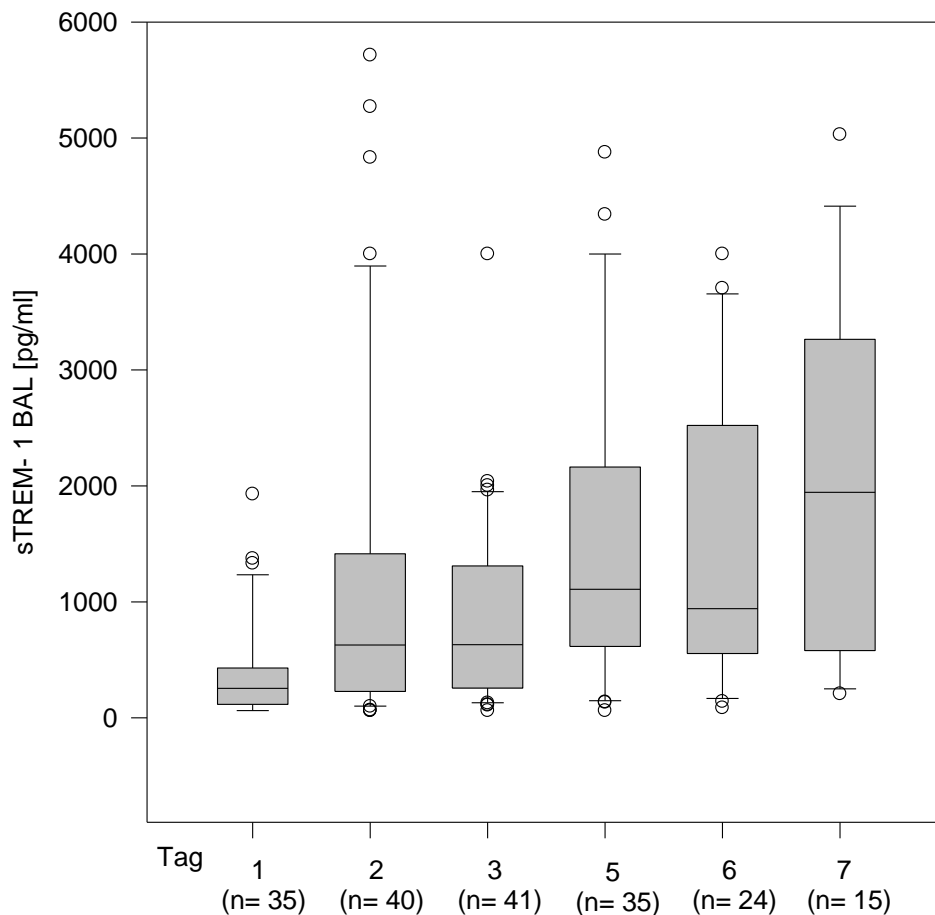


Abbildung 2: sTREM-1-Konzentration im zeitlichen Verlauf (I)

Dargestellt sind die Mediane der sTREM-1-Konzentration aller Patienten, unabhängig davon, ob die Patienten eine Pneumonie oder mikrobielle Besiedlung der Lunge entwickelten. Die Differenz zwischen Tag 1 und Tag 7 ist signifikant ($p < 0,05$).

3.2.2 Patienten mit CPIS ≤ 6 und negativer BAL

Bei Patienten, die während ihres Intensiv Aufenthaltes weder einen CPIS > 6 noch eine positive BAL hatten, verlief die Konzentration an sTREM-1 wie im Folgenden beschrieben.

Die Einteilung erfolgte ohne Berücksichtigung des Schweregrades der Kontusion.

Am Aufnahmetage betrug die Konzentration im Median 219,41pg/ml (n= 12). Die Konzentration stieg am zweiten Tag auf 575,66pg/ml (n= 16) an. An den folgenden Tagen undulierte die Konzentration auf diesem Niveau. Am dritten Tag betrug der Median 578,66pg/ml; n= 15), am fünften Tag 605,89pg/ml (n= 12) und am sechsten Tag betrug der Median für die sTREM-1- Konzentration in der BAL 582,46pg/ml (n= 7). Die Konzentration am siebten Behandlungstag kann aufgrund der zu kleinen Fallzahl (n= 2) nicht beurteilt werden.

Die Konzentrationsunterschiede zu den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte sind statistisch nicht signifikant (Friedman- Test p = 0,416).

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	12	219,41	119,32	409,49
05/ 2	16	575,66	242,44	1187,53
08/ 3	15	578,05	235,99	1230,06
10/ 5	12	605,89	322,09	1467,55
11/ 6	7	582,46	141,71	765,68

Tabelle 5: sTREM-1-Konzentration in der BAL im zeitlichen Verlauf (II)
Konzentrationen bei Patienten mit unauffälligem klinischen Verlauf

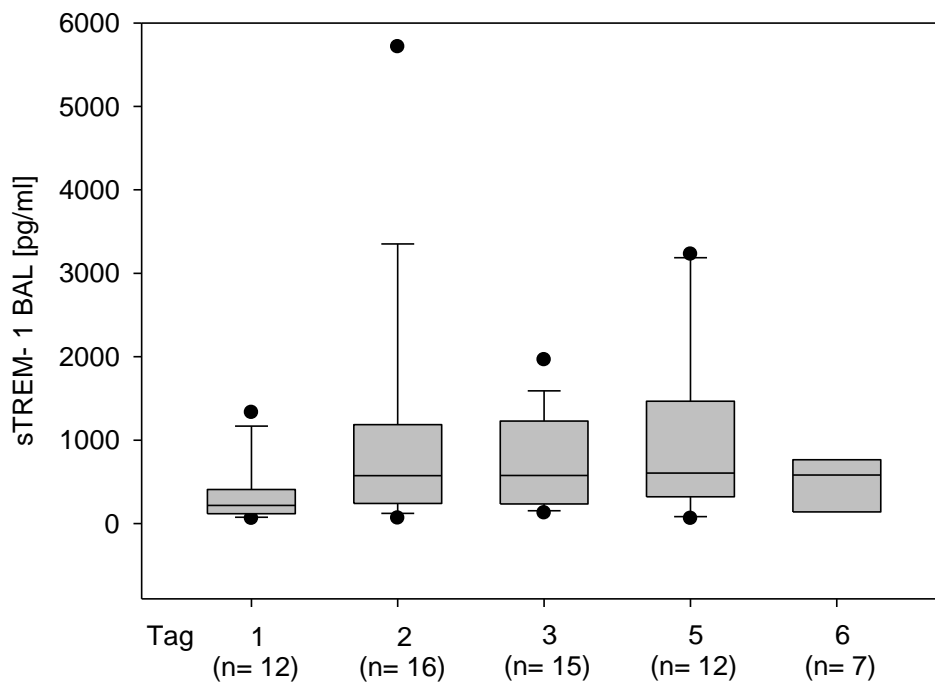


Abbildung 3: sTREM-1-Konzentration im zeitlichen Verlauf (II)

Die Grafik zeigt den zeitlichen Verlauf der im Median gemessenen Konzentration an sTREM-1 in der BAL bei Patienten, die weder eine Pneumonie noch eine bakterielle Besiedlung der Lunge entwickelten. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Kontusionsgraden wurde nicht vorgenommen. Zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten gibt es keine signifikanten Unterschiede.

3.2.3 Kinetik von sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlichem Schweregrad der Lungenkontusion

Um zu klären, inwiefern sich der Schweregrad der Kontusion auf die sTREM-1-Kinetik auswirkt, wurden für die verschiedenen Gruppen die zeitlichen Verläufe untersucht. Dabei sollte ein Einfluss einer möglichen bakteriellen Infektion auf die sTREM-1-Konzentration ausgeschlossen werden. Deshalb wurden die Messergebnisse nur in den ersten drei Tagen statistisch untersucht.

In manchen Gruppen fehlen Einzeldaten am Aufnahmezeitpunkt, da die Patienten verspätet in die Studie eingeschlossen wurden.

3.2.3.1 Thoraxtrauma ohne sichtbare Kontusion (Gruppe 1)

Die sTREM-1-Konzentration zu den Zeitpunkten 02, 05 und 08 bei den Patienten der Gruppe 1 steigen kontinuierlich an. Der Median am Aufnahmezeitpunkt beträgt 127,3pg/ml am Folgetag beträgt er 216,94pg/ml und am zweiten post-traumatischen Tag beträgt er

872,96pg/ml. Zwischen den Gruppen gibt es einen signifikanten Unterschied (Friedman Test, $p = 0,008$). Vergleicht man die einzelnen Zeitpunkte miteinander, so ergibt sich eine signifikante Differenz zwischen Zeitpunkt 02 und Zeitpunkt 08 (Dunns Methode, $p < 0,05$)

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	5	127,30	80,25	978,54
05/ 2	8	216,94	97,01	700,69
08/ 3	8	872,96	274,92	1992,73

Tabelle 6: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (I)
Mediane der sTREM-1-Konzentration bei Patienten ohne sichtbare Kontusion im Aufnahme-CT. Signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und 3 (Dunns Methode, $p < 0,05$).

3.2.3.2 Thoraxtrauma mit geringer Kontusion (Gruppe 2)

Patienten, die im Aufnahme-CT eine geringe Ausprägung der Lungenkontusion hatten, zeigten in ihrem Verlauf innerhalb der ersten drei Tage nach Trauma keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihren Konzentrationen an sTREM-1 in der BAL. Der Median für die sTREM-1-Konzentration betrug zum Zeitpunkt 02 116,66pg/ml, zum Zeitpunkt 05 338,65pg/ml und am dritten Tag 414,83pg/ml.

Die Mittelwerte waren im Vergleich mit den Mittelwerten der Patienten aus Gruppe 1 niedriger.

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	7	116,66	62,5	223,06
05/ 2	8	338,65	134,73	730,89
08/ 3	8	414,83	139,28	1057,64

Tabelle 7: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (II)
Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Patienten mit geringer Kontusion im Aufnahme-CT. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten.

3.2.3.3 Thoraxtrauma mit mittelgradiger Kontusion (Gruppe 3)

Von den insgesamt 42 Patienten hatten 10 Patienten eine mittelgradige Kontusion. Zum Aufnahmezeitpunkt betrug der Median der sTREM-1- Konzentration 240,83pg/ml. Am ersten posttraumatischen Tag konnte im Median eine Konzentration von 459,91pg/ml gemessen werden. Am zweiten posttraumatischen Tag wurde im Median eine Konzentration von 975,60pg/ml gemessen.

Die Unterschiede in den Konzentrationen waren statistisch nicht signifikant.

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	10	240,83	97,53	541,54
05/ 2	9	459,91	194,75	1297,78
08/ 3	10	975,56	303,02	1312,76

Tabelle 8: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (III)
Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Patienten mit mittelgradiger Kontusion im Aufnahme-CT. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten.

3.2.3.4 Thoraxtrauma mit schwerer Kontusion (Gruppe 4)

Bei circa einem Drittel der Patienten (n= 16) wurde eine schwere Lungenkontusion diagnostiziert. Die Konzentration betrug am Aufnahmetag im Median 299,39pg/ml. Sie stieg am Folgetag auf 2240,33pg/ml an. Am zweiten post- traumatischen Tag fiel die Konzentration im Median auf 687,37pg/ml ab. Der Anstieg des sTREM-1 Spiegel zwischen Aufnahme- und erstem post-traumatischen Tag war statistisch signifikant (Dunns Methode $p < 0,05$).

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 in der BAL[pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	13	299,39	235,55	825,36
05/ 2	15	2240,33	620,05	4000
08/ 3	15	687,37	220,78	1326,24

Tabelle 9: sTREM-1-Konzentration in der BAL- abhängig vom Kontusionsgrad (IV)
Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Patienten mit schwerer Kontusion im Aufnahme-CT. Signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 2 (Dunns Methode; $p < 0,05$).

3.3 Einfluss der Kontusionsgröße auf die sTREM-1-Konzentration in der BAL

Im Folgenden wird die statistische Auswertung der sTREM-1-Konzentration in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lungenkontusion zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. Dazu werden die Konzentrationen der einzelnen Gruppen an den ersten drei Messzeitpunkten miteinander verglichen.

3.3.1 Vergleich zum Zeitpunkt 02

Zum Zeitpunkt der ersten Abnahme konnte bei fünf Patienten der Gruppe 1 (Thoraxtrauma, aber keine im CT sichtbare Lungenkontusion) im Median eine sTREM-1-Konzentration von 127,30pg/ml in der BAL gemessen werden. Bei insgesamt 7 Patienten der Gruppe 2 (geringe Kontusion) wurde im Median eine Konzentration von 116,66pg/ml festgestellt. Zehn Patienten der Gruppe 3 (mittelgradige Kontusion) hatten im Median eine sTREM-1-Konzentration von 240,83pg/ml. Bei 13 Patienten der Gruppe 4 (schwere Lungenkontusion) wurde im Median eine sTREM-1-Konzentration von 299,39pg/ml gemessen. Zwischen den verschiedenen Schweregraden der Kontusion zeigt sich zum Zeitpunkt 02 kein signifikanter Unterschied. Allerdings ist ein Trend erkennbar (Kruskal-Wallis- Test, $p = 0,059$). Des Weiteren findet sich eine schwache Korrelation zwischen dem Schweregrad der Kontusion und dem sTREM-1-Spiegel in der BAL ($p=0,0401$, $CC\ 0,349$; $n=35$).

Sieben von insgesamt 42 Patienten wurden mehr als 20h nach Aufnahme in den Schockraum in die Studie eingeschlossen, so dass es für diese Patienten keine Werte für den Aufnahmezeitpunkt gibt.

Kontusionsgrad	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
1	5	127,3	80,25	978,5
2	7	116,66	62,5	223,06
3	10	240,83	97,53	541,64
4	13	299,39	235,55	825,36

Tabelle 10: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 02)
Dargestellt sind die Konzentrationen am Aufnahmetag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

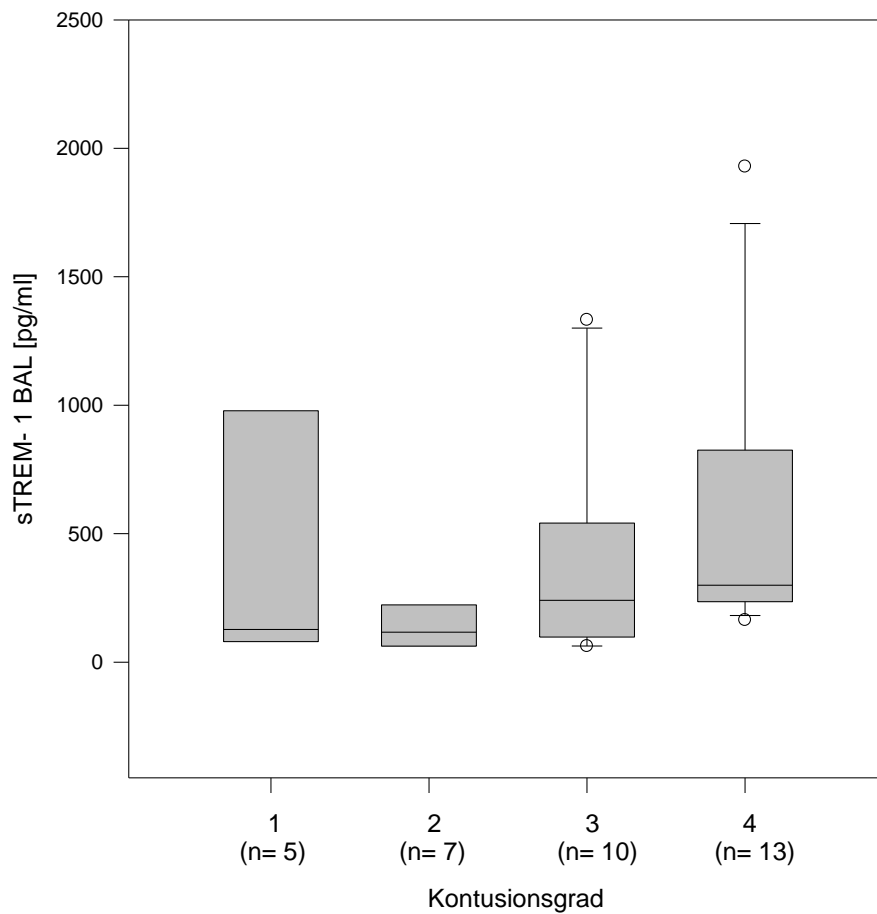


Abbildung 4: sTREM-1-Konzentration in der BAL am Aufnahmetag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

Dargestellt sind die Mediane der Konzentration am Aufnahmetag bei unterschiedlich stark ausgeprägter Kontusion. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede, im Kruskal-Wallis-Test ist allerdings ein Trend erkennbar ($p = 0,059$).

3.3.2 Vergleich zum Zeitpunkt 05

Circa 40h nach dem Trauma zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen (Kruskal- Wallis- Test $p = 0,004$).

Bei den acht Patienten ohne Kontusion (Gruppe 1) konnte im Median eine sTREM-1-Konzentration von 216,94pg/ml gemessen werden. Weitere acht Patienten hatten eine gering ausgeprägte Kontusion (Gruppe 2) und im Median eine sTREM-1-Konzentration von 338,65pg/ml. Bei den neun Patienten mit mittelgradig ausgeprägter Kontusion (Gruppe 3) ergab sich für die sTREM-1-Konzentration ein Median von 459,91pg/ml. Die 15 Patienten mit schwerer Lungenkontusion (Gruppe 4) hatten im Median die höchsten

sTREM-1- Konzentrationen von 2240,33pg/ml. Bei einem Patienten dieser Gruppe wurde an diesem Tag keine BAL entnommen.

Beim Vergleich der Gruppen untereinander mit der Dunns Methode ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Konzentrationen der Gruppe 1 (keine Kontusion sichtbar) und Gruppe 4 (schwere Konzentration). Ebenso signifikant sind die Unterschiede zwischen der Gruppe 2 (geringe Kontusion) und Gruppe 4 (Dunns Methode $p < 0,05$). Die gemessenen Werte korrelieren mit zunehmendem Schweregrad der Lungenkontusion ($p < 0,001$, CC 0,574; $n=40$).

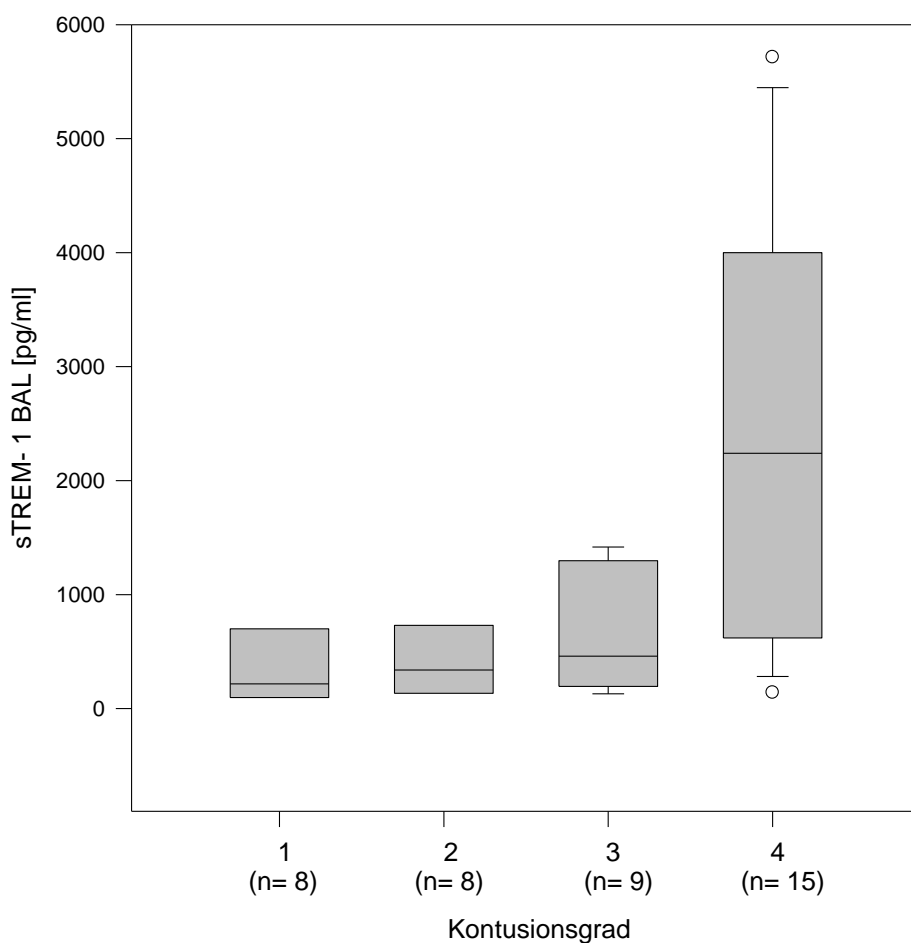


Abbildung 5: sTREM-1-Konzentration in der BAL am ersten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

Gezeigt werden die sTREM-1-Konzentrationen am ersten Tag nach dem Trauma. Abhängig vom Schweregrad der Kontusion ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen schwerer Kontusion (4) und Thoraxtrauma ohne sichtbare Kontusion (1), sowie zwischen schwerer Kontusion (4) und geringer (2) Kontusion (Dunns Methode $p < 0,05$).

Kontusionsgrad	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
1	8	216,94	97,01	700,69
2	8	338,65	134,73	730,89
3	9	459,91	194,75	1297,76
4	15	2240,33	620,05	4000,00

Tabelle 11: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 05)

Dargestellt sind die Konzentrationen am ersten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

3.3.3 Vergleich zum Zeitpunkt 08

Die sTREM-1- Konzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt 08, d. h. am zweiten Tag nach dem Trauma, unterscheiden sich nicht signifikant.

Bei den Patienten der Gruppe 1 wurde im Median eine Konzentration von 872pg/ml gemessen. Bei den Patienten mit geringer Kontusion betrug der Median für die sTREM-1-Konzentration 414,83pg/ml. Patienten mit mittelgradiger Kontusion hatten im Median eine sTREM-1-Konzentration von 975,60pg/ml und im Gegensatz dazu betrug der Median bei Patienten mit schwerer Kontusion 687,37pg/ml. Im Kruskal- Wallis- Test waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Kontusionsgrad	n	sTREM-1 in der BAL[pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
1	8	872,96	274,92	19992,73
2	8	414,83	139,28	1057,64
3	10	975,60	303,02	1312,76
4	15	687,37	220,78	1326,24

Tabelle 12: sTREM-1-Konzentration in der BAL (Zeitpunkt 08)

Die Tabelle zeigt die Konzentrationen am zweiten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

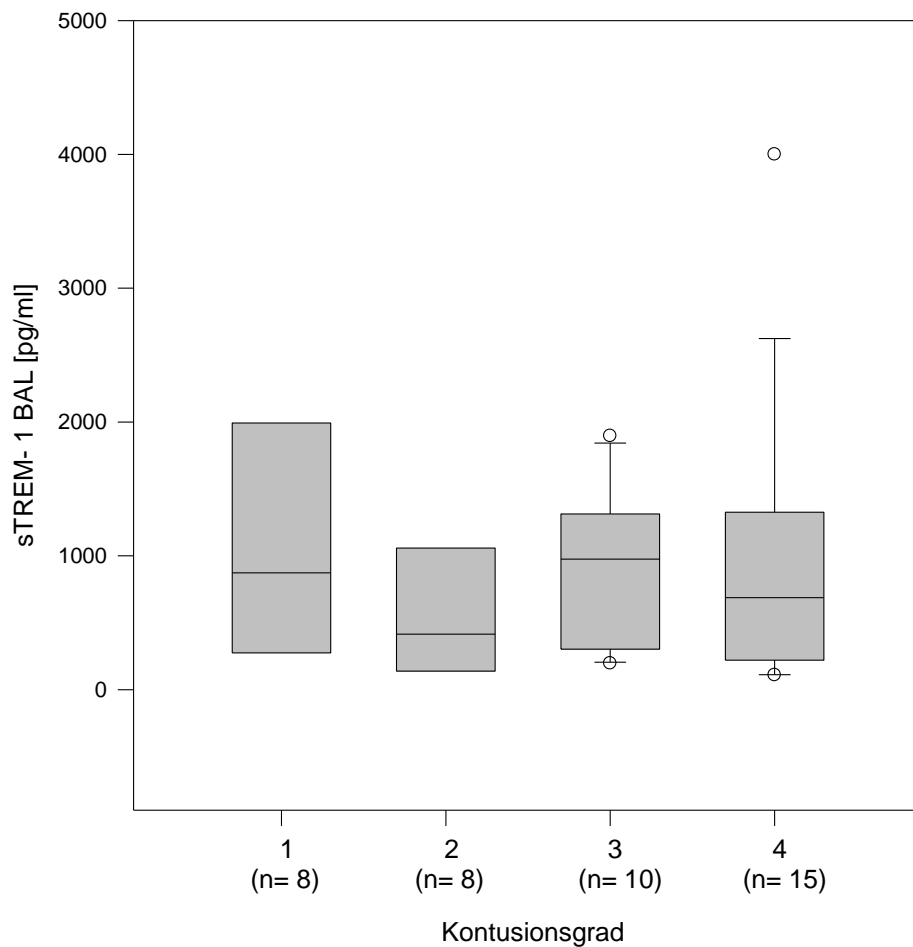


Abbildung 6: sTREM-1-Konzentration in der BAL am zweiten post-traumatischen Tag bei unterschiedlichem Kontusionsgrad

Die Abbildung zeigt die verschiedenen Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL bei unterschiedlich stark ausgeprägter Lungenkontusion am zweiten post-traumatischen Tag. Die Differenzen sind statistisch nicht signifikant.

3.3.4 sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlichem Schweregrad der Gesamtverletzung

Die Gesamtverletzungsschwere (ISS) korrelierte weder am Aufnahme- noch am ersten oder zweiten posttraumatischen Tag mit der in der BAL messbaren sTREM-1-Konzentration. Dabei gab es auch keine Unterschiede, ob der ISS als Gesamtzahl oder skaliert mit den Konzentrationen verglichen wurde.

3.3.5 sTREM-1 in der BAL bei unterschiedlicher Verletzungsschwere des Thorax

Die durch den AIS eingeschätzte Schwere des Thoraxtraumas korrelierte nicht mit der sTREM-1-Konzentration in der BAL am Aufnahmetag. Auch an den folgenden zwei Tagen gab es keine Korrelationen zwischen der durch den AIS eingeschätzten Verletzungsschwere und dem sTREM-1 in der BAL.

3.4 sTREM-1 in der BAL bei Pneumonie

Patienten mit einem CPIS > 6 wurden retrospektiv als Patienten mit Pneumonie nach CPIS-Score eingeteilt. Zur Berechnung des CPIS wurde eine BAL als positiv gewertet, wenn die Zahl der Kolonie-bildenden Einheiten (Colony Forming Units= CFU) bei $\geq 10.000/\text{ml}$ lag. Nach diesem Schema konnten von den insgesamt 42 Patienten 9 Patienten mit Pneumonie detektiert werden. Acht von neun Patienten entwickelten den positiven CPIS erst ab dem Zeitpunkt 10.

Einen Tag bevor der CPIS zum ersten Mal Werte von über sechs erreichte, betrug die sTREM-1-Konzentration im Median 588,8pg/ml. Am Tag, an dem der CPIS erstmalig größer sechs war (= Pneumonie), stieg die Konzentration auf 2145,25pg/ml an. Dieser Konzentrationsunterschied ist statistisch signifikant (Dunns Methode, $p < 0,05$). Einen Tag später steigt die Konzentration auf 2527,26pg/ml. Dieser Anstieg ist statistisch nicht signifikant, jedoch die Differenz zum Tag vor der Pneumonie (Dunns Methode, $p < 0,05$).

BAL	n	sTREM-1 in der BAL[pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
Ein Tag vor Pneumonie	8	588,99	200,73	1093,29
Pneumonie	8	2145,25	1140,32	4255,70
Ein Tag nach Pneumonie	5	2527,26	2019,79	3576,96

Tabelle 13: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Pneumonie

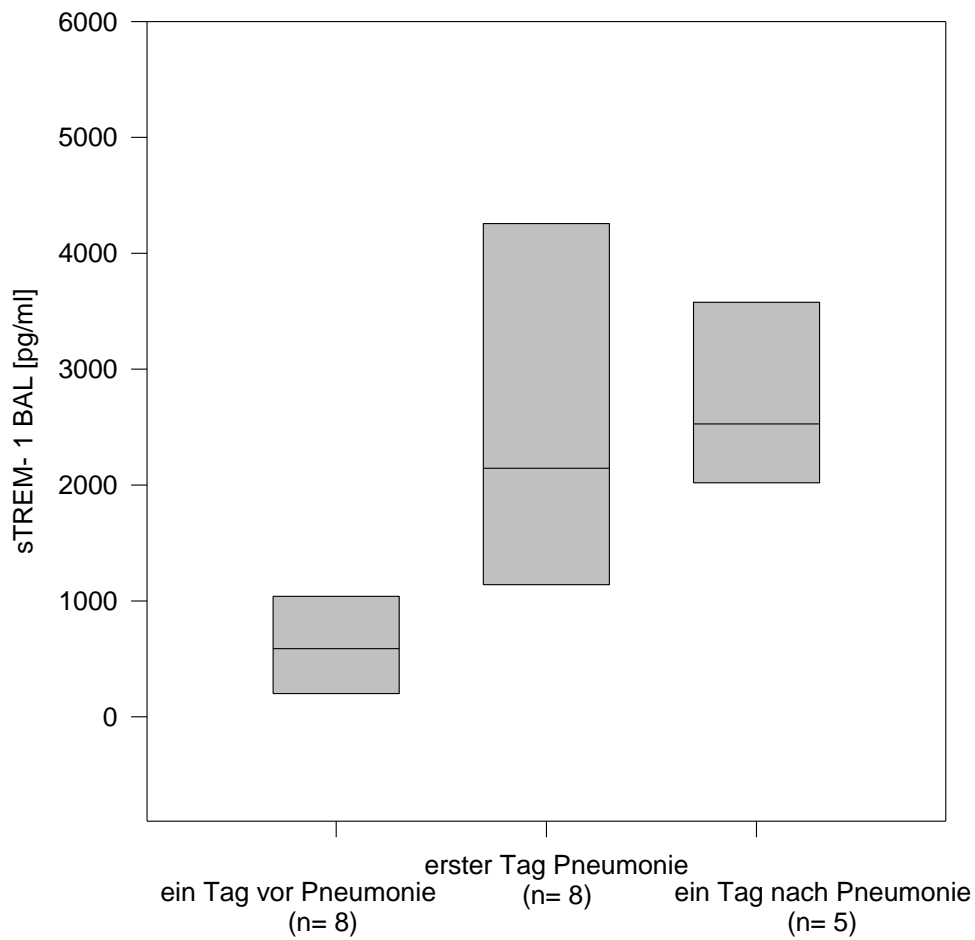


Abbildung 7: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Pneumonie
 Gezeigt werden die Mediane der sTREM-1-Konzentration am Tag, an dem der CPIS erstmalig > 6 ist sowie je einen Tag zuvor und danach. Die Differenz zwischen dem Tag vor der Pneumonie und dem ersten Pneumonie-Tag ist statistisch signifikant, ebenso die Differenz zwischen dem ersten Tag nach der Pneumonie und dem Tag vor der Pneumonie (Dunns Methode $p < 0,05$).

In einer Vier-Felder-Tafel untersuchten wir die Spezifität und Sensitivität von der sTREM-1-Konzentration bezüglich des CPIS. Eingeschlossen wurden die Messergebnisse von den Zeitpunkten 10, 11 und 12. Die Werte, welche nach dem erstmaligen Erreichen des CPIS > 6 gemessen wurden, wurden ausgeschlossen. Dabei ergab sich für die Sensitivität des sTREM-1 ein Wert von 87% und für die Spezifität ein Wert von 38%.

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Sensitivität (richtig positiv) =	87.50% [47.35% , 99.68%]
Spezifität (richtig negativ) =	38.33% [26.07% , 51.79%]
Rate "falsch positiv" =	61.67% [48.21% , 73.93%]
Rate "falsch negativ" =	12.50% [0.32% , 52.65%]
Prädiktiver Wert positiv (richtig pos./pos. gesamt) =	15.91% [6.64% , 30.07%]
Prädiktiver Wert negativ (richtig neg./neg. gesamt) =	95.83% [78.88% , 99.89%]
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen) =	44.12% [32.08% , 56.68%]
Youden-Index Y = Sensitivität + Spezifität - 100% =	25.83% [4.07% , 47.60%]
Likelihood-Ratio positiv = Sensitivität/(1-Spezifität) =	1.419 [1.021 , 1.972]
Likelihood-Ratio negativ = (1-Sensitivität)/Spezifität =	0.326 [0.051 , 2.097]

	sTREM-1 [BAL] > 800 pg/ml	sTREM-1 [BAL] < 800 pg/ml
CPIS > 6	7 Proben	1 Proben
CPIS ≤ 6	37 Proben	23 Proben

Tabelle 14: Vier-Felder-Tafel sTREM-1 und CPIS

Es wurde untersucht, ob die Antibiotika-Gaben mit dem durch CPIS retrospektiv diagnostizierten Pneumonien übereinstimmten, d.h. ob das Neu-Ansetzen der Antibiose indiziert war. In der Gruppe der Pneumonie-Patienten wurde untersucht, ob sie eine antibiotische Therapie gegen die Pneumonie erhielten. In der Gruppe der „gesunden“ Patienten wurden diejenigen heraus gesucht, welche trotzdem eine auf eine Pneumonie

gerichtete Antibiotika-Gabe erhielten. Vier Patienten wurden exkludiert, da sie früh verlegt worden waren.

Es fand sich dabei eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 79 %.

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Sensitivität (richtig positiv) =	66.67% [29.93% , 92.51%]
Spezifität (richtig negativ) =	79.31% [60.28% , 92.01%]
Rate "falsch positiv" =	20.69% [7.99% , 39.72%]
Rate "falsch negativ" =	33.33% [7.49% , 70.07%]
Prädiktiver Wert positiv (richtig pos./pos. gesamt) =	50.00% [21.09% , 78.91%]
Prädiktiver Wert negativ (richtig neg./neg. gesamt) =	88.46% [69.85% , 97.55%]
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen) =	76.32% [59.76% , 88.56%]
Youden-Index $Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 100\% =$	45.98% [15.09% , 76.86%]

Likelihood-Ratio positiv = $\text{Sensitivität}/(1-\text{Spezifität}) =$ 3.222 [1.378 , 7.533]

Likelihood-Ratio negativ = $(1-\text{Sensitivität})/\text{Spezifität} =$ 0.420 [0.164 , 1.079]

	Neue Antibiose	Keine Antibiose
CPIS > 6	6 Patienten	3 Patienten
CPIS ≤ 6	6 Patienten	23 Patienten

Tabelle 15: Vier-Felder-Tafel Antibiotika-Verordnung und CPIS

3.5 sTREM-1 in der BAL mit pathogenen Erregern

3.5.1 Positive BAL unabhängig vom CPIS

sTREM-1 wird in der Literatur als sensitiver Parameter zur Diagnosestellung mikrobiologisch verursachter Pneumonie diskutiert. Wir haben deshalb die BAL Proben der Patienten zu den Zeitpunkten 10, 11 und 12 in Proben mit positivem Keimnachweis (≥ 10.000 CFU/ml) und in Proben ohne Keimnachweis unterteilt.

Bei insgesamt 49 Proben war der Keimnachweis negativ, die Konzentration an sTREM-1 betrug bei ihnen im Median 971,23pg/ml. Die Konzentration war bei den Proben mit

positivem Keimnachweis (n= 27) im Median 1491,96pg/ml. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Mann- Whitney- U- Test, p= 0,018).

BAL	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streuung [pg/ml]	
			25%	75%
ohne Keimnachweis	49	971,23	350,10	2052,56
mit Keimnachweis	27	1491,96	945,32	3606,81

Tabelle 16: sTREM-1-Konzentration in der BAL mit und ohne Erregernachweis

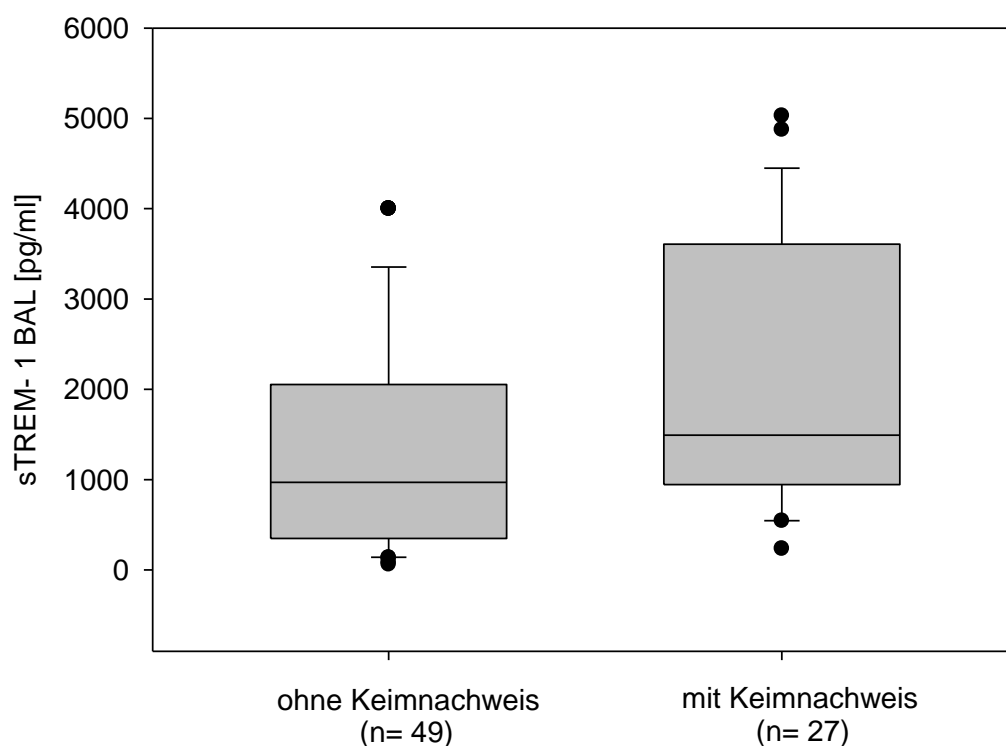


Abbildung 8: sTREM-1-Konzentration in BAL mit und ohne Erregernachweis
Die Differenz der Mediane in der BAL mit und ohne Erregernachweis ist statistisch signifikant (Mann- Whitney- U- Test, p= 0,018).

Des Weiteren untersuchten wir, ob die Höhe der sTREM-1-Konzentration in der BAL von der Anzahl an pathogenen Keimen (CFU) in der entsprechenden BAL abhängig ist. Statistisch fand sich dabei keine Korrelation zwischen der CFU und der sTREM-1-Konzentration.

Mit Hilfe einer Vier-Felder-Tafel berechneten wird die Sensitivität und Spezifität von sTREM-1 in der BAL bezüglich des Nachweises von pathogenen Keimen (≥ 10.000 CFU/ml). Dabei wurden die sTREM-1-Werte nur so lange gewertet, bis bei dem Patienten eine positive BAL nachweisbar war.

Für die Sensitivität fand sich dabei ein Wert von 85%, die Spezifität wurde mit 51% berechnet.

Im Einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Sensitivität (richtig positiv) =	85.19% [66.27% , 95.81%]
Spezifität (richtig negativ) =	51.28% [34.78% , 67.58%]
Rate "falsch positiv" =	48.72% [32.42% , 65.22%]
Rate "falsch negativ" =	14.81% [4.19% , 33.73%]
Prädiktiver Wert positiv (richtig pos./pos.gesamt) =	54.76% [38.67% , 70.15%]
Prädiktiver Wert negativ (richtig neg./neg.gesamt) =	83.33% [62.62% , 95.26%]
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen) =	65.15% [52.42% , 76.47%]
Youden-Index $Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 100\% =$	36.47% [13.77% , 59.17%]

Likelihood-Ratio positiv = $\text{Sensitivität}/(1-\text{Spezifität}) =$ 1.749 [1.222 , 2.502]

Likelihood-Ratio negativ = $(1-\text{Sensitivität})/\text{Spezifität} =$ 0.289 [0.111 , 0.751]

	sTREM-1 [BAL] > 800 pg/ml	sTREM-1 [BAL] < 800 pg/ml
BAL positiv	23 Proben	4 Proben
BAL negativ	19 Proben	20 Proben

Tabelle 17: Vier-Felder-Tafel sTREM-1 und BAL

3.5.2 Positive BAL und negativer CPIS

Patienten, bei denen die erste positive BAL zum Zeitpunkt 05 oder 08 vorlag, wurden aus der Berechnung ausgeschlossen, da zu diesen Zeitpunkten die Konzentration an sTREM-1 noch von der Kontusion beeinflusst sein kann (s. Kinetik von sTREM-1 nach Trauma).

Der Median der Konzentration zwei Tage vor der Detektion (hier Zeitpunkt 1) einer positiven BAL betrug 387,63pg/ml (n= 8). Einen Tag vorher wurde bei acht Patienten (hier Zeitpunkt 2) im Median eine Konzentration von 1275,87pg/ml gemessen. Zum Zeitpunkt der positiven BAL (hier Zeitpunkt 3) erhöhte sich der Median auf 1587,53pg/ml (n=10) und stieg am Folgetag (hier Zeitpunkt 4) weiter bis auf 2530,94pg/ml (n=9). Zwischen den Gruppen gibt es einen statistischen Unterschied (Kruskal-Wallis; $p= 0,007$). Vergleicht man die einzelnen Zeitpunkte miteinander, findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 4 (Dunns Methode; $p < 0,05$).

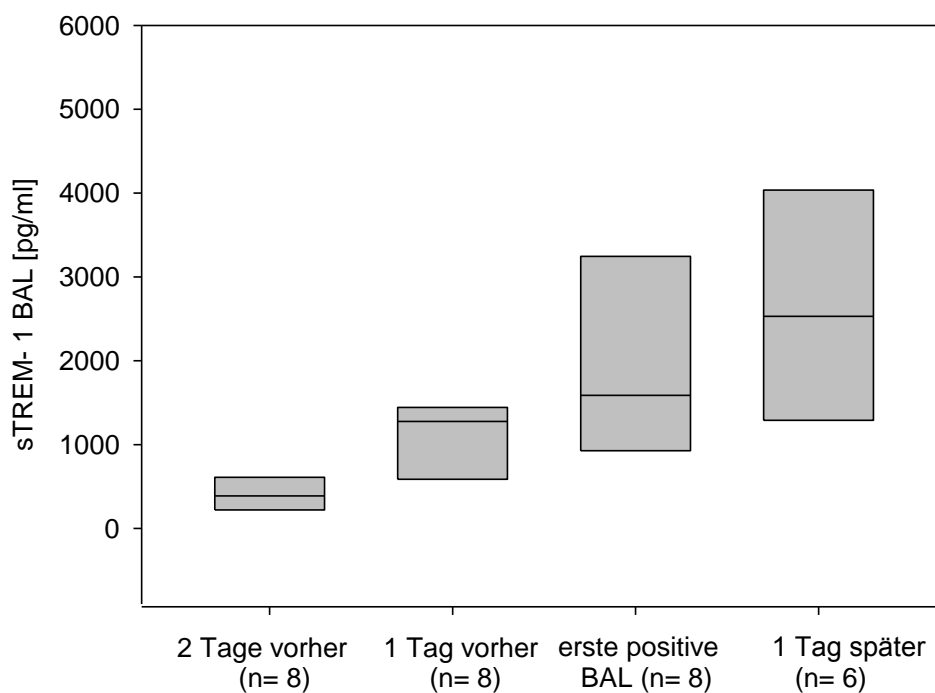


Abbildung 9: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Keimbesiedlung

Die Abbildung zeigt die Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL im zeitlichen Verlauf während der Entwicklung einer positiven BAL. Die Konzentrations-Differenz zwischen zwei Tage vor der erstmalig positiven BAL und einen Tag danach ist statistisch signifikant unterschiedlich (Dunns Methode $p < 0,05$).

Positive BAL	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
zwei Tage vorher (1)	8	387,63	221,61	610,96
ein Tag vorher (2)	8	1275,87	586,24	1444,56
positive BAL (3)	8	1587,53	927,62	3245,74
ein Tag später (4)	6	2530,94	1289,04	4036,02

Tabelle 18: sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Entwicklung einer Keimbesiedlung

3.5.3 Vergleich der sTREM-1-Konzentrationen in der BAL bei Pneumonie und bei positivem Erregernachweis

Nachdem gesichert war, dass sTREM-1 bei Pneumonie (CPIS > 6) signifikant erhöht ist und auch das Vorhandensein an Erregern zu einer sTREM-1-Erhöhung führt, verglichen wir die Mediane beider Gruppen miteinander. In der einen Gruppe wurden die BAL von dem Zeitpunkt untersucht, an dem der CPIS erstmalig > 6 war. In der anderen Gruppe wurden die BAL von Patienten untersucht, welche zu keinem Zeitpunkt einen positiven CPIS entwickelten, bei denen aber eine positive BAL nachweisbar war. Untersucht wurde der Zeitpunkt, an dem die BAL erstmalig positiv war. In diese Gruppe wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen die BAL später als Zeitpunkt 08 positiv wurde.

Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich dabei kein signifikanter Unterschied.

BAL	n	sTREM-1 in der BAL [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
Pneumonie	8	2145,07	1140,32	4225,7
Pos. BAL	8	1587,53	927,62	3245,72

Tabelle 19: sTREM-1-Konzentration Pneumonie versus positive BAL

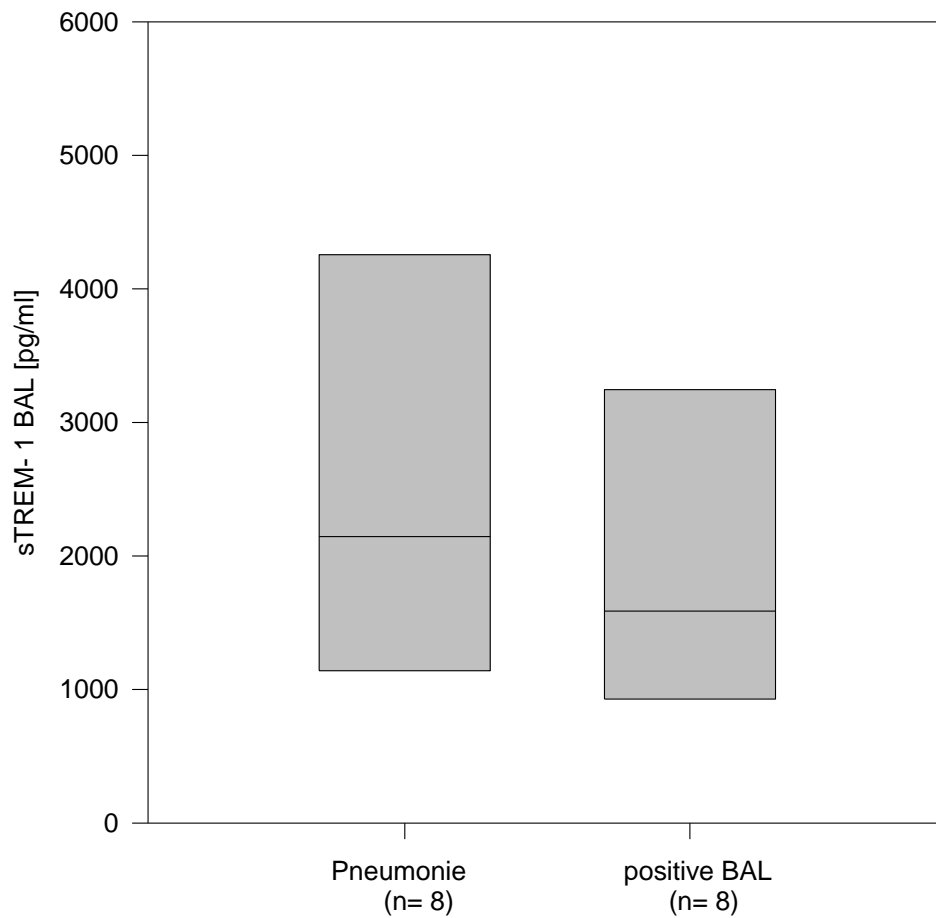


Abbildung 10: : sTREM-1-Konzentration- Unterschied zwischen Pneumonie und positiver BAL

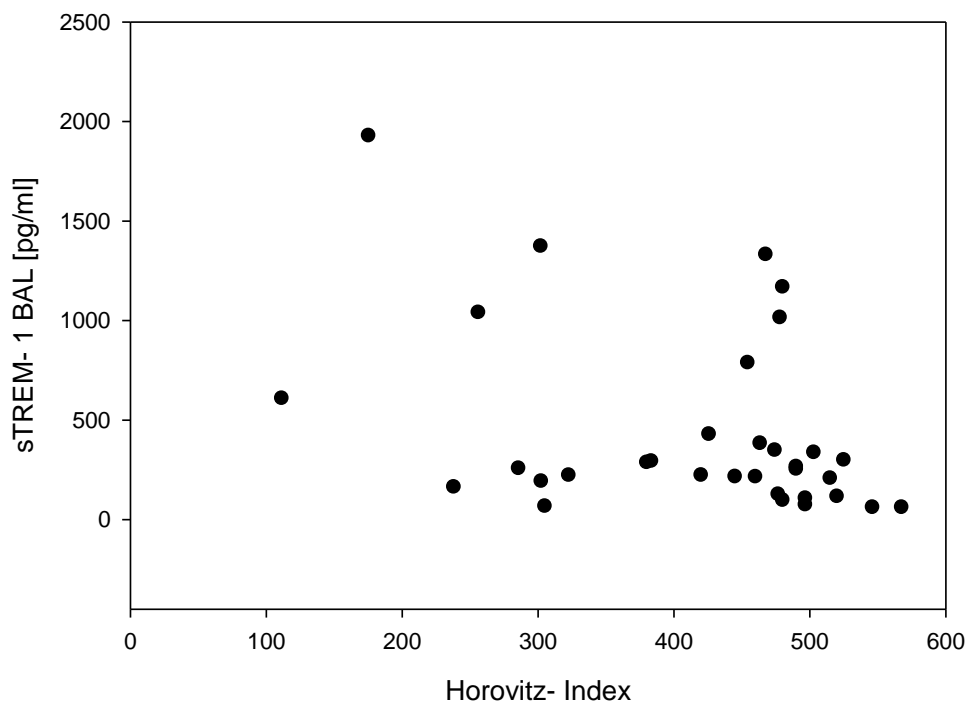
Gezeigt werden die Mediane der sTREM-1-Konzentration in der BAL am ersten Tag der Pneumonie (CPIS > 6) und bei Patienten, die erstmalig eine positive BAL entwickeln (nach Zeitpunkt 08), aber zu keinem Zeitpunkt einen positiven CPIS. Im Mann-Whitney-U-Test findet sich kein signifikanter Unterschied.

3.6 Korrelationen von sTREM-1 in der BAL

3.6.1 Korrelationen am Aufnahmetag

Die Konzentration von sTREM-1 in der BAL korrelierte am Aufnahmetag negativ mit dem Horovitz-Index (Spearman Rangkorrelationskoeffizient $-0,446$; $p < 0,01$).

Zwischen der sTREM-1-Konzentration und den systemischen Entzündungsparametern bestand keine Korrelation.



**Abbildung 11: Korrelation von sTREM-1 in der BAL mit dem Horovitz-Index (I)
Negative Korrelation am Aufnahmetag zwischen dem Horovitz-Index und der
sTREM-1-Konzentration in der BAL (Spearman Rangkorrelationskoeffizient $-0,446$,
 $p < 0,01$)**

3.6.3 Korrelationen zum Zeitpunkt 08

Am zweiten post-traumatischen Tag korrelierte der Horovitz-Index negativ mit der sTREM-1-Konzentration in der BAL (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient -0,486; $p < 0,01$).

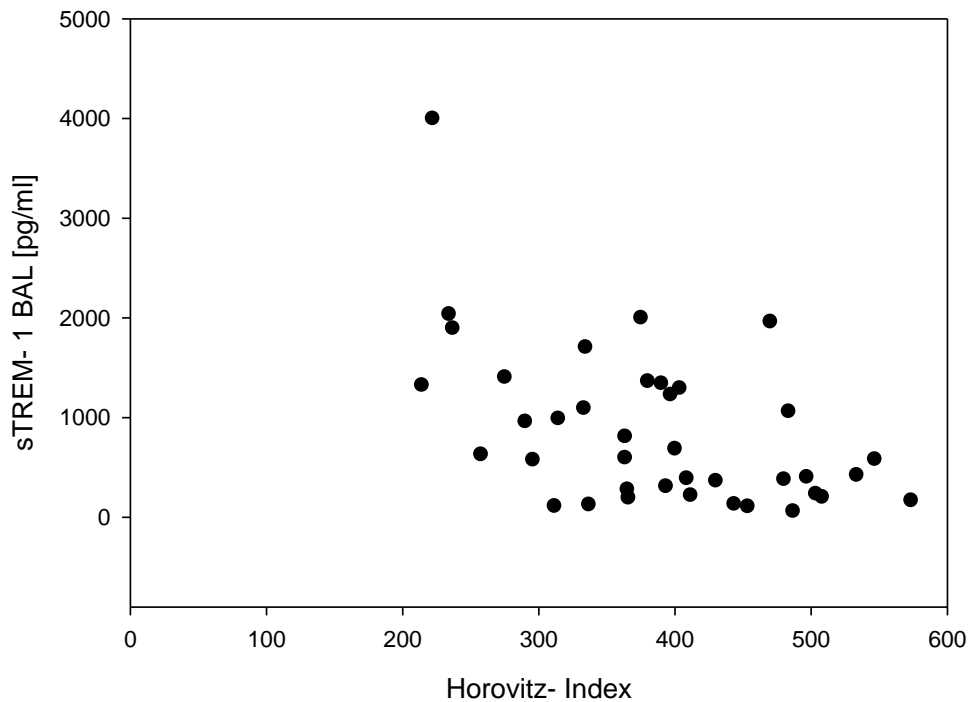


Abbildung 13: Korrelation von sTREM-1 in der BAL mit dem Horovitz-Index (III)
Die Abbildung zeigt eine negative Korrelation der sTREM-1-Konzentration in der BAL mit dem Horovitz-Index am zweiten post-traumatischen Tag (Spearman Rangkorrelationskoeffizient -0,486, $p < 0,01$).

Zwischen dem sTREM-1 in der BAL und dem CPIS-Score am Abnahmezeitpunkt 08 fand sich eine positive Korrelation (Spearman- Rangkorrelationskoeffizient 0,315; $p < 0,05$).

Es fanden sich keine Korrelationen zu den systemischen Entzündungsparametern, jedoch eine negative Korrelation zur Laktat-Konzentration im Plasma (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient - 0,446, $p < 0,01$).

3.6.4 Korrelationen zum Zeitpunkt 10, 11 und 12

Zu den Zeitpunkten 10, 11 und 12 finden sich weder positive noch negative Korrelationen zur sTREM-1-Konzentration in der BAL.

3.7 Korrelationen der Verletzungsschwere am Aufnahmetag

Der AIS des Thorax korrelierte positiv mit dem ISS, sowohl mit dem ISS Absolutwert (Spearman's Korrelationskoeffizient= 0,594; p= 0,0000374; n= 42) als auch mit dem skalierten ISS (Spearman's Korrelationskoeffizient= 0,479; p= 0,00144; n= 42).

Der ISS korreliert mit der IL-10-Konzentration im Serum (Spearman's Korrelationskoeffizient= 0,447; p= 0,00835; n= 34), und der Laktat-Konzentration im Plasma am Aufnahmetag (Spearman's Korrelationskoeffizient= 0,388; p= 0,0213; n= 35).

Der AIS korrelierte positiv mit der CRP-Konzentration am Aufnahmetag (Spearman Rangkorrelationskoeffizient= 0,353; p= 0,0376; n= 35).

Weder der ISS noch der AIS korrelierten mit der sTREM-1-Konzentration im Serum oder in der BAL.

Auch fanden sich keine Korrelationen zwischen ISS oder AIS mit IL-6, LBP, CRP oder Leukozyten am Aufnahmetag.

3.8 Kinetik der Entzündungsparameter

3.8.1 Interleukin-6

Die Konzentration von Interleukin-6 im Serum ist im Median am Aufnahmetag am höchsten und nimmt im weiteren Verlauf kontinuierlich ab. Zwischen den einzelnen Gruppen gibt es signifikante Unterschiede (Friedmann-Test, p < 0,001). Vergleicht man die Gruppen mit der Dunn-Methode, so finden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Zeitpunkt 02 verglichen mit den Zeitpunkten 08, 11 und 12.

Zeitpunkt/ Tag	n	IL-6 [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	34	182,51	109,0	363,0
05/ 2	40	134,0	69,35	285,0
08/3	41	101,0	53,25	226,0
10/ 5	37	89,6	38,9	126,5
11/ 6	33	61,9	38,05	201,5
12/ 7	25	65,4	29,15	143,5

Tabelle 20: Kinetik von IL-6

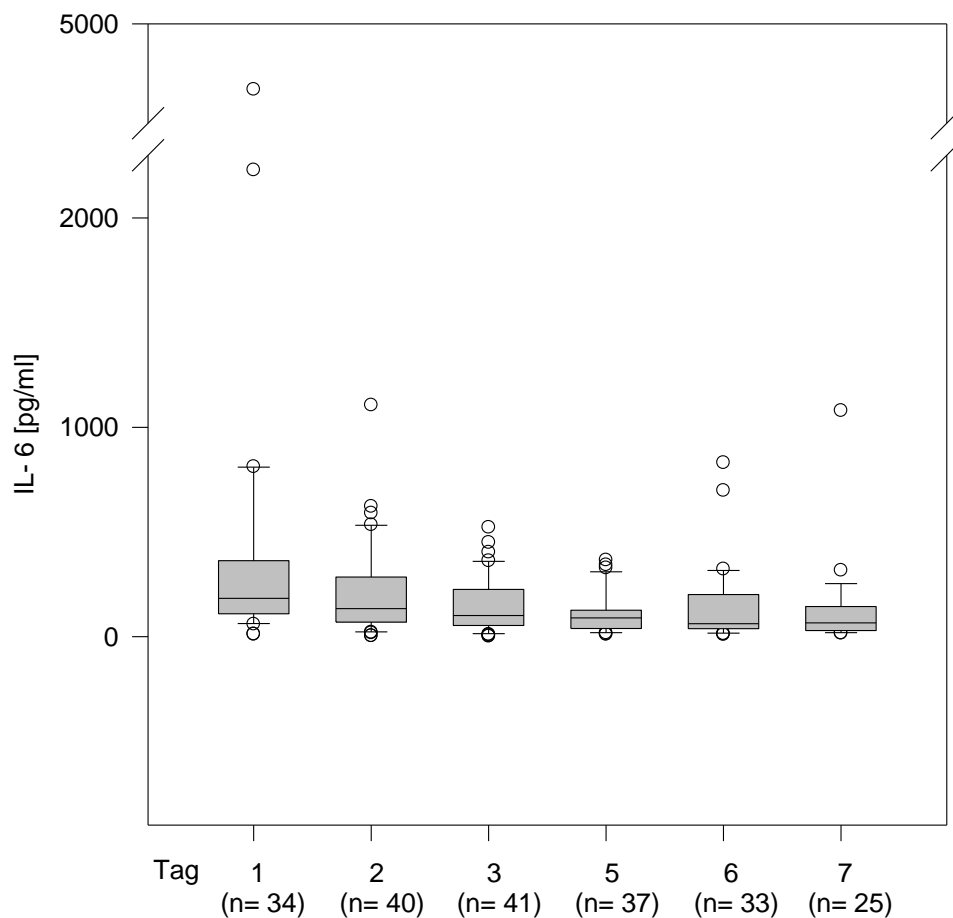


Abbildung 14: Kinetik von IL-6

Die Abbildung zeigt die Mediane der IL-6-Konzentrationen im Serum an den verschiedenen Abnahme-Zeitpunkten. Die Konzentration am Tag 1 unterscheidet sich signifikant von den Konzentrationen am dritten, sechsten und siebten Tag (Dunns Methode $p < 0,05$).

Bei den Patienten, die **keine** Pneumonie entwickelten ($CPIS \leq 6$ und keine pathogenen Keime in der BAL), war die IL-6-Konzentration am Aufnahmetag ebenfalls am höchsten und fiel bis zum Zeitpunkt 10 täglich ab. Anschließend erhöhte sich die IL-6-Konzentration im Median wieder auf einen Wert von 77pg/ml am siebten Behandlungstag. In der Friedmann-Analyse finden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p= 0,037$) welche sich mit der Dunn-Methode aber nicht detektieren lassen.

Zeitpunkt/ Tag	n	IL-10 (pg/ml)	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	11	160,0	96,2	201,0
05/ 2	15	107,0	69,0	378,0
08/ 3	15	85,2	52,2	123,0
10/ 5	13	46,4	28,1	106,5
11/ 6	11	54,0	28,1	92,1
12/ 7	8	77,0	30,5	204,0

Tabelle 21: IL-6-Kinetik bei Patienten ohne Pneumonie und ohne Keimbesiedlung

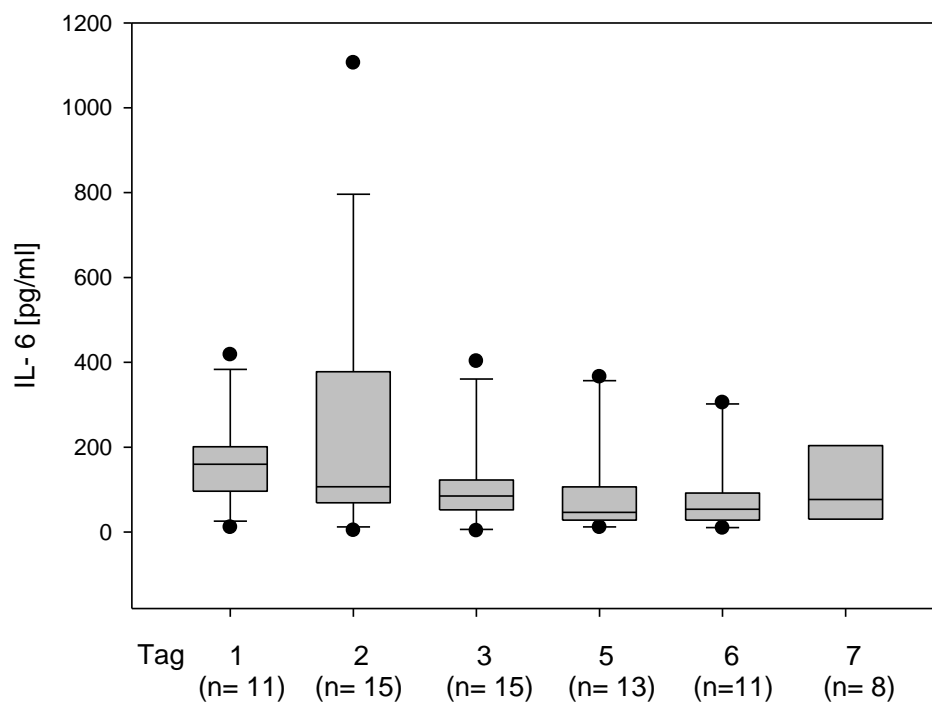


Abbildung 15: IL-6-Kinetik bei Patienten ohne Pneumonie und ohne Keimbesiedlung

Die Abbildung zeigt den Verlauf der IL-6-Konzentration bei den Patienten, bei denen weder eine Pneumonie diagnostiziert noch eine Keimbesiedlung des Bronchialsystems nachgewiesen wurde. Die Unterschiede im Verlauf sind signifikant (Friedmann-Analyse $p < 0,05$), im Einzelgruppenvergleich finden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Dunns Methode).

Bei Patienten, welche im Verlauf eine Pneumonie entwickelten (CPIS > 6), untersuchten wir den zeitlichen Verlauf des IL-6.

Der Konzentrationsverlauf zwischen zwei Tagen vor der Pneumonie bis ein Tag danach ist signifikant unterschiedlich ($p = 0,023$). Der eigentliche Anstieg des IL-6 ist jedoch erst am ersten Tag nach Beginn der Pneumonie zu sehen und nicht am Tag der Diagnosestellung Pneumonie (123,3pg/ml versus 277,0pg/ml). Im Einzelvergleich unterscheiden sich die Zeitpunkte nicht signifikant (Holm-Sidak).

CPIS > 6	n	IL-6 [pg/ml]	Standardabweichung
zwei Tage vorher	8	150,35	100,33
ein Tag vorher	8	132,63	83,78
CPIS > 6	9	123,30	90,96
ein Tag später	5	276,98	269,67

Tabelle 22: IL-6 bei Entwicklung einer Pneumonie
Signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe ($p < 0,05$), im Einzelvergleich keine Signifikanzen erkennbar.

3.8.2 Interleukin-10

Die Konzentration von Interleukin-10 ist im Median am Aufnahmetag am höchsten (14,25pg/ml) und fällt am ersten Tag auf 4,9pg/ml ab. Die IL-10-Konzentration bleibt im Median an den folgenden Tagen bei 4,9pg/ml konstant. Der Unterschied zwischen IL-10 am Aufnahmetag und den anderen Tagen ist nach Überprüfung mit Dunns Test signifikant ($p < 0,05$).

Zeitpunkt/ Tag	n	IL-10 (pg/ml)	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	36	14,25	5,78	40,93
05/2	40	4,9	4,9	11,38
08/ 3	41	4,9	4,0	8,1
10/ 5	37	4,9	4,0	6,7
11/ 6	32	4,9	4,0	10,1
12/ 7	25	4,9	4,0	7,15

Tabelle 23: IL-10-Kinetik im gesamten Kollektiv
Signifikanter Unterschied zwischen dem Aufnahmezeitpunkt und allen anderen Abnahmezeitpunkten (Dunns Methode $p < 0,05$).

In der Gruppe der Patienten mit Pneumonie (CPIS > 6) zeigten sich keine Unterschiede der IL-10-Konzentrationen während der Entwicklung einer Pneumonie.

3.8.3 Lipopolysaccharid- bindendes Protein

Der niedrigste Median für die LBP- Konzentration wurde am Aufnahmetag ermittelt (12,95pg/ml). Im weiteren Verlauf nimmt die LBP-Konzentration kontinuierlich zu, mit einem Maximum am sechsten Tag (36,7pg/ml).

Zwischen den Gruppen gibt es signifikante Unterschiede (Friedman Test; $p < 0,001$).

Mit Hilfe der Dunn-Methode wurden die Gruppen miteinander verglichen. Zeitpunkt 02 unterscheidet sich statistisch signifikant vom Zeitpunkt 10, 11 und 12 ($p < 0,05$). Zeitpunkt 05 unterscheidet sich statistisch signifikant vom Zeitpunkt 11 und 12 ($p < 0,05$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich ist die Differenz zwischen Zeitpunkt 08 und 11 ($p < 0,05$).

Zeitpunkt/ Tag	n	LBP [$\mu\text{g/ml}$]	Streubreite [$\mu\text{g/ml}$]	
			25%	75%
02/ 1	34	12,95	7,13	17,83
05/ 2	39	24,3	15,9	29,8
08/ 3	42	28,45	17,225	36,15
10/ 5	38	30,8	22,93	37,05
11/ 6	33	31,8	24,4	41,85
12/ 7	25	36,7	25,6	44,35

Tabelle 24: LBP-Kinetik im gesamten Kollektiv

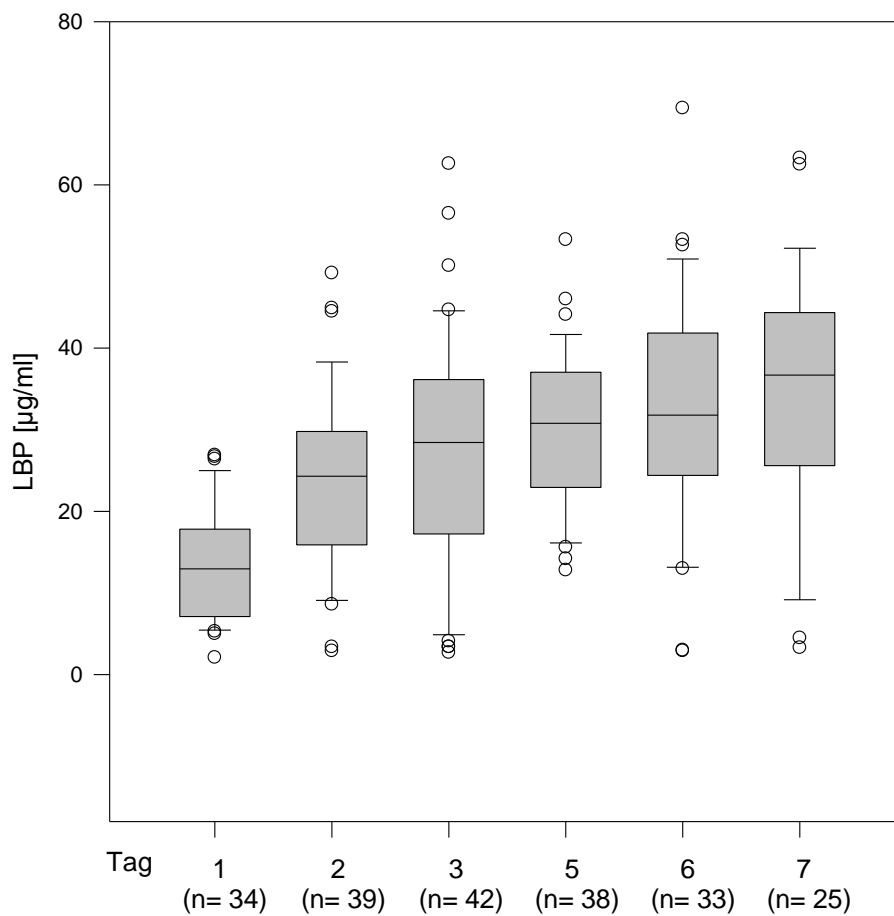


Abbildung 16: LBP-Kinetik im gesamten Kollektiv

Signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe (Friedmann-Test; $p < 0,001$). Zwischen den Abnahmezeitpunkten signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und den Tagen 5, 6 und 7 (Dunns Methode; $p < 0,05$). Ebenfalls signifikanter Unterschied zwischen Tag 2 und den Tagen 6 und 7 (Dunns Methode; $p < 0,05$). Des Weiteren signifikanter Unterschied zwischen Tag 3 und Tag 6 (Dunns Methode; $p < 0,05$).

Betrachtet man die Gruppe der Patienten, die eine Pneumonie entwickeln, gesondert (CPIS > 6), so kann auch hier ein signifikanter Anstieg vor Beginn der Pneumonie nachgewiesen werden ($p = 0,032$). Im Bonferroni t-Test ist der Anstieg im Mittel um 10pg/ml zwischen zwei Tagen vor Beginn der Pneumonie und dem Tag des Beginns der Pneumonie signifikant.

CPIS > 6	n	LBP [$\mu\text{g/ml}$]	Standardabweichung [$\mu\text{g/ml}$]
zwei Tage vorher	8	24,11	13,73
ein Tag vorher	8	30,59	12,74
CPIS > 6	9	35,1	11,84
ein Tag später	5	32,54	23,66

Tabelle 25: LBP bei Entwicklung einer Pneumonie

Veränderung der LBP-Konzentration bei Entwicklung einer Pneumonie. Signifikanter Unterschied zwischen der Konzentration zwei Tage vor Diagnose der Pneumonie und dem Tag der Diagnosestellung (CPIS > 6).

3.8.4 Procalcitonin

Das PCT war zwar zu allen Zeitpunkten nachweisbar, lag aber im Median immer unter der pathologischen Grenze. PCT ist im Median am Tag der Aufnahme sowie 24h später am Höchsten. Diese erhöhten PCT- Konzentrationen zu den Zeitpunkten 02 und 05 sind im Vergleich zu den Zeitpunkten 10, 11 und 12 statistisch signifikant erhöht (Dunns Methode, $p < 0,05$).

Die Differenz zwischen Zeitpunkt 08 und 10 ist signifikant (Dunns Methode, $p < 0,05$).

Zeitpunkt/ Tag	n	PCT [ng/ml]	Streubreite [ng/ml]	
			25%	75%
02/ 1	32	0,47	0,10	1,19
05/ 2	39	0,45	0,13	2,44
08/ 3	40	0,26	0,11	1,2
10/ 5	38	0,2	0,1	0,71
11/ 6	31	0,24	0,14	0,71
12/ 7	26	0,22	0,13	0,61

Tabelle 26: PCT-Kinetik im gesamten Kollektiv

Signifikanter Unterschied der Zeitpunkte 02 und 05 verglichen mit den Zeitpunkten 10, 11 und 12. Ebenfalls signifikanter Unterscheid zwischen Zeitpunkt 08 und 10 (Dunns Methode $p < 0,05$).

Die PCT-Werte der Patientengruppe mit Pneumonie steigen nicht signifikant an. Ein nicht signifikanter Anstieg von Procalcitonin erfolgt zwischen dem ersten Tag an dem der CPIS Score > 6 ist und dem darauffolgenden Tag von 0,25 auf 0,5ng/ml.

CPIS > 6	n	PCT [ng/ml]	Streubreite [ng/ml]	
			25%	75%
zwei Tage vorher	7	0,26	0,14	0,51
ein Tag vorher	8	0,26	0,14	1,82
CPIS > 6	9	0,25	0,25	0,66
ein Tag später	5	0,50	0,39	1,78

Tabelle 27: PCT bei Entwicklung einer Pneumonie
Veränderung der PCT-Konzentration bei Entwicklung einer Pneumonie. Der Anstieg vom Tag der Pneumonie auf den folgenden Tag ist nicht signifikant.

3.8.5 sTREM-1 im Serum

Es gibt insgesamt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Zeitpunkt 02 und 12 (Dunns Methode, $p < 0,05$). Alle anderen Konzentrationsunterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Zeitpunkt/ Tag	n	sTREM-1 im Serum [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
02/ 1	35	152,63	113,66	205,19
05/ 2	40	151,2	88,99	223,58
08/ 3	42	141,97	93,05	188,58
10/ 5	38	112,52	80,21	194,53
11/ 6	33	125,08	85,28	180,67
12/ 7	25	166,61	87,36	207,06

Tabelle 28: sTREM-1 im Serum- Kinetik im gesamten Kollektiv
Statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Aufnahmetag und Tag 7 (Dunns Methode; $p 0,05$).

Eine Untersuchung der Gruppe der Patienten mit Pneumonie zeigt keinen signifikanten Anstieg der Werte zwischen den zwei Tagen vor Beginn der Pneumonie und einen Tag nach Beginn der Pneumonie. Die Werte undulieren zwischen 120 und 150pg/ml.

CPIS > 6	n	sTREM-1 Serum [µg/ml]	Standardabweichung
zwei Tage vorher	8	150,46	56,93
ein Tag vorher	8	140,43	52,05
CPIS > 6	9	150,43	58,68
ein Tag später	5	122,03	53,57

Tabelle 29: sTREM-1 im Serum bei Entwicklung einer Pneumonie
Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten.

3.8.6 C-reaktives Protein

Die Konzentrationen des CRP an den unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten waren normal verteilt. Die CRP-Konzentration erreicht am zweiten post- traumatischen Tag (= 08) ihren maximalen Wert (13,29mg/d), bleibt dann an den folgenden Tagen auf dem Level von 12 bis 13mg/dl konstant. Der Unterschied zwischen der CRP- Konzentration am Aufnahmetag und am zweiten posttraumatischen Tag(sowie an allen folgenden Tagen) ist statistisch signifikant (Holm- Sidak, $p < 0,001$; Critical Level 0,003).

Zeitpunkt/ Tag	n	CRP [mg/dl]	Standardabweichung
02/ 1	35	2,98	2,31
05/ 2	41	11,20	6,09
08/ 3	42	13,49	6,66
10/ 5	38	12,00	6,58
11/ 6	34	13,27	6,98
12/ 7	25	12,61	6,28

Tabelle 30: CRP-Kinetik im gesamten Kollektiv

Bei Betrachtung der Subgruppe der Patienten mit Pneumonie (CPIS > 6) ist der Median der CRP-Konzentration am Tag des Beginns der Pneumonie am höchsten (15,1pg/ml), jedoch ist der Unterschied im Friedman-Test nicht signifikant.

CPIS > 6	n	CRP [pg/ml]	Streubreite [pg/ml]	
			25%	75%
zwei Tage vorher	8	11,3	8,41	15,19
ein Tag vorher	8	13,32	7,04	16,57
CPIS > 6	8	15,10	7,32	20,33
ein Tag später	5	12,96	9,44	24,38

Tabelle 31: CRP bei Entwicklung einer Pneumonie

3.9 Vorhersagekraft von CPIS, sTREM-1 in der BAL, IL-6 und LBP

Ziel war es zu untersuchen, inwiefern eine Kombination aus dem CPIS-Score mit den Entzündungsparametern IL-6 und LBP, sowie mit dem sTREM-1 in der BAL mit der klinischen Entscheidung, eine neue Antibiose zu verabreichen, vereinbar war. Wir beurteilten dabei nicht die tatsächlichen Konzentrationen, sondern immer deren Verläufe. Bei Patienten mit positivem CPIS wurde beurteilt, inwiefern diese Patienten eine antiinfektive Therapie erhielten. Bei Patienten mit negativem CPIS wurde beurteilt, ob bei steigenden Entzündungsparametern ein Wechsel der Antibiose durchgeführt wurde. Zu erwähnen ist, dass den Klinikern das Ergebnis der Entzündungsparameter unbekannt war und dass die Entscheidung zur antiinfektiven Therapie aufgrund anderer Parameter (CRP, PCT, Leukozyten und klinische Auffälligkeiten) gestellt wurde.

	Umstellung oder neue Antibiotikatherapie	Keine Antibiotikatherapie
CPIS > 6 und steigende EZZ	6	3
CPIS ≤ 6 und steigende EZZ	4	10

Tabelle 32: Entscheidung zur Antibiotika-Therapie

Steigende EZZ = in der Tendenz ansteigende Werte für IL-6 und LBP im Serum sowie sTREM-1 in der BAL

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über das gesamte Patientenkollektiv bezüglich der sTREM-1-Konzentration in der BAL, der mikrobiologischen Ergebnisse und Antibiotikagaben, sowie der wichtigsten Entzündungsparameter. Unterteilt sind sie in Patienten mit Pneumonie nach CPIS, Patienten mit negativem CPIS aber positiver BAL (pathologische Keime in einer Konzentration von ≥ 10.000 CFU) und in Patienten mit negativem CPIS und negativen BAL.

Tabelle 33: Übersicht der Patienten mit Pneumonie (CPIS > 6)

Pat. Nr. 135	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	67,61	keine	279,32	133,05	2414,79	BAL n. auffindb.
BAL Keimzahl	keine Zahl	Abnahme	0	0	10.000	1000
Keim	H. influenzae B	--	steril	steril	E. cloacae	E. cloacae
CPIS- Score	2	--	3	5	6	7
IL- 6 [pg/ml]	188	--	345	137	190	44,5
LBP [μ g/ml]	14,2	--	32,5	33,2	41,6	38,7
PCT [ng/ml]	0,11	--	0,08	0,11	0,04	0,08
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine
Pat. Nr. 146	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	294,04	129,67	310,92	4340,93	2504,32	580,32
BAL Keimzahl	0	0	> 100.000	> 100.000	1 Kolonie	0
Keim	steril	steril	H. influenzae B	H. influenzae B	St. aureus	steril
CPIS- Score	4	2	6	8	7	8
IL- 6 [pg/ml]	283	180	247	328	251	67,9
LBP [μ g/ml]	26,4	37,9	35,3	40,1	53,3	43,9
PCT [ng/ml]	0,93	0,51	0,28	0,25	1,7	1,12
Antibiose	keine	keine	keine	keine	Ertapenem	Moxifloxacin
Pat. Nr. 147	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	266,75	2240,33	1094,88	4876,21	Pat.	--
BAL Keimzahl	0	5000	> 100.000	> 100.000	verlegt	--
Keim	steril	St. aureus	St. aureus	St. aureus	--	--
CPIS- Score	3	1	4	7	--	--
IL- 6 [pg/ml]	100	77,6	51,8	94,6	--	--
LBP [μ g/ml]	13,8	22,8	26	39,3	--	--
PCT [ng/ml]	0,27	0,26	0,12	0,15	--	--
Antibiose	keine	keine	keine	keine	--	--

CPIS > 6

Pat. Nr. 159	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	62,5	98,44	62,5	704,32	3153,91	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	50.000	30.000	extubiert
Keim	steril	steril	steril	St. aureus	St. aureus	--
CPIS- Score	0	0	2	8	3	--
IL- 6 [pg/ml]	65	21,2	10,8	47,1	61,9	16,5
LBP [µg/ml]	6,3	8,6	7,9	14,2	13,4	12,3
PCT [ng/ml]	3,04	3,86	2,12	0,58	0,34	0,37
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine	keine
Pat. Nr. 163	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1168,67	1384,38	2038,04	keine	2189,98	1535,26
BAL Keimzahl	0	0	0	Abnahme	20.000	5000
Keim	steril	steril	steril	--	C. alb.	H. parainfluenza
CPIS- Score	0	1	4	--	9	8
IL- 6 [pg/ml]	524	348	363	--	121	28
LBP [µg/ml]	2,1	2,9	2,7	--	25,5	3,3
PCT [ng/ml]	0,1	0,28	0,25	--	0,71	0,44
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	Pip-Taz/ Levo	Pip-Taz/ Levo
Pat. Nr. 164	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	223,82	355,81	990,63	155,85	872,5	2100,15
BAL Keimzahl	0	0	0	5000	50.000	5000
Keim	steril	steril	steril	E. coli	E. coli	E. coli
CPIS- Score	5	2	3	5	5	8
IL- 6 [pg/ml]	246	186	75,7	129	221	151
LBP [µg/ml]	15,9	25,2	3,4	35,4	48,4	45,4
PCT [ng/ml]	0,56	0,41	0,25	0,14	0,18	0,23
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	Pip-Taz	Pip-Taz
Pat. Nr. 167	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1929,35	4831,87	631,76	1023,1	2527,26	1945,48
BAL Keimzahl	10.000	10.000	10.000	100.000	> 100.000	10.000
Keim	C. alb.	C. alb.	Rachenflora	H. influenzae B	H. influenzae B	Rachenflora
CPIS- Score	5	6	6	7	11	10
IL- 6 [pg/ml]	132	177	128	100	698	317
LBP [µg/ml]	12	15,9	21,6	21,5	36,2	44,8
PCT [ng/ml]	10,6	--	3,47	2,05	1,86	3,64
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Penicillin	keine	keine	Levo/ Cefta

CPIS > 6

Pat. Nr. 169	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	609,48	1117,8	687,37	1781,55	546,22	1491,96
BAL Keimzahl	0	0	5000	5000	100.000	50.000
Keim	steril	steril	E. cloacae	E. cloacae	C. koseri	E. cloacae
CPIS- Score	4	1	1	3	5	7
IL- 6 [pg/ml]	383	43,2	47,9	118	73,4	41,5
LBP [µg/ml]	5	25,6	25,3	36,4	37,2	42
PCT [ng/ml]	--	1,05	0,56	0,37	0,24	0,17
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine	keine
Pip-Taz ab Tag 9						
Pat. Nr. 234	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	164	4000	4000	4000	4000	4000
BAL Keimzahl	10.000	> 100.000	20.000	1000	0	0
Keim	St. Aureus	St. aureus	St. aureus	St. aureus	steril	steril
CPIS- Score	5	8	6	6	6	5
IL- 6 [pg/ml]	139	182	346	111	59,9	70,5
LBP [µg/ml]	26,7	49,2	56,5	53,3	38,3	62,5
PCT [ng/ml]	0,9	0,6	0,5	0,4	0,3	0,4
Antibiose	Keine	keine	keine	Pip-Taz	Pip-Taz	Levo

Abkürzungen der Antibiotika: Cefu/Peni: Cefuroxim/ Penicillin G; Pip-Taz: Piperacilin/Tazobactam; Levo: Levofloxacin;
 Cefta: Ceftazidim

Tabelle 34: Übersicht der Patienten mit CPIS ≤ 6 aber positiver BAL

Pat. Nr. 134	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	5270,22	113,34	2004,99	1178,71	207,18
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	0	0	0
Keim	--	steril	steril	steril	steril	steril
CPIS- Score	--	2	2	1	4	4
IL- 6 [pg/ml]	--	70,4	28,9	18,1	14	15,8
LBP [µg/ml]	--	44,9	44,3	36	24,8	23,5
PCT [ng/ml]	--	5,86	5,01	3,25	0,94	0,48
Antibiose	Pip- Taz/ Metro	Pip- Taz/ Metro	Pip- Taz	keine	keine	keine
Imi ab Tag 9 bei > 100.000 K. pneumoniae am 8. Tag						
Pat. Nr. 155	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	216,81	930,67	1706,24	945,32	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	> 100.000	10.000	30.000	20.000	extubiert	verlegt
Keim	St. aureus	E. coli	E. coli	E. coli	--	--
CPIS- Score	2	4	2	4	4	--
IL- 6 [pg/ml]	4670	291	450	36,1	48,8	--
LBP [µg/ml]	5,3	21,8	25,3	16,2	19,9	--
PCT [ng/ml]	5,78	14,39	5,24	1,31	0,68	--
Antibiose	Penicillin	Penicillin	keine	keine	keine	--
Pat. Nr. 156	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	299,39	620,05	381,94	4000	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	> 100.000	extubiert	extubiert
Keim	steril	steril	steril	H. influenzae B	--	--
CPIS- Score	0	1	2	2	--	--
IL- 6 [pg/ml]	13,1	4,3	2	33,9	28,5	23,1
LBP [µg/ml]	7,2	9,1	6,7	12,8	21,7	18,3
PCT [ng/ml]	0,39	0,32	0,32	0,09	0,14	0,15
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine	keine
Pat. Nr.157	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1041,23	2967,44	1326,24	2162,54	909,45	3263,46
BAL Keimzahl	0	0	0	100.000	5000	5000
Keim	steril	steril	steril	E. faecium	C. alb.	C. alb.
CPIS- Score	3	2	3	4	5	5
IL- 6 [pg/ml]	2229	511	174	89,6	42,5	61,1
LBP [µg/ml]	10,4	--	40,9	24,6	29,8	31,3
PCT [ng/ml]	1,28	1,1	0,49	0,22	0,16	0,12
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cipro/ Cefta	Cipro/ Cefta	Cipro/ Cefta

CPIS ≤ 6 aber positive BAL

Pat. Nr. 158	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	383,55	1406,59	1366,04	2753,58	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	80.000	0	extubiert	verlegt
Keim	steril	steril	H. influenzae B	steril	--	--
CPIS- Score	5	3	3	4	--	--
IL- 6 [pg/ml]	112	72,9	47,6	51,7	71,9	--
LBP [µg/ml]	7,7	28,9	21,4	23	33,2	--
PCT [ng/ml]	0,23	0,1	0,07	0,07	0,09	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine	--
Pat. Nr. 161	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	62,5	62,5	133,37	1109,21	972,47	BAL n. auffindbar
Keim	0	> 100.000	0	50.000	10.000	50.000
BAL Keimzahl	steril	K. oxytoca	steril	C. glabrata	C. glabrata	C. glabrata
CPIS- Score	2	2	2	5	6	3
IL- 6 [pg/ml]	181	41,7	63,3	124	213	136
LBP [µg/ml]	9,2	17,8	20,4	20,8	27,1	34,6
PCT [ng/ml]	0,66	1,28	1,26	0,82	0,9	0,81
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine	keine
						Pip- Taz ab Tag 9
Pat. Nr. 166	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	208,44	141,52	109,39	1165,07	1809,01	2308,3
BAL Keimzahl	0	0	0	0	10.000	0
Keim	steril	steril	steril	steril	H. parainfluenzae	steril
CPIS- Score	2	1	2	3	5	5
IL- 6 [pg/ml]	172	227	106	50,7	44	66,8
LBP [µg/ml]	17,2	3,4	4,1	34,2	31,8	40,6
PCT [ng/ml]	0,1	0,1	0,14	0,09	0,06	0,13
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine
Pat. Nr. 168	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	62,5	62,5	1404,78	662,25	193,99	292,2
BAL Keimzahl	0	0	30.000	0	5000	0
Keim	steril	steril	S. marcescens	steril	Asp. fumigatus	steril
CPIS- Score	2	3	5	4	5	5
IL- 6 [pg/ml]	808	269	205	138	86,2	111
LBP [µg/ml]	5,6	15,8	22,7	24,1	25,2	31,5
PCT [ng/ml]	--	2,62	--	0,57	0,58	0,54
Antibiose	Penicillin	Penicillin	Penicillin	Cipro/ Cefta	Cipro/ Cefta	Cipro/ Cefta

CPIS ≤ 6 aber positive BAL

Pat. Nr. 201	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	287,02	BAL n. auffindb.	220,78	1198,77	544,49	278,94
BAL Keimzahl	0	20.000	100.000	> 100.000	30.000	0
Keim	steril	K. pneum.	K. pneum.	K. pneum.	K. pneum.	steril
CPIS- Score	1	4	2	1	2	1
IL- 6 [pg/ml]	363	294	158	197	48,6	65,4
LBP [µg/ml]	17,1	34,2	44,7	39,8	69,4	44,9
PCT [ng/ml]	0,44	2,44	--	4,5	22,1	13,9
Antibiose	keine	keine	keine	Levo	Levo	Levo
Pat. Nr. 202	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	257,84	459,91	196,82	865,33	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	20.000	0	0	10.000	extubiert	verlegt
Keim	C- Strept.	steril	steril	Rachenflora	--	--
CPIS- Score	1	1	2	1	--	--
IL- 6 [pg/ml]	219	55,8	66	37,2	21,7	--
LBP [µg/ml]	5,6	29,8	37,8	32,8	36,2	--
PCT [ng/ml]	0,5	0,7	0,8	0,3	0,1	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine	--
Pat. Nr. 203	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	819,86	583,67	1457,21	3606,81	5029,07
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	0	60.000	> 100.000
Keim	--	steril	steril	steril	Ps. aeruginosa	Ps. aeruginosa
CPIS- Score	--	0	1	2	5	3
IL- 6 [pg/ml]	--	118	70,2	67,1	323	162
LBP [µg/ml]	--	20,7	31,1	37	52,6	63,3
PCT [ng/ml]	--	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cipro	Cipro	Cipro/ Cefta
Pat. Nr. 205	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	74,58	427,135	1215,63	BAL n. auffindb.	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	5000	10.000	verlegt	verlegt
Keim	steril	steril	Bact. species	Bact. species	--	--
CPIS- Score	1	1	0	3	--	--
IL- 6 [pg/ml]	65,5	85,7	137	305	--	--
LBP [µg/ml]	11,3	13,7	16,1	26,9	--	--
PCT [ng/ml]	0,4	0,2	0,1	0,2	--	--
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	--	--

CPIS ≤ 6 aber positive BAL

Pat. Nr. 206	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	210,72	2002,31	980,79	3705	1948,5
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	10.000	> 100.000	0
Keim	--	steril	steril	Bact. species	H. influenzae B	steril
CPIS- Score	--	3	4	3	5	4
IL- 6 [pg/ml]	--	161	104	80,5	41,7	25,5
LBP [µg/ml]	--	36,6	50,1	37,2	46,9	38,7
PCT [ng/ml]	--	--	0,2	0,2	0,2	0,2
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine
Pat. Nr. 207	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	254,28	393,29	811,88	1415,57	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	> 100.000	> 100.000	extubiert	verlegt
Keim	steril	steril	St. aureus	St. aureus	--	--
CPIS- Score	3	3	3	2	0	--
IL- 6 [pg/ml]	178	131	267	224	47,7	--
LBP [µg/ml]	23,6	29,1	31,7	44,1	40,3	--
PCT [ng/ml]	5,2	3,2	1,4	0,7	0,5	--
Antibiose	keine	keine	keine	keine	keine	--
Pat. Nr. 225	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1015,5	1417,5	1896	keine	keine	keine
BAL Keimzahl	10.000	10.000	10.000	Abnahme	Abnahme	Abnahme
Keim	Rachenflora	C. alb.	St. constellatus	--	--	--
CPIS- Score	2	1	3	--	--	--
IL- 6 [pg/ml]	59,6	53,6	83,1	--	--	--
LBP [µg/ml]	5,8	17,1	16,7	--	--	--
PCT [ng/ml]	0	0,1	0	--	--	--
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine
Pat. Nr. 236	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1374	2632,5	598,3	4000	keine	keine
BAL Keimzahl	5000	40.000	100.000	80.000	Abnahme	Abnahme
Keim	Rachenflora	E. coli	E. coli	E. coli	--	--
CPIS- Score	3	5	2	3	--	--
IL- 6 [pg/ml]	812	288	164	47,5	--	--
LBP [µg/ml]	19,5	44,5	40,9	35,6	--	--
PCT [ng/ml]	6,7	11,5	8,9	3,6	--	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Penicillin	Penicillin	Penicillin	Pip- Taz

CPIS ≤ 6 aber positive BAL

Pat. Nr. 249	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	98	189,6	391,7	1225,5	909,9	keine
BAL Keimzahl	0	0	0	0	> 100.000	Abnahme
Keim	steril	steril	steril	steril	E. cloacae	--
CPIS- Score	0	0	0	1	5	--
IL- 6 [pg/ml]	363	622	522	120	831	--
LBP [µg/ml]	--	11,2	16,3	27	3	--
PCT [ng/ml]	0,1	1,1	1	0,1	1,3	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Imi/ Teico	Imi/ Teico

Abkürzungen der Antibiotika: Cefu/Peni: Cefuroxim/Penicillin G; Pip-Taz: Piperacillin/Tazobactam; Levo: Levofloxacin; Cefta:

Ceftazidim; Cipro: Ciprofloxacin; Imi: Imipenem; Teico: Teicoplanin

Tabelle 35: Übersicht der Patienten mit CPIS ≤ 6 und negativer BAL

Pat. Nr.133	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	429,8	2184,06	--	294,07	--	--
BAL Keimzahl	10.000	10.000	5000	0	--	--
Keim	apath.Sporenbild.	apath.Sporenbild.	apath.Sporenbild.	steril	0	0
CPIS- Score	0	3	3	3	2	3
IL- 6 [pg/ml]	418	378	70,5	36,8	79,9	38
LBP [µg/ml]	26,9	38,3	38,6	33,2	46,1	36,7
PCT [ng/ml]	0,4	0,21	0,13	0,03	--	0,06
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefuroxim	Cefuroxim	keine
Pat. Nr.137	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	62,5	1183,13	960,56	62,5	keine	keine
BAL Keimzahl	0	0	10.000	1000	Abnahme	Abnahme
Keim	steril	steril	Rachenflora	E. coli	--	--
CPIS- Score	1	3	3	2	--	--
IL- 6 [pg/ml]	184	276	116	46,4	--	--
LBP [µg/ml]	13,1	26,8	35,1	28,3	--	--
PCT [ng/ml]	1,39	1,28	0,72	0,32	--	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	--	--
Pat. Nr.144	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	66,15	235,99	431,08	141,71	Pat.
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	5000	1000	extubiert
Keim	--	steril	steril	S. marcescens	S. marcescens	--
CPIS- Score	--	0	1	3	3	--
IL- 6 [pg/ml]	--	534	268	366	305	1080
LBP [µg/ml]	--	12,3	18,8	17,8	31,6	34,4
PCT [ng/ml]	--	0,11	0,12	0,13	0,16	1,35
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Imipenem	Imipenem	Imipenem
Pat. Nr.150	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	5714,47	1230,06	839,32	765,68	Pat.
BAL Keimzahl	Abnahme	0	1000	0	0	extubiert
Keim	--	steril	St. aureus	steril	steril	--
CPIS- Score	--	3	3	2	2	--
IL- 6 [pg/ml]	--	137	52,2	19,3	28,1	21,3
LBP [µg/ml]	--	32	35,6	29,3	27,4	27,3
PCT [ng/ml]	--	0,18	0,14	0,06	0,03	0,07
Antibiose	Penicillin	Penicillin	Penicillin	keine	keine	keine

CPIS ≤ 6 und negative BAL

Pat. Nr.151	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	116,66	250,16	170,69	Pat.	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	extubiert	extubiert	verlegt
Keim	steril	steril	steril	--	--	--
CPIS- Score	1	2	1	--	--	--
IL- 6 [pg/ml]	11,5	4,2	3,4	107	9,8	--
LBP [µg/ml]	12,1	9,2	7,4	15,6	13	--
PCT [ng/ml]	0,15	0,11	0,05	0,06	0,23	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine	--
Pat. Nr.153	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	127,3	223,15	1964	Pat.	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	extubiert	verlegt	verlegt
Keim	steril	steril	steril	--	--	--
CPIS- Score	0	0	2	--	--	--
IL- 6 [pg/ml]	--	--	--	--	--	--
LBP [µg/ml]	6,9	24,3	28	32,3	--	--
PCT [ng/ml]	0,08	0,11	0,11	0,09	--	--
Antibiose	Penicillin	Penicillin	Penicillin	Amoxi- Clav	--	--
Pat. Nr.154	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	348,55	2338,95	205,19	1613,97	611,97	keine
BAL Keimzahl	0	0	0	0	1000	Abnahme
Keim	steril	steril	steril	steril	E.cloacae	--
CPIS- Score	1	3	3	4	5	--
IL- 6 [pg/ml]	83,9	17,5	8,1	11,6	54	--
LBP [µg/ml]	16,1	26,1	17,4	17,5	24	--
PCT [ng/ml]	18,93	13,45	7,76	1,96	0,96	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine	--
Moxi/ Pip- Taz ab Tag 9						
Pat. Nr.160	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	223,06	635,31	128,81	136,63	86,23	971,23
BAL Keimzahl	steril	steril	steril	steril	steril	steril
Keim	0	0	0	0	0	0
CPIS- Score	2	3	3	4	5	3
IL- 6 [pg/ml]	246	95,2	85,2	106	73,3	31,1
LBP [µg/ml]	18,9	20,5	26,5	28,2	29,7	32,1
PCT [ng/ml]	0,09	0,13	0,1	0,04	0,05	0,05
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	keine	keine

CPIS ≤ 6 und negative BAL

Pat. Nr.162	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	788,4	516,01	1167,87	406,13	582,46	Pat.
BAL Keimzahl	50.000	--	--	--	5000	extubiert
Keim	Rachenflora	0	0	0	A. baumannii	--
CPIS- Score	1	2	1	2	3	--
IL- 6 [pg/ml]	189	107	100	100	92,1	116
LBP [µg/ml]	22,6	31,4	33,3	41,4	46,8	4,5
PCT [ng/ml]	0,51	0,3	0,22	0,2	0,15	0,13
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Cefuroxim	Pip- Tazc	Pip- Tazc
Pat. Nr.165	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	193	762,75	404,97	596,12	209,37	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	0	10.000	extubiert
Keim	steril	steril	steril	steril	Rachenflora	--
CPIS- Score	2	2	2	1	1	--
IL- 6 [pg/ml]	154	208	123	38,2	31,2	30,3
LBP [µg/ml]	12,8	--	3,4	22,7	2,9	23,9
PCT [ng/ml]	0,06	0,06	0,08	0,04	0,06	0,04
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	keine	keine
Pat. Nr.200	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	337,74	243,59	424,69	1028,27	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	0	extubiert	verlegt
Keim	steril	steril	steril	steril	--	--
CPIS- Score	1	2	0	2	--	--
IL- 6 [pg/ml]	137	85,9	101	12,8	13,3	--
LBP [µg/ml]	17,9	28,1	35,6	27,3	21,1	--
PCT [ng/ml]	--	0,45	0,27	0,12	--	--
Antibiose	Ceftriaxon	Meropenem	Meropenem	Meropenem	Meropenem	--
Pat. Nr.204	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	376,04	1344,17	615,65	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	0	extubiert	extubiert
Keim	--	steril	steril	steril	--	--
CPIS- Score	--	1	2	2	--	--
IL- 6 [pg/ml]	--	57	41,4	39,6	34,4	183
LBP [µg/ml]	--	23,4	28,9	24,9	40,5	45
PCT [ng/ml]	--	2,7	1,6	0,6	--	6,4
Antibiose	keine	keine	keine	keine	keine	keine
Imi/ Teico abTag 8						

CPIS ≤ 6 und negative BAL

Pat. Nr.226	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	1332	1189	1295	Pat.	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	0	verlegt	verlegt	verlegt
Keim	steril	steril	steril	--	--	--
CPIS- Score	0	1	1	--	--	--
IL- 6 [pg/ml]	201	104	56	--	--	--
LBP [µg/ml]	17,8	26,1	39,9	--	--	--
PCT [ng/ml]	0	0,1	0,1	--	--	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	keine	--	--	--
Pat. Nr.235	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	107,5	147,45	1063	Pat.	Pat.	Pat.
BAL Keimzahl	0	0	1000	verlegt	verlegt	verlegt
Keim	steril	steril	Ps. aeruginosa	--	--	--
CPIS- Score	0	1	2	--	--	--
IL- 6 [pg/ml]	96,2	69	54,3	--	--	--
LBP [µg/ml]	17,7	23,2	29,8	--	--	--
PCT [ng/ml]	0,6	0,3	0,2	--	--	--
Antibiose	Cefu/ Peni	Cefu/ Peni	Penicillin	--	--	--
Pat. Nr.248	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	keine	762,25	578,05	3229	3354,5	4000
BAL Keimzahl	Abnahme	0	0	0	0	0
Keim	--	steril	steril	steril	steril	steril
CPIS- Score	--	1	1	2	3	2
IL- 6 [pg/ml]	--	1106	403	343	291	211
LBP [µg/ml]	--	29,1	62,6	46	42,1	39
PCT [ng/ml]	--	3,3	1,8	0,7	0,3	0,2
Antibiose	Levofloxacin	Levofloxacin	Levofloxacin	Levofloxacin	keine	keine
Pat. Nr.250	Zeitpunkt 02	Zeitpunkt 05	Zeitpunkt 08	Zeitpunkt 10	Zeitpunkt 11	Zeitpunkt 12
sTREM-1 BAL [pg/ml]	215,75	242,05	367,25	3086	keine	keine
BAL Keimzahl	0	0	0	0	Abnahme	Abnahme
Keim	steril	steril	steril	steril	--	--
CPIS- Score	1	1	1	3	--	--
IL- 6 [pg/ml]	160	590	333	70,4	--	--
LBP [µg/ml]	12	22	34,6	37,8	--	--
PCT [ng/ml]	0,6	0,6	0,4	0,2	--	--
Antibiose	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	Cefuroxim	--	--

Abkürzungen der Antibiotika: Cefu/Peni: Cefuroxim/ Penicillin G; Pip-Taz: Piperacillin/Tazobactam; Levo: Levofloxacin;

Cefta: Ceftazidim; Imi: Imipenem; Teico: Teicoplanin; Amoxi/Clav: Amoxicillin / Clavulansäure; Moxi: Moxifloxacin

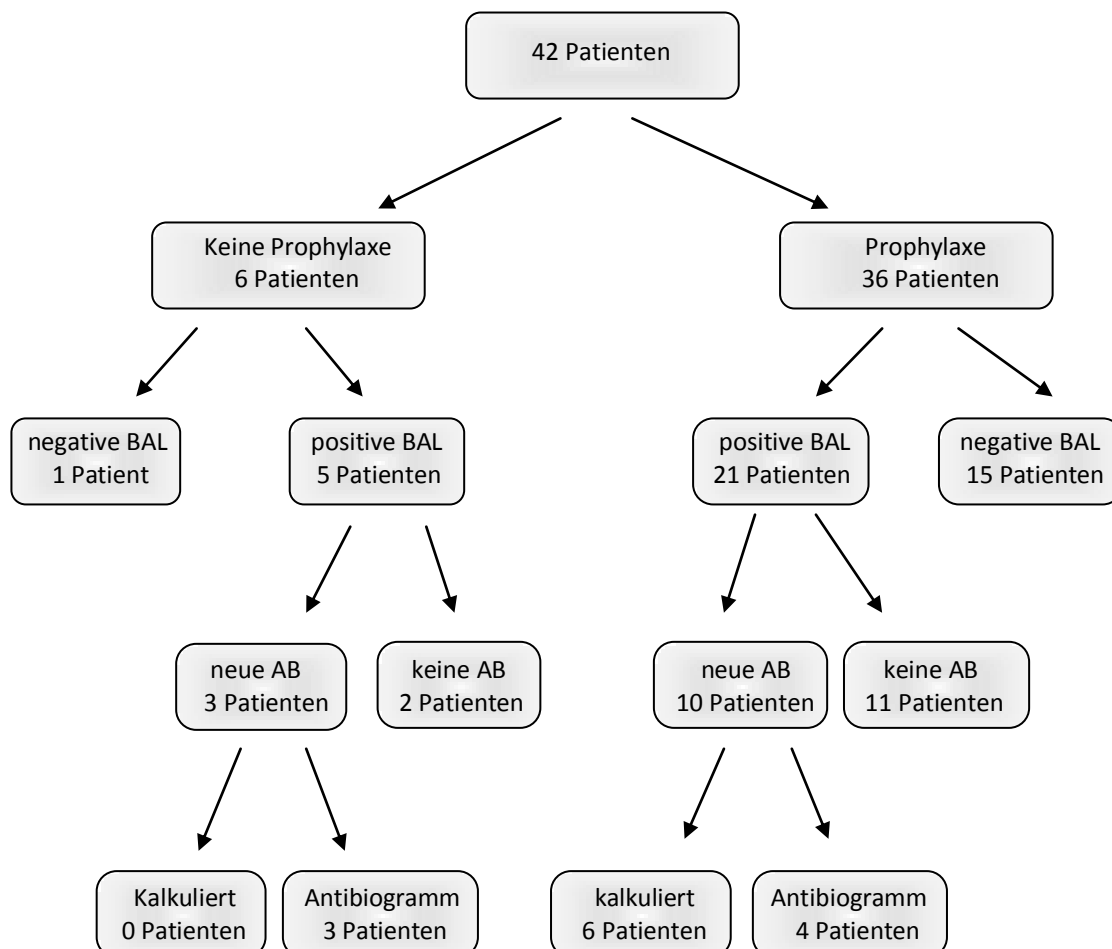
3.10 Antibiotika- Gabe auf der Intensivstation

Von den insgesamt 42 Patienten erhielten 36 eine präemptive Antiinfektiva-Therapie bei offenen Verletzungen. Als Standard-Therapie wurde Cefuroxim und Penicillin G verabreicht (Hautkeime und Gasbrandprophylaxe bei Verunreinigung der Wunden durch Erde). Ein Patient erhielt Meropenem bei offenem Schädel-Hirn-Trauma (Felsenbeinfraktur). Ein Patient erhielt Piperacillin/Tazobactam und Metronidazol als präemptive Therapie.

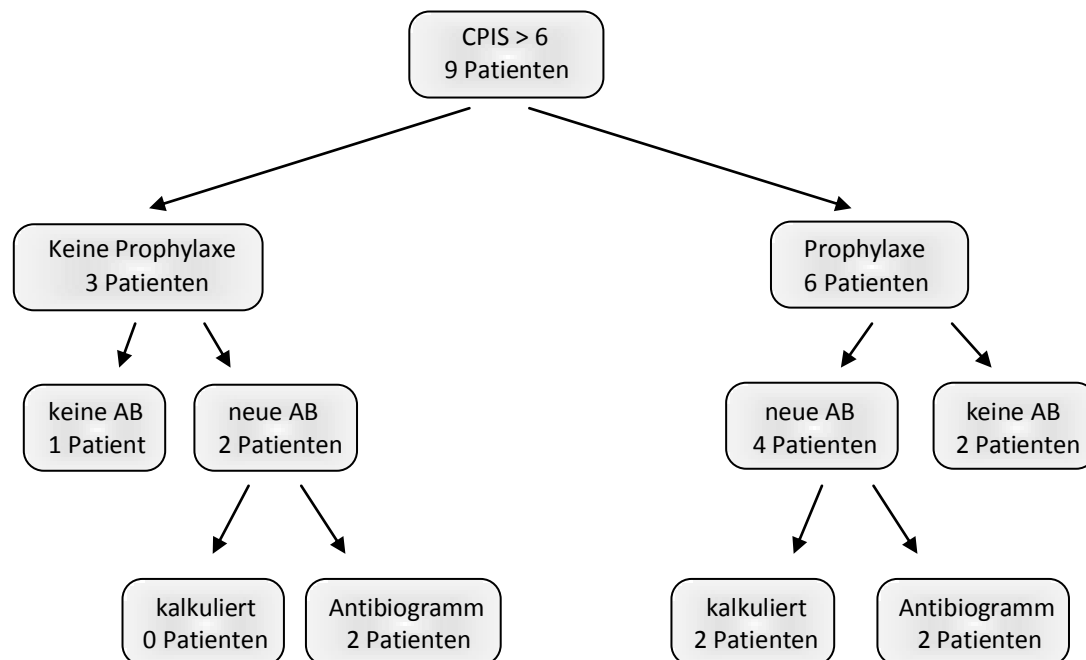
Von den initial nicht therapierten sechs Patienten konnte bei fünf Patienten eine positive BAL nachgewiesen werden. Bei drei von ihnen Patienten wurde daraufhin aufgrund klinischer Indikationsstellung eine gezielte Antibiotika- Therapie begonnen.

Von den 36 Patienten, welche eine präemptive Antiinfektiva-Therapie erhielten, war bei 15 Patienten die BAL negativ.

Zur besseren Übersicht über die Antibiotika (AB)-Gaben dient folgendes Schema:



Bei allen Patienten mit einem positiven CPIS ($CPIS > 6$) wurde während ihres Intensiv Aufenthaltes eine positive BAL nachgewiesen. Die Antibiotika-Gaben bei diesen Patienten gestalteten sich folgendermaßen:



4 Diskussion

Patienten nach Lungenkontusion sind besonders stark gefährdet eine Ventilator-assoziierte Pneumonie zu entwickeln. Prophylaktische Maßnahmen wie Oberkörperhochlagerung und frühzeitiges Weaning vom Ventilator können nur zum Teil einen ausreichenden Schutz vor einer Pneumonie bieten. Nach circa einer Woche Therapie beginnt die Abheilung der Kontusion und Reinigung der Lunge mit Entstehen von Zelldetritus. Klinisch bemerkbar ist dies, indem der Patient beginnt produktiv abzuhusten. Für den behandelnden Arzt stehen derzeit keine sicheren Diagnostika zur Verfügung die sicher zwischen einer Infektion und einer sich „eitrig lösenden“ Kontusion unterscheiden. Im Zweifel erhält der Patient eine Therapie mit Antiinfektiva.

Vor allem auf Intensivstationen wird durch den intensiven Einsatz dieser Medikamente die Resistenzentwicklung von mikrobiellen Erregern gegenüber Antiinfektiva negativ beeinflusst. Der hohe Verbrauch ist zusätzlich der relevanteste Kostenfaktor auf

Intensivstationen. Prophylaktische Antiinfektiva-Gaben sollten vermieden werden und müssen abgesetzt werden, sobald für den Patienten kein Infektionsrisiko mehr besteht. Entwickelt der Patient während oder nach der Behandlung mit Antiinfektiva die klinischen Zeichen einer Inflammation, stellt sich für den behandelnden Arzt die Frage, ob er die Therapie wechseln bzw. eine neue initiieren soll. Vor allem bei Patienten nach Lungenkontusion ist die Beantwortung dieser Frage schwierig, da die Resorption der Kontusion eine starke Inflammationsreaktion hervorruft. Die klinische Praxis sieht in der Regel so aus, dass nach der Probengewinnung für eine mikrobiologische Untersuchung eine kalkulierte Antibiotika-Therapie begonnen wird. Das Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchung liegt zumeist erst nach 48h vor und die Sensitivität liegt bei lediglich 70%. Ist die BAL richtig-negativ, so war die Antibiotika-Gabe nicht indiziert. Ist die BAL falsch-negativ, so wird eine noch notwendige Antibiotika-Therapie möglicherweise zu früh beendet.

Ein Marker mit dem man frühzeitig eine bakterielle Pneumonie detektieren könnte ist bislang klinisch nicht validiert. TREM-1, ein Rezeptor des Immunsystems, wurde im Jahr 2000 erstmalig identifiziert (Bouchon, Dietrich et al. 2000). Der lösliche Anteil dieses Rezeptors, sTREM-1, konnte in der BAL von Pneumonie-Patienten detektiert werden. Im Vergleich mit den Patienten ohne Pneumonie fand sich ein signifikanter Unterschied der sTREM-1-Konzentration in der BAL (Gibot, Cravoisy et al. 2004). Dieser Marker klingt für den Einsatz bei polytraumatisierten Patienten vielversprechend. Die in dieser Studie realisierte Untersuchung zu Vorkommen und Kinetik von sTREM-1 in der BAL bei Patienten nach Lungenkontusion wurde erstmalig durchgeführt.

Wir stellten uns die Frage, ob sTREM-1 in der BAL nur durch bakterielle Infektion oder auch bei anderweitig hervorgerufener Inflammationsreaktion der Lunge nachweisbar ist? Dafür untersuchten wir prospektiv Polytrauma-Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung einer Lungenkontusion und konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen sTREM-1 und dem Schweregrad detektieren.

Die Patienten wurden retrospektiv zur Differenzierung der Inflammation und Infektion in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einer Pneumonie nach CPIS-Kriterien. Patienten mit CPIS unter sieben (keine Pneumonie), aber mit einer positiven BAL. Und Patienten, bei denen weder eine positive BAL nachweisbar war noch der CPIS Werte von mehr als

sechs annahm. Wir konnten nachweisen, dass die durch das Trauma verursachte Inflammation der Lunge zu einer Freisetzung von sTREM-1 in die Alveolarflüssigkeit führt. Dabei unterschieden wir auch die unterschiedlichen Schweregrade der Lungenkontusion und konnten einen schweregradabhängigen signifikanten Anstieg erkennen.

Von Interesse war ebenfalls, mit welcher Kinetik sich die sTREM-1-Konzentration in der BAL nach Trauma verändert, um zu klären ob und ab wann sTREM-1 beim Patienten nach Lungenkontusion geeignet ist eine Pneumonie zu detektieren. Hier zeigt sich eine breite Varianz der Verläufe, dennoch zeigt sich ein signifikanter Anstieg bei positiver BAL und CPIS > 6. sTREM-1 zeigt hierbei eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität. Als Parameter alleine ist sTREM-1 sicherlich ungeeignet eine Pneumonie zu detektieren. Bei Hinzunahme von zusätzlichen Inflammationsparametern lässt sich erkennen, dass nach Trauma initial erhöhte Werte, insbesondere LBP, einen zeitgerechten signifikanten Anstieg verzeichnet. IL-6 ist erst 24h später signifikant erhöht. PCT zeigt ebenfalls einen moderaten Anstieg auf Medianwerte von 0,5pg/ml aber erst einen Tag nach Beginn der Pneumonie.

4.1 sTREM-1 in der bronchoalveolären Lavage

Grundsätzlich ist bei allen Konzentrationsmessungen zu bedenken, dass die Werte durch unterschiedlich stark ausgeprägte Verdünnungen beeinflusst werden können. Um diesen Messfehler so gering wie möglich zu halten, wurden alle BAL mit dem gleichen Volumen (20 ml) an Kochsalzlösung durchgeführt.

4.2 sTREM-1 in der BAL nach Lungenkontusion

Ist sTREM-1 in der BAL nach Lungenkontusion erhöht?

4.2.1 Kinetik von sTREM-1 in der BAL- alle Patienten

Die sTREM-1-Konzentration in der BAL bei allen Patienten betrug am Aufnahmetag in der BAL 254pg/ml und ist damit im Vergleich zu BAL-Konzentrationen aus der Literatur pathologisch erhöht. Für Patienten mit Pneumonie wird ein Grenzwert bei vergleichbarer Abnahmetechnik und Bestimmung der Spiegel über den gleichen ELISA mit 200pg/ml angegeben.

Am ersten und zweiten post-traumatischen Tag stieg die Konzentration an und war an beiden Tagen im Median mit circa 630pg/ml nachweisbar. Der Unterschied zum Aufnahmetag war nicht signifikant. Man erkennt eine Tendenz, dass sTREM-1 binnen 48h ein Maximum erreicht. An den Abnahmetagen fünf, sechs und sieben steigt die Konzentration weiter an. Zu diesen Zeitpunkten entwickelten aber einige Patienten bereits eine Pneumonie bzw. konnten bakterielle Erreger und Pilze in der BAL nachgewiesen werden, welche die sTREM-1-Konzentration in der BAL beeinflussen, so dass dies den Konzentrationsanstieg an den letzten Tagen erklären kann.

In der Folge untersuchten wir, ob der Schweregrad der Kontusion einen Einfluss auf die Höhe der sTREM-1-Konzentration hat. Außerdem wurden die Patienten nach dem Auftreten einer positiven BAL bzw. einem CPIS > 6, welches einer Pneumonie entspricht, eingeteilt, um diese Einflüsse auf die sTREM-1-Konzentration zu ermitteln.

4.2.2 sTREM-1 in der BAL- Patienten ohne Infektion oder Besiedlung der BAL

Um auszuschließen, dass die sTREM-1-Konzentration durch eine beginnende Pneumonie oder durch bakterielle oder fungale Erreger in der Lunge beeinflusst wurde, untersuchten wir den zeitlichen Verlauf der sTREM-1-Konzentration in der BAL bei allen Patienten, die keinerlei Anzeichen von pathologischen Veränderungen in der BAL oder klinische Anzeichen einer Pneumonie boten. Dies war bei 16 von 42 Patienten der Fall.

Die am Aufnahmetag in der BAL gemessene sTREM-1-Konzentration betrug im Median 219pg/ml und unterscheidet sich damit nicht vom untersuchten Gesamtkollektiv. Die Enzymkinetik für sTREM-1 ist bisher nicht im Detail untersucht. Es ist aber nach der in unserer Untersuchung festgestellten Kinetik von einer verzögerten Freisetzung von gelöstem TREM-1 auszugehen. In diesem Sinne steigt am ersten post- traumatischen Tag die Konzentration weiter auf 575pg/ml an. Dieser Unterschied ist bei kleiner n-Zahl statistisch nicht signifikant. An den Folgetagen fallen die sTREM-1-Konzentrationen nicht ab, sondern undulieren um einen Wert von ca. 590pg/ml. Erwartungsgemäß sollte die Konzentration, wenn TREM-1 den Cytokinverläufen entsprechend der Tiermodelle zur Lungenkontusion folgt, am Tag fünf bis sieben wieder abfallen (Raghavendran, Davidson et al. 2005). Zum Zeitpunkt 10 konnten von den 16 Patienten nur bei 12 eine BAL abgenommen werden, da die anderen Patienten bereits extubiert waren. Bei der Hälfte

der intubierten Patienten stieg zu diesem Zeitpunkt die sTREM-1-Konzentration erneut an und fiel am Folgetag wieder ab. Zu diskutieren ist, welche Faktoren eine TREM-1 Stimulation bewirken. Gegebenenfalls sind eine systemische Inflammation, klinisch nicht sicher detektierbare Konzentrationen an Bakterien oder aber andere PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) an der Hochregulation von TREM-1 beteiligt. Mit welcher Art die vermehrte Expression von TREM-1 zu einer Stimulation des Immunsystems führt, durch Modulation der *Toll-like*-Rezeptor-Antwort oder durch andere *pathways*, bleibt vorerst unklar.

In einer Studie von Lagler konnte gezeigt werden, dass in einem Mäuse-Pneumonie-Modell die Konzentration von sTREM-1 in der Lunge nach 24 und nach 48h jeweils signifikant angestiegen waren (Lagler, Sharif et al. 2009). Die Kinetik, dass sTREM-1 binnen 48 bis 72h nach Lungenkontusion ein Maximum zeigt, entspricht den Kinetiken anderer Cytokine. Die Höhe der von uns gemessenen Konzentrationen kann man mit denen von Determann vergleichen, da wir auf gleiche Weise die BAL-Proben gewannen und der quantitative sTREM-1-Nachweis in beiden Fällen mittels ELISA durchgeführt wurde (Determann, Millo et al. 2005). In seiner Studie ermittelte Determann für die Patienten ohne Pneumonie im Median eine sTREM-1-Konzentration von 155pg/ml. Die Konzentrationen von unseren infektfreien Patienten liegen an den Tagen fünf, sechs und sieben im Median bei 590pg/ml. Damit liegen sie deutlich über den in der Literatur beschriebenen Konzentrationen. Ursächlich für die konstant erhöhten Werte kann eine durch die Kontusion länger andauernde Induktion der Inflammation bei über mehrere Tage bestehender Gewebeschädigung sein. Aber auch ein Fortbestehen von kleinen alveolären Hämorrhagien könnte ein Grund sein. Anand et al. beschrieben in ihrer Studie fast vierfach höhere sTREM-Werte bei Patienten mit alveolärer Blutung im Gegensatz zu den Pneumonie-Patienten. Zum Ausmaß dieser Hämorrhagien wird leider keine Aussage gemacht (Anand, Zuick et al. 2009).

Schließlich muss berücksichtigt werden, dass es bisher keine Untersuchungen zum Einfluss der Beatmung gibt, auch dies könnte prinzipiell durch Aufrechterhaltung einer Inflammation in der kontusionierten Lunge zu einer über Tage persistierenden sTREM-1-Erhöhung führen. Da in unserer Studie keine Kontrollgruppe mit Beatmung untersucht

wurde, bei denen weder ein Thoraxtrauma noch eine Pneumonie vorlag, kann diese Frage nicht geklärt werden, ist aber Anlass zu nachfolgenden Untersuchungen.

Deutlich wird im Vergleich zu anderen Untersuchungen von bronchoalveolären Lavagen, dass Mikro-Gewebeläsionen nach Trauma über eine Woche sTREM-1-Erhöhen induzieren. Dies ist in der Literatur bisher nicht beschrieben und stellt die Wertigkeit für sTREM-1 als Pneumoniemarkers in ein neues Licht.

Aus den vorliegenden Daten lässt sich für die uneinheitlichen zeitlichen Verläufe der sTREM-1-Konzentration keine abschließende Ursache definieren, nachdem insbesondere der sTREM-1-Abfall in der BAL deutlich langsamer erfolgt als zum Beispiel die Konzentrationsänderungen von IL-6 im Serum von Patienten nach Trauma.

4.3 Zusammenhang zwischen Kontusionsgrad und sTREM-1 in der BAL

Nachdem gesichert ist, dass sTREM-1 nach Thoraxtrauma mit Lungenkontusion in der BAL erhöht nachweisbar ist, stellt sich die Frage ob eine Korrelation mit unterschiedlicher Ausprägung der Lungenkontusion zu erkennen ist. Dazu teilten wir alle Patienten, je nach Ausprägung der Kontusion im initialen CT- Thorax im Schockraum, in vier Gruppen ein. Die Höhe des sTREM-1 korrelierte positiv mit dem Schweregrad der im Thorax- CT sichtbaren Kontusion.

4.3.1 Abhängigkeit der sTREM-1- Konzentration von der Kontusionsgröße

Gibt es zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten Konzentrationsunterschiede zwischen den verschieden stark ausgeprägten Kontusionen?

Vergleicht man die vier nach Schweregrad der Kontusion im CT eingeteilten Gruppen am Aufnahmezeitpunkt miteinander, so ergaben sich im Mittel 15h nach Aufnahme, d.h. circa 16-17 Stunden nach dem Trauma, zwischen den vier Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Aber der Schweregrad der Kontusion und der sTREM-1-Spiegel in der BAL zeigten eine Korrelation. Die Mediane zwischen den einzelnen Gruppen lagen zwischen 116pg/ml (Gruppe 2) und 299pg/ml (Gruppe 4). Vor allem in Gruppe 1 fällt auf, dass bei zwei der fünf Patienten schon zu Beginn hohe (790pg/ml bzw. 1170pg/ml) sTREM-1-Konzentrationen nachweisbar waren. In ihren Aufnahme-CT waren keine Kontusionen sichtbar. Die Zeitdauer zwischen Aufnahme in den Schockraum und erster BAL war mit 9

bzw. 16h vergleichbar mit den Zeitdauern anderer Patienten aus der Gruppe. Die zwei Ausreißer sind nicht weiter erklärbar und sind als individuelle Reaktion auf das Trauma zu werten. Der Median liegt bei einer Konzentration von 127pg/ml. Dieser gemessene Spiegel liegt im Mittel unter der in der Literatur als Grenzwert für eine Pneumonie angegebenen Grenze von 200 pg/ml. Dies gilt auch für die Patienten, die aufgrund ihres Aufnahme-CT als gering kontusioniert eingeteilt wurden. Bei ihnen lag der Median, vergleichbar zu Patienten ohne initiale Zeichen einer Kontusion, im CT am Aufnahmetag bei 117pg/ml und somit auch in einem für eine Infektion unauffälligem Bereich. Hingegen lagen die BAL Konzentrationen der Patienten mit einem mittelschweren Thoraxtrauma und schweren Thoraxtrauma am Aufnahmetag im Median mit 241pg/ml und 299pg/ml über den Grenzwerten einer Pneumonie ohne Hinweise auf eine Pneumonie bei Aufnahme.

Somit ist in den ersten 16- 18h nach Trauma in der BAL keine signifikante Erhöhung von sTREM-1 zu detektieren, allerdings zeigt sich eine Tendenz zu erhöhten Spiegeln bei hochgradigen Veränderungen im CT.

Am ersten post-traumatischen Tag, circa 40h nach Trauma, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der schwer kontusionierten Patienten (Median 2240pg/ml) und den Patienten mit geringer bzw. keiner sichtbaren Kontusion (Mediane von 216pg/ml bis 460pg/ml). Die Korrelation ist abhängig vom Schweregrad der Kontusion.

Es zeigt sich eine Tendenz, dass die sTREM-1-Konzentration in allen Gruppen bis zu 48h nach Trauma weiter ansteigt. Somit wird erkennbar, dass nicht die bakterielle Kontamination, sondern eher der Anteil an Gewebeerstörung und initialer Einblutung ein Stimulator zur Bildung von TREM-1 ist und damit die Höhe der Konzentration von sTREM-1 in der BAL beeinflusst.

Erst in den Proben, welche 40h nach dem Trauma entnommen werden, ist ein signifikanter Unterschied zwischen den sTREM-1-Konzentrationen bei unterschiedlich ausgeprägter Kontusion erkennbar. Somit ist die Kinetik von sTREM-1 als eher langsam zu bezeichnen.

Am zweiten post-traumatischen Tag, somit circa 64 h nach dem Trauma, stiegen die Konzentrationen der ersten drei Gruppen weiter an, während die Konzentration in der Gruppe vier von zuvor deutlich erhöhten Werten wieder abfiel.

Der Konzentrationsanstieg in der ersten Gruppe von Zeitpunkt 02 (127pg/ml) auf Zeitpunkt 08 (872pg/ml) ist signifikant obwohl im initialen CT kein Hinweis auf eine relevante Kontusion der Lunge vorlag. Alle anderen Veränderungen der sTREM-1-Konzentration in der BAL sind zwischen den drei Zeitpunkten nicht signifikant.

Betrachtet man die große Streubreite, so gibt es zwischen den einzelnen Gruppen kaum Unterschiede, wodurch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wird. Die interindividuellen Reaktionsmuster zur Freisetzung von sTREM-1 erscheinen sehr groß. Eine große Fallzahl könnte statistisch eine genauere Untersuchung ermöglichen. Im Wesentlichen stellt sich die Frage welche Faktoren neben der Kontusion eine ausschlaggebende Rolle spielen. In Anlehnung an genetische Untersuchungen bei polytraumatisierten Patienten zur Inflammation ist zu postulieren, dass eine unterschiedliche genetische Disposition zu signifikant unterschiedlicher Ausprägung der sTREM-1-Sekretion führt. Weiterhin ist die Methodik der BAL-Entnahme in Frage zu stellen, d.h. eine unterschiedliche stark ausgeprägte Sekretproduktion wird zu unterschiedlich starken Konzentrationsveränderungen im Bronchialsekret führen. Unklar ist, ob unterschiedlich invasive Beatmung, ggf. Hypoxämie in der Initialphase nach Trauma, und andere Faktoren der Polytraumaversorgung eine maßgebliche Rolle für die Konzentration von sTREM-1 spielen.

4.3.2 Zusammenfassung Kontusionsgröße und sTREM-1- Konzentration

Die vorliegenden Daten zeigen, dass sTREM-1 in der BAL nicht nur durch eine bakteriell bedingte Inflammation signifikant erhöht ist, sondern auch in Abhängigkeit von der Schwere des Traumas binnen circa 48h signifikant ansteigt. Eine mögliche Ursache kann das durch die stattgehabte Gewebetraumatisierung freigesetzte Blut sein. Anand beschrieb dieses Phänomen bei Pneumonie-Patienten, welche zeitgleich eine alveoläre Blutung zeigten (Anand, Zuick et al. 2009). Die Kinetik der steigenden Freisetzung ist aufgrund der begrenzten Fallzahl nur eingeschränkt beurteilbar, da die Fallzahl nicht auf eine primäre Gruppierung nach Schweregrad der Verletzung ausgerichtet war. Dennoch lässt sich bei den Patienten mit der schwersten Kontusion erkennen, dass ein Anstieg bis

48h nach dem Trauma stattfindet. Bei diesen Patienten gleichen sich an den folgenden Tagen die sTREM-1-Spiegel denen der weniger stark kontusionierten Patienten an. Der Parameter lässt sich in Folge der verzögerten Kinetik (Maximum nach 40h) und bei ungenügender Trennschärfe am Tag des Trauma nicht sicher für eine weitergehende primäre Therapieentscheidungen heranziehen. D.h. man kann hiernach nicht differenzieren, in wieweit z. B. eine kinetische Therapie und eine Beatmung mit einem höheren PEEP indiziert sein könnten.

Ebenfalls stellt sich die Frage inwieweit sTREM-1 als Agens der primären Immunabwehr zusätzlich durch Beatmung oder andere Noxen beeinflusst wird. Neuere Daten zeigen, dass sTREM-1 in der BAL nur bedingt geeignet ist, eine bakterielle Pneumonie zu detektieren (Anand, Zuick et al. 2009). Ein Grund hierfür können, wie in unserer Patientengruppe dargestellt, andere Inflammation auslösende Faktoren sein.

4.4 Negative Korrelation zum Horovitz-Index

An den ersten drei Tagen bestand eine negative Korrelation zwischen dem Horovitz-Index und der sTREM-1-Konzentration in der BAL. Bei einem durch die Lungenkontusion verursachten Alveolarschaden wird der pulmonale Gasaustausch gestört und damit die Oxygenierung verschlechtert. Das heißt, je größer die Verletzung ist, umso schlechter wird der Horovitz-Index und umso höher ist die sTREM-1-Konzentration in der BAL. Dies deutet daraufhin, dass das Ausmaß an Dystelektasen, zunehmendem interstitiellen Ödem und Einblutung in das Gewebe einen verstärkten inflammatorischen Reiz setzt und dieser eine vermehrte Freisetzung von sTREM-1 bewirkt. Hiermit gibt es einen erneuten Hinweis darauf, dass sTREM-1 nicht ein rein auf Grund einer bakteriellen Infektion freigesetztes Immunglobulin ist, sondern auch eine maßgebliche Rolle bei verstärkter Immunantwort in Folge eines Traumas spielt.

4.5 Korrelationen zur Verletzungsschwere

Es war nun naheliegend zu untersuchen, ob nicht nur die im Aufnahme CT erkennbare Kontusion einen Einfluss auf die Freisetzung von sTREM-1 in der BAL hat, sondern ob auch die Gesamtverletzungsschwere des Thorax (AIS) oder die Gesamtverletzungsschwere (ISS) per se mit sTREM-1 in der BAL in den ersten 64h korreliert.

Der ISS als Maß der Gesamtverletzungsschwere berücksichtigt auch die Verletzungen anderer Körperregionen. Ein Patient mit einem kombinierten Schädel-Hirn- und Thorax-Trauma hat z.B. einen höheren ISS-Wert als ein Patient, welcher ein isoliertes Thoraxtrauma hat. Auch wenn bei beiden Patienten das Thoraxtrauma ähnlich schwer eingestuft wird, so unterscheiden sich die Patienten doch bezüglich ihres ISS-Score. Dies dürfte auch erklären, dass es keine Korrelation zwischen Gesamtverletzungsschwere und sTREM-1 in der BAL gibt.

Der AIS des Thorax beurteilt genau den Schweregrad des Thoraxtraumas, beurteilt aber nicht eindeutig das Ausmaß der Lungenkontusion. Er unterscheidet zwar zwischen ein- (=AIS 3) und beidseitiger (= AIS 4) Kontusion, aber z.B. führt ein zusätzlicher Spannungspneumothorax zu einem erhöhten AIS-Wert, ohne dass sich damit die Größe der Kontusion ändert. Das tatsächlich kontusionierte Lungenvolumen wird im AIS nicht berücksichtigt. Dies dürfte die Ursache dafür sein, weshalb der AIS in den ersten drei Tagen nach Trauma nicht mit der Höhe des sTREM-1 korreliert.

4.6 sTREM-1 bei Pneumonie nach Lungenkontusion

Ist sTREM-1 geeignet, um bei Patienten nach Lungenkontusion eine neu auftretende Pneumonie zu detektieren?

Kernfrage der Arbeit war es festzustellen, ob der Zeitpunkt der Verabreichung einer Antibiose anhand des Anstiegs von sTREM-1 in der BAL festgestellt werden kann. Es gibt derzeit keinen Score, der in der Klinik gut eingesetzt werden kann um bei Patienten nach Lungenkontusion in der Phase der Lösung der Kontusion zwischen Pneumonie und Kontusion zu unterscheiden. Wir haben deshalb retrospektiv den CPIS-Score verwendet um den Zeitpunkt Pneumonie festzulegen. Die Antibiose wurde unabhängig von der Studie durch die behandelnden Ärzte auf der Intensivstation indiziert. Die Ergebnisse von IL-6, IL-10 und LBP sowie sTREM-1 lagen den Klinikern zum Ansetzen antiinfektiver Therapie nicht vor.

4.6.1 CPIS > 6

Der CPIS vereint alle klinischen Kriterien einer Pneumonie in sich (Pugin 2002). Wir verwendeten den Score um damit eine retrospektive Einteilung unserer Patienten in Patienten mit und ohne Pneumonie vornehmen zu können. Der Score wurde für jeden Zeitpunkt erhoben. Der erste Tag mit einem Score-Wert > 6 (= positiv) wurde als Beginn der Pneumonie festgelegt. Wir orientierten uns dabei an vorangegangene Studien, die bei einem Grenzwert von CPIS > 6 eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 85% für eine Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) fanden (Papazian, Thomas et al. 1995).

Von unseren 42 Patienten konnte bei insgesamt 9 Patienten ein CPIS > 6 bestimmt werden. Lediglich ein Patient hatte bereits am Zeitpunkt 05 einen positiven Score, alle anderen entwickelten den positiven Score ab Zeitpunkt 10. Wir untersuchten die Mediane des sTREM-1 in der BAL einen Tag vor, am Tag der Diagnosestellung und einen Tag nach Beginn der Pneumonie. Die Konzentration des sTREM-1 in der BAL war am Tag des positiven CPIS signifikant höher, als einen Tag zuvor. Somit könnte eine erhöhte sTREM-1-Konzentration in der BAL ein Hinweis auf eine VAP sein. Zu Bedenken ist dabei allerdings, dass bei den von uns untersuchten Trauma-Patienten auch zu den späteren Abnahmezeitpunkten immer noch erhöhte und individuell unterschiedliche sTREM-1-Werte in der BAL nachweisbar waren. Zur Diagnosestellung einer VAP sollte man daher den Wert im Verlauf beurteilen und nicht anhand der tatsächlichen Höhe. Bei zwei der Patienten lässt sich der Verlauf aufgrund fehlender Proben nicht rekapitulieren, bei den anderen sieben Patienten stieg die sTREM-1-Konzentration am Tag der Diagnosestellung statistisch signifikant an.

Am Folgetag, war die Konzentration weiterhin erhöht, die untersuchte Gruppe bestand aber nur noch aus fünf Patienten, da ein Patient extubiert war und bei den beiden anderen der Untersuchungszeitraum beendet war.

In fast allen Studien, die die sTREM-1-Konzentration in der BAL bei Patienten mit Pneumonie untersuchten, wurde lediglich eine Messung durchgeführt und die Proben mit denen von Patienten ohne Pneumonie verglichen. Lediglich in der Studie von Determann wurden Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet. Bei beatmeten Patienten wurde alle zwei Tage ein BAL durchgeführt. Am Tag der Pneumonie- ermittelt über CPIS- war der sTREM-1-Wert signifikant angestiegen. Zwei Tage später wieder deutlich

abgefallen. Die Patienten hatten alle am Tag der Diagnosestellung der Pneumonie eine neue Antibiose angesetzt bekommen.

4.6.2 Positive BAL

Bei der Betrachtung der Patienten mit positiver BAL fällt auf, dass sie nicht zwangsläufig einen CPIS > 6 aufweisen. Bei diesen Patienten wurden die Proben von den Zeitpunkten 10, 11 und 12 untersucht, um einen Einfluss der Kontusion auf die sTREM-1-Konzentration auszuschließen. Der Median des sTREM-1 in den Proben mit negativer BAL (n= 49) betrug 971,23pg/ml und war statistisch niedriger als der Median in den Proben mit positivem Keimnachweis (1492,96pg/ml; n= 27).

In der Originalarbeit von Bouchon beschreibt dieser, dass TREM-1 auf Neutrophilen und Monozyten durch bakteriellen oder fungalen Reiz hoch reguliert wird (Bouchon, Dietrich et al. 2000). Da TREM-1 auch auf Alveolarzellen exprimiert wird, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, dass ein mikrobieller Reiz zur einer vermehrten Freisetzung von sTREM-1 führt (Colonna and Facchetti 2003).

Eine rein bakterielle Besiedlung ist aber nicht mit einer Infektion, d.h. einer Pneumonie, gleich zu setzen. Deshalb überprüften wir, ob die Zahl der Colony Forming Units (CFU) in der BAL mit der Höhe des sTREM-1 korrelierte. Untersucht wurden dabei die 29 Proben der Patienten mit einem CPIS ≤ 6. Es fand sich keine Korrelation zwischen der CFU und der Höhe der sTREM-1-Konzentration. Durch Messung der sTREM-1-Konzentration ist es möglich, eine bakterielle oder fungale Besiedlung zu detektieren, aber eine Aussage über das Ausmaß der Besiedlung ist nicht möglich.

4.6.3 Vergleich von Pneumonie und positiver BAL

An dem Tag, an dem eine Pneumonie mit CPIS detektiert bzw. eine BAL zum ersten Mal positiv wurde, wurden bei beiden Gruppen die sTREM-1-Mittelwerte bestimmt und miteinander verglichen. In der letzten Gruppe wurden nur die Patienten untersucht, welche die positive BAL nach Zeitpunkt 08 entwickelten um Einflüsse der Kontusion auszuschließen. Die Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant. Damit lässt sich anhand der Höhe der sTREM-1-Konzentration nicht unterscheiden, ob der Patient eine Pneumonie entwickelt hat oder ob das Bronchialsystem lediglich mit bakteriellen oder

fungalen Erregern besiedelt ist. Allerdings ist die Fallzahl limitiert, um eine abschließende Wertung abgeben zu können.

4.7 Immunologische Reaktion nach Polytrauma

4.7.1 IL-6

Der Median aller Patienten am Aufnahmetag betrug 182pg/ml. Im weiteren Verlauf nahm die Konzentration täglich ab, bis sie bei 65pg/ml konstant blieb. Die Konzentrationsunterschiede zwischen dem Aufnahmetag und dem zweiten post-traumatischen Tag (101pg/ml) sind signifikant (Dunns Methode; $p < 0,05$). Im weiteren Verlauf sind die IL-6-Konzentrationen im Median kontinuierlich erhöht (Normalwert für IL-6: $< 15\text{pg/ml}$). Da IL-6 im Serum auch durch andere Ursachen ansteigt, könnten z.B. Operationen oder Infektionen eine Ursache für die wenig abfallende IL-6-Konzentration sein. Untersucht man die IL-6-Kinetik bei allen Patienten, bei denen weder eine Pneumonie (nach CPIS) noch eine positive BAL nachgewiesen wurde, so zeigt sich auch hier die maximale Konzentration am Aufnahmetag (Median 160pg/ml) welche in der Folge täglich abfällt. Aufgrund der kleineren Fallzahl ($n=11$ bzw. 15) ist der Konzentrationsunterschied zwischen Aufnahmetag und zweitem post-traumatischen Tag (85pg/ml) nicht signifikant. Der erneute Anstieg von Tag fünf bis Tag sieben ist statistisch nicht signifikant und bei abnehmender n-Zahl schwierig zu beurteilen.

Eine Studie zur Kinetik von Zytokinen während der ersten 24h nach Trauma wurde im Jahr 2009 von Stensballe et al. veröffentlicht. Bis 12h nach Trauma steigt IL-6 kontinuierlich an und fällt dann in den folgenden 12h wieder ab. Dabei gib es signifikante Konzentrationsunterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten (Stensballe, Christiansen et al. 2009). Die erste Abnahme bei unseren Patienten erfolgte im Median 15h nach Aufnahme in den Schockraum. Da IL-6 einer schnellen Kinetik unterliegt, sind genaue Aussagen aufgrund des Zeitfensters, in dem die Proben entnommen wurden, schwierig zu treffen.

Giannoudis untersuchte die IL-6-Konzentration bei polytraumatisierten Patienten über mehrere Tage. Die von ihm beschriebene Kinetik stimmt mit der von uns gefunden Kinetik überein (Giannoudis, Smith et al. 1998).

4.7.2 IL-10

Die IL-10-Konzentration im Serum war am Aufnahmetag im Median mit 14,25pg/ml am höchsten, fiel innerhalb 24h auf im Median 4,9pg/ml ab und blieb während des kompletten Beobachtungszeitraum auf diesem Niveau. In der Studie von Stensballe war IL-10 vor allem bei den nicht überlebenden Patienten erhöht, nach 24 Stunden glichen sich die Werte der nicht überlebenden Patienten mit denen der überlebenden Patienten an (Stensballe, Christiansen et al. 2009). Auch für das IL-10 gilt, dass man Veränderungen aufgrund der schnellen Kinetik vor allem innerhalb der ersten 24h sieht. In dem untersuchten Kollektiv korrelierte der Schweregrad (ISS) des Traumas mit dem IL-10-Spiegel am Aufnahmetag. Nachdem aber in unserem Kollektiv nur ein Patient während des Klinikaufenthaltes verstarb, ergab sich kein Zusammenhang zwischen gesteigerten IL-10 Werten und dem Überleben.

4.7.3 LBP

Das LBP war am Aufnahmetag mit 12,9µg/ml im Median niedriger als an den folgenden Tagen. Es stieg bis zum Ende des Beobachtungszeitraums täglich an, aber die Veränderungen von Tag zu Tag waren nicht signifikant. In der Literatur gibt es eine Studien zu LBP beim Traumapatienten. Cunningham et al. untersuchten die LBP-Konzentrationen beim polytraumatisierten Patienten. Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der LBP-Konzentration vom Aufnahmezeitpunkt verglichen mit der Konzentration 24h nach dem Trauma. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Median der LBP-Konzentration 72µg/ml (Cunningham, Malone et al. 2006). Über die weitere Kinetik des LBP gibt es keine Beschreibungen. Unsere gemessenen Konzentrationen liegen unter den von Cunningham beschriebenen, jedoch wurden unsere Messungen mittels Chemilumineszenz bestimmt und Cunningham ermittelte die Konzentrationen mit einem ELISA-Kit.

Bei Patienten, welche eine Pneumonie entwickelten, konnte ein signifikanter Anstieg der LBP-Konzentration innerhalb der zwei Tage vor der erstmaligen Diagnosestellung der Pneumonie verzeichnet werden. Am Tag der Pneumonie war die Konzentration mit circa 10µg/ml höher als zwei Tage zuvor.

4.7.4 PCT

Der Median der PCT-Konzentration lag zwar zu jedem Zeitpunkt unterhalb des pathologischen Bereichs, jedoch gab es vereinzelte Patienten, welche mit deutlich höheren PCT-Werten auf das Trauma reagierten. Aus der Literatur ist bekannt, dass PCT sowohl nach abdominellem Trauma, wie auch durch endotheliale Verletzungen und Sepsis erhöht sein kann (Maier, Wutzler et al. 2009). PCT steigt nach einem Trauma nur dann erneut signifikant an, wenn der Patient eine neue Inflammation entwickelt.

4.7.5 sTREM-1 im Serum

Es gibt keine signifikanten Unterschiede innerhalb der ersten drei Tage, die sTREM-1-Konzentration betrug am ersten Tagen 152pg/ml und bleibt an den Folgetagen beinahe konstant. Am fünften Tag fiel die Konzentration auf 112pg/ml ab und stieg dann zum siebten Tag hin wieder an. Der Unterschied zwischen Tag fünf und sieben ist zwar statistisch signifikant, betrachtet man aber die Streubreiten, so gibt es zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten starke Überschneidungen. Es gibt in der Literatur eine Studie, die sTREM-1 im Serum von polytraumatisierten Patienten gemeinsam mit anderen Entzündungsparametern untersucht hat (Giamarellos-Bourboulis, Mouktaroudi et al. 2008). Die sTREM-1-Konzentrationen im Serum zeigten während des Untersuchungszeitraums von 15 Tagen keine signifikanten Veränderungen bei den Patienten, welche ein durch das Trauma bedingtes SIRS entwickelten. Im Median lag die Konzentration, welche mittels ELISA gemessen wurde, bei 20- 30pg/ml. Bei Patienten die eine Sepsis oder einen septischen Schock entwickelten, wurden signifikant höhere Konzentrationen gemessen.

Die Rolle des sTREM-1 während der Sepsis wird derzeit noch diskutiert. In einer 2005 erschienen Studie wurde sTREM-1 eine protektive Wirkung bei Patienten mit Sepsis zugesprochen (Gibot, Cravoisy et al. 2005). In einer aktuellen Studie konnten bei Patienten mit Sepsis, septischen Schock und gesunden Probanden keine Unterschiede in der sTREM-1-Konzentration im Serum gefunden werden (Bopp, Hofer et al. 2009).

4.8 Wertigkeit für den klinischen Alltag

Die Vorhersagekraft eines positiven CPIS bezüglich einer Pneumonie ist in der Literatur mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 85% und angegeben (Papazian, Thomas et al. 1995). Beim Vergleich von post-mortem entnommenen histologischen Lungengewebsproben mit dem CPIS zeigte sich eine Sensitivität des CPIS von 77% und eine Spezifität von 42 % (Fabregas, Ewig et al. 1999).

Zur Berechnung des CPIS gehört die mikrobielle Untersuchung des Tracheo-Bronchialsekrets. Dieses Ergebnis liegt aber frühestens nach 48h vor, so dass die Wertigkeit des CPIS mehr in einer retrospektiven Beurteilung liegt, als in einer Entscheidungshilfe zur Antibiotika-Gabe. Wenn man mit Hilfe des sTREM-1 in der BAL die positiven BAL detektieren kann, könnte man den CPIS zeitnah berechnen und zur Entscheidungshilfe nehmen.

Für die Sensitivität des sTREM-1 in Hinsicht auf eine positive BAL ermittelten wir einen Wert von 85%. Allerdings ist die Spezifität mit 51% zu niedrig, um damit sicher sagen zu können, dass der Ursprung für den erhöhten sTREM-1 allein durch bakterielle oder fungale Erreger hervorgerufen wird. Auch eine anderweitige Inflammationsreaktion kann zu erhöhten sTREM-1-Konzentrationen führen.

Deshalb überprüften wir, ob der sTREM-1 in der BAL eine gute Vorhersagekraft bezüglich des CPIS aufweisen kann, d.h. dass ein erhöhter sTREM-1 mit einem positiven CPIS einhergeht. Wir fanden eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 38%. Dies zeigt, dass sTREM-1 eine durch CPIS definierte Pneumonie gut detektieren kann, aber dass es auch andere Faktoren gibt, welche die sTREM-1-Konzentration beeinflussen. Somit kann der sTREM-1 als Einzelwert keine spezifische Aussage bezüglich einer Pneumonie machen und damit auch nicht als alleinige Entscheidungshilfe zur Antibiotika-Gabe dienen.

Im klinischen Alltag werden Entscheidungen selten aufgrund eines einzelnen Faktors gefällt, vielmehr handelt es sich immer um eine Zusammenschau verschiedener Einflussgrößen. Auch der CPIS besteht nicht aus einem einzelnen Faktor, sondern aus der Kombination verschiedenster, klinischer Parameter. Somit ist es naheliegend, den sTREM-1 in Zusammenschau mit anderen Parametern zu beurteilen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde von den Klinikern die Indikation für das Umstellen oder Initiieren der Antibiotikatherapie anhand von SIRS-Kriterien, Röntgen-Bild und Aussehen des

Trachealsekrets gestellt. Betrachtet man retrospektiv die Antibiotika-Gaben, so zeigt sich, dass drei der Patienten mit positivem CPIS und den im Nachhinein bestimmten steigenden Entzündungswerten (IL-6, LBP und sTREM-1 in der BAL) keine Antibiose erhielten. Umgekehrt erhielten vier von 14 Patienten mit steigenden IL-6, LBP und sTREM-1-Werten aber einem negativen CPIS, eine Antibiose. Dies zeigt, dass derzeit im klinischen Alltag die Indikation zur Antibiotika-Gabe noch unzureichend untermauert wird.

Um eine optimale Entscheidungshilfe zu erhalten, müsste ein neuer Score etabliert werden. Seine Spezifität ließe sich durch die Kombination verschiedener klinischer Zeichen (Aussehen des Trachealsekrets, Horovitz-Index, Röntgen-Bild), schnell reagierender (IL-6) und bakterien-spezifischen (LBP) Entzündungsparametern sowie dem sTREM-1 in der BAL als Marker für einen positiven Keimnachweis erhöhen.

Zur Etablierung eines solchen Scores, anhand dessen man sich bei der Indikation zur Antibiotika-Gabe nach Lungenkontusion orientieren könnte, müsste man eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv durchführen.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Schwer verletzte Patienten nach Trauma (ISS > 16) sind häufig in Folge der Verletzungen über mehrere Tage beatmet. 40% dieser Patienten weisen eine Lungenkontusion auf. Mit zunehmender Beatmungsdauer steigt das Risiko einer Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP). Zeitgleich findet eine Reparatur des Lungengewebes statt. Eine zeitnahe antiinfektive Therapie bei Verdacht auf eine VAP zu initiieren ist schwierig. Derzeit existiert kein validierter Parameter oder Score, der eine sichere Diskriminierung zwischen Infektion und Inflammation zulässt.

Triggering receptor on myeloid cells (TREM-1) ist ein Rezeptor des angeborenen Immunsystems und wurde im Jahr 2000 erstmalig beschrieben. Sein löslicher Anteil, sTREM-1, ist in der bronchoalveolären Lavage (BAL) bei Patienten mit Pneumonie signifikant erhöht (> 200pg/ml). Es liegen keine Daten zu sTREM-1 bei Patienten nach Lungenkontusion vor. Unklar ist, ob sTREM-1 als Pneumonie-Marker nach Lungenkontusion geeignet ist.

Material & Methoden

Nach Zustimmung der Ethikkommission und Einwilligung durch einen Angehörigen wurden prospektiv 42 Patienten mit Thoraxtrauma rekrutiert. Am ersten (im Median 15h nach dem Trauma) und an den Behandlungstagen zwei, drei, fünf, sechs und sieben wurden bei allen Patienten über den Tubus mit einem Aero-Jet Katheter BAL (20ml Spülung) gewonnen und zeitgleich Serumproben entnommen.

Die Messung der sTREM-1-Konzentration erfolgte mittels Sandwich-ELISA in Doppelbestimmung (Quantikine sTREM-1 Immunoassay; Firma R&D Systems). Die Serumkonzentrationen der Interleukine (IL) 6 und 10 sowie des Lipopolysaccharid bindenden Proteins (LBP) wurden mittels Immulite® bestimmt.

Die Diagnose Pneumonie wurde retrospektiv mittels *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) gestellt: CPIS > 6 Pneumonie, ≤ 6 keine Pneumonie.

Ergebnisse & Diskussion

15 Stunden nach Trauma wurde der sTREM-1 Spiegel in der BAL, bei im Verlauf pulmonal klinisch unauffälligen Patienten, im Median mit 219pg/ml bestimmt. Im Weiteren stieg

sTREM-1 im Median nach 24h auf 575pg/ml an und zeigte ähnliche Konzentrationen im Beobachtungszeitraum.

Der Schweregrad der Lungenkontusion korreliert mit der Höhe des sTREM-1-Spiegels in der BAL 40h nach Trauma. Patienten mit schwerer Lungenkontusion (im Median 2240pg/ml) haben signifikant höhere Werte gegenüber Patienten ohne Kontusion (Median 217pg/ml), oder geringer Kontusion (Median 339pg/ml).

Am Tag der Diagnosestellung Pneumonie (CPIS > 6, n= 9) zeigten die betroffenen Patienten einen signifikant erhöhten sTREM-1-Spiegel in der BAL (Median 2145pg/ml, $p < 0,05$) im Vergleich zum Tag vor der Pneumonie (Median 588pg/ml). Wird der *cut off* für sTREM-1 bei 800pg/ml festgelegt ergibt sich eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 38%. Eine positive BAL weist im Vergleich zu einer negativen BAL signifikant höhere sTREM-1-Konzentrationen (Median 1492pg/ml vs. 971pg/ml, $p < 0,05$) auf. Die Sensitivität (85%) ist hoch, die Spezifität (51%) gering.

Somit ist sTREM-1 nicht nur durch eine Infektion, sondern auch durch eine Gewebeschädigung mit Einblutung und Inflammation stimulierbar. sTREM-1 ist durch die kontusionsbedingte Stimulation in der ersten Woche nach Trauma ungeeignet, um sicher zwischen einer Pneumonie und einer kontusionsbedingten Inflammation zu unterscheiden.

Zytokine und akute Phase Proteine (IL-6, LBP, Procalcitonin) sind bekanntermaßen ebenfalls nicht zur sicheren Diskriminierung einer Infektion geeignet. In Kombination mit sTREM-1 lassen sich jedoch zur Diagnosestellung einer Pneumonie vergleichbare Werte für Sensitivität und Spezifität erreichen wie mittels CPIS Score, wobei der CPIS nur retrospektiv ermittelt werden kann. Die Laborparameter liegen bereits am Tag des Verdachts auf eine Infektion vor.

Die klinische Entscheidung zur Initiierung einer Antiinfektivtherapie korrelierte weder mit dem CPIS noch mit den Inflammationsparametern. Drei von neun Patienten erhielten trotz steigenden Entzündungszeichen und einem CPIS > 6 keine Antiinfektiva.

In der Konsequenz könnte eine Kombination aus IL-6 und LBP im Serum, sTREM-1 in der BAL und klinischen Parameter des CPIS eine sensitive und spezifische Entscheidungshilfe für eine antiinfektive Therapie bei Polytrauma und Verdacht auf eine VAP werden.

6 Abstract

Introduction

Severely injured trauma patients (ISS > 16) are often mechanically ventilated for several days. 40% of them show a contusion of the lungs. Prolonged mechanical ventilation results in an increased risk for ventilator associated pneumonia (VAP). At the same time healing of lung tissue takes place. This circumstance makes it difficult to initiate a timely antiinfective therapy when VAP is suspected. At present no validated parameter or score exists, that allows a definitive discrimination between infection and inflammation. Triggering receptor on myeloid cells (TREM-1) is a receptor of the innate immune response system, described first in 2000. Its soluble part, sTREM-1, is significantly increased in the bronchoalveolar lavage (BAL) samples of patients with pneumonia (> 200pg/ml). No data regarding about sTREM-1 in patients who suffered lung contusion. As a consequence it is unclear whether sTREM-1 is a suitable marker for pneumonia in lung contusion.

Material and methods

After approval of the local ethics committee and informed consent of the patients legal guardian, we enrolled 42 patients with thoracic trauma. On the first (Median 15 hours after trauma) and on the 2nd, 3rd, 5th, 6th and 7th day of ICU-treatment we collected BAL with an Aero-Jet catheter via the breathing tube (20 ml rinsing) and serum-probes at the same time.

sTREM-1 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay with repeated measurements (Quantikine sTREM-1 Immunoassay; R&D Systems). Serum-levels of interleukin (IL) 6 and 10 as well as lipopolysaccharid binding protein (LBP) were quantified by Immulite® (Siemens Medical Solution Diagnostics).

The diagnosis of pneumonia was confirmed retrospectively by the Clinical Pulmonary Infection score (CPIS): Pneumonia = CPIS > 6; no pneumonia = CPIS ≤ 6.

Results and discussion

15 hours after trauma the median sTREM-1 level in the BAL samples, in patients with clinical unremarkable course, was determined at 219pg/ml. Subsequently, after another 24h the median sTREM-1 level increased to a concentration of 575pg/ml and showed a similar concentration during the entire observation period.

Patients with severe lung contusion showed increased sTREM-1 concentrations in BAL samples. The severity of lung contusion correlates with the amount of sTREM-1 level in BAL samples 40h after trauma. sTREM-1 concentration in patients with severe lung contusion (median 2240pg/ml) was significantly higher compared to patients without contusion (median 217pg/ml) or mild contusion (339pg/ml).

On the day of diagnosis of pneumonia (CPIS > 6; n = 9), patients involved showed a significantly increased sTREM-1 level in the BAL sample (median 2145pg/ml; $p < 0,05$) in comparison to the day before pneumonia was diagnosed (median 588pg/ml). If the cut off is defined at 800pg/ml, the sensitivity is 87% and the specificity is 38%. In comparison to a negative BAL sample, a positive BAL sample shows a significantly higher sTREM-1 level (median 1492pg/ml vs. 971pg/ml; $p < 0,05$). Thus, the sensitivity (85%) is high, but the specificity (51%) is low.

sTREM-1 is not only stimulated by infection, but also by tissue damage with bleeding and inflammation. sTREM-1 is due to contusion-caused stimulation in the first week after trauma and therefore not able to differentiate reliably between pneumonia and contusion-related inflammation.

Cytokines and acute phase proteins (IL-6, IL-10, Procalcitonin) are also known to be unable to detect reliably an infection. A combination with sTREM-1 shows comparable results for sensitivity and specificity in the diagnosis of pneumonia as with the CPIS, whereas the CPIS can only be calculated retrospectively. The laboratory parameters are already present on the day of suspected infection.

The clinical decision to initiate an antiinfective therapy correlated neither with the CPIS nor with the inflammation-parameters. Three of nine patients received no antiinfective therapy despite of increasing inflammation signs and a CPIS > 6.

Consequently we feel that a combination of IL-6 and LBP in serum, sTREM-1 in BAL and CPIS clinical parameters can be helpful in making an informed decision for an antiinfective therapy in patients after polytrauma with suspected VAP.

7 Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Dr. K. Zacharowski für seine Überzeugungsarbeit und sein mir entgegen gebrachtes Vertrauen wodurch ich die Möglichkeit hatte, die vorliegende Dissertation zum Abschluss zu bringen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. H. Wissing für die wissenschaftliche Unterstützung und die Bereitstellung der finanziellen Mittel.

Bei Herrn Professor Dr. med. I. Marzi bedanke ich mich für die Bereitstellung der Trauma-Watch Daten aus dem Schockraum.

Herrn Dr. med. T. Bingold bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Durch seine Vorliebe für und sein Wissen über die Intensivmedizin entstand die Idee zu dem interessanten Thema dieser Arbeit. Er war zu jedem Zeitpunkt ein außergewöhnlich geduldiger Ansprechpartner, der mich auf seine unnachahmliche Art motivierte und immer auf eine korrekte Führung des roten Fadens innerhalb der Arbeit achtete.

Herzlichen Dank auch an Herrn Dr. med. B. Scheller mit dem ich die statistische Auswertung der Ergebnisse diskutieren konnte.

Herrn S. Sartorius danke ich für die engagierte und freundliche Unterstützung bei der Messung mit dem Immulite®.

Ich danke Herrn Dipl. Biol. Jochen Rieck- meinem Mann- für das Lesen der Arbeit und die naturwissenschaftliche Korrektur. Seine Bereitschaft zur Diskussion und seine Geduld mit mir waren und sind mir immer eine große Unterstützung.

Zum Schluss danke ich meinen Eltern Ursula und Horst Pullmann. Sie ermöglichten mir das Studium der Medizin und damit die Grundlage für diese Arbeit. Sie standen und stehen zu jeder Zeit hinter mir, selbst in den schwierigen Phasen meiner Sturm und Drang Zeit. Dafür bin ich ihnen von Herzen dankbar.

8 Literaturverzeichnis

- Allcock, R. J., A. D. Barrow, et al. (2003). "The human TREM gene cluster at 6p21.1 encodes both activating and inhibitory single IgV domain receptors and includes NKp44." *Eur J Immunol* **33**(2): 567-77.
- Anand, N. J., S. Zuick, et al. (2009). Diagnostic Implications of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in BAL Fluid of Patients With Pulmonary Infiltrates in the ICU. *135*: 641-647.
- Assicot, M., D. Gendrel, et al. (1993). "High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection." *Lancet* **341**(8844): 515-8.
- Bleharski, J. R., V. Kiessler, et al. (2003). "A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early-induced and adaptive phases of the immune response." *J Immunol* **170**(7): 3812-8.
- Bopp, C., S. Hofer, et al. (2009). "Soluble TREM-1 is not suitable for distinguishing between systemic inflammatory response syndrome and sepsis survivors and nonsurvivors in the early stage of acute inflammation." *Eur J Anaesthesiol* **26**(6): 504-7.
- Bouchon, A., J. Dietrich, et al. (2000). "Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes." *J Immunol* **164**(10): 4991-5.
- Campbell, G. D., Jr. (2000). "Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia." *Chest* **117**(4 Suppl 2): 207S-211S.
- Cohn, S. M. M. D. F. (1997). "Pulmonary Contusion: Review of the Clinical Entity." *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care* **42**(5): 973-979.
- Colonna, M. and F. Facchetti (2003). "TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells): a new player in acute inflammatory responses." *J Infect Dis* **187 Suppl 2**: S397-401.
- Cunningham, S. C., D. L. Malone, et al. (2006). "Serum lipopolysaccharide-binding protein concentrations in trauma victims." *Surg Infect (Larchmt)* **7**(3): 251-61.
- Dandona, P., D. Nix, et al. (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *79*: 1605-1608.
- de Waal Malefyt, R., J. Haanen, et al. (1991). "Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression." *J Exp Med* **174**(4): 915-24.
- Dentener, M. A., A. C. Vreugdenhil, et al. (2000). "Production of the acute-phase protein lipopolysaccharide-binding protein by respiratory type II epithelial cells: implications for local defense to bacterial endotoxins." *Am J Respir Cell Mol Biol* **23**(2): 146-53.
- Determann, R. M., J. L. Millo, et al. (2005). "Serial changes in soluble triggering receptor expressed on myeloid cells in the lung during development of ventilator-associated pneumonia." *Intensive Care Med* **31**(11): 1495-500.
- Fabregas, N., S. Ewig, et al. (1999). "Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies." *Thorax* **54**(10): 867-73.

- Fiorentino, D. F., M. W. Bond, et al. (1989). "Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones." J Exp Med **170**(6): 2081-95.
- Fiorentino, D. F., A. Zlotnik, et al. (1991). "IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells." J Immunol **146**(10): 3444-51.
- Flanagan, P. G., G. P. Findlay, et al. (2000). "The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages." Intensive Care Med **26**(1): 20-30.
- Ford, J. W. and D. W. McVicar (2009). "TREM and TREM-like receptors in inflammation and disease." Curr Opin Immunol **21**(1): 38-46.
- Gauldie, J., C. Richards, et al. (1987). "Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells." Proc Natl Acad Sci U S A **84**(20): 7251-5.
- Geller, D. A., P. H. Kispert, et al. (1993). "Induction of hepatocyte lipopolysaccharide binding protein in models of sepsis and the acute-phase response." Arch Surg **128**(1): 22-7; discussion 27-8.
- Giamarellos-Bourboulis, E. J., M. Mouktaroudi, et al. (2008). "Evidence for the participation of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the systemic inflammatory response syndrome after multiple trauma." J Trauma **65**(6): 1385-90.
- Giannoudis, P. V., M. R. Smith, et al. (1998). "Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Not predictive of septic complications in 31 patients." Acta Orthop Scand **69**(2): 184-8.
- Gibot, S., A. Cravoisy, et al. (2004). "Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia." N Engl J Med **350**(5): 451-8.
- Gibot, S. b., M.-N. Kolopp-Sarda, et al. (2004). Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis. **141**: 9-15.
- Gibot, S. M. D. P., A. M. D. Cravoisy, et al. (2005). "Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis." Critical Care Medicine **33**(4): 792-796.
- Gomez-Pina, V., A. Soares-Schanoski, et al. (2007). "Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes." J Immunol **179**(6): 4065-73.
- Hailman, E., H. S. Lichenstein, et al. (1994). "Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14." J Exp Med **179**(1): 269-77.
- Helle, M., J. P. Brakenhoff, et al. (1988). "Interleukin 6 is involved in interleukin 1-induced activities." Eur J Immunol **18**(6): 957-9.
- Heng, Z., C. A. Heiderscheidt, et al. (2009). MyD88-dependent and -independent activation of TREM-1 <I>via</I> specific TLR ligands. **9999**: NA.
- Horonenko, G., J. C. Hoyt, et al. (2007). Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cell-1 Is Increased in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia*. **132**: 58-63.
- Huh, J. W., C. M. Lim, et al. (2008). "Diagnostic utility of the soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bilateral lung infiltrates." Crit Care **12**(1): R6.

- Jones, S. A. (2005). "Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6." *J Immunol* **175**(6): 3463-8.
- Joss, A., M. Akdis, et al. (2000). "IL-10 directly acts on T cells by specifically altering the CD28 co-stimulation pathway." *Eur J Immunol* **30**(6): 1683-90.
- Kollef, M. H., K. R. Bock, et al. (1995). "The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia." *Ann Intern Med* **122**(10): 743-8.
- Lagler, H., O. Sharif, et al. (2009). TREM-1 Activation Alters the Dynamics of Pulmonary IRAK-M Expression In Vivo and Improves Host Defense during Pneumococcal Pneumonia. *183*: 2027-2036.
- Maier, M., S. Wutzler, et al. (2009). "Serum procalcitonin levels in patients with multiple injuries including visceral trauma." *J Trauma* **66**(1): 243-9.
- Martin, C., C. Boisson, et al. (1997). "Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma." *Crit Care Med* **25**(11): 1813-9.
- Meisner, M., V. Muller, et al. (2003). "Induction of Procalcitonin and Proinflammatory Cytokines in an Anhepatic Baboon Endotoxin Shock Model." *Shock* **19**(2): 187-190.
- Nassberger, L. (1992). "Serum levels of interleukin-6 are not dependent on the kidney function." *Mediators Inflamm* **1**(3): 197-9.
- Nijsten, M. W., P. Olinga, et al. (2000). "Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro." *Crit Care Med* **28**(2): 458-61.
- Papazian, L., P. Thomas, et al. (1995). "Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia." *Am J Respir Crit Care Med* **152**(6 Pt 1): 1982-91.
- Pugin, J. (2002). "Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia." *Minerva Anestesiol* **68**(4): 261-5.
- Pugin, J., R. Auckenthaler, et al. (1991). "Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid." *Am Rev Respir Dis* **143**(5 Pt 1): 1121-9.
- Pugin, J., C. C. Schurer-Maly, et al. (1993). "Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14." *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**(7): 2744-8.
- Radaev, S., M. Kattah, et al. (2003). "Crystal structure of the human myeloid cell activating receptor TREM-1." *Structure* **11**(12): 1527-35.
- Raghavendran, K., B. A. Davidson, et al. (2005). "The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses." *Shock* **24**(2): 132-8.
- Raghavendran, K., R. H. Notter, et al. (2009). "Lung contusion: inflammatory mechanisms and interaction with other injuries." *Shock* **32**(2): 122-30.
- Sarris, A. H., K. O. Kliche, et al. (1999). "Interleukin-10 levels are often elevated in serum of adults with Hodgkin's disease and are associated with inferior failure-free survival." *Ann Oncol* **10**(4): 433-40.
- Schroder, N. W., S. Morath, et al. (2003). "Lipoteichoic acid (LTA) of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved." *J Biol Chem* **278**(18): 15587-94.

- Schumann, R. R., C. J. Kirschning, et al. (1996). "The lipopolysaccharide-binding protein is a secretory class 1 acute-phase protein whose gene is transcriptionally activated by APRF/STAT/3 and other cytokine-inducible nuclear proteins." Mol Cell Biol **16**(7): 3490-503.
- Sharif, O. and S. Knapp (2008). "From expression to signaling: roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection." Immunobiology **213**(9-10): 701-13.
- Stensballe, J., M. Christiansen, et al. (2009). "The early IL-6 and IL-10 response in trauma is correlated with injury severity and mortality." Acta Anaesthesiol Scand **53**(4): 515-21.
- Tobias, P. S., K. Soldau, et al. (1986). "Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum." J Exp Med **164**(3): 777-93.
- Westhoff, J. and T. M. Bingold (2007). "Intensivmedizinisches Behandlungsprotokoll bei Thoraxtrauma mit Lungenkontusion." Trauma und Berufskrankheit **9**(3): 201-204.
- Wright, S. D., R. A. Ramos, et al. (1990). "CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein." Science **249**(4975): 1431-3.
- Yamamura, M., Y. Yamada, et al. (1998). "Circulating interleukin-6 levels are elevated in adult T-cell leukaemia/lymphoma patients and correlate with adverse clinical features and survival." Br J Haematol **100**(1): 129-34.

9 Anhang

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horowitz-Index	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
133	2	34	f	23,4	33	4	5	426	418	35,8	26,9	120	429,8	0,4	7,87	8,37	16	0	n
133	5	34						429	378	4	38,3	142	2184,06	0,21	11,48	14,6	14	3	n
133	8	34						447	70,5	6,2	38,6	146	--	0,13	14,19	16,94	6	--	--
133	10	34						443	36,8	4	33,2	118,62	294,07	0,03	9,1	6,84	6	3	n
133	11	34						407	79,9	4	46,1	139,42	extubiert	--	11,26	9,9	9	--	--
133	12	34						480	38	4	36,7	154,33	extubiert	0,06	14,97	9,88	7	--	--
134	5	41	m	29,3	36	4	11	357	70,4	4	44,9	114,12	5270,22	5,86	7,92	22,09	13	2	n
134	8	41						311	28,9	4	44,3	104,62	113,34	5,01	8,38	20,84	16	2	n
134	10	41						211	18,1	5	36	111,4	2004,99	3,25	9,34	14,38	7	1	n
134	11	41						285	14	4	24,8	110,23	1178,71	0,94	7,96	4,74	8	4	n
134	12	41						204	15,8	4	23,5	86,32	207,18	0,48	9,34	2,96	13	4	n
134	13	41						--	23,8	4	23,1	97,89	236,77	0,25	8,98	3,76	--	5	j
135	2	35	m	26,2	29	4	6	305	188	4	14,2	146,68	67,61	0,11	9,77	0,29	9	2	n
135	8	35						365	345	4	32,5	139,44	279,32	0,08	10,9	19,9	7	3	n
135	10	35						291	137	4	33,2	112,36	133,05	0,11	7,49	24,49	7	5	n
135	11	35						305	190	4	41,6	102,68	2414,79	0,04	7,86	25	5	6	2 x j
135	12	35						--	44,5	4	38,7	102,68	extubiert	0,08	10,97	--	8	7	n
137	2	22	m	29,3	50	4	5	628	184	402	13,1	62,5	62,5	1,39	5,12	2,92	33	1	n
137	5	22						--	276	10,1	26,8	62,5	1183,13	1,28	5,44	10,93	12	3	n
137	8	22						290	116	8	35,1	62,5	960,56	0,72	4,75	10,1	9	3	n
137	10	22						490	46,4	4	28,3	62,5	62,5	0,32	5,26	8,5	6	2	n
144	5	26	f	26,0	25	3	7	537	534	18,5	12,3	71,38	66,15	0,11	4,75	6,22	7	0	n
144	8	26						503	268	4	18,8	63,99	235,99	0,12	4,08	10,42	14	1	n
144	10	26						333	366	9,7	17,8	65,43	431,08	0,13	3,33	10,68	8	3	n
144	11	26						339	305	7,1	31,6	64,71	141,71	0,16	2,88	14,58	11	3	n
144	12	26						464	1080	11,9	34,4	64,42	extubiert	1,35	6,26	13,17	9	--	--
144	13	26						--	--	--	34,6	70,8	extubiert	1,38	10,76	21,41	--	--	--

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotores t [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
146	2	41	m	24,9	43	5	7	383	283	10,4	26,4	126,29	294,04	0,93	7,46	4,26	7	4	n
146	5	41						407	180	5,1	37,9	110,81	129,67	0,51	9,43	15,67	6	2	n
146	8	41						393	247	5,7	35,3	84,81	310,92	0,28	3,9	13,6	8	6	j
146	10	41						175	328	4	40,1	75,13	4340,93	0,25	6,8	19,32	6	8	j
146	11	41						161	251	5,8	53,3	91,2	2504,32	1,7	6,65	23	7	7	n
146	12	41						204	67,9	8,7	43,9	190,38	580,32	1,12	7,2	23,1	10	8	n
147	2	60	m	24,9	42	4	4	490	100	8,7	13,8	120,24	266,75	0,27	9,93	4,79	15	3	n
147	5	60						390	77,6	4	22,8	180,76	2240,33	0,26	16,08	12,24	7	1	n
147	8	60						333	51,8	4	26	182,03	1094,88	0,12	13,9	14,36	6	4	j
147	10	60						237	94,6	5,4	39,3	200,75	4876,21	0,15	9,72	14,67	8	7	j
150	5	19	m	27,7	26	4	6	373	137	4	32	104,49	5714,47	0,18	8,45	15,81	4	3	n
150	8	19						397	52,2	4	35,6	92,14	1230,06	0,14	9,44	12,2	4	3	n
150	10	19						316	19,3	4	29,3	79,11	839,32	0,06	6,85	11,62	7	2	n
150	11	19						361	28,1	4	27,4	80,89	765,68	0,03	7,44	5,61	7	2	n
150	12	19						496	21,3	4	27,3	88,39	extubiert	0,07	10,39	10,7	7	--	--
150	13	19						--	20,7	5	22,9	91,78	extubiert	0,08	10,77	10,22	--	--	--
151	2	47	m	22,0	42	4	5	520	11,5	15,1	12,1	82,85	116,66	0,15	8,08	5,43	15	1	n
151	5	47						527	4,2	4	9,2	76,61	250,16	0,11	10,96	2,2	39	2	n
151	8	47						573	3,4	4	7,4	69,48	170,69	0,05	7,44	0,76	9	1	n
151	10	47						--	107	126	15,6	63,78	extubiert	0,06	8,8	2,41	14	--	--
151	11	47						403	9,8	4	13	62,5	extubiert	0,23	7,16	5,62	5	--	--
153	2	25	m	22,9	29	3	6	477	--	--	6,9	94	127,3	0,08	8,72	2,36	21	0	n
153	5	25						537	--	--	24,3	90,1	223,15	0,11	8,31	8,28	4	0	n
153	8	25						470	--	--	28	77,7	1964	0,11	6,55	10,69	4	2	n
153	10	25						572	--	--	32,3	92,9	extubiert	0,09	5,6	9,24	10	--	--
154	2	30	f	25,7	55	4	6	474	83,9	49,2	16,1	1218,5	348,55	18,93	8,49	3,3	33	1	n
154	5	30						572	17,5	6,3	26,1	243,39	2338,95	13,45	18,26	11,95	31	3	n
154	8	30						508	8,1	5	17,4	192,45	205,19	7,76	16,49	6,97	14	3	n
154	10	30						365	11,6	4	17,5	192,45	1613,97	1,96	11,1	1,8	9	4	n
154	11	30						--	54	8,9	24	143,01	611,97	0,96	12,97	3,61	--	5	n

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucocyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
155	2	23	m	24,7	41	4	6	445	4670	16,1	5,3	323,13	216,81	5,78	7,17	0,03	29	2	2 x j
155	5	23						343	291	6,4	21,8	318,7	930,67	14,39	7,1	4,9	14	4	j
155	8	23						334	450	7,9	25,3	181,57	1706,24	5,24	7,15	5,5	9	2	j
155	10	23						346	36,1	4	16,2	181,38	945,32	1,31	6,7	2,31	6	4	j
155	11	23						457	48,8	4	19,9	170,32	extubiert	0,68	8,6	1,61	9	--	--
156	2	22	m	24,7	25	4	5	525	13,1	7,4	7,2	193,26	299,39	0,39	8,11	1,68	16	0	n
156	5	22						506	4,3	11	9,1	83,36	620,05	0,32	10,96	1,87	15	1	n
156	8	22						480	2	4	6,7	83,36	381,94	0,32	9,7	0,7	14	2	n
156	10	22						393	33,9	4	12,8	62,5	4000	0,09	5,43	1,55	4	2	j
156	11	22						521	28,5	14,6	21,7	170,4	extubiert	0,14	6,14	8,08	6	--	--
156	12	22						514	23,1	4	18,3	62,5	extubiert	0,15	7,11	7,09	4	--	--
157	2	29	m	24,5	20	4	7	256	2229	32,2	10,4	160,72	1041,23	1,28	5,17	0,44	13	3	n
157	5	29						264	511	17	--	365,54	2967,44	1,1	7,83	18,35	9	2	n
157	8	29						214	174	4	40,9	309,17	1326,24	0,49	7,93	24,82	8	3	n
157	10	29						350	89,6	4	24,6	112,67	2162,54	0,22	5,37	21,03	7	4	2 x j
157	11	29						303	42,5	4	29,8	143,04	909,45	0,16	6,11	17,07	8	5	n
157	12	29						250	61,1	4	31,3	189,81	3263,46	0,12	5,4	11,21	6	5	n
158	2	35	m	23,1	25	4	5	463	112	4	7,7	165,49	383,55	0,23	13,5	2,4	18	5	n
158	5	35						335	72,9	4	28,9	115,5	1406,59	0,1	11,3	14,2	4	3	n
158	8	35						380	47,6	4	21,4	117,06	1366,04	0,07	10,88	12,39	3	3	2 x j
158	10	35						255	51,7	4	23	85,5	2753,58	0,07	10,58	9,76	5	4	n
158	11	35						337	71,9	5,6	33,2	213,72	extubiert	0,09	15,53	13,73	9	--	--
159	2	33	m	21,6	57	4	6	546	65	165	6,3	78,98	62,5	3,04	7,12	1,85	31	0	n
159	5	33						467	21,2	52,4	8,6	74,23	98,44	3,86	8	8,1	13	0	n
159	8	33						487	10,8	17,7	7,9	88,78	62,5	2,12	11,93	5,97	14	2	n
159	10	33						318	47,1	8,7	14,2	89,83	704,32	0,58	7,47	4,03	5	8	j
159	11	33						426	61,9	10,3	13,4	78,54	3153,91	0,34	6,7	8,1	6	3	j
159	12	33						--	16,5	7,2	12,3	64,23	extubiert	0,37	7,07	8,8	5	--	--

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
160	2	52	f	33,1	26	3	4	323	246	20,6	18,9	120,49	223,06	0,09	9,3	5,8	13	2	n
160	5	52						145	95,2	4	20,5	151,2	635,31	0,13	12,58	14,7	8	3	n
160	8	52						337	85,2	6,9	26,5	172,01	128,81	0,1	13	15,6	11	3	n
160	10	52						297	106	5,1	28,2	77,07	136,63	0,04	8,2	6,47	9	4	n
160	11	52						231	73,3	4	29,7	89,53	86,23	0,05	10,5	9,21	11	5	n
160	12	52						357	31,1	4	32,1	158,5	971,23	0,05	14,07	8,87	12	3	n
161	2	77	m	24,7	25	4	7	568	181	38,9	9,2	433,08	62,5	0,66	9,95	0,25	13	2	n
161	5	77						527	41,7	16	17,8	381,11	62,5	1,28	5,61	7,63	8	2	j
161	8	77						443	63,3	7,1	20,4	381,35	133,37	1,26	7,42	11	14	2	n
161	10	77						457	124	6,9	20,8	391,45	1109,21	0,82	6,45	6,86	6	5	j
161	11	77						288	213	4	27,1	432,6	972,47	0,9	7,6	11,74	7	6	j
161	12	77						357	136	4	34,6	425,59	--	0,81	7,92	15,15	8	3	2 x j
162	2	18	m	21,6	34	4	5	454	189	13,4	22,6	71,88	788,4	0,51	4,7	4,07	6	1	n
162	5	18						427	107	11,5	31,4	71,88	516,01	0,3	6,64	12,5	7	2	n
162	8	18						--	100	11,3	33,3	78,26	1167,87	0,22	7,6	12,42	9	1	n
162	10	18						373	100	5,1	41,4	81,78	406,13	0,2	8,59	19,23	6	2	n
162	11	18						275	92,1	9,5	46,8	101,49	582,46	0,15	9,12	22,3	10	3	n
162	12	18						455	116	6,4	4,5	97,56	extubiert	0,13	11,97	19,68	13	--	--
163	2	32	m	24,5	22	3	5	480	524	9,9	2,1	62,5	1168,67	0,1	6,45	1	8	0	n
163	5	32						353	348	5,4	2,9	87,88	1384,38	0,28	7,58	10,41	12	1	n
163	8	32						234	363	9,6	2,7	133,72	2038,04	0,25	8,37	10,36	9	4	n
163	11	32						149	121	22,9	25,5	190,93	2189,98	0,71	16,78	20,67	12	9	j
163	12	32						227	28	7,1	3,3	147,18	1535,26	0,44	14,57	12,96	9	8	n
164	2	21	m	21,2	34	4	2	420	246	40,4	15,9	77,85	223,82	0,56	5,08	4,61	30	5	n
164	5	21						266	186	11,8	25,2	149,71	355,81	0,41	5,8	10,7	18	2	n
164	8	21						314	75,7	8,7	3,4	160,43	990,63	0,25	9,02	11,3	9	3	n
164	10	21						223	129	7,3	35,4	178,98	155,85	0,14	10,1	7,4	7	5	n
164	11	21						285	221	13,1	48,4	231,58	872,5	0,18	12,6	13,03	10	5	2 x j
164	12	21						205	151	31,9	45,4	176,68	2100,15	0,23	13,7	13,3	9	8	n

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
165	2	42	f	22,9	41	4	5	302	154	53,3	12,8	128,12	193	0,06	6,65	1,97	9	2	n
165	5	42						431	208	4	--	166,61	762,75	0,06	8,29	8,62	11	2	n
165	8	42						497	123	4	3,4	123,83	404,97	0,08	6	12,15	9	2	n
165	10	42						340	38,2	4	22,7	82,07	596,12	0,04	8,04	4,78	8	1	n
165	11	42						443	31,2	4	2,9	82,23	209,37	0,06	10,11	3,58	9	1	n
165	12	42						395	30,3	4	23,9	183,34	extubiert	0,04	12,84	4,77	9	1	
166	2	26	f	24,5	17	3	7	515	172	5,8	17,2	113,66	208,44	0,1	7,61	2,39	10	2	n
166	5	26						497	227	4	3,4	254,34	141,52	0,1	8,65	8,78	6	1	n
166	8	26						453	106	4	4,1	109,84	109,39	0,14	7,2	16,7	6	2	n
166	10	26						420	50,7	4	34,2	71,65	1165,07	0,09	5,04	9,25	5	3	n
166	11	26						249	44	4	31,8	63,48	1809,01	0,06	7,1	8	7	5	j
166	12	26						268	66,8	4	40,6	166,61	2308,3	0,13	7,3	9,4	7	5	n
167	2	38	m	26,2	43	4	7	175	132	4,9	12	150,85	1929,35	10,6	5,55	4,62	12	5	j
167	5	38						274	177	4,9	15,9	259,23	4831,87	--	4,79	9,32	10	6	j
167	8	38						258	128	4,9	21,6	165,92	631,76	3,47	3,8	10,26	10	6	n
167	10	38						203	100	4,9	21,5	95,24	1023,1	2,05	3,82	5,32	9	7	j
167	11	38						154	698	13,6	36,2	88,32	2527,26	1,86	2,99	10,77	13	11	j
167	12	38						161	317	7	44,8	223,74	1945,48	3,64	3,36	23,19	9	10	n
168	2	68	m	26,2	34	4	6	--	808	36,9	5,6	103,17	62,5	--	6,89	1,21	30	2	
168	5	68						275	269	17,9	15,8	218,75	62,5	2,62	5,62	13,92	22	3	n
168	8	68						275	205	12,6	22,7	187,67	1404,78	--	3,28	21,64	13	5	j
168	10	68						315	138	5,1	24,1	133,72	662,25	0,57	7,74	18,81	11	4	n
168	11	68						328	86,2	4,9	25,2	240,8	193,99	0,58	7,89	15,91	9	5	n
168	12	68						212	111	4,9	31,5	243,9	292,2	0,54	8,47	18,26	14	5	n
169	2	41	f	24,5	36	4	7	111	383	78,2	5	182,46	609,48	--	12,48	0,08	17	4	n
169	5	41						377	43,2	4,9	25,6	228,4	1117,8	1,05	9,46	9,69	10	1	n
169	8	41						400	47,9	4,9	25,3	131,44	687,37	0,56	7,31	10,13	7	1	n
169	10	41						292	118	4,9	36,4	153,59	1781,55	0,37	7,22	13,73	7	3	n
169	11	41						323	73,4	7,7	37,2	111,45	546,22	0,24	7,4	17,3	7	5	j
169	12	41						324	41,5	4,9	42	228,71	1491,96	0,17	8,85	15,52	9	7	j

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
200	2	20	m	21,2	25	3	3	503	137	12,4	17,9	248,38	337,74	--	11,48	7,84	8	1	n
200	5	20						497	85,9	4,9	28,1	193,83	243,59	0,45	13,11	17,36	9	2	n
200	8	20						533	101	4,9	35,6	210,78	424,69	0,27	9,15	16,32	10	0	n
200	10	20						580	12,8	4,9	27,3	283,67	1028,27	0,12	7,19	10,97	13	2	n
200	11	20						960	13,3	4,9	21,1	125,08	extubiert	--	7,49	5,83	8	--	--
201	2	51	m	26,1	57	5	5	380	363	54,8	17,1	152,63	287,02	0,44	7,18	7,18	16	1	n
201	5	51						256	294	4,9	34,2	214,1	--	2,44	8,96	13,54	12	4	j
201	8	51						411	158	10,2	44,7	110,58	220,78	--	4,61	19,96	13	2	j
201	10	51						453	197	21,8	39,8	74,39	1198,77	4,5	8,37	11,8	11	1	j
201	11	51						275	48,6	12	69,4	148,13	544,49	22,1	8,22	21,62	9	2	j
201	12	51						310	65,4	9	44,9	171,61	278,94	13,9	9,04	15,4	11	1	n
202	2	29	m	23,1	26	3	4	286	219	47,5	5,6	193,34	257,84	0,5	13,82	0,72	14	1	j
202	5	29						400	55,8	4,9	29,8	186,89	459,91	0,7	11,13	10,88	9	1	n
202	8	29						366	66	4,9	37,8	198,21	196,82	0,8	8,66	10,55	5	2	n
202	10	29						--	37,2	4,9	32,8	216,86	865,33	0,3	8,51	7,25	4	1	n
202	11	29						--	21,7	4,9	36,2	94,29	extubiert	0,1	14,55	7,66	5	--	--
203	5	50	m	24,7	34	4	5	503	118	4,9	20,7	142,74	819,86	0,1	7,04	6,31	8	0	n
203	8	50						547	70,2	4,9	31,1	93,35	583,67	0,1	6,19	11,53	10	1	n
203	10	50						413	67,1	4,9	37	80,57	1457,21	0,1	6,63	16,63	6	2	n
203	11	50						215	323	4,9	52,6	79,03	3606,81	0,2	7,95	22,43	6	5	j
203	12	50						390	162	4,9	63,3	62,5	5029,07	0,2	5,87	0,02	6	3	j
203	13	50						--	79,2	15,9	67,6	161,7	extubiert	0,2	6,09	0,02	--	--	--
204	5	51	m	24,5	20	4	3	400	57	4,9	23,4	76,71	376,04	2,7	9,87	4,52	7	1	n
204	8	51						390	41,4	4,9	28,9	121,28	1344,17	1,6	9,63	9,2	6	2	n
204	10	51						222	39,6	4,9	24,9	217,37	615,65	0,6	9,37	8,88	16	2	n
204	11	51						138	34,4	4,9	40,5	63,62	extubiert	--	8,77	11,44	9	--	--
204	12	51						362	183	5,1	45	82,3	extubiert	6,4	10,36	9,75	8	--	--
204	13	51						387	48,9	4,9	63,1	192,82	1308,95	4,8	16,79	20,8	7	1	n

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucocyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
205	2	24	m	24,7	22	3	3	497	65,5	4,9	11,3	244,31	74,58	0,4	10,2	1,33	15	1	n
205	5	24						497	85,7	4,9	13,7	68,14	427,135	0,2	6,7	8,2	5	1	n
205	8	24						--	137	11,5	16,1	85,47	1215,63	0,1	7	13,4	14	0	n
205	10	24						408	305	4,9	26,9	89,89	--	0,2	5,94	16,84	8	3	j
206	5	31	m	26,3	29	4	5	406	161	4,9	36,6	146,52	210,72	--	5,99	14,33	5	3	n
206	8	31						375	104	4,9	50,1	130,28	2002,31	0,2	5,96	16,57	5	4	n
206	10	31						303	80,5	4,9	37,2	131,12	980,79	0,2	6,63	19,29	6	3	j
206	11	31						343	41,7	4,9	46,9	163,12	3705	0,2	5,42	18,19	8	5	j
206	12	31						590	25,5	4,9	38,7	184,52	1948,5	0,2	6,1	17,66	8	4	n
206	13	31						--	12	4,9	30,2	120,32	extubiert	0,1	9,61	14,61	--	--	--
207	2	19	m	21,6	41	4	5	490	178	4,9	23,6	205,19	254,28	5,2	7,8	4,67	10	3	n
207	5	19						447	131	4,9	29,1	271,07	393,29	3,2	7,35	9,15	7	3	n
207	8	19						363	267	11	31,7	156,48	811,88	1,4	7,58	8,77	7	3	2 x j
207	10	19						255	224	10,4	44,1	152,23	1415,57	0,7	7,93	12,03	5	2	j
207	11	19						388	47,7	4,9	40,3	243,02	extubiert	0,5	8,25	15,67	6	--	--
225	2	37	m	21,6	26	4	3	478	59,6	4,9	5,8	206,05	1015,5	0	15,4	0,1	22	2	n
225	5	37						440	53,6	4,9	17,1	187,6	1417,5	0,1	6,4	4,15	5	1	j
225	8	37						237	83,1	6,8	16,7	191,3	1896	0	8,8	5,15	7	3	j
226	2	40	m	27,8	20	4	3	468	201	5,7	17,8	163	1332	0	10,91	1,71	8	0	n
226	5	40						427	104	8,2	26,1	194,8	1189	0,1	8,9	13,39	6	1	n
226	8	40						403	56	6	39,9	144,5	1295	0,1	6,11	17,43	5	1	n
234	2	50	m	33,2	20	4	7	238	139	5	26,7	156,15	164	0,9	5,53	4,57	13	5	j
234	5	50						224	182	4,9	49,2	193,9	4000	0,6	9,36	21,44	9	8	j
234	8	50						222	346	4,9	56,5	204,9	4000	0,5	8,65	25,76	9	6	j
234	10	50						253	111	4,9	53,3	179,25	4000	0,4	6,4	25,08	6	6	n
234	11	50						268	59,9	--	38,3	162,7	4000	0,3	7,54	24,06	6	6	n
234	12	50						212	70,5	4,9	62,5	233,25	4000	0,4	10,59	23,82	9	5	n

Nr.	Z.pkt	Alter	m/f	BMI	ISS	AIS Thorax	Rotorest [d]	Horovitz	IL-6 [pg/ml]	IL-10 [pg/ml]	LBP [µg/ml]	TREM-1 Serum [pg/ml]	TREM-1 BAL [pg/ml]	PCT [ng/ml]	Leucozyten/nl	CRP [mg/dl]	Laktat (mg/dl)	CPIS	pos. BAL [j/n]
235	2	40	f	20,8	17	3	3	497	96,2	11,4	17,7	266,6	107,5	0,6	4,24	3,56	16	0	n
235	5	40						480	69	5	23,2	63,65	147,45	0,3	5,43	5,38	6	1	n
235	8	40						483	54,3	4,9	29,8	145,6	1063	0,2	5,78	6,1	7	2	j
236	2	67	m	27,8	45	5	7	302	812	17,9	19,5	180,85	1374	6,7	5,38	5,6	22	3	n
236	5	67						405	288	7,3	44,5	551,55	2632,5	11,5	12	34,92	14	5	j
236	8	67						363	164	8,2	40,9	920,5	598,3	8,9	9,63	33,75	7	2	j
236	10	67						260	47,5	4,9	35,6	489,2	4000	3,6	10,17	17,69	5	3	j
248	5	68	m	29,4	25	3	6	427	1106	96,5	29,1	201,8	762,25	3,3	2,64	6,36	18	1	n
248	8	68						296	403	7,7	62,6	347,2	578,05	1,8	5,71	24,08	18	1	n
248	10	68						285	343	11,9	46	201,2	3229	0,7	6,38	16,65	9	2	n
248	11	68						364	291	12,2	42,1	197	3354,5	0,3	7,43	22,14	12	3	n
248	12	68						518	211	7,9	39	227,6	4000	0,2	11,21	15,46	30	2	n
249	2	91	f	22,5	41	4	4	480	363	42,5	--	231,7	98	0,1	5,52	1,22	16	0	n
249	5	91						360	622	56,7	11,2	427,3	189,6	1,1	6,59	5,74	12	0	n
249	8	91						409	522	17,6	16,3	322	391,7	1	9,88	14	9	0	n
249	10	91						--	120	9,8	27	605,9	1225,5	0,1	7,56	23,59	--	1	n
249	11	91						270	831	30,5	3	884,05	909,9	1,3	8,45	21,34	13	5	j
250	2	50	m	24,7	41	4	4	460	160	6,9	12	115,9	215,75	0,6	3,28	1,72	31	1	n
250	5	50						440	590	18,8	22	137,1	242,05	0,6	4,02	9,92	20	1	n
250	8	50						430	333	4,9	34,6	175,1	367,25	0,4	7,58	16,28	9	1	n
250	10	50						225	70,4	6,5	37,8	204,1	3086	0,2	10,3	14,93	10	3	n

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells (sTREM-1)

in der bronchoalveolären Lavage:

Diagnostischer Wert bei polytraumatisierten Patienten auf der Intensivstation

Eine prospektive Studie

in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. H. Wissing

mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. T. Bingold

ohne sonstige Hilfsmittel selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 22.05.2010