

Aus der

Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie der Philipps-Universität Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Einfluss einer therapeutischen Hypothermie
auf das myokardiale Outcome
im porcinen Langzeit-Polytraumamodell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Johanna Miller

aus Friedrichshafen

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
21.12.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt

Korreferent: PD Dr. Konstantinos Karatolios

*It does not matter how slowly you go
as long as you do not stop.*

- Confucius -

(For all people who always knew that I would not stop.)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1 Einleitung	13
1.1 Hintergrund.....	13
1.2 Ziel der Studie	15
1.3 Polytrauma	16
1.3.1 Definition des Polytraumas	16
1.3.2 Epidemiologische Daten	18
1.3.3 Polytraumamanagement.....	21
1.3.3.1 Präklinische Versorgung	21
1.3.3.2 Schockraummanagement	22
1.3.3.3 Erste OP-Phase	22
1.3.4 Kardiovaskuläre Beteiligung beim Polytrauma	23
1.3.4.1 Contusio cordis.....	23
1.3.4.2 Hämorrhagie und hämorrhagischer Schock.....	26
1.3.4.3 Myokardischämie	27
1.3.5 Polytrauma mit hämorrhagischem Schock im Tiermodell.....	28
1.4 Hypothermie	30
1.4.1 Physiologische Veränderungen unter Hypothermie.....	31
1.4.2 Anwendungsbereiche therapeutischer Hypothermie	32
1.4.3 Hypothermie beim Polytrauma.....	34
1.5 Aktuelle Studienlage.....	36
1.6 Pilotstudie	39
1.7 Fragestellung.....	40
2 Material und Methoden	41
2.1 Tiermodell.....	41
2.1.1 Das Schwein als Modell.....	41
2.1.2 Art und Haltung der Versuchstiere.....	42
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42

2.1.4	Kohortenbeschreibung und -einteilung	42
2.2	Versuchsdurchführung	44
2.2.1	Überblick über den kohortenabhängigen Versuchsablauf	44
2.2.2	Vorbereitung und Anästhesie.....	46
2.2.3	Katheterisierung der Versuchstiere.....	48
2.2.4	Traumainduktion	49
2.2.5	Reperfusionphase	52
2.2.6	Kontrolliert induzierte Hypothermie und Wiedererwärmung	52
2.2.7	Beobachtungsphase	53
2.2.8	Messgrößen	54
2.2.9	Versuchsende und Sektion	56
2.3	Datenerhebung und -sicherung	57
2.4	Histologische Methoden	57
2.4.1	Weiterverarbeitung der Proben.....	57
2.4.2	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	58
2.4.3	Immunhistochemische Färbung.....	58
2.4.4	Beurteilung der histologischen Schnittpräparate	60
2.4.5	Histologisches Scoring.....	60
2.5	Statistische Methoden	60
2.5.1	Deskriptive Statistik.....	60
2.5.2	Vergleichende Statistik	61
3	Ergebnisse	62
3.1	Versuchstiere.....	62
3.2	Deskriptive Daten	63
3.2.1	Hämodynamische Parameter	63
3.2.2	Körperkerntemperatur.....	68
3.2.3	Troponinwerte	69
3.2.4	Histologische Beurteilung	71
3.3	Vergleichende Daten	80
4	Diskussion	82
4.1	Ergebnisse.....	82
4.2	Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage	83

4.3	Klinische Relevanz	90
4.4	Limitationen	91
4.5	Ausblick	94
5	Zusammenfassung	96
6	Summary	98
	Literaturverzeichnis	100
	Anhang	113
a)	Verzeichnis akademischer Lehrer	113
b)	Danksagung	114

Abkürzungsverzeichnis

°	Grad
°C	Grad Celsius
%	Prozent
€	Euro
§	Paragraph
ACS COT	American College of Surgeons` Committee of Trauma
AIS	Abbreviated Injury Scale
Akt	Proteinkinase B
AMI	akute Myokardischämie
Aqua dest.	Aqua destillata
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATLS®	Advanced Trauma Life Support
ATP	Adenosintriphosphat
ATS	Australian Trauma Society
BAL	Bronchiallavage
Bcl-2	B-cell lymphoma 2, Regulatorprotein für die Apoptose
BE	Base Excess, Basenabweichung
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Charr.	Charrière (= French; = 0,333 mm)
CK-MB	Creatinkinase vom „Muscle-Brain type“
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie, Computertomograph
DCR	Damage Control Resuscitation
DCS	Damage Control Surgery
DGU®	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
d.h.	das heißt

EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
ELWI	Extra Vascular Lung Water Index, extravasaler Lungenwasserindex
EPR	Emergency Preservation and Resuscitation
ERC	European Resuscitation Council
ETC	Early Total Care
ETC®	European Trauma Course
etCO ₂	endtidal gemessenes Kohlstoffdioxid
FiO ₂	Fraction of Inspired Oxygen, inspiratorische Sauerstofffraktion
g	Gramm
G	Gauge
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDI	Global End-Diastolic Index, globaler enddiastolischer Volumenindex
ggf.	gegebenenfalls
GTR	German Trauma Registry
h	Stunde, Stunden
Hb	Hämoglobinwert
HE	Hämatoxylin-Eosin
HI	Herzindex
I:E	Verhältnis Inspiration zu Expiration
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
INR	International Normalized Ratio
ITLS®	International Trauma Life Support
ISS	Injury Severity Score
JTDB	Japan Trauma Data Bank
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter

LiMON	nichtinvasive Messung der Indocyaningrün-Elimination
log.	logarithmisch
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAIS	Maximal Abbreviated Injury Scale
MAP	mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck
mbar	Millibar
MCI	myocardial contusion injury
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MSCT	Mehrschichtspiralcomputertomographie
MTOS	Major Trauma Outcome Study
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
Na ⁺	Natrium
NNT	Number needed to treat
OP	Operation
p53	Tumorsuppressorprotein
p-Wert	Probability-Wert
PCHI	Pulskontur-Herzindex
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PD	Privatdozent
PEA	pulslose elektrische Aktivität
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PHTLS®	Pre Hospital Trauma Life Support
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output, Pulskontur-Herzeitvolumen

pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partial Thromboplastin Time
RKI	Robert Koch-Institut
RTS	Revised Trauma Score
s.	siehe
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPO ₂	partielle Sauerstoffsättigung des Blutes
sog.	sogenannt
StBA	Statistisches Bundesamt
SVRI	Systemic Vascular Resistance Index, systemischer Widerstandsindex
SVV	Stroke Volume Variation, Schlagvolumenvariation
TARN	Trauma Audit and Research Network
TBV	totales Blutvolumen
TEE	transösophageale Echokardiographie
Tnl	Troponin I
TnT	Troponin T
TR-DGU	TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
vs.	versus
WHO	World Health Organization
ZVK	zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Überblick über den kohortenabhängigen Versuchsablauf	44
Abbildung 2:	CONSORT-Flussdiagramm zum Versuchsablauf	45
Abbildung 3:	Apparatur für Tibiafraktur	50
Abbildung 4:	Tibiafrakturierung	50
Abbildung 5:	Bolzenschussgerät für Thoraxtrauma	51
Abbildung 6:	Leberlazerationen mittels Alu-X-Profil	51
Abbildung 7:	Artic Sun® System mit Kühlpads	53
Abbildung 8:	Medianwerte der Herzfrequenz	63
Abbildung 9:	Medianwerte des mittleren arteriellen Drucks	64
Abbildung 10:	Medianwerte des Herzindex	65
Abbildung 11:	Medianwerte der Schlagvolumenvariation	66
Abbildung 12:	Medianwerte der Hämoglobinwerte	67
Abbildung 13:	Medianwerte der Laktatwerte	67
Abbildung 14:	Medianwerte der Körperkerntemperatur	68
Abbildung 15:	Auswertung der Tnl-Quotienten der Kohorten L und H	70
Abbildung 16:	Histologische Scorewerte der verschiedenen Gruppen	73
Abbildung 17:	Auswertung des Ischämie-Scores aller Gruppen	75
Abbildung 18:	Auswertung des Ischämie-Scores der Kohorten L und H	75
Abbildung 19:	Ischämie-Score 0, 100-fache Vergrößerung	76
Abbildung 20:	Ischämie-Score 1, 100-fache Vergrößerung	76
Abbildung 21:	Ischämie-Score 2, 40-fache Vergrößerung	77
Abbildung 22:	Ischämie-Score 2, 200-fache Vergrößerung	77
Abbildung 23:	Ischämie-Score 3, 40-fache Vergrößerung	78
Abbildung 24:	Ischämie-Score 3, 200-fache Vergrößerung	78
Abbildung 25:	Nachweis von Histiozyten, immunhistochemische Färbung	79
Abbildung 26:	Nachweis von Histiozyten, HE-Färbung	79

Die Abbildungen entstanden u.a. noch durch Frau Prof. Dr. Daphne Eschbach und Herrn PD Dr. Klemens Horst.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Überblick über die Kohorteneinteilung	43
Tabelle 2:	Einteilung der Troponinwerte	55
Tabelle 3:	Färbeprotokoll HE-Färbung	58
Tabelle 4:	Färbeprotokoll CD45	59
Tabelle 5:	Der histologische Ischämie-Score	60
Tabelle 6:	Übersicht zu Mortalität und kardiopulmonaler Reanimation	62
Tabelle 7:	Shapiro-Wilk-Test der TnI-Quotienten der Kohorten L und H	71
Tabelle 8:	Übersicht zu Leukozyteninfiltration und Myozytenuntergang	72
Tabelle 9:	Übersicht zu den histologischen Scorewerten	73
Tabelle 10:	Shapiro-Wilk-Test der Ischämie-Scores aller Gruppen	74
Tabelle 11:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, Ischämie-Score	81
Tabelle 12:	Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests, Troponinwerte	81

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Nach wie vor erweist sich das Polytrauma als die häufigste Todesursache bei jungen Menschen unter 45 Jahren [211]. Die Mehrzahl aller Todesfälle in diesem Kollektiv lässt sich dabei auf eine schwere Verletzung im Rahmen von Verkehrsunfällen oder häuslichen Unfällen zurückführen [184]. Im Jahresbericht 2019 ermittelte das TraumaRegister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU®, TR-DGU) ein Basiskollektiv von 32.580 Unfallopfern mit schwersten Verletzungen nach der Abbreviated Injury Scale (AIS) mit einem Wert ≥ 2 [106]. Unter diesen wurden 4.735 Patienten nach der „Berlin Definition“ als polytraumatisiert eingestuft [106, 191]. In ca. 96 % der Fälle (bezogen auf das Basiskollektiv) lag ein stumpfer Unfallmechanismus zugrunde [106]. Am häufigsten zeigten sich Verletzungen im Bereich von Thorax und Kopf [106].

Neben den direkten Folgen des Traumas wie der massiven Hypovolämie oder dem primären Hirnschaden nimmt bei initial Überlebenden insbesondere die Entwicklung eines Organ- bzw. Multiorganversagens im Rahmen der posttraumatischen Immunantwort entscheidenden Einfluss auf die Mortalitätsrate schwerverletzter Patienten [128, 151, 215, 223].

Bislang existiert keine medizinische Möglichkeit zur direkten Therapie der inflammatorischen Reaktion nach Traumatisierung. Da dem Einsatz einer kontrolliert induzierten Hypothermie jedoch ein protektiver immunmodulierender Effekt in definierten Behandlungssituationen nachgewiesen werden konnte, stellt sie einen therapeutischen Ansatz dar. Existierende experimentelle Studien geben beispielsweise Hinweise auf die Reduktion eines hypoxischen Organschadens durch das Absenken der Körperkerntemperatur [88]. Aus diesem Grund ist die aktive Kühlung wiederholend im Rahmen von klinischen Studien bei elektiven chirurgischen Eingriffen (beispielsweise in der Neurochirurgie, Herz-Thorax-Chirurgie und auch bei Transplantationen) zum Einsatz gekommen [24, 100, 117, 118, 225, 226].

Die therapeutische Anwendung von Kälte wurde vermutlich erstmals vor 5.500 Jahren in Aufzeichnungen aus dem alten Ägypten erwähnt (später bekannt als Edwin Smith Papyrus) und diente primär zur Analgesie bei Kopfwunden [21]. Im 20. Jahrhundert etablierte sich der Einsatz von Hypothermie zur Neuroprotektion, da sie in der klinischen Anwendung bei zerebraler Ischämie ein verbessertes neurologisches Outcome aufzeigen konnte [26, 41, 67, 160]. Seit der Veröffentlichung zweier großer randomisierter Studien zum Einsatz kontrollierter milder Hypothermie nach einem Kreislaufstillstand im New England Journal of Medicine im Jahr 2002 ist die therapeutische Kälteanwendung fester Bestandteil der Leitlinien der European Resuscitation Council (ERC) sowie der International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) zur kardiopulmonalen Reanimation bei defibrillierbaren Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern sowie pulsloser elektrischer Aktivität bei Erwachsenen [12, 85, 180, 181]. Seit 2010 gehören zu den Indikationen auch die nicht defibrillierbaren Herzrhythmusstörungen sowie die Asystolie [49]. Eine Empfehlung hinsichtlich des Einsatzes von Kälte in der Polytraumaversorgung existiert bislang nicht.

Bisherige Traumamodelle an Kleintieren mit hämorrhagischem Schock konnten jedoch bereits günstige Effekte einer induzierten Hypothermie in Bezug auf eine höhere Überlebensrate nachweisen [130, 241]. Dabei zeigte sich auch, dass eine prolongierte Kälteanwendung einer kurz andauernden Hypothermie-Phase überlegen war [130].

Bis dato existierende Traumamodelle an Großtieren leiten die Hypothermie bereits zum Zeitpunkt des hämorrhagischen Schocks ein und nicht, im Sinne eines therapeutischen Ansatzes, nach wiedererlangter hämodynamischer Stabilität [138, 162, 165, 183, 238, 266].

Der Großteil der Erkenntnisse über Hypothermie bei polytraumatisierten Patienten beruht auf den bekannten negativen Auswirkungen eines unbeabsichtigten Abfalls der Körperkerntemperatur bei Auftreten schwerster Verletzungen. Diese sog. akzidentelle Hypothermie kann als Folge des

Blutverlusts, der forcierten Flüssigkeitsgabe und der Kälteexposition früh posttraumatisch auftreten und wird mit einer Inzidenz bis zu 66 % bei Ankunft im Schockraum beschrieben [171]. Mehrere Arbeitsgruppen bestätigten, dass die Mortalitätsraten polytraumatisierter Patienten mit akzidenteller Hypothermie im Vergleich zu normothermen Traumapatienten signifikant höher waren [81, 102, 122, 227, 233, 249]. Weitere Ergebnisse anderer klinischer Studien basieren ebenfalls auf der Untersuchung akzidenteller Hypothermie zum Zeitpunkt hämodynamischer Instabilität. Die experimentelle Studienlage zum therapeutischen Einsatz von Kälte nach erfolgter Stabilisierung der hämodynamischen Parameter reicht aktuell noch nicht aus, um eine Übertragbarkeit auf den Menschen ableiten zu können. In Hinblick auf die hohe klinische Relevanz der Frage nach einer adäquaten Versorgung polytraumatisierter Patienten in der frühen Phase nach initialer Stabilisierung (Schockraumtherapie, Blutungskontrolle) beantragten wir die Durchführung der hier vorliegenden Studie zur Traumaforschung auf Basis eines Großtiermodells.

1.2 Ziel der Studie

Im Rahmen des Kooperationsprojekts der Universitätskliniken Aachen, Gießen und Marburg wurden die Auswirkungen und zugrunde liegenden Mechanismen einer kontrolliert induzierten, milden Hypothermie von 33 °C auf die einzelnen Organsysteme polytraumatisierter Großtiere untersucht. Da die Hypothermie bezogen auf das Polytrauma nach aktueller Studienlage weiterhin eine ambivalente Rolle einnimmt, lässt sich ihr therapeutisches Fenster bislang nicht ausreichend definieren. Daraus resultiert die Herausforderung, spezifische Indikationen für ihren Einsatz zu überprüfen, um dem Auftreten möglicher negativer Auswirkungen vorzubeugen. So wurde in dem vorliegenden Projekt eine Gruppe polytraumatisierter Schweine mit äußerer Kälteanwendung nach posttraumatischer Blutungskontrolle mit einer normothermen Interventionsgruppe verglichen und die Einflüsse der induzierten Hypothermie auf sämtliche Organsysteme (zentrales Nervensystem, pulmonales System, kardiovaskuläres System, hepatorenales System, Immunsystem) in Teilprojekten untersucht.

1.3 Polytrauma

1.3.1 Definition des Polytraumas

Der Begriff des Polytraumas taucht erstmals Anfang der 1970er Jahre in der medizinischen Literatur auf [28]. Zur gleichen Zeit werden jedoch sowohl in deutsch- als auch englischsprachigen Arbeiten die Begriffe „Mehrfachverletzungen“ bzw. „multiple injuries“ oder „multiple trauma“ synonym verwendet [25, 28, 42, 59, 153]. Der erste Versuch einer formalen Definition des Polytraumabegriffs findet sich in einer Publikation von Border et al. aus dem Jahr 1975. Danach entsprach das Vorliegen zweier oder mehrerer signifikanter Verletzungen unterschiedlicher Körperregionen einer Polytraumatisierung des Patienten [17]. Die im Folgenden 1983 und 1984 publizierten Definitionen der Arbeitsgruppen Faist et al. sowie Tscherne et al. präzisierten Borders Ansatz, indem sie die „Lebensbedrohlichkeit mindestens einer oder der Summe aller Verletzungen“ in ihren Definitionen ergänzten [64, 248]. Dies entspricht unserem heutigen Verständnis vom Polytraumageschehen und erlaubt eine Abgrenzung von Mehrfachverletzungen, die nicht mit einer Lebensgefahr einhergehen. Zur weiteren Definitionsklärung verhalf u.a. Hans-Jörg Oestern 1997 durch seine Bezeichnung einer schweren, lebensbedrohlichen Einzelverletzung einer Körperregion als Barytrauma [185]. Mit dem Ziel einer Vereinheitlichung von Bewertungskriterien und Therapiestandards in der Polytraumaversorgung wurde im Rahmen der Major Trauma Outcome Study (MTOS) eine erste groß angelegte retrospektive Datenanalyse von insgesamt 80.544 Polytraumapatienten (zwischen 1982 und 1987) in den Vereinigten Staaten durchgeführt [34]. Berücksichtigt wurden objektive Parameter wie der Revised Trauma Score (RTS), der Injury Severity Score (ISS), das Patientenalter sowie der Unfallhergang (stumpfes oder penetrierendes Trauma). Beim ISS (erstbeschrieben 1974 von Baker et al.) handelt es sich um eine anatomische Verletzungsgradtabelle zur klinischen Einordnung der Schwere einer Kombination aus unterschiedlichen Verletzungen [5]. Bewertungsgrundlage ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. Letalität bei Einzelverletzungen gemäß der vereinfachten Abbreviated Injury Scale (AIS), die erstmals 1971 im Rahmen der Forschung von Verkehrsunfällen in den Vereinigten Staaten vorgestellt

wurde [129]. Noch heute dient der ISS als Basis für die Beurteilung von polytraumatisierten Patienten und taucht daher in vielen modernen Begriffsdefinitionen des Polytraumas auf. Folglich wird sein Einsatz weiterhin von dem American College of Surgeons' Committee of Trauma (ACS COT), dem Trauma Audit and Research Network (TARN), dem German Trauma Registry (GTR) und der Australian Trauma Society (ATS) empfohlen [191]. Der ISS-Schwellenwert von über 15 Punkten für das Vorliegen eines Polytraumas findet jedoch keine universelle Anwendung [28]. Zudem wurde mit der Entwicklung hin zu einem besseren Verständnis über die pathophysiologischen Vorgänge beim Polytrauma vielfach die Meinung laut, dass, neben dem Grad der anatomischen Verletzung, auch die systemische Antwort des Körpers auf die Verletzung Einzug in die Polytraumadefinition erhalten sollte [28, 128, 190, 192, 193, 247]. So bezeichnete Ottmar Trentz das Polytrauma 1994 erstmals als „Syndrom von Verletzungen mehrerer Körperregionen mit konsekutiven systemischen Funktionsstörungen, die zum posttraumatischen Immunversagen mit nachfolgender Sepsis und Multiorganversagen führen können“ [61]. Keel et al. führten diese Überlegung 2005 unter Berücksichtigung des posttraumatischen Auftretens eines Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) weiter [127, 128]. 2014 zeigten Pape et al., dass unter Hinzunahme lediglich eines pathophysiologischen Parameters die prädiktive Mortalitätsrate bei einem ISS \geq 16 von 18,7 % auf 35 - 38 % ansteigt [191]. Dies wird gestützt von anderen Studien, wie bereits 2011 von der Arbeitsgruppe um Kondo et al., die bei der Datenerfassung von insgesamt 35.732 polytraumatisierten Patienten (Japan Trauma Data Bank, JTDB) eine große Vorhersagekraft hinsichtlich der Mortalitätsrate in Bezug auf die Glasgow Coma Scale (GCS), das Patientenalter sowie den systolischen Blutdruckwert ermitteln konnten [134]. Zur Erfassung der individuellen Verletzungsschwere von Polytraumapatienten muss daher neben anatomischen Scores auch die inflammatorische, metabolische und zirkulatorische Dysfunktion berücksichtigt werden, wie es heute der Fall ist (s. „Berlin Definition“).

Bis 2014 erlaubte der Begriff des Polytraumas mehrere Definitionen. Eine Literaturrecherche von Butcher et al. aus dem Jahr 2009 bestätigte dies [27]. In insgesamt 1.665 Publikationen zum Thema Polytrauma (zwischen 1950 und 2008) konnte er acht unterschiedliche und nebeneinander existierende Begriffsgruppen mit maximalem Evidenzgrad IV (aufgrund fehlender objektivierbarer, quantitativer Messwerte) ausfindig machen [27]. Der inkonsistente Gebrauch und die fehlende Validität des Polytrauma-Begriffs wurden, wie oben dargestellt, von zahlreichen Autoren thematisiert. Mit dem Wunsch nach einer Überarbeitung der bestehenden Definitionen und einer Zusammenführung dieser kam ein internationales Ärztegremium zusammen, das in vier aufeinanderfolgenden Jahren an einer Polytraumadefinition mit uneingeschränkter Anwendung arbeitete. Es handelt sich dabei um die 2014 vorgestellte konsens- und evidenzbasierte weltweit anwendbare „Berlin Definition“ des Polytraumas:

AIS ≥ 3 in mindestens 2 Körperregionen sowie mindestens eine der nachfolgenden Parameter:

- Alter ≥ 70 Jahre
- GCS ≤ 8 Punkte
- Systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg
- Azidose mit BE $\leq -6,0$
- Koagulopathie mit PTT ≥ 40 s oder INR $\geq 1,4$

1.3.2 Epidemiologische Daten

2015 wurde die Anzahl von Unfallverletzten in der Bundesrepublik Deutschland von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin auf über neun Millionen geschätzt [1]. Dies entsprach rund zwölf Prozent der Wohnbevölkerung [1]. Da in Deutschland die Unfallhergänge nicht einheitlich erfasst werden, beruht die Gesamtunfallstatistik auf Daten des Robert Koch-Instituts (RKI), des Statistischen Bundesamts (StBA) sowie der Unfallversicherungsträger. Insgesamt starben 2015 24.578 Menschen an den Folgen eines Unfalls [1]. Dabei stellten Verkehrsunfälle die dritthäufigste tödliche Unfallursache nach

Freizeitunfällen sowie Unfällen im häuslichen Bereich dar [1]. In absteigender Reihenfolge handelt es sich bei den Verkehrsunfällen um Unfälle mit dem Auto, Motorrad oder Fahrrad [106].

Seit 1993 wird jährlich die Anzahl Schwerverletzter in Deutschland mithilfe des TR-DGU erfasst. Das Register beruht auf Daten der im TraumaNetzwerk organisierten Kliniken und dient als Grundlage für die Qualitätskontrolle sowie Weiterentwicklung des Polytraumamanagements. Im Jahr 2018 wurden über 40.000 Fälle aus insgesamt 660 teilnehmenden Kliniken dokumentiert. Offizielles Einschlusskriterium des TR-DGU ist die „Aufnahme eines Patienten über den Schockraum mit anschließender Intensivtherapie“ [106]. Bezogen auf das aktualisierte Basiskollektiv (Stand 2018) lassen sich Durchschnittswerte zur Anzahl verletzter Patienten, den Unfallarten, der Unfallversorgung sowie dem Patientenoutcome nachlesen. Im Jahr 2018 wurden 32.580 Patienten in das Basiskollektiv (maximaler AIS, MAIS \geq 3, bzw. MAIS 2 mit Überleben durch Intensivtherapie oder anschließendem Versterben) eingeschlossen [106]. Nur 4.735 wurden nach der „Berlin Definition“ als polytraumatisiert eingestuft [106]. Der für Deutschland typische Verletzungsmechanismus ist ein stumpfes Trauma (96 % in 2018) [106]. Dabei treten relevante Verletzungen (AIS \geq 3) mit 45,8 % am häufigsten am Thorax auf [106]. Der Altersdurchschnitt bezogen auf das Basiskollektiv liegt bei 52,3 Jahren [106]. In nahezu drei Viertel der Fälle sind die Schwerverletzten männlich [106]. Die Krankenhausletalität wird im TR-DGU für das Jahr 2018 mit 10,9 % angegeben [106].

Aufgrund der hohen Variabilität in der Dokumentation von Patientenfällen, v.a. in überregionalen Traumazentren, existierten bislang unterschiedliche Annahmen über die jährliche Inzidenz schwerverletzter Patienten. Zur genaueren Erfassung dieser führten Debus et al. basierend auf Daten des TR-DGU aus dem Jahr 2012 eine retrospektive Analyse durch [50]. Hierbei wurden 13.040 Patienten mit einem ISS \geq 16 aus 430 deutschen Traumazentren einbezogen. Die Hochrechnung ergab eine jährliche Anzahl von über 18.000 polytraumatisierten Patienten. Dies entsprach bei ca. 82 Millionen Einwohnern der Bundesrepublik

Deutschland in 2012 einer Inzidenzrate von 0,02 % pro Jahr und lag damit deutlich unter bisherigen Hochrechnungen, die noch bis 2006 jährliche Schwerverletztenraten mit über 30.000 Patienten angaben [90, 139]. Mögliche Ursachen hierfür sind Hochrechnungen auf Grundlage unterschiedlicher Polytraumadefinitionen sowie zu geringer Fallzahlen.

Laut aktueller Studienlage ist die mit einem Polytrauma verbundene Mortalität rückläufig [55, 199, 265]. Dies lässt sich durch die Implementierung von Ausbildungskonzepten zur Durchführung standardisierter Handlungsabläufe in der Traumaversorgung (beispielsweise dem Advanced Trauma Life Support, ATLS®), die technische Weiterentwicklung diagnostischer Möglichkeiten sowie den logistischen Fortschritt bei der Notfallrettung erklären. Zudem dienen, wie bereits oben erwähnt, der strukturelle Zusammenschluss von zertifizierten Traumazentren in regionalen Traumanetzwerken (seit 2008) sowie die Datenerfassung von Behandlungsabläufen in internationalen Traumaregistern (seit 1993) sowohl der externen Qualitätssicherung als auch der Versorgungsforschung und klinischen Forschung. Folglich ist eine stetige Optimierung der Notfallversorgung schwerverletzter Patienten und eine Senkung der davon abhängigen Mortalitätsraten möglich [143, 159, 217, 218].

Trotz dieser Entwicklung verliert die Schwerverletztenversorgung nicht an Bedeutung. Durchschnittlich sind schwerverletzte Patienten männlich, erwerbsfähig und befinden sich im fünften oder sechsten Lebensjahrzehnt [106]. Gabbe et al. zeigten, dass immerhin 70 % der Patienten 24 Monate nach einem Polytraumageschehen in ihren Beruf zurückkehren konnten [73]. Dem stehen Behandlungskosten für die Akutversorgung sowie Rehabilitationsmaßnahmen von rund 106.000 € pro Patient gegenüber [91]. Ist die Rückkehr ins Berufsleben aufgrund einer Behinderung nicht möglich, vervielfachen sich diese Kosten um das Neunfache [91]. 2018 wurden mehr als 15 % aller Polytraumapatienten anschließend in Reha-Kliniken ausbehandelt und wiesen zum Zeitpunkt der Verlegung bereits eine Liegedauer im Krankenhaus von durchschnittlich 28 Tagen auf [106]. Neben den genannten sozioökonomischen Faktoren spielen für

die Betroffenen jedoch häufig auch körperliche sowie psychische Spätfolgen eine große Rolle [109].

1.3.3 Polytraumamanagement

Die Versorgung von Schwerverletzten stellt aufgrund des unvorhersehbaren und plötzlichen Eintretens eines Unfallgeschehens sowie der „Heterogenität des Patientenguts“ eine besondere Herausforderung dar [18, 56]. Zudem handelt es sich um eine interdisziplinäre Aufgabe, die eine enge Zusammenarbeit und gute Kommunikation erfordert. Die aktuelle S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung (Stand 2016) ist eine evidenz- und konsensbasierte Empfehlung, die der Verbesserung der „Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität“ dienen soll [18]. In diese sind bestehende Polytraumakurskonzepte wie Prehospital Trauma Life Support (PHTLS®), International Trauma Life Support (ITLS®), ATLS®, European Trauma Course (ETC®) oder TraumaManagement® eingebettet. Neben der S3-Leitlinie gilt das Weißbuch der Schwerverletztenversorgung ebenfalls als Orientierungsgrundlage für das Polytraumamanagement. Es wurde erstmals 2006 von der DGU® veröffentlicht und zuletzt in 2019 überarbeitet [56]. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie beziehen sich auf erwachsene Patienten und sind in drei Teilbereiche gegliedert: Präklinische Versorgung, Schockraumversorgung und erste Operationsphase.

1.3.3.1 Präklinische Versorgung

Die präklinische Versorgung des polytraumatisierten Patienten beinhaltet die Atemwegssicherung, hämodynamische Stabilisierung, körperliche Untersuchung, Lagerung, Analgesie, Versorgung von Teilverletzungen, Erstellen einer Arbeitsdiagnose sowie den raschen Transport in ein zertifiziertes Traumazentrum im TraumaNetzwerk DGU® [13]. Das Eckpunktepapier zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik (überarbeitet 2016) fordert bei „zeitkritischen Krankheitsbildern“ eine maximale Prähospitalzeit („Zeitintervall vom Eingang des Notrufs in der Leitstelle bis zur Ankunft des Patienten im geeigneten Krankenhaus“) von 60 Minuten [68]. Die definitive Versorgung im Krankenhaus sollte wiederum „spätestens 90 Minuten

nach Notrufeingang erfolgen“ [68]. Es ist bekannt, dass beispielsweise bei schweren intraabdominellen Blutungen eine Zeitverzögerung von drei Minuten bis zur Notfalllaparotomie die Letalität um 1 % erhöht [40]. So muss teilweise individuell vom Rettungspersonal erwogen werden, „ob eine zeitverzögernde Maßnahme vor Ort durchgeführt“ oder „in die frühklinische Behandlungsphase verschoben“ werden soll - „stay and play“ vs. „load and go“ [18]. Dies muss v.a. von der Dringlichkeit der Intervention abhängig gemacht werden.

1.3.3.2 Schockraummanagement

Die Behandlung im Schockraum stellt die „Schnittstelle zwischen der präklinischen und klinischen Versorgung“ dar [71]. Die Empfehlung zur Aufnahme eines Patienten über den Schockraum richtet sich nach den erhobenen physiologischen Parametern, dem Verletzungsmuster sowie dem Unfallmechanismus [18]. Die Zusammensetzung des Schockraumteams variiert in Abhängigkeit von der Versorgungsstufe des Traumazentrums (lokal, regional, überregional) [71]. Folglich besteht die Herausforderung in der Koordinierung interdisziplinärer Behandlungsstrategien. Ein standardisiertes Vorgehen nach bereits erwähnten Polytraumakonzepten führt präklinisch sowie im Schockraum zur schnellen Therapieentscheidung bei lebensbedrohlichen Verletzungen [18, 19]. Neben der Basisdiagnostik in Form des Ultraschalls und der konventionellen Röntgenuntersuchung hat v.a. der Einsatz der Mehrschichtspiralcomputertomographie (MSCT) im Schockraum in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen [125, 264]. Eine retrospektive Analyse von Daten aus dem TR-DGU im Jahr 2009 konnte aufzeigen, dass die Durchführung eines frühen Ganzkörper-CTs mit einer höheren Überlebenschance von Schwerverletzten nach einem stumpfen Unfallmechanismus assoziiert war [112].

1.3.3.3 Erste OP-Phase

Wird im Schockraum die Indikation zur notfallmäßigen operativen Versorgung gestellt, so muss, je nach lokaler und systemischer Verletzungsschwere, zwischen zwei möglichen Therapiestrategien entschieden werden: Early Total Care (ETC) vs. Damage Control Surgery (DCS). Unter dem Begriff der ETC

versteht man die „primäre definitive Versorgung der Verletzung“ mit dem Ziel der „umgehenden Wiederherstellung der Organstruktur und -funktion“ bei Patienten in stabilem Allgemeinzustand [71]. Die Strategie des DCS zielt im Gegensatz dazu auf eine limitierte chirurgische Maßnahme mit kurzer Operationszeit ab [71]. Ziele sind die Minimierung von Sekundärschäden [71] sowie die Maximierung des Patientenoutcomes v.a. hinsichtlich des primären Überlebens [198]. Die definitive Versorgung der Verletzung erfolgt erst nach Stabilisierung des Patienten und Abklingen der posttraumatischen Entzündungsreaktion im „window of opportunity“ ca. fünf Tage nach dem Trauma [71]. Beispiele für das DCS-Konzept sind u.a. die Blutstillung durch Packing, die Stabilisierung von Frakturen durch einen Fixateur externe oder das Weichteilmanagement durch Kompartmentspaltung [69]. Die DCS sollte bei instabilem bzw. physiologisch stark beeinträchtigtem Zustand des polytraumatisierten Patienten zum Einsatz kommen. Dazu zählen die „letale Trias“ (Hypothermie, Koagulopathie und Azidose), aber auch ein hoher Transfusionsbedarf [198, 214]. Da sich Patienten bis zum vierten posttraumatischen Tag in einem sehr vulnerablen Allgemeinzustand befinden können, werden in dieser Zeitspanne nur dringende Eingriffe nach der initialen DCS vorgenommen [156]. Anschließend können elektive operative Eingriffe erfolgen [156].

1.3.4 Kardiovaskuläre Beteiligung beim Polytrauma

1.3.4.1 Contusio cordis

Kardiale Kontusionen sind häufig verursacht durch stumpfe Thoraxtraumen, wie sie bei Verkehrsunfällen auftreten können [4, 108, 236]. Angaben zur genauen Inzidenz variieren jedoch stark, je nachdem welche Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen werden [4, 236]. Grundsätzlich lässt sich eine Commotio cordis bei geringer Krafteinwirkung von einer Contusio cordis bei hoher Krafteinwirkung unterscheiden [65, 186]. Letztere geht mit einer nachweisbaren myokardialen Schädigung einher, die aufgrund seiner anatomischen Nähe zur Thoraxwand am häufigsten den rechten Ventrikel betrifft [7, 216, 234]. Den einzigen Nachweis bietet eine postmortale Autopsie, weshalb klinisch lediglich der Verdacht auf eine myokardiale Kontusionsverletzung

(myocardial contusion injury, MCI) geäußert werden kann [4, 7]. Histologisch präsentiert sich die MCI mit interstitiellem Ödem, Leukozyteninfiltration, intramyokardialer Hämorrhagie sowie Zellnekrose [220, 236, 243]. Diese histologischen Befunde ähneln denen eines stattgehabten Herzinfarkts [220, 243].

Bei Vorliegen eines „signifikanten Thoraxtraumas“ (mit Rippenserienfraktur, Hämatothorax, Lungenkontusion und/oder intrathorakaler Gefäßschädigung) erhärtet sich die Verdachtsdiagnose einer MCI [4]. In einer Literaturrecherche von Alborzi et al. von 1977 bis 2012 ergab sich ein Risiko von 13 % für das Vorliegen einer Contusio cordis bei „signifikantem Thoraxtrauma“ [4]. Es lassen sich drei unterschiedliche Verletzungsmuster beim stumpfen Thoraxtrauma mit Herzbeteiligung unterscheiden [186, 258]:

1. Direkte Kraftausübung auf die vordere Thoraxwand („unidirektional“ [149])
2. Dezelerationstrauma
3. Thoraxkompression mit Einengung des Herzens zwischen Sternum und Wirbelsäule („bidirektional“ [149])

Von Michael Lindstaedt wird noch ein vierter Unfallmechanismus in Form einer indirekten Krafteinwirkung beispielsweise bei vorliegender Abdomenkompression beschrieben [149].

Mögliche schwerwiegende, direkte Folgen eines stumpfen Thoraxtraumas mit Herzbeteiligung sind eine Perikardruptur mit Hämatooperikard und ggf. Tamponade, eine Ventrikel-/Vorhofseptumruptur, eine Koronararterienverletzung, eine Klappenschädigung, intrakardiale Thromben oder gar eine Myokardruptur [37, 149, 186]. Diese Komplikationen gehen mit einer hohen Letalität einher, treten jedoch glücklicherweise sehr selten auf [37, 186]. Die am häufigsten vorliegende Komplikation im Rahmen einer MCI sind Arrhythmien [186].

In der klinischen Untersuchung nach stattgehabtem Thoraxtrauma zeigen sich häufig äußere Verletzungen [236]. Die Abwesenheit dieser schließt eine MCI

jedoch nicht aus [235]. Diagnostisch hat sich die Anwendung einer 12-Kanal-Elektrokardiographie (EKG) bewährt [4, 150]. In 40 - 83 % lassen sich bei einer MCI zuvor abnorme EKG-Veränderungen finden [4]. Andere Studien konnten aufzeigen, dass eine Erhöhung von v.a. Troponin I (TnI), aber auch Troponin T (TnT) mit dem Vorliegen einer kardialen Verletzung nach stumpfem Thoraxtrauma korreliert [2, 14, 43]. Einige Autoren werten folglich laborchemisch normwertige Troponinwerte als Hinweis auf die Abwesenheit einer MCI [2, 4, 43, 221]. Der ideale Zeitpunkt der Troponinkontrolle ist diesbezüglich bislang nicht definiert [4]. Im Rahmen einer Polytraumatisierung hat die Bestimmung der Creatinkinase vom „Muscle-Brain type“ (CK-MB), die vorwiegend im Myokard lokalisiert ist, viele falsch positive Erhöhungen ergeben und wird folglich nicht priorisiert [4]. 2016 wurden von Alborzi et al. sowie von dem Surgical Critical Care Evidence-Based Medicine Guidelines Committee Empfehlungen in Bezug auf die diagnostische Vorgehensweise bei einer möglichen MCI nach stumpfem Thoraxtrauma veröffentlicht. Demnach wird u.a. bei auffälligen EKG-Befunden sowie gleichzeitiger Troponinerhöhung die Durchführung einer Echokardiographie empfohlen [4, 30]. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) gilt dabei als deutlich sensitiver im Vergleich zu der transthorakalen Methode (TTE) [4].

Hammer et al. untersuchten Thorax-CTs von 42 Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma nach bildmorphologischen Hinweisen auf eine Kontusionsverletzung. Dabei zeigte sich, dass „direkte“ CT-Auffälligkeiten wie ein myokardiales Hypoenhancement wenig sensitiv sind [97]. Keine der durch EKG diagnostizierten rechtsventrikulären Kontusionen, bzw. lediglich 22 % der linksventrikulären Kontusionen, konnten CT-graphisch identifiziert werden [97]. Indirekte CT-Zeichen eines schweren Thoraxtraumas (wie Rippenserienfraktur, Lungenkontusion, Sternumfraktur) machen jedoch eine MCI wahrscheinlicher [270]. Komplikative Kontusionsverletzungen wie mediastinale Blutungen und Aortenläsionen lassen sich dagegen sicher mittels CT detektieren [77]. Die Magnetresonanztomographie sowie Röntgenuntersuchung des Thorax spielen im Schockraum weiterhin eine untergeordnete Rolle.

1.3.4.2 Hämorrhagie und hämorrhagischer Schock

Beim Polytrauma führen unkontrollierte Blutverluste im Sinne einer Hämorrhagie am häufigsten zum Schock. Weitere Ursachen können mechanische Obstruktionen, pathologische Verteilungsstörungen des intravasalen Blutvolumens oder kardiale Dysfunktionen sein [22, 269]. Der hämorrhagische Schock stellt in mehr als einem Drittel aller Fälle eine vermeidbare Haupttodesursache nach einem Traumaereignis dar [63, 224].

Zur frühen klinischen Einschätzung einer relevanten Hypovolämie mit Tendenz zur zirkulatorischen Dekompensation implementierte ATLS® 2008 eine vierstufige Klassifikation [135]. Letztere versuchte das Ausmaß des Blutverlusts mit messbaren, physiologischen Reaktionen eines gesunden 70 kg schweren Patienten zu korrelieren [135]. Dementsprechend wurden die Vitalparameter sowie der neurologische Status zur Einteilung herangezogen [135]. Ab dem dritten Stadium und bei einem Blutverlust von 30 - 40 % des Gesamtblutvolumens wird ein signifikanter systolischer Blutdruckabfall, eine ausgeprägte Tachykardie sowie eine beginnende Beeinträchtigung des Bewusstseins beschrieben [175]. Analysen des TARN sowie des TR-DGU, die zusammen Daten von über 140.000 Traumapatienten umfassen, zeigten, dass die ATLS® Klassifikation die klinische Realität nicht widerspiegelt [87, 174, 175, 194]. Grundsätzlich wird der Einfluss der Herzfrequenz überschätzt [87, 174] sowie der des Bewusstseinszustands (anhand GCS) unterschätzt [175]. Victorino et al. konnten 2003 nachweisen, dass in einer Kohorte von 14.325 Polytraumapatienten erhöhte Herzfrequenzraten nicht notwendigerweise mit einer Blutdrucksenkung assoziiert waren [256]. Im Gegensatz dazu korreliert eine auftretende Bradykardie bei Hypovolämie sogar mit deutlich höheren Mortalitätsraten [145, 168, 256]. Alternative Methoden zur Risikostratifizierung des hypovolämischen Schocks wurden von zahlreichen Autoren veröffentlicht. Im Mittelpunkt dieser stehen häufig laborchemische Parameter (wie Laktat oder Basenabweichung, Base Excess, BE), die die metabolische Situation polytraumatisierter Patienten widerspiegeln [6, 46, 113, 173, 205]. In der Literatur lässt sich eine weitere neue Methode zur Vorhersage der Entwicklung eines hämorrhagischen Schocks bei

initial hämodynamisch stabilen Polytraumapatienten finden. Bei okkulten Blutungen kommt es frühzeitig zu einer Änderung des intrarenalen Blutflusses, der mittels Dopplersonographie beurteilt werden kann. Ein Widerstandsindex von $> 0,7$ stellte sich in Untersuchungen von Corradi et al. 2011 als einziger unabhängiger Risikofaktor heraus [45].

Bei der Behandlung einer traumatisch bedingten Hämorrhagie muss beachtet werden, dass die intravenöse Substitution von Elektrolytlösungen das Risiko für eine Koagulopathie durch Verdünnung der Gerinnungsfaktoren sowie Thrombozyten erhöhen kann [31, 155]. Die Verabreichung von gleichen Anteilen an Erythrozyten, Gerinnungsfaktoren sowie Thrombozyten (1:1:1) konnte jedoch eine Reduktion der Mortalität aufzeigen [54]. Nach dem Konzept des Damage Control Resuscitation (DCR) werden Kristalloide (selten Kolloide) limitiert und bevorzugt Vollblutprodukte verabreicht [32].

Klar definierte und einheitliche Endpunkte in der Behandlung des hämorrhagischen Schocks bei polytraumatisierten Patienten lassen sich in der Literatur nicht finden. Die schnelle Identifikation der Schockursache ggf. Blutungsquelle sowie Maßnahmen zur Korrektur von Perfusionsdefiziten stehen im Vordergrund [75].

1.3.4.3 Myokardischämie

Eine akute Myokardischämie (AMI) nach stumpfem Thoraxtrauma tritt selten auf. Es lassen sich hierzu lediglich einzelne Fallberichte in der Literatur finden [8, 89, 136, 147, 148, 163, 200, 259]. Eine Literaturrecherche von Christensen et al. zählte bis 2006 insgesamt lediglich 77 veröffentlichte Fälle [39]. Dabei machten Verkehrsunfälle mit 63 % die häufigste Ursache für eine posttraumatische AMI aus [39]. Wie von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben, kann jedoch bereits auch ein mildes Trauma zu einer AMI führen [29, 83]. Autopsiestudien haben gezeigt, dass 2 % der verstorbenen Patienten nach einem stumpfen Thoraxtrauma Verletzungen der Koronararterien aufwiesen [204]. Koronarverletzungen wie „Dissektion, Thrombosierung, Vasospasmus, Ruptur

oder Embolisation“ können einen Myokardinfarkt zur Folge haben [148]. Dabei kann die Okklusion sofort [147], einige Stunden [147] oder sogar bis zu fünf Wochen [222] nach dem Trauma auftreten. In den Untersuchungen von Christensen et al. war am häufigsten der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie betroffen (71 %) [39], höchstwahrscheinlich aufgrund seiner anatomischen Nähe zur ventralen Thoraxwand. Die danach häufig betroffenen Gefäße waren in absteigender Reihenfolge die rechte Koronararterie (19 %), die linke Koronararterie (6 %) und der Ramus circumflexus der linken Koronararterie (3 %) [39].

Ismailov et al. untersuchten Entlassdaten von 1997 in Bezug auf das Auftreten einer AMI im Rahmen eines stationären Aufenthalts nach stumpfen Traumatisierungen des Thorax und Abdomens. Dabei konnten sie nach erfolgten Koronarangiographien nachweisen, dass eine MCI mit einem achtfach höheren Risiko für AMI bei Patienten ≥ 46 Jahren sowie einem 31-fach höheren Risiko bei Patienten ≤ 45 Jahren assoziiert war [116]. 2006 bestätigte sich dieses atypisch höhere Risiko für eine AMI nach stumpfem Thoraxtrauma in der Altersgruppe bis zum 50. Lebensjahr durch eine Literaturrecherche von Christensen et al. [39].

1.3.5 Polytrauma mit hämorrhagischem Schock im Tiermodell

In der Literatur finden sich experimentelle Traumamodelle zur isolierten Hämorrhagie als auch kombinierte Modelle, die zusätzlich eine oder mehrere Gewebe- bzw. Organverletzungen berücksichtigen [70, 250]. Die Hämorrhagie kann dabei druck-, volumen- oder unkontrolliert erfolgen [72, 152, 250]. Tiermodelle mit unkontrollierter Hämorrhagie spiegeln am ehesten die klinische Situation wider [72, 152, 250]. Sie zeigen jedoch deutliche Nachteile hinsichtlich Standardisierungs- sowie Reproduzierungsmöglichkeiten auf [72, 152]. Volumenkontrollierte Blutungen ermöglichen die Untersuchung von hämodynamischen Kompensationsmechanismen bei zu berücksichtigenden interindividuellen Unterschieden [72, 250]. Eine druckkontrollierte Hämorrhagie führt zu einer präzise definierten und gut kontrollierbaren Hypotension [72, 250].

Der festgelegte minimale mittlere arterielle Druck (mean arterial pressure, MAP) sowie die Dauer der Hämorrhagie unterscheiden sich dabei stark in Abhängigkeit von Traumamodell und Tierart. In Hinblick auf Steuerbarkeit und Reproduzierbarkeit priorisieren Majde et al. volumen- und druckkontrollierte Schockmodelle [157].

Den Übersichtsarbeiten von Tsukamoto et al., Frink et al. sowie Hauser et al. zu existierenden Polytraumamodellen an Klein- und Großtieren lassen sich die häufigsten Verletzungslokalisationen mit ihren jeweiligen Verletzungsmechanismen entnehmen [70, 99, 250]:

1. Gehirn: durch Deformierung oder Erschütterung
2. Thorax: durch mechanische bzw. automatisierte Methoden (v.a. Bolzenschussgerät), Inhalation oder Ventilation
3. Abdomen: durch Leber- oder Milzlazeration über eine Minilaparotomie
4. Extremitäten: durch Fraktur langer Röhrenknochen (meist Femur oder Tibia)

Der Einsatz von Kleintieren wie Mäusen oder Ratten in der Polytraumaforschung besitzt die Vorteile einer guten Verfügbarkeit, geringer Kosten sowie einer einfachen Haltung [70, 72, 99, 250]. Folglich ist die Maus die am häufigsten verwendete Tierart in experimentellen Untersuchungen zur Erforschung menschlicher Erkrankungen [213]. Genprogrammierungen an Knockout-Mäusen können die bestehenden genetischen Unterschiede zum Menschen minimieren und die Simulation optimieren [164]. Da Ratten im Vergleich zu Mäusen ein größeres Gesamtblutvolumen aufweisen [250], ist die Realisierung von Schockmodellen unter Verwendung von Ratten möglicherweise erleichtert. Des Weiteren behauptete Hauser et al. 2005, dass die immunologischen Prozesse von Ratten nach Traumatisierung und Schock denen des Menschen sehr ähneln [99]. Seok et al. dagegen zweifelten 2013 die Übertragbarkeit der peritraumatischen murinen Immunantwort stark an [228]. In Folge machten sich Gentile et al. die Auseinandersetzung mit existierenden Mausmodellen und eine Optimierung dieser zur Aufgabe [78]. Trotz weiterhin bestehender Unterschiede

zum Menschen hat sich der Einsatz von Mausmodellen zum Erkenntnisgewinn in der Traumaforschung bewährt [58, 79, 123]. Die größten Herausforderungen bei allen Kleintiermodellen bestehen in Hinblick auf komplexe Versuchsvorhaben (v.a. operative Techniken) sowie das „perianästhetische Management“ [70].

Im Gegensatz dazu sind Großtiermodelle mit höheren Anschaffungs- sowie Haltungskosten verbunden [70, 250]. Zudem besteht eine hohe individuelle Variabilität [250]. Die Durchführung von Arbeitsschritten, das Monitoring, die Probengewinnung sowie die Datenerfassung sind dagegen leichter durchführbar [152, 252].

1.4 Hypothermie

Als Hypothermie wird allgemein eine Körperkerntemperatur unter 35 °C beschrieben [103, 210]. Je nach Schweregrad spricht man von milder (35 - 32 °C), moderater (32 - 28 °C) oder schwerer (< 28 °C) Hypothermie [103]. Bei einem weiteren Temperaturabfall kommen die Begriffe der tiefen (> 6 °C) oder ultratiefen (< 6 °C) Hypothermie zum Einsatz [131]. Anhand der Ursachen lässt sich eine weitere Einteilung in endogen, akzidentell und kontrolliert induziert vornehmen [227]. Eine endogene Hypothermie kann als Folge metabolischer oder zentralnervöser Dysfunktionen sowie bei dermalen Schädigungen auftreten [210]. Die akzidentelle Hypothermie bezeichnet den unbeabsichtigten Abfall der Körperkerntemperatur bei starker Kälteexposition ohne Hinweis auf eine zugrunde liegende endogene Ursache [102]. Der Einsatz der kontrolliert induzierten Hypothermie besitzt einen therapeutischen Ansatz. Dieser resultiert aus nachgewiesenen positiven Effekten wie einem verlangsamten Metabolismus und einem reduzierten Zelluntergang [102]. Die kontrolliert induzierte Hypothermie kann über eine externe Oberflächenkühlung oder alternativ bzw. kombinierend über invasive Techniken generiert werden [255].

1.4.1 Physiologische Veränderungen unter Hypothermie

Der menschliche Körper versucht auch bei Änderungen der Umgebungstemperatur eine konstante Körperkerntemperatur bei $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ zu gewährleisten [53, 267]. Der Temperaturbereich, innerhalb dessen die Körperkerntemperatur ohne Belastung des Stoffwechsels aufrechterhalten werden kann, wird als „thermoneutrale Zone“ bezeichnet und liegt für den erwachsenen Menschen bei externen Temperaturen von $25 - 30\text{ °C}$ [102, 103]. Die Thermohomöostase wird über periphere sowie viszerale Thermorezeptoren kontrolliert und zentral über den Hypothalamus gesteuert [53, 267].

Bei niedrigeren Temperaturen finden alle Stoffwechselprozesse im Körper verlangsamt statt [201]. Auch der Medikamentenmetabolismus ist herabgesetzt, mit der Folge einer hohen Wirkpotenz und verlängerten Wirkzeit [201]. Aufgrund des verminderten Glukosebedarfs mit einer daraus resultierenden geringeren Insulinsensitivität sowie -produktion neigt der Körper zur Hyperglykämie [201]. Bei milder Hypothermie greifen im Allgemeinen körpereigene Kompensationsmechanismen ein. Dazu gehört die Erhöhung der sympathischen Aktivität mit Ausschüttung von Katecholaminen [102, 201]. Dies hat eine Tachykardie mit erhöhtem kardialen Auswurf bei meist noch konstantem Blutdruck zur Folge [201]. Zudem kommt es katecholaminvermittelt zur Vasokonstriktion, die den Blutfluss in der kalten Peripherie minimiert und so den Wärmeverlust limitiert [102]. Ein erhöhter zentraler Blutfluss verbessert wiederum die Durchblutung der Nieren. In Kombination mit einer kältebedingten tubulären Dysfunktion und konsekutiven Elektrolytverschiebungen resultiert daraus eine verstärkte Urinbildung („kalte Diurese“) bis zur Entwässerung und sekundären Hypovolämie [201]. Kleinste Muskelkontraktionen, das sog. Kältezittern (oder Shivering), zählen ebenfalls zu den Kompensationsmechanismen [267]. Durch diese wird die Wärmeproduktion um das Fünffache gesteigert [114]. Damit einher geht jedoch auch ein erhöhter Sauerstoffbedarf [114]. Eine Erschöpfung der Thermoregulation bei weiterem Temperaturabfall bis zur schweren Hypothermie geht mit einer Dämpfung des Herz-Kreislauf-Systems einher [102, 201]. Herzfrequenz, Herzminutenvolumen und Blutdruck nehmen ab. Zusätzlich

kommt es zur Hypoventilation [201]. Die Kohlenstoffdioxidretention, die Minderperfusion des Gewebes sowie erhöhte Laktatspiegel im Rahmen des Shivering führen zwangsweise zu einer respiratorischen sowie metabolischen Azidose [189]. Das saure Milieu sowie die Kälte beeinflussen beide die Gerinnung [161]. Unter 33 °C tritt eine relevante Thrombozytopathie sowie Dysfunktion der plasmatischen Gerinnung im Sinne einer Koagulopathie auf [263]. Moderate Temperaturabfälle führen zur gleichen Zeit zur Suppression proinflammatorischer sowie Induktion antiinflammatorischer Zytokine, was mit einer Prädisposition für infektiöse Komplikationen einhergehen kann [201]. Unter 30 °C steigt das Risiko für maligne Arrhythmien bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand [208].

1.4.2 Anwendungsbereiche therapeutischer Hypothermie

Auf den ersten therapeutischen Einsatz von Hypothermie vor 5.500 Jahren wird im Edwin Smith Papyrus hingewiesen [21]. Vertreter der hippokratischen Schule verwendeten im 5. und 4. Jahrhundert vor Christus Schnee und Eis lokal zur Blutungsstillung bei Verwundeten sowie generalisiert bei Tetanus mit Krampfleiden [105]. Mit der Erfindung des Thermoskops 1592 durch Galilei sowie der Weiterentwicklung zum Thermometer durch Fahrenheit 1714 konnten Temperaturen gezielter erfasst und eingesetzt werden. Im 18. Jahrhundert wuchs das Interesse für die physiologischen Mechanismen bei ausgeprägter Hypothermie [44]. James Currie beschrieb vermutlich als erster die bei der Wiedererwärmung schiffsbrüchiger Seeleute auftretende Vasodilatation als „Bergungsschock“ [44]. Im 19. Jahrhundert fanden zahlreiche Beobachtungsstudien an Tieren statt. Diese führten zu der Erkenntnis, dass überwinternde Säugetiere einen Abfall der Körpertemperatur bis 0 °C mit anschließender Wiedererwärmung tolerieren, wohingegen nicht überwinternde Tiere bei ca. 20 °C Körpertemperatur sterben [44]. Um 1940 entwickelte der Neurochirurg Fay die ersten Kühldecken zur externen Ganzkörperkühlung bis 32 °C von Patienten mit metastasiertem Tumorleiden zur Behandlung chronischer Schmerzen [66]. Auch implantierte er lokale Kühlkapseln mit einer Kühlwirkung bis 24 °C bei intrakraniellen Abszessen und Entzündungen [66]. Aufgrund grausamer Kühlungsversuche an Menschen ohne jegliche Anästhesie

während des Zweiten Weltkriegs geriet die Hypothermieforschung für einige Jahre in Verruf [126]. 1950 bereiteten Bigelow et al. dann im Rahmen experimenteller Untersuchungen am Hundemodell die Durchführung kardiochirurgischer Interventionen mittels Oberflächenhypothermie bis 30 °C vor [15]. So war es Lewis und Taufic 1953 möglich, therapeutische Hypothermie erstmals klinisch im Rahmen einer Operation am offenen Herzen zum Verschluss eines Vorhofseptumdefekts einzusetzen [144]. In Folge wurden ebenfalls aortale Eingriffe wie chirurgische Aneurysmektomien durch den Einsatz eines tief hypothermen zirkulatorischen Arrests möglich [86]. Auch in der Neurochirurgie erhielt die moderate bis tiefe Hypothermie, trotz ihres signifikanten Nebenwirkungsspektrums (wie lebensbedrohliche Arrhythmien, Koagulopathie, Infektion), regelhaften Einzug [257]. Erst in der 80er Jahren konnten Untersuchungen im Rahmen experimenteller Modelle zu traumatischen Hirnverletzungen einen neuroprotektiven Effekt auch milder Hypothermie nachweisen [26, 110, 219]. Bei Transplantationen machte man sich den hypothermen Effekt des verlangsamten Metabolismus zu Nutze, in dem man entnommene Organe vom Spender bis zum Wiederanschluss im Empfänger extern kühlte und so länger präservieren konnte [10, 119]. 2002 wurden zwei prospektive randomisierte Studien zum Einsatz milder Hypothermie an komatösen Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand im New England Journal of Medicine veröffentlicht [12, 85]. Beide konnten dabei höhere Überlebensraten sowie ein besseres neurologisches Outcome nachweisen. Daraus folgte die Implementierung milder therapeutischer Hypothermie in verschiedenen Leitlinien zur kardiopulmonalen Reanimation [48, 180, 181, 196]. Bis dato wurde Kälte in vielen unterschiedlichen Szenarien auch ohne Leitlinienempfehlung klinisch angewendet [11]. Diese umfassen das Schädel-Hirn-Trauma, die neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, das Fast-Ertrinken, die hepatische Enzephalopathie, den Apoplex, das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), die bakterielle Meningitis, den traumatisch bedingten Herzstillstand und das Herzversagen [255]. Dabei wird in den meisten Fällen eine Temperatur zwischen 34 °C und 32 °C für zwölf bis 24 Stunden mit kombinierten externen und intravasalen Kühlungstechniken angestrebt [255].

1.4.3 Hypothermie beim Polytrauma

Spricht man von Hypothermie im Rahmen einer Polytraumatisierung, muss klar zwischen den unerwünschten und morbiditäts- sowie letalitätssteigernden Effekten der akzidentellen Hypothermie und den günstigen Effekten der kontrolliert induzierten Hypothermie unterschieden werden.

Die akzidentelle Hypothermie wird, wie unter 1.4 beschrieben, primär durch eine direkte Kälteexposition bei niedriger Umgebungstemperatur hervorgerufen und kann beispielsweise durch die Entkleidung des Patienten zur Beurteilung der Gesamtverletzungsschwere und bei ersten Interventionen am Unfallort verstärkt werden [103, 226]. Ein weiterer peri- oder posttraumatisch auftretender Abfall der Körpertemperatur ist jedoch insgesamt multifaktoriell bedingt [102]. Für sekundäre Hypothermieursachen existiert in der Literatur keine weitere Begriffsdefinition. Zu ihnen zählen beispielsweise die reduzierte Sauerstoffversorgung des Gewebes bei persistierendem Schock, mit einer daraus resultierenden metabolisch anaeroben Situation und dem Versagen einer adäquaten Wärmeproduktion [102, 226]. Die in Folge entstehende Azidose begünstigt wiederum das Auftreten von Koagulopathien. Koagulopathien bei vorliegender Hypothermie sind assoziiert mit einem höheren Blutverlust. Das gemeinsame Auftreten von Hypothermie, Azidose sowie Koagulopathie („letale Trias“) ist für den weiteren posttraumatischen Verlauf als ungünstig zu werten [170]. Eine Hemmung der Thermoregulation bei Polytraumapatienten kann aber auch durch den iatrogenen Einsatz von Anästhetika und Muskelrelaxantien verursacht sein [80, 102]. Diese limitieren körpereigene Kompensationsmechanismen wie die Vasokonstriktion und das Kältezittern [140, 141]. Auch die intravenöse Gabe kalter Infusionen kann zur Reduktion der Körperkerntemperatur führen [107]. Weitere Risikofaktoren für eine Aggravation der akzidentellen Hypothermie sind das weibliche Geschlecht [260], ein höheres Lebensalter [23, 60, 197, 207], signifikante Komorbiditäten [23, 197], Intoxikationen [189] sowie Unterernährung [23, 60]. Zudem macht ein höherer Verletzungsgrad das Auftreten einer akzidentellen Hypothermie wahrscheinlicher [102, 122].

Der Zeitpunkt des größten Wärmeverlusts bei Polytraumapatienten ist in der Literatur nicht einheitlich definiert [103]. So existieren Inzidenzen zwischen 12 % und 66 % für Patienten, die posttraumatisch bei Ankunft im Schockraum bereits hypotherm waren [84, 102, 154, 171, 233]. Hypotherme Traumapatienten versterben insgesamt häufiger als Normotherme [81, 102, 122, 227, 233, 249]. Der kritische Grenzwert für die Körperkerntemperatur nach einem Polytrauma liegt bei 34 °C, da niedrigere Temperaturen mit einer deutlich höheren Mortalitätsrate einhergehen [122]. Dies hat zu einer Diskussion über eine Anpassung der traditionellen Schweregradeinteilung der Hypothermie auf die Situation des Polytraumas geführt [102, 171].

Bisherige klinische Indikationen für die kontrolliert induzierte Hypothermie lassen sich auf das Polytraumageschehen nicht so einfach übertragen. In der elektiven Chirurgie erfolgt die Kälteanwendung unter kontrollierten Bedingungen vor der Organischämie und wird so eingesetzt, dass ischämiebedingte Folgeschäden minimiert oder vermieden werden können [131]. Bei Patienten mit präklinischem Herzstillstand und anschließend erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation besteht sogar die leitliniengebundene Empfehlung zur Kälteanwendung [48, 180, 181, 196]. Auch dieses Patientengut weist weder zusätzliche Verletzungen noch einen signifikanten Blutverlust auf, wie es nach einer Polytraumatisierung der Fall ist [131].

In der Literatur finden sich bereits zahlreiche experimentelle Studien an Kleintiermodellen, die günstige Effekte einer kontrolliert induzierten Hypothermie beim hämorrhagischen Schock nachweisen konnten [88, 130, 206, 237]. Gundersen et al. erreichten durch das moderate Absenken der Körpertemperatur bei Ratten im volumenkontrollierten Schock eine Eindämmung der Immunreaktion mit geringerem oxidativen Stress für Leber und Nieren [88]. Unter Anwendung von Modellen zum unkontrollierten hämorrhagischen Schock zeigte sich bei milder bis moderater Hypothermie im Vergleich zur Normothermie eine höhere Überlebensrate [130, 237]. Dies konnte auch für den Kälteeinsatz bei der druckkontrollierten Hämorrhagie gesichert werden [206]. Großtiermodelle für

unterschiedliche Schweregrade der Hypothermie zeigten ebenfalls Überlebensvorteile nach einem hämorrhagischen Schock [82, 183, 239, 261, 262, 266]. Untersuchungen von Wladis et al., die ein Kombinationstrauma aus Hämorrhagie und Weichteilverletzung an Schweinen vornahm, ergaben eine starke Assoziation zwischen induzierter Hypothermie und geringer ausgeprägtem Gewebeschaden [261]. Insgesamt befasst sich die Mehrzahl bisheriger Traumamodelle am Großtier mit den Auswirkungen kontrolliert induzierter Hypothermie zum Zeitpunkt des hämorrhagischen Schocks. Zudem werden sehr spezifische Fragestellungen, wie beispielsweise die notfallmäßige Behandlung aortaler Verletzungen unter hypothermen Bedingungen [166] oder der Einsatz einer externen Wärmepumpe zur Wiedererwärmung [76] thematisiert. Die Auswirkungen von therapeutischer Hypothermie auf ein kombiniertes Trauma bestehend aus Hämorrhagie, Abdominal-, Thorax- sowie Extremitätenverletzung nach Stabilisierung der hämodynamischen Situation wurden bislang noch nicht untersucht.

1.5 Aktuelle Studienlage

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die aktuelle Literatur zur Anwendung kontrolliert induzierter Hypothermie beim stumpfen Thoraxtrauma mit Herzbeteiligung, beim traumatisch bedingten hämorrhagischen Schock sowie zur Kardioprotektion bei Myokardischämie.

Zur Anwendung von therapeutischer Hypothermie beim stumpfen Thoraxtrauma mit Herzbeteiligung lassen sich, bis dato, lediglich wenige klinische Fallberichte im Rahmen einer Literaturrecherche mit PubMed® finden. Bei diesen kann aufgrund der plötzlichen Störung der Erregungsausbreitung vom Zustand der Commotio cordis ausgegangen werden [33, 142, 172]. Aufgrund des posttraumatischen Überlebens der Patienten und fehlender histologischer Untersuchungen auf strukturelle Myokardschädigungen ist keine Aussage über das Vorliegen einer Contusio cordis möglich. Die Ergebnisse der Fallberichte beziehen sich daher auf das neurologische Outcome der Patienten [33, 142, 172]. Die Unfallhergänge beschreiben erfolgreiche Defibrillationen nach

plötzlichem Herzstillstand durch einen Baseballschlag [172], eine Kriegsverletzung [33] sowie eine thorakale Verletzung beim Dodgespiel [142]. Da der Zustand nach erfolgreicher Reanimation die Indikation zur therapeutischen Hypothermie darstellt, wird in den Leitlinien nicht zwischen einer ursprünglichen kardialen oder nicht-kardialen Genese für den Herz-Kreislauf-Stillstand unterschieden. Eine regelhafte Kälteanwendung bei der Commotio cordis ohne Reanimationspflicht ist uns nicht bekannt, obwohl ein stumpfes Thoraxtrauma bei Vorliegen einer kardialen Beteiligung mit hohen Mortalitätsraten einhergeht [251].

Seit 1940 wird bereits der Einsatz von therapeutischer Hypothermie beim traumatisch bedingten hämorrhagischen Schock diskutiert [120]. Aus experimentellen Studien haben sich zwei mögliche Anwendungsstrategien herauskristallisiert: milde Hypothermie im Zustand des posttraumatischen, hämorrhagischen Schocks bei kontrollierbaren Blutungen [120] und mindestens schwere Hypothermie beim Herz-Kreislauf-Stillstand in Folge massiver Blutungen [3, 245], im Rahmen des Konzepts der Emergency Preservation and Resuscitation (EPR) [120]. Bei letzterer wird das Ziel der Verlängerung der Ischämiezeit („golden hour of shock“) zur chirurgischen Blutungskontrolle mit konsekutivem Organerhalt und einer anschließend kontrollierten Reperfusion verfolgt [131].

Es ist bekannt, dass eine kontrolliert induzierte Hypothermie (intrakoronar, lokal oder systemisch) mit einer Reduktion der myokardialen Infarkt- bzw. Ischämiegröße assoziiert ist. Dabei reicht für Klein- sowie Großtiere bereits ein geringer Temperaturabfall um 2 - 5 °C aus [35, 47, 92-96, 124, 167, 188]. Der kardioprotektive Effekt ist bei einer frühestmöglichen Kälteanwendung während der Ischämiephase am höchsten [246]. Es existieren jedoch bislang nur wenige Untersuchungen zu möglichen Ursachen des kardioprotektiven Effekts unter hypothermen Bedingungen auf Strukturebene. Die **erste Annahme** stützt sich auf den möglichen positiven Einfluss einer reduzierten Herzfrequenz unter Kälteanwendung. Chien et al. und Hale et al. konnten jedoch nachweisen, dass kleinere Infarktgrößen mit einem Temperaturabfall, auch bei konstanten

Herzfrequenzen im Rahmen des Pacings von Hasenherzen, assoziiert waren [35, 95]. Die **zweite Annahme** geht davon aus, dass die Kardioprotektion durch einen reduzierten kardialen Metabolismus hervorgerufen wird. Denn je niedriger die myokardiale Temperatur, desto geringer die Enzymaktivität [246]. Meyer et al. wiesen am Hundemodell nach, dass eine moderate Hypothermie zu einem verminderten myokardialen Stoffwechselbedarf bei gleichzeitig erhaltener myokardialer Funktion führte [166]. Als Ursachen für die kältebedingte Energiekonservierung wurden u.a. ein geringerer Verbrauch an Adenosintriphosphat (ATP) [121, 179, 231] und Glukose [115] sowie eine verminderte Laktatakkumulation [115] bei milder Hypothermie gefunden. Dabei spielt v.a. auch die reduzierte Aktivität von Ionenkanälen wie der Na⁺/K⁺-ATPase eine entscheidende Rolle [20]. Tiefe Hypothermie scheint zudem die Ansammlung freier Sauerstoffradikale zu minimieren [36, 74, 212]. Eine **dritte Annahme** geht davon aus, dass eine kontrolliert induzierte Hypothermie kardioprotektive Signaltransduktionswege aktiviert. Ning et al. konnten aufzeigen, dass bei gekühlten isolierten Herzen von Hasen unter hypoxischen Bedingungen die Genexpression von mitochondrialen Proteinen konstant bleibt [177]. Weitere Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe ergaben, dass die moderate Hypothermie die Genexpression auch anderer Proteine fördert, die einen positiven Einfluss auf das Zellüberleben haben (wie beispielsweise Bcl-2) und die Induktion des proapoptotischen Proteins p53 hemmt [178]. Shuja et al. konnten an einem Kleintiermodell zum hämorrhagischen Schock durch Proteinseparation an Kardiomyozyten die Stimulation von Wachstumsfaktoren des PI3K/Akt-Signalweges bei Einsatz profunder Hypothermie nachweisen [229]. Untersuchungen von Beiser et al. beschäftigten sich mit der Zytokinexpression von Mäusen während eines hämorrhagischen Schocks. Dabei zeigte sich, dass in der hypothermen Gruppe die Menge an proinflammatorischen Zytokinen reduziert war, was möglicherweise zur Dämpfung der kardialen Dysfunktion führte [9]. 2011 fassten Li et al. zusammen, dass Hypothermie-assoziierte Signalwege höchstwahrscheinlich mit einer Reduktion der kardialen Inflammation, Apoptose und Mitchondrienverletzung einhergehen [146].

1.6 Pilotstudie

Unser Versuchsaufbau basiert auf den Ergebnissen einer Pilotstudie unserer Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2012, im Rahmen derer bereits ein Kombinationstrauma-Modell (bestehend aus einem stumpfen Thorax- und penetrierenden Abdominaltrauma sowie druck- und volumenkontrollierter Hämorrhagie) an zehn Schweinen erfolgreich etabliert und intravasale Hypothermie bis 34 °C therapeutisch eingesetzt wurde. Die Gesamtbeobachtungszeit der Pilotstudie lag bei 15,5 Stunden. Die Tiere wurden in eine Trauma- sowie eine Kontrollgruppe eingeteilt und jeweils zur Hälfte für maximal drei Stunden hypothermen Bedingungen ausgesetzt. Im Vordergrund stand die Beobachtung des hämodynamischen Verlaufs der Traumatiere unter therapeutischer Hypothermie. Die Untersuchungen ergaben keinen negativen Einfluss auf die kardiale Funktion, die hämodynamischen Parameter blieben auch unter Kälteanwendung nahezu stabil.

In Hinblick auf eine anzustrebende Implementierung der Hypothermie in klinischen Studien sowie zur weiteren Annäherung des Traumamodells an die klinische Realität veränderten und untersuchten wir folgende Einflussfaktoren:

- Einsatz einer vertieften (33 °C) und verlängerten (fast zwölf Stunden¹) Hypothermie.
- Verlängerung der Gesamtbeobachtungszeit (48 Stunden) mit Überprüfung der Nachhaltigkeit positiver Effekte durch die Hypothermie sowie mit der Frage nach möglichen Rebound-Phänomenen.
- Zusätzliche Weichteil- und Knochenverletzungen zur besseren Simulation eines realitätsnahen Verletzungsmusters im Rahmen eines Polytraumas.
- Neben der Erhebung hämodynamischer Parameter zusätzliches Monitoring des zentralen Nervensystems, Immunsystems sowie pulmonalen, kardiovaskulären und hepatorenen Systems zur Überprüfung des jeweiligen Benefits durch die Kälteanwendung.

¹ Die reine Hypothermiephase von elfeinhalb Stunden bei 33 °C wird im Folgenden unter zusätzlicher Berücksichtigung der Zeitspanne bis zum Erreichen der Zieltemperatur zur Vereinfachung auf zwölf Stunden aufgerundet.

1.7 Fragestellung

Die vorliegende Promotion beschäftigt sich mit einer aus dem Projekt hervorgehenden Teilfragestellung und prüft, ob und in welchem Ausmaß die induzierte Hypothermie nach Polytraumatisierung und insbesondere nach Thoraxtrauma mit Contusio cordis und relevantem Volumenmangelschock einen kardioprotektiven Effekt aufweist und welche klinische Relevanz sich daraus ableiten lässt. Zur Beurteilung der myokardialen Funktion und Morphologie dienten folgende Untersuchungen:

- Die mikroskopische Auswertung der histologischen Proben aus den septumnahen Apizes der linken Ventrikel.
- Die Ermittlung der TnI-Werte aus Plasmaproben vor Traumatisierung, nach der Reperfusionphase sowie nach 24 bzw. 24,5 und 48 bzw. 48,5 Stunden.
- Die Erhebung hämodynamischer Parameter [Herzfrequenz, MAP, Herzindex (HI), Schlagvolumenvariation (SVV), Hämoglobinwert (Hb), Laktatwert im Blut], halbstündlich während der Trauma- und Reperfusionphase sowie anschließend alle zwei Stunden.

Der primäre Endpunkt entsprach histologischen Hinweisen auf eine myokardiale Ischämie (wie Apoptosezeichen oder Leukozyteninfiltration) nach thorakalem Trauma unter therapeutischer Hypothermie. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Beurteilung der herzspezifischen Troponinwerte sowie der hämodynamischen Parameter.

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell

2.1.1 Das Schwein als Modell

Das porcine Modell ist im Hinblick auf die Fragestellungen dieser Studie anderen Groß- und auch Kleintiermodellen überlegen, da sich viele pathophysiologische Vorgänge, v.a. im Rahmen einer traumatisch bedingten Hämorrhagie, bei Schwein und Mensch ähneln [99, 101, 250]. Dies ermöglicht eine bessere Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Menschen. Aufgrund der Größenverhältnisse sind außerdem die intensivmedizinische Überwachung und Behandlung der Tiere erleichtert. Auch die Probenentnahme ist in einem größeren Umfang realisierbar [152, 252]. Die klinische Anwendung therapeutischer Hypothermie beim Menschen ist angesichts der aktuellen Datenlage ethisch bislang nicht vertretbar.

Das im vorliegenden Projekt eingesetzte Großtiermodell zum Polytraumageschehen wurde initial von Hildebrand et al. in Wien entwickelt [104]. Auf dieser Grundlage wurde im Rahmen einer Pilotstudie die Umsetzbarkeit eines modifizierten Modells mit Intensivierung von Trauma und Hypothermie sowie einer Langzeitbeobachtung an zehn Hausschweinen im Forschungsbereich des Universitätsklinikums Marburg im Herbst 2012 überprüft. Im Sommer 2013 erfolgte der Hauptversuch mit insgesamt 60 Versuchstieren und einer Studiendauer von fünf Monaten.

Die Versuche wurden in Übereinstimmung mit § 8 des Tierschutzgesetzes und mit Genehmigung des Regierungspräsidiums Gießen² durchgeführt. Die Helsinki-Konventionen wurden dabei berücksichtigt³.

² Aktenzeichen: V 54 – 19 c 20 15 h 01 MR 2/17 Nr. 22/2013

³ Helsinki conventions for the use and care of animals

2.1.2 Art und Haltung der Versuchstiere

Als Versuchstiere kamen 60 männliche Mastschweine der Rasse Deutsches Hausschwein (*Sus scrofa domestica*) zum Einsatz. Jeweils freitags erfolgte die Anlieferung von vier Schweinen aus einem nahe gelegenen Mastbetrieb⁴ in die Tierversuchsanlage des Universitätsklinikums Marburg. In Folge wurden die Tiere für eine mindestens 60-stündige Eingewöhnungsphase in den innenliegenden Tierställen untergebracht (21 °C Raumtemperatur, 55 % Luftfeuchtigkeit). Tierpfleger gewährleisteten den ständigen Zugang zu Futter (W 4266020 Club Extra Mast Korn)⁵ und Leitungswasser. Zur Aspirationsprophylaxe wurden die Tiere für zwölf Stunden bis zum Prämedikationsbeginn nüchtern gehalten.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden ausschließlich unverletzte und gesunde Tiere nach erfolgter tierärztlicher Untersuchung eingeschlossen. Sie wiesen ein Körpergewicht zwischen 29,7 kg und 44,8 kg (Mittelwert 34,7 kg) und ein durchschnittliches Alter von ca. vier Monaten auf.

2.1.4 Kohortenbeschreibung und -einteilung

Vor Versuchsbeginn wurden drei Kohorten festgelegt. Dabei wurden zwei Interventionskohorten mit unterschiedlicher Traumaschwere und eine Kontrollkohorte ohne Traumatisierung (Kohorte C = Control) gebildet. Die Interventionskohorten unterschieden sich in dem Ausmaß der induzierten Hämorrhagie sowie der Dauer der Schockphase. In einer Kohorte (Kohorte L = Low Blood Loss) wurden 30 Versuchstiere einer 90-minütigen Schockphase unterzogen. Die volumen- und druckkontrollierte Hämorrhagie entsprach maximal 45 % des totalen Blutvolumens (TBV) bei einem MAP von 30 ± 5 mmHg. Um die Auswirkungen eines intensivierten Traumas bei gleichem Versuchsaufbau beurteilen zu können, wurden 20 Tiere aus der anderen Interventionskohorte (Kohorte H = High Blood Loss) in einen vertretbar tieferen

⁴ Schlosser Willi und Hertha, Stordorfer Str. 13, 36318 Schwalmtal-Vadenrod

⁵ Deutsche Tiernahrung Cremer GmbH & Co. KG, 67546 Worms, Deutschland

Schock (mit maximal 50 % Verlust des TBV bei minimalem MAP von 25 ± 5 mmHg) für 120 Minuten versetzt. Die drei Kohorten wurden jeweils zur Hälfte in zwei Gruppen weiter unterteilt. In einer der beiden Gruppen (Gruppe (T) = Therapy) wurde eine kontrolliert induzierte Hypothermie bis $33 \text{ }^{\circ}\text{C}$ über eine Dauer von zwölf Stunden vorgenommen. Zur gleichen Zeit wurde die Körpertemperatur der Versuchstiere in der zweiten Gruppe (Gruppe (N) = Non-Therapy) über die gesamte Versuchsdauer im normothermen Bereich von $37 - 39 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten. Dabei musste berücksichtigt werden, dass die physiologische Körperkerntemperatur von Schweinen mit ca. $38,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ höher liegt als die des Menschen [98].

Die Aufteilung der 60 Versuchstiere in die jeweiligen Kohorten und Gruppen erfolgte per Losverfahren und ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Überblick über die Kohorteneinteilung

Einteilung	Polytrauma	Hypothermie	Anzahl der Versuchstiere (n)
Kohorte L (Low Blood Loss)			30
Gruppe L(T)	ja (1,5 h* mit 45 %**)	ja	15
Gruppe L(N)	ja (1,5 h* mit 45 %**)	nein	15
Kohorte H (High Blood Loss)			20
Gruppe H(T)	ja (2 h* mit 50 %**)	ja	10
Gruppe H(N)	ja (2 h* mit 50 %**)	nein	10
Kohorte C (Control)			10
Gruppe C(T)	nein	ja	5
Gruppe C(N)	nein	nein	5

*Dauer der Schockphase

**Anteil des verlorenen Blutvolumens vom TBV

2.2 Versuchsdurchführung

2.2.1 Überblick über den kohortenabhängigen Versuchsablauf

Der folgenden Abbildung 1 sind die Unterschiede der drei Kohorten und ihrer Gruppen im Versuchsablauf zu entnehmen.

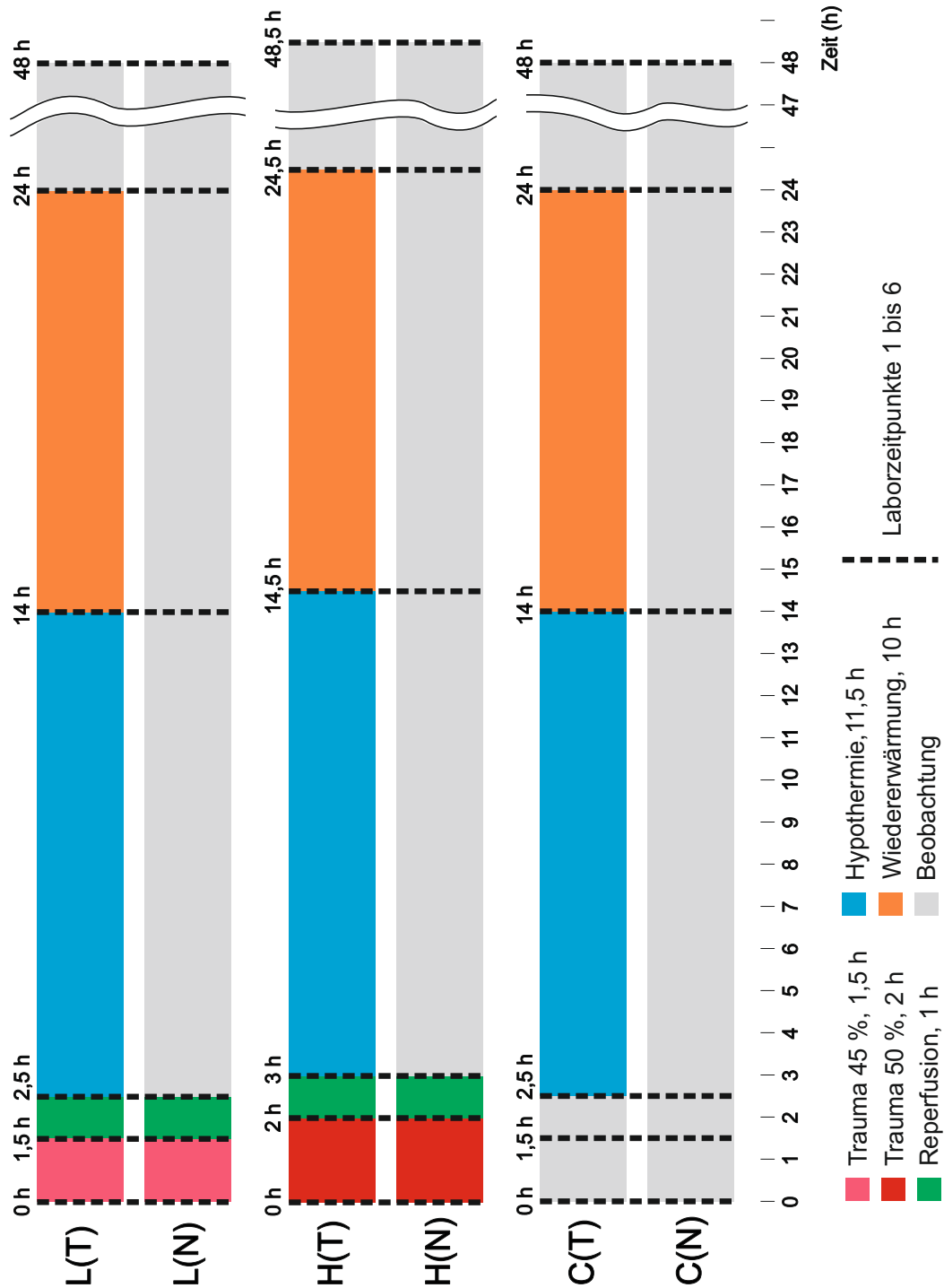


Abbildung 1: Überblick über den kohortenabhängigen Versuchsablauf

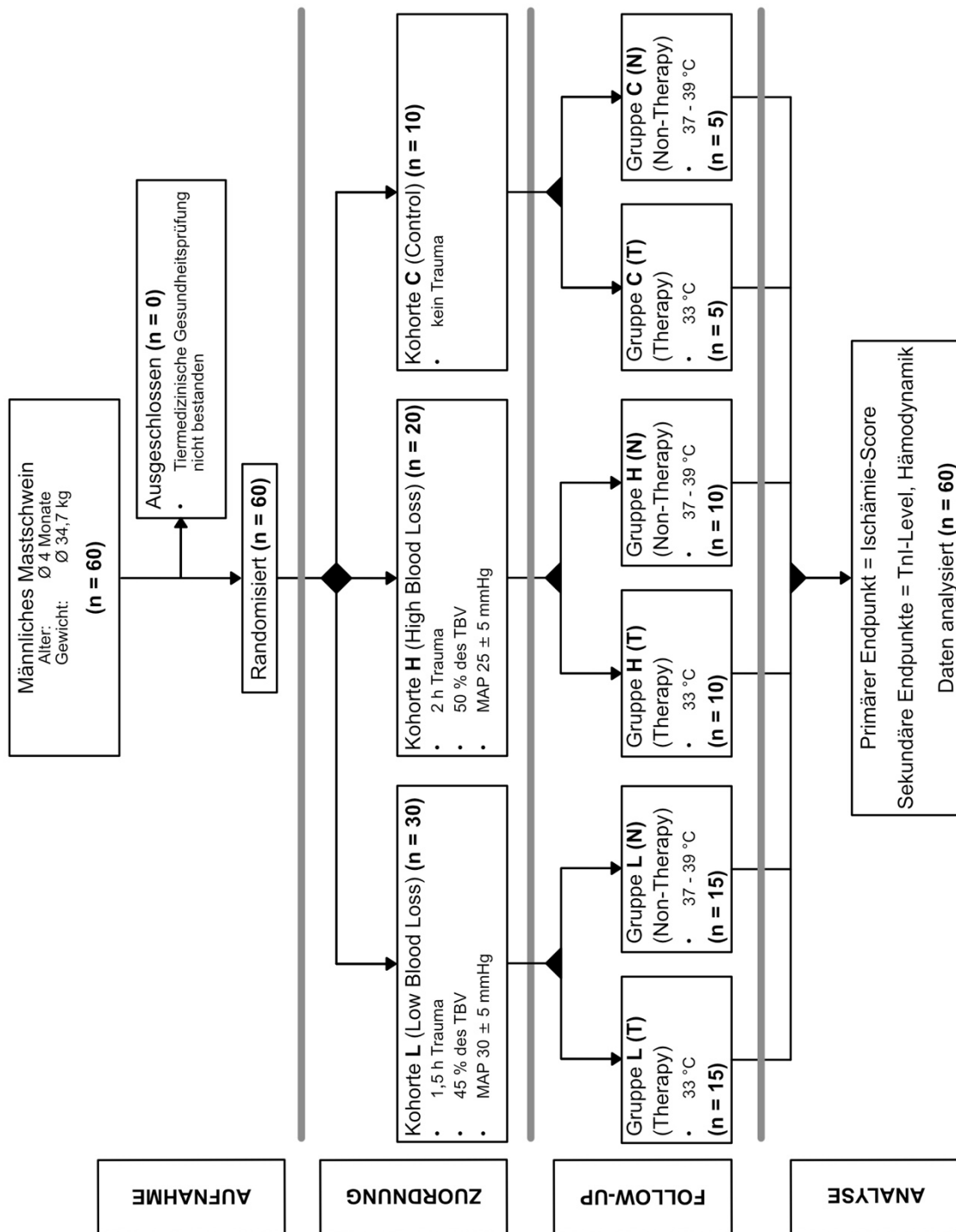


Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm zum Versuchsablauf

2.2.2 Vorbereitung und Anästhesie

Die Prämedikation der nüchternen Versuchstiere wurde mit 1 mg/kg Körpergewicht (KG) Diazepam (Diazepam-ratiopharm® Injektionslösung)⁶ durch die Tierpfleger im Tierstall intramuskulär verabreicht. Nach einer Latenzzeit von 15 Minuten erfolgte eine zweite intramuskuläre sedierende Applikation von 20 mg/kg KG Ketamin (Ketavet)⁷ und 0,5 mg Atropin (Atropinsulfat Braun)⁸. Mit einem iso-flurangetränkten Lappen (Isofluran Baxter)⁹ vor der Schnauze der Tiere wurde nach weiteren 15 Minuten die Narkose vertieft. Auf diese Art und Weise konnten die Tiere gesäubert, gewogen und in den Operationsbereich gebracht werden. Im Anschluss erfolgte die Längenabmessung mit einem flexiblen Messband von der Schnauze bis zur Schwanzspitze. Über eine Ventilationsmaske wurden die Schweine in Bauchlage mit 100 %igem Sauerstoff (10 l/min) oxygeniert. Zur Überprüfung der Sauerstoffsättigung diente eine am Schwanz der Tiere angeschlossene Pulsoxymetrie. Zum weiteren Monitoring wurden EKG-Elektroden angebracht. Nach dem Legen einer 20-G-Venenverweilkanüle in eine Ohrvene erfolgte die intravenöse Einleitung der Allgemeinanästhesie mit einer Bolusgabe von 1 µg/kg KG Sufentanil (Sufenta®)¹⁰ und 3 - 4 mg/kg KG Propofol (Propofol-®Lipuro 2 %ig)¹¹. Die Allgemeinanästhesie wurde über die gesamte Versuchsdauer (48 bzw. 48,5 Stunden) mit 0,8 µg/kg KG/h Sufentanil und 3 - 4 mg/kg KG/h Propofol aufrechterhalten. Situationsbedingt fand eine Ergänzung mittels Midazolam (Dormicum®)¹² statt.

Im Anschluss wurde die orale Intubation mit einem Endotrachealtubus (Größe 7)¹³ mit Cuff über eine direkte Laryngoskopie durchgeführt. Mittels Kapnometrie und Auskultation erfolgte die Überprüfung der korrekten Tubuslage bevor die maschinelle Beatmung gestartet wurde. Zur gleichen Zeit wurde transnasal eine

⁶ Ratiopharm GmbH, 89079 Ulm, Deutschland

⁷ Pharmacia GmbH, 10785 Berlin, Deutschland

⁸ B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, Deutschland

⁹ Baxter Deutschland GmbH, 85716 Unterschleißheim, Deutschland

¹⁰ Janssen-Cilag GmbH, 41470 Neuss, Deutschland

¹¹ B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, Deutschland

¹² Roche Deutschland Holding GmbH, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

¹³ Teleflex Medical GmbH, 71394 Kernen, Deutschland

ösophageale Temperatursonde gelegt. Am Beatmungsgerät (Evita 4)¹⁴ wurde der BiPAP-Modus ausgewählt. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) wurde auf 0,3 (0,21 in der Traumaphase) sowie der positive endexpiratorische Druck (PEEP) auf 5 mbar eingestellt. Der Spitzendruck wurde entsprechend angepasst, sodass das Atemzugvolumen 6 - 8 ml/kg KG betrug. Das Verhältnis von Inspiration zu Expiration lag bei 1:1,5 bis 1:1. Der Zielbereich für das endtidal gemessene Kohlenstoffdioxid (etCO₂) wurde zwischen 45 und 55 mmHg (40 mmHg in der Traumaphase) festgelegt. Dementsprechend wurde die Beatmungsfrequenz angepasst. Nach spätestens sechs Stunden erfolgte ein Lagerungswechsel der Tiere (Linksseiten-, Rücken- oder Rechtsseitenlagerung), um Atelektasen der Lunge sowie Dekubiti vorzubeugen.

Zur Optimierung der Atemwegssicherung erfolgte eine plastische Tracheotomie unter sterilen Kautelen. Unter Entblockung und langsamer Retraktion des orotracheal einliegenden Tubus wurde dabei ein gekürzter Endotrachealtubus der Größe 7 mit Cuff über das Tracheostoma in die Trachea eingelegt. Per Einzelknopfnaht erfolgte die Fixierung am umliegenden Gewebe.

Der Flüssigkeitsbedarf wurde mit Ringer-Acetat-Lösung¹⁵ intravenös per Infusomat gedeckt. Die Laufrate lag durchschnittlich bei 63 ml/h. Bei klinischen Zeichen einer Hypovolämie wurde eine Bolusgabe von 10 ml/kg KG verabreicht.

Als Infektionsprophylaxe wurde vor Interventionsbeginn einmalig 1,5 g Cefuroxim-Natrium (Cefuroxim-saar[®])¹⁶ intravenös verabreicht.

¹⁴ Dräger Medical Deutschland GmbH, 23558 Lübeck, Deutschland

¹⁵ B. Braun Mesungen AG, 34212 Melsungen, Deutschland

¹⁶ MIP Pharma GmbH, 66440 Blieskastel, Deutschland

2.2.3 Katheterisierung der Versuchstiere

Die Katheterisierung erfolgte wie die Tracheotomie unter sterilen Bedingungen und unter sonographischer Kontrolle. Hierfür wurde das entsprechende Operationsgebiet desinfiziert und steril abgedeckt. Der Operateur wusch und desinfizierte sich nach den geltenden Standards des RKI. Er trug einen sterilen Überwurfkittel, Haube, Handschuhe sowie einen Mundschutz.

Ein zentralvenöser dreilumiger Katheter (3-Lumen-ZVK-Set, ARROWG+ARD BLUE®)¹⁷ wurde in der rechten Vena jugularis interna platziert. Anschließend wurden die Femoralisgefäße der linken Seite punktiert. In der linken Arteria femoralis wurde ein einlumiger Katheter zur Pulsconturanalyse und Thermodilution installiert, der mit dem PiCCO plus-System¹⁸ verbunden wurde. Zur Exsanguination (als Bestandteil der Polytraumatisierung), aber auch zur adäquaten Volumentherapie im Fall einer unkontrollierten Hypovolämie wurde ein zweilumiger Katheter (2-Lumen-Large-Bore-ZVK, 180 ° gebogen)¹⁹ in die linke Vena femoralis eingeführt. Alle Katheter wurden durch Doppelnähte fixiert und mit sterilem Verbandsmaterial abgedeckt. Der zentrale Venenkatheter wurde an die Perfusoren angeschlossen und die PiCCO-Messung kalibriert. Es erfolgte eine erste Blutgasanalyse (BGA) zur Anpassung der Respirationseinstellungen.

Zur Quantifizierung der Urinausscheidung erfolgte die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters. Hierfür wurde die Harnblase in einem ersten Schritt sonographiegestützt punktiert und mit 100 - 150 ml steriler Ringer-Acetat-Lösung gefüllt. Dieses Vorgehen erleichterte die zweite Punktion, die der Anlage des suprapubischen Blasenkatheters (Cystofix®, 3,6 mm, 120 mm)²⁰ diente. Nach der Urinkatheteranlage wurde die zuvor in die Harnblase infundierte Infusionslösung wieder abgelassen, um die Urinbilanz nicht zu verfälschen.

¹⁷ Arrow International Inc, PA 19605, USA

¹⁸ Pulsion Medical Systems SE, 85622 Feldkirchen, Deutschland

¹⁹ Arrow International Inc, PA 19605, USA

²⁰ B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, Deutschland

Durch Trepanation wurde im weiteren Verlauf eine intrazerebrale trimodale Messsonde (Neurovent-PTO 2L)²¹ über ein 2 mm breites Bohrloch in die rechte Hemisphäre eingebracht. Diese ermöglichte die kontinuierliche Bestimmung von intrazerebraler Temperatur, Sauerstoffpartialdruck und Hirndruck.

2.2.4 Traumainduktion

Wie den Abbildungen 1 und 2 zu entnehmen ist, wurden alle Versuchstiere der Kohorten L und H einem standardisierten Polytrauma unterzogen. Vor dem Beginn der Traumatisierung musste auf die Einhaltung folgender Zielwerte geachtet und ggf. eine entsprechende Korrektur vorgenommen werden: Die Körperkerntemperatur der Versuchstiere sollte über 37 °C liegen und der arteriell gemessene Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) 40 mmHg betragen. Zudem wurde die FiO₂ am Beatmungsgerät auf 0,21 (Umgebungsluftbedingungen entsprechend) reduziert und auch die Flüssigkeitszufuhr auf 10 ml/h herabgesetzt. Sobald die Vitalparameter in physiologischen Bereichen lagen, erfolgte das Trauma.

Für die Simulation des Polytraumas wurde ein Kombinationstrauma durchgeführt, welches folgende Interventionen beinhaltete:

- **Tibiafraktur**

Hierfür wurde das Versuchstier zunächst auf die rechte Seite gedreht und der unten liegende rechte Unterschenkel in einer Rinne der selbstgebauten Apparatur platziert (s. Abbildung 4). Durch Lösen des roten Sicherungsbolzens (s. Abbildung 3) fiel ein 20 kg schweres Bleigewicht aus einer Höhe von 100 cm und führte so zur Frakturierung der Tibia.

²¹ Raumedic, 95233 Helmbrechts, Germany

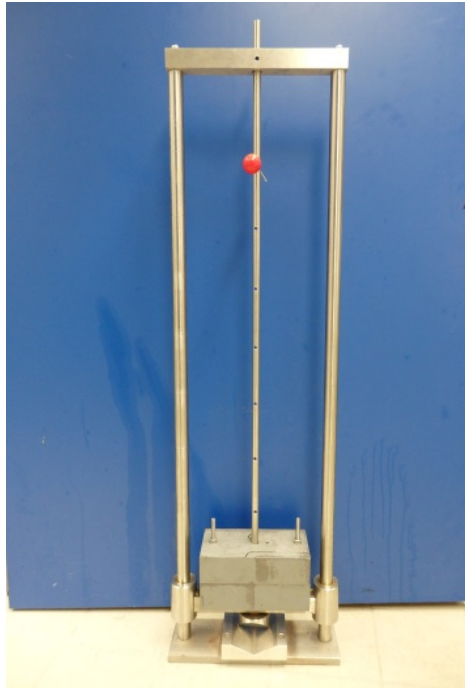


Abbildung 3: Apparatur für Tibiafraktur

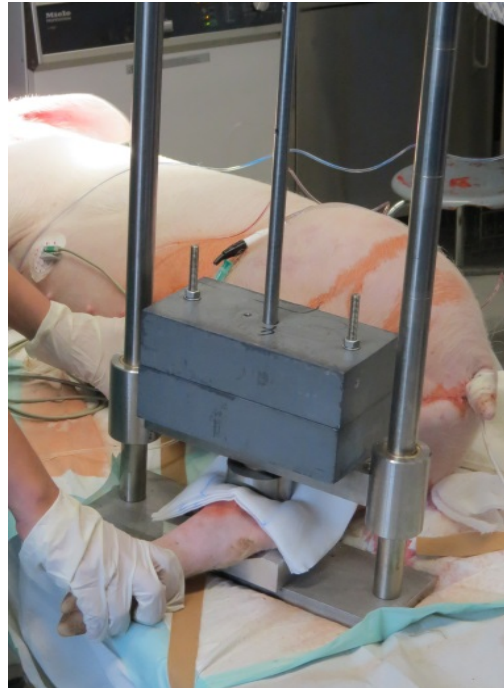


Abbildung 4: Tibiafrakturierung

- **Thoraxtrauma**

In Folge wurde ein stumpfes Thoraxtrauma mit dem Ziel einer isolierten unilateralen Lungenkontusion sowie möglichen Herzkontusion unter Zuhilfenahme eines Bolzenschussgeräts (Blitz-Kerner Tierbetäubungs-Apparat, Kaliber 9 x 17 mm)²² verursacht (s. Abbildung 5). Nach Positionierung des Schweins in Rückenlage wurde eine 1 cm dicke und 10 x 10 mm große Bleiplatte über dem rechten Hemithorax im Bereich der hinteren Axillarlinie befestigt. Das Tier wurde von der maschinellen Beatmung genommen und manuell mithilfe eines Beatmungsbeutels ventiliert. Bei tiefer Inspiration erfolgte die Abfeuerung einer gelben Patrone auf die Bleiplatte.

²² Turbocut Jopp GmbH, 97616 Neustadt, Deutschland

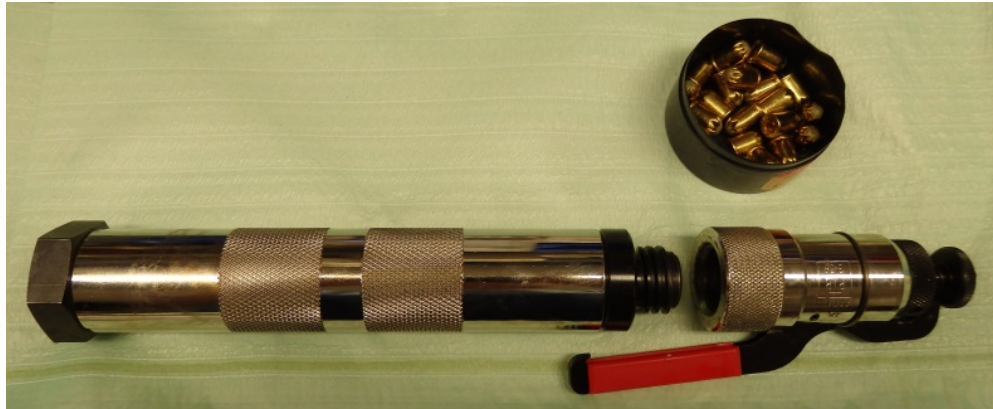


Abbildung 5: Bolzenschussgerät für Thoraxtrauma

- **Abdominaltrauma**

Für die anschließende Leberlazeration wurde unter sterilen Kautelen eine Medianlaparotomie beginnend am unteren Xyphoide nach distal durchgeführt. An der Leberkuppe des linken Leberlappens erfolgte eine zweifache kreuzförmige 1 cm tiefe und jeweils 3 cm lange Stichinzision durch ein eigens entwickeltes Alu-X-Profil (s. Abbildung 6). Zur Blutstillung wurden die Leberverletzungen mit sieben bis neun ausgezogenen sterilen Mullkompressen tamponiert. Der Hautwundverschluss wurde per fortlaufender Naht vorgenommen.



Abbildung 6: Leberlazerationen mittels Alu-X-Profil

- **Hämorrhagie**

Zeitgleich zur Laparotomie wurde eine kontrollierte Hämorrhagie durch Aspiration von venösem Blut aus dem Hämodialysekatheter in der linken Femoralisvene durchgeführt. Das zu entziehende Blutvolumen orientierte sich am Körpergewicht der Versuchstiere und wurde durch die Datenbank errechnet. Den Versuchstieren der Kohorte L wurden bis zu 45 % des Blutvolumens entzogen. Unabhängig vom Volumen beendete man die Hämorrhagie bei einem MAP von 30 ± 5 mmHg. In der Kohorte H lag das entnommene Blutvolumen bei 50 % des TBV bzw. der minimal tolerierte MAP bei 25 ± 5 mmHg.

Die Traumainduktion erfolgte in den Interventionskohorten L und H innerhalb von 30 Minuten. Weitere 60 Minuten verblieben die Tiere der Kohorte L bei einem FiO_2 von 0,21 und etCO_2 von 40 mmHg in der Schockphase (Trauma, 1,5 h). Bei der Kohorte H wurde die Schockphase für weitere 90 Minuten nach dem Trauma aufrechterhalten (Trauma, 2 h).

2.2.5 Reperfusionphase

Zunächst wurde durch Anpassung der Beatmungsparameter der arterielle pCO_2 erneut im Bereich von 45 bis 55 mmHg gehalten. Dies sollte die verbesserte Ventilationssituation mit Therapiebeginn widerspiegeln. Die Schocktherapie erfolgte im Rahmen einer einstündigen Reperfusionphase. Insgesamt wurde die vierfache Menge des zuvor entnommenen Blutvolumens mit warmer Ringer-Acetat-Lösung als Druckinfusion über die linke Femoralisvene infundiert.

2.2.6 Kontrolliert induzierte Hypothermie und Wiedererwärmung

Bei den Versuchstieren der Therapiegruppen [L(T), H(T) und C(T); s. 2.2.1] wurde nach der Reperfusionphase eine externe Kühlung über temperaturleitfähige ArcticGel™ Pads an beiden Flanken generiert. Diese wurden mit einer elektronischen Einheit des Artic Sun® 5000 Temperature

Management System²³ verbunden (s. Abbildung 7). Das Kühlgerät wurde für zwölf Stunden auf eine Zieltemperatur von 33 °C programmiert. Für weitere zehn Stunden wurde anschließend zur Wiedererwärmung eine Temperaturerhöhung von 0,5 °C pro Stunde bis zum Erreichen des Zielwerts von 38 °C vorgenommen. Die Tiere der Non-Therapie-Gruppen [L(N), H(N) und C(N); s. Tabelle 1] wurden nicht gekühlt. Ihre Körperkerntemperatur wurde zwischen 37 - 39 °C gehalten. Um ungewollte Wärmeverluste auszugleichen, wurden bei Bedarf Heizstrahler und Rettungsfolien eingesetzt. Bei ungewollter Hyperthermie kamen kalte Ringer-Acetat-Infusionen zum Einsatz.



Abbildung 7: Artic Sun[®] System mit Kühlpads

2.2.7 Beobachtungsphase

24 bzw. 24,5 Stunden nach Traumainduktion wurden alle Tiere der Gruppen L(T) und H(T) einer Second-look-Laparotomie im sterilen Arbeitsumfeld unterzogen. Dabei wurden die einliegenden Kompressen entnommen, das Ausmaß des Hämatoms und der restliche Bauchraum inspiziert sowie ein erneutes Leberpacking vorgenommen. Es folgte eine Nachbeobachtungszeit von 24 Stunden für alle 60 Versuchstiere. In dieser Zeitspanne wurde lediglich die Erhebung verschiedener Messgrößen, wie im Folgenden dargestellt, fortgeführt.

²³ Medivance, CO 80027, USA

2.2.8 Messgrößen

Während der Trauma- und Reperfusionphase wurden halbstündlich, danach alle zwei Stunden folgende Messgrößen festgehalten: Vital- und Beatmungsparameter, arterielle Blutgas- und Urinalysen mittels Blutgasanalysator (ABL 700 Series)²⁴, Lagerung der Tiere, ösophageal gemessene Körperkerntemperatur, PiCCO-Messwerte [HI, SVV, systemischer Widerstandsindex (SVRI), globaler enddiastolischer Volumenindex (GEDI), extravasaler Lungenwasserindex (ELWI), Pulskontur-Herzindex (PCHI)], Urinausscheidung sowie die Dosierung applizierter Medikamente. Nach jeder Datenerhebung erfolgten, wenn nötig, eine Anpassung der Ventilation oder die Durchführung von Therapiemaßnahmen.

Zu sechs definierten Zeitpunkten (s. Abbildung 1, in Folge auch als Laborzeitpunkte beschrieben) erfolgten zusätzliche Probenentnahmen und Untersuchungen. Diese beinhalteten Blutentnahmen über den arteriellen Katheter für vier Heparin-Monovetten, drei Serum-Monovetten, zwei EDTA-Monovetten und eine Citrat-Monovette. Ein Teil der Proben wurde direkt im Labor innerhalb des gleichen Gebäudes analysiert. Die anderen Blutproben wurden zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde auf beschriftete Eppendorf Reaktionsgefäße verteilt und diese bei initial -20 °C bzw. später bei -80 °C tiefgefroren. Außerdem wurde zu den gleichen Zeitpunkten 10 ml Urin aus dem Ventil des Katheterschlauchs entnommen und wie die Blutproben behandelt und verstaut.

Aus den Plasmaproben wurden zu vier Laborzeitpunkten die für die vorliegende Arbeit relevanten TnI-Werte bestimmt: vor dem Trauma (0 h), nach der Reperfusion und vor der Hypothermieeinleitung (2,5 h bzw. 3 h), am Ende der Wiedererwärmung (24 h bzw. 24,5 h) und vor Versuchsende (48 h bzw. 48,5 h). Die Proben wurden durch BIOCONTROL²⁵ im Labor für veterinärmedizinische Untersuchungen in Ingelheim ausgewertet. Für die Interpretation der TnI-

²⁴ Radiometer Medical ApS, 2700 Brønshøj, Dänemark

²⁵ BIOCONTROL, 55006 Mainz, Deutschland

Ergebnisse wurden die vom auswertenden Labor vorgegebenen Referenzbereiche herangezogen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der Troponinwerte
Abkürzung: Tnl: Troponin I

Tnl (ng/ml)	Interpretation
bis 0,2	Kein Hinweis auf eine Myokardschädigung
> 0,2 bis 1,0	Grenzwertiger Befund und Verdacht auf eine Myokardschädigung
> 1,0	Hinweis auf eine bestehende Myokardschädigung

Zu den Zeitpunkten der Troponinerhebung wurde ebenfalls eine Bronchiallavage (BAL) zur Gewinnung und späteren zytologischen Untersuchung von respiratorischem Epithel durchgeführt. Hierzu wurde das Versuchstier in Rechtsseitenlage positioniert. Mittels Absaugkatheter und daran installierter 50-ml-Blasenspritze (mit 30 ml Ringer-Acetat-Lösung und 20 ml Luft) wurde über den Endotrachealtubus nach erfolgter Spülung mindestens 5 ml Aspirat gewonnen. Dieses wurde auf Eis gelagert und umgehend in das Labor gebracht.

Die Studie beinhaltete auch das Monitoring der Leberfunktion mittels nichtinvasiver Messung der Indocyaningrün-Elimination (LiMON)²⁶. Hierbei wurde eine an das Körpergewicht der Versuchstiere angepasste Menge Indocyaningrün (ICG-Pulsion® 5 mg/ml Injection)²⁷ intravenös verabreicht und die Plasmadilutionsrate entsprechend ermittelt. Diese Untersuchung wurde vor dem Trauma (0 h), nach der Hypothermiephase (14 h bzw. 14,5 h), am Ende der Wiedererwärmung (24 h bzw. 24,5 h) und vor Versuchsende (48 h bzw. 48,5 h) durchgeführt.

Ab dem zweiten Laborzeitpunkt (nach 1,5 h bzw. 2 h) wurde mit einer Kanüle die Aspiration von Frakturhämatom aus dem tibialen Frakturspalt vorgenommen. Zum vierten (14 h bzw. 14,5 h), fünften (24 h bzw. 24,5 h) und sechsten (48 h

²⁶ Pulsion Medical Systems SE, 85622 Feldkirchen, Deutschland

²⁷ Pulsion Medical Systems SE, 85622 Feldkirchen, Deutschland

bzw. 48,5 h) Laborzeitpunkt erfolgte eine Unterschenkelbiopsie nach Reinigung, Desinfektion und steriler Abdeckung. Für den Operateur galten die gleichen Bedingungen wie unter 2.2.3. Es erfolgte eine 7 cm lange Längsschnittinzision im Bereich der Tibiafraktur von proximal nach distal. Unter Schonung umliegender Gefäße und Nerven wurden zwei Muskelpräparate mit einer maximalen Seitenlänge von 0,5 cm entnommen. Ein Präparat wurde kryokonserviert, das andere in 4 %igem Formalin fixiert. Nach durchgeführter Blutstillung konnte die Wunde mit einer fortlaufenden Naht verschlossen und mit sterilem Verbandsmaterial abgedeckt werden. In Folge der weiteren Muskelbiopsien kam es zur zweifachen Wiedereröffnung der gleichen Wunde.

Zum letzten Laborzeitpunkt vor Versuchsende (48 h bzw. 48,5 h) wurde durch eine sterile Lumbalpunktion eine Liquorprobe gewonnen, anschließend zentrifugiert und initial bei -20 °C, später bei -80 °C tiefgefroren.

2.2.9 Versuchsende und Sektion

Nach Abschluss aller notwendigen Probenentnahmen und Untersuchungen am lebenden und analgosedierten Tier wurde 48 bzw. 48,5 Stunden nach Versuchsbeginn die Euthanasie der Schweine eingeleitet. Hierzu wurde die Narkose mit zusätzlich 100 µg Sufentanil und 200 mg Propofol vertieft. Außerdem erfolgte die Relaxierung der Tiere mit 50 mg Rocuronium (Esmeron®)²⁸ oder 4 mg Pancuronium Inresa²⁹. Durch die intravenöse Applikation von 60 - 100 ml Kaliumchlorid, 7,45 % gefärbt³⁰, wurden Arrhythmien bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand ausgelöst. Der Herz-Kreislauf-Stillstand wurde durch das invasive und nichtinvasive Monitoring dokumentiert. Der Tod wurde durch einen Arzt festgestellt.

Post mortem erfolgte eine sofortige standardisierte Sektion. Dabei wurde zunächst der Kopf des Tieres abgetrennt, um das Gehirn möglichst schonend aus dem Schädel entnehmen zu können. Anschließend wurden der Thorax über

²⁸ Essex Pharma, 5340 BH os, Niederlande

²⁹ Inresa Arzneimittel GmbH, 79114 Freiburg, Deutschland

³⁰ B. Braun Melsungen AG, 34212 Melsungen, Deutschland

eine mediane Sternotomie mit einer elektrischen Stichsäge eröffnet und nacheinander beide Lungenflügel sowie das Herz entnommen. Nach einer Schnitterweiterung zur medianen Laparotomie nach kaudal wurden die Leber sowie beide Nieren und Nebennieren geborgen. Makroskopische Auffälligkeiten an den entnommenen Organen wurden fotodokumentiert. Anschließend erfolgten Muskel- und Nervenbiopsien aus der Frakturzone des rechten Hinterbeins sowie als Negativkontrolle aus Muskel- und Nervengewebe des unverletzten linken Hinterbeins. Ein Teil der Proben wurde in 4 %igem Formalin asserviert und später in Paraffinblöcke eingebettet. Die restlichen Proben wurden in flüssigem Stickstoff schockgefrostet und dann bei -80 °C gelagert. Die Lungenflügel wurden nach Bestimmung ihres Nassgewichts im Wärmeofen bei 90 °C für zwölf Stunden getrocknet. Anschließend wurde ihr Trockengewicht dokumentiert. Zum Schluss wurde das allogene Material entfernt und der Tierkörper entsorgt.

2.3 Datenerhebung und -sicherung

Alle erhobenen Daten wurden in einer passwortgeschützten Datenbank (FileMaker Pro 5.0)³¹ gesammelt und gespeichert. Bei Schichtwechsel der an der Studie beteiligten Personen (spätestens nach zwölf Stunden) wurden jeweils die Daten der letzten Erhebung auf Vollständigkeit und Evidenz geprüft. Nach Versuchsende wurde eine zusätzliche Sicherheitskopie aller Daten erstellt.

2.4 Histologische Methoden

2.4.1 Weiterverarbeitung der Proben

Je Versuchstier wurde aus den linken Herzspitzen septumnah eine Probe der Größe 0,5 - 1 cm² entnommen und in 4 %igem Formalin immersionsfixiert. Anschließend erfolgte die Einbettung in Paraffin. Nach Aushärtung der Paraffinblöcke wurden mithilfe eines Schlittenmikrotoms (Mikrotom SM 2000 R)³² 3 - 5 µm dicke Gewebeschnitte angefertigt und auf Superfrost[®]-Objektträgern³³

³¹ FileMaker Inc., Santa Clara, CA 95054, USA

³² Leica Instruments GmbH, 69226 Nussloch, Deutschland

³³ Menzel GmbH & Co. KG, 38116 Braunschweig, Deutschland

positioniert. Je Gewebeprobe wurden zwei Schnitte für die Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung (s. 2.4.2) und für die immunhistochemische Färbung (s. 2.4.3) angefertigt.

2.4.2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Ein histologisches Präparat pro Versuchstier wurde nach Färbeprotokoll mit HE gefärbt (s. Tabelle 3) und mit ROTI®Histokitt II³⁴ unter Deckgläsern³⁵ konserviert.

Tabelle 3: Färbeprotokoll HE-Färbung

HE-Färbung	
1. Xylol	20 Minuten
2. Alkohol 100 %	2 Minuten
3. Alkohol 85 %	2 Minuten
4. Alkohol 70 %	2 Minuten
5. Aqua dest.	2 Minuten
6. Hämaun, sauer nach Mayer ³⁶	5 Minuten
7. Lauwarmes Wasser (mehrfacher Wechsel)	10 Minuten
8. Eosin Y Lösung, alkoholisch ³⁷	0,5 Minuten
9. Aqua dest.	2x spülen
10. Alkohol 70 %	1 Minute
11. Alkohol 80 %	2 Minuten
12. Alkohol 100 %	5 Minuten
13. Xylol	10 Minuten

2.4.3 Immunhistochemische Färbung

Im Rahmen von Chemotaxis und Inflammationsreaktion kann bei einer myokardialen Schädigung das membranständige Protein CD45 auf Leukozyten, so auch Makrophagen, als Antigen exprimiert werden. Der Antikörper CD45 bindet an das entsprechende Antigen und wird daher als Leukozytenmarker eingesetzt. Im Bindegewebe befindliche Makrophagen werden auch als Histozyten bezeichnet. Neben ihrer Beteiligung an der erworbenen Immunabwehr sind sie auch ein Anzeichen für einen vorliegenden Zelluntergang.

³⁴ Carl Roth GmbH & Co. KG, 76185 Karlsruhe, Deutschland

³⁵ Menzel GmbH & Co. KG, 38116 Braunschweig, Deutschland

³⁶ Waldeck GmbH & Co. KG, 48161 Münster, Deutschland

³⁷ Sigma-Aldrich International GmbH, 9000 St. Gallen, Schweiz

Mithilfe der immunhistochemischen Färbung CD45 können folglich Histozyten als Hinweis auf eine myokardiale Schädigung detektiert werden. Pro Versuchstier wurde jeweils ein histologisches Präparat immunhistochemisch mit CD45-Antikörper gefärbt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Färbeprotokoll CD45

CD45		
1.	Bond Dewax Solution ³⁸	30 Sekunden, 72 °C
2.	Bond Dewax Solution	einmalig, 72 °C
3.	Bond Dewax Solution	einmalig, 0 °C
4.	Alkohol 100 % ³⁹	3x einmalig
5.	Bond Wash Solution ³⁸	2x einmalig
6.	Bond Wash Solution	5 Minuten
7.	Bond ER Solution 1 ³⁸	2x einmalig
8.	Bond ER Solution 1	30 Minuten
9.	Bond ER Solution 1	12 Minuten
10.	Bond Wash Solution	3x einmalig
11.	Bond Wash Solution	3 Minuten
12.	Peroxide Block ³⁸	5 Minuten
13.	Bond Wash Solution	3x einmalig
14.	AK ⁴⁰	20 Minuten
15.	Bond Wash Solution	3x einmalig
16.	Post Primary ³⁸	8 Minuten
17.	Bond Wash Solution	3x 2 Minuten
18.	Polymer ³⁸	10 Minuten
19.	Bond Wash Solution	2x 2 Minuten
20.	Deionized Water	einmalig
21.	Mixed DAB Refine ³⁸	einmalig
22.	Mixed DAB Refine	10 Minuten
23.	Deionized Water	3x einmalig
24.	Hematoxylin ³⁸	8 Minuten
25.	Deionized Water	einmalig
26.	Bond Wash Solution	einmalig
27.	Deionized Water	einmalig

³⁸ Leica Biosystems, Buffalo Grove, IL 60089, USA

³⁹ STOCKMEIER Holding GmbH, 33609 Bielefeld, Deutschland

⁴⁰ Dako Denmark A/S, 2600 Glostrup, Dänemark

2.4.4 Beurteilung der histologischen Schnittpräparate

Die histologischen Schnittpräparate wurden mittels Lichtmikroskop (Olympus CX 22 RFS2)⁴¹ mit 40-, 100- sowie 200-facher Vergrößerung ausgewertet. Jedem Präparat wurde zunächst ein Scorewert gemäß Tabelle 5 zugeordnet. Anschließend erfolgte die davon unabhängige Beurteilung über eine zweite verblindete Person. Im Falle von Abweichungen in der Scorewert-Zuordnung beider Beurteiler wurde ein Pathologe zur endgültigen Einteilung hinzugezogen. Die histologischen Aufnahmen wurden mittels Fotomikroskop (Olympus BX 51)⁴² generiert.

2.4.5 Histologisches Scoring

Das histologische Scoring orientierte sich an den vorliegenden histologischen Befunden und wurde durch einen Pathologen validiert.

Tabelle 5: Der histologische Ischämie-Score

Score	Definition
0	Keine Leukozyteninfiltration, kein Zelluntergang
1	Reine Leukozyteninfiltration ohne Zelluntergang
2	Leukozyteninfiltration mit lokalisiertem Zelluntergang
3	Leukozyteninfiltration mit großflächigem Zelluntergang

2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Version 25.0⁴³. Es wurden deskriptive und vergleichende Statistikmethoden durchgeführt.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Der histologische Ischämie-Score (s. Tabelle 5) ist ordinalskaliert ohne Zwischenwerte. In den Ergebnissen wird daher eine Boxplotdarstellung mit Medianwerten sowie 25. und 75. Perzentile aufgeführt. Mithilfe des Shapiro-Wilk-

⁴¹ Olympus Deutschland GmbH, 20097 Hamburg, Deutschland

⁴² Olympus Deutschland GmbH, 20097 Hamburg, Deutschland

⁴³ IBM Corp., Armonk, NY 10504, USA

Tests wurden die Scoring-Ergebnisse jeder der sechs einzelnen Gruppen [L(T), L(N), H(T), H(N), C(T), C(N)] auf Normalverteilung geprüft.

Die Zahlwerte der TnI-Messungen unterliegen starken individuellen Schwankungen. Daher wurden die TnI-Werte für jedes traumatisierte Versuchstier zwischen den verschiedenen Behandlungsschritten [nach Reperfusion/vor Trauma (2,5 h bzw. 3 h mit 0 h), nach Wiedererwärmung/nach Reperfusion (24 h bzw. 24,5 h mit 2,5 h bzw. 3 h), Versuchsende/nach Wiedererwärmung (48 h bzw. 48,5 h mit 24 h bzw. 24,5 h), Versuchsende/nach Reperfusion (48 h bzw. 48,5 h mit 2,5 h bzw. 3 h) paarweise miteinander verglichen (ins Verhältnis gesetzt). Es wurde zur Ergebnisdarstellung erneut ein Boxplotdiagramm gewählt. Aufgrund einer Streuung der Werte über verschiedene Größenordnungen ist eine logarithmische Darstellung vorteilhaft. Diese beinhaltet, wegen des Auftretens von Werten kleiner als 1 eine Korrektur um den Summanten 1. Eine Prüfung auf Normalverteilung erfolgte auch hier mit dem Shapiro-Wilk-Test.

2.5.2 Vergleichende Statistik

Zur Evaluation des Unterschieds zwischen jeweils zwei Gruppen in Bezug auf die histologische Einteilung wurde aufgrund der unabhängigen Stichproben bei Vorliegen ordinalskaliertter und verteilungsfreier Variablen auf den Mann-Whitney-U-Test zurückgegriffen.

Für die vergleichende Statistik in Bezug auf die TnI-Quotienten wurden lediglich die Interventionsgruppen (Kohorte L und H) herangezogen, da bei der Kohorte C ohne Trauma keine Troponinerhöhung zu erwarten war. Aufgrund des erneuten Vorliegens unabhängiger Stichproben erfolgte auch hier der Einsatz des Mann-Whitney-U-Tests.

3 Ergebnisse

3.1 Versuchstiere

Alle 60 Versuchstiere wurden in ihre jeweiligen Gruppen eingeteilt und der kohortenabhängige Versuchsablauf (s. 2.2.1) bis zum Versuchsende nach 48 bzw. 48,5 Stunden durchgeführt. Bei insgesamt zwölf Tieren (20 %) trat ein reanimationspflichtiges Herz-Kreislauf-Versagen auf, dass in fünf Fällen (8,3 %) zum vorzeitigen Versterben führte. Ein Tier (6,7 %) der L(T)-Gruppe und vier (26,7 %) der L(N)-Gruppe wurden reanimationspflichtig. Von diesen verstarben zwei Tiere (13,3 %) der L(N)-Gruppe, während die anderen einen Spontankreislauf zurückerlangten. In der H(T)-Gruppe fanden drei Reanimationen (30 %) statt, jedoch nur eine davon war erfolgreich. In der H(N)-Gruppe kam es zu vier Reanimationen (40 %), bei denen nur ein Tier (10 %) frühzeitig verstarb. Aus der Kohorte C wurde kein Schwein reanimationspflichtig oder verstarb vor dem Versuchsende.

Tabelle 6: Übersicht zu den Versuchstieren mit prozentualer Rate für Mortalität und kardiopulmonale Reanimationen

Abkürzungen: n: Anzahl, L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Kohorte	Anzahl (n)	Mortalitätsrate (%)	Kardiopulmonale Reanimation (%)
L(T)	15	0 (n = 0)	6,7 (n = 1)
L(N)	15	13,3 (n = 2)	26,7 (n = 4)
H(T)	10	20 (n = 2)	30 (n = 3)
H(N)	10	10 (n = 1)	40 (n = 4)
C(T)	5	0 (n = 0)	0 (n = 0)
C(N)	5	0 (n = 0)	0 (n = 0)

3.2 Deskriptive Daten

3.2.1 Hämodynamische Parameter

Während der Traumaphase bis 1,5 bzw. 2 Stunden stieg die Herzfrequenz in den Kohorten L und H über das Doppelte an. Die Ausgangswerte lagen vor Traumainduktion in diesen Kohorten noch bei 80 - 100/min. Der Maximalwert für die Herzfrequenz wurde von der Gruppe H(T) mit über 210/min erreicht. Während der Reperfusion zeigte sich sowohl in Kohorte L sowie H ein starker Abfall der Herzfrequenz. Die Ausgangswerte wurden dabei jedoch nicht erreicht. Es fällt auf, dass während der Hypothermiephase bis 14 bzw. 14,5 Stunden die Herzfrequenz in den Gruppen L(T) und H(T), unabhängig von der Schwere des Traumas, 20 - 40 Punkte unterhalb der Non-Therapiegruppen beider Kohorten lag. Im Verlauf der Wiedererwärmung bis 24 bzw. 24,5 Stunden glichen sich die Graphen der Therapie- und Non-Therapiegruppen der Kohorten L und H wieder an und zeigten bis zum Ende der Beobachtungszeit ähnliche Werte zwischen 95 - 120/min. In der Kohorte C variierte die Herzfrequenz über den gesamten Versuchsablauf von minimal 50/min bis maximal 100/min. Auch hier zeigten sich bis zum Ende der Wiedererwärmung höhere Werte in der Non-Therapiegruppe.

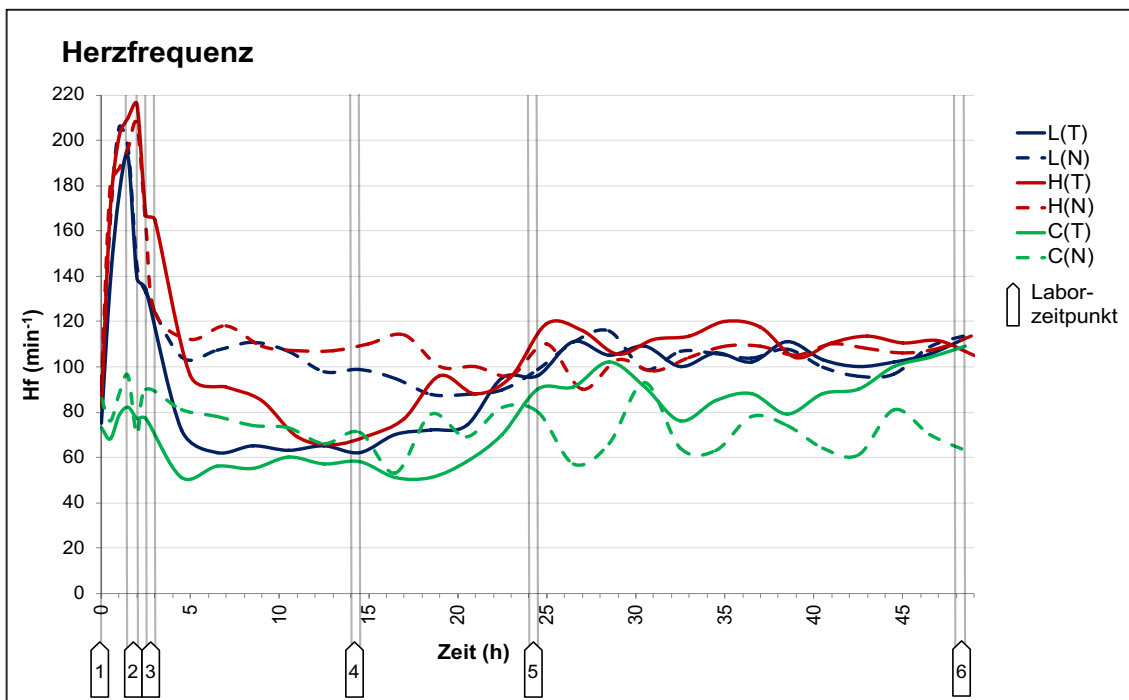


Abbildung 8: Medianwerte der Herzfrequenz

Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Der mittlere arterielle Druck fiel in den Kohorten L und H initial nach Traumainduktion um ca. 20 - 40 Punkte ab und stieg anschließend kompensatorisch bis zum Ende der Reperfusion an. Dabei erreichte er mindestens die Ausgangswerte. Im Verlauf lagen die Non-Therapiegruppen während Hypothermie- und Wiedererwärmungsphase stets über den Therapiegruppen. Erst in der Beobachtungsphase glichen sich die Graphen mit einigen Schwankungen an. Interessant ist, dass die Kohorte C insgesamt während des Versuchsablaufs die höchsten Werte für den mittleren arteriellen Druck annahm.

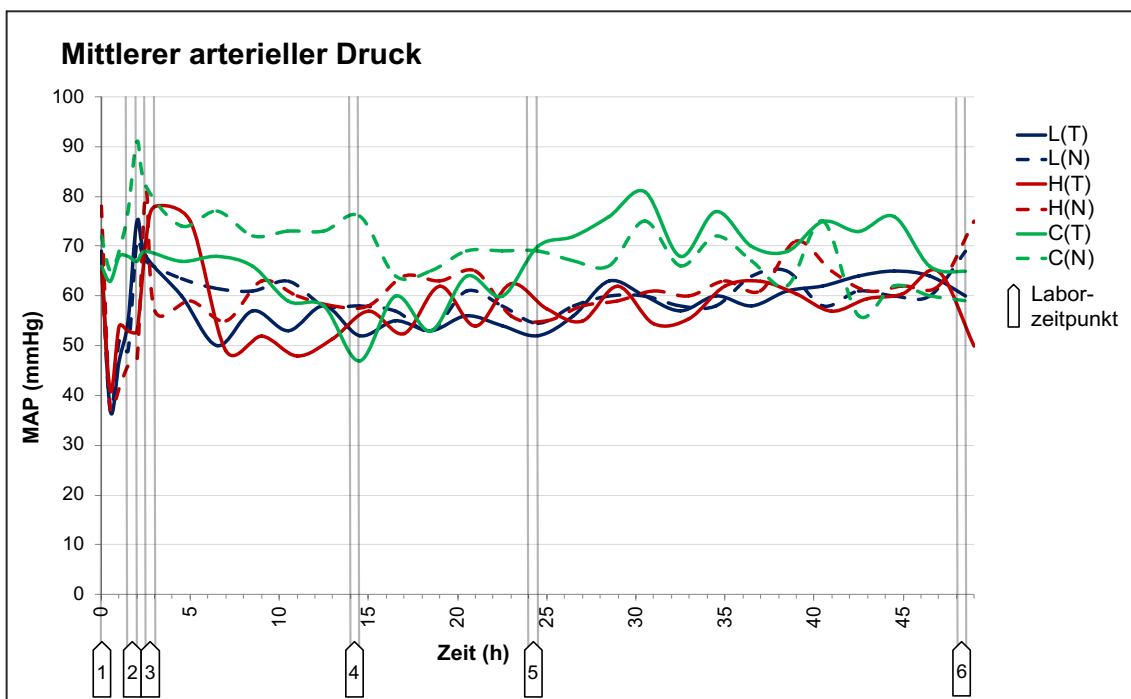


Abbildung 9: Medianwerte des mittleren arteriellen Drucks
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss,
 C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Der Herzindex (s. Abbildung 10) zeigte einen vergleichbaren Verlauf in den Therapiegruppen der Kohorten L und H. Während der Reperfusion bis 2,5 bzw. 3 Stunden stieg er stark an und blieb während der Hypothermie bis 14 bzw. 14,5 Stunden erhöht. Während der Wiedererwärmung fiel er ab und nahm dabei nahezu die Ausgangswerte an. In der Beobachtungsphase zeigte sich ein erneuter Anstieg bei allen drei Therapiegruppen. Die Gruppe C(T) zeigte als einzige Gruppe einen insgesamt stabilen Verlauf während der ersten

Versuchshälfte mit einem nur minimalen Anstieg des Herzindex in der Reperfusionphase und konstanten Werten während Hypothermie und Wiedererwärmung.

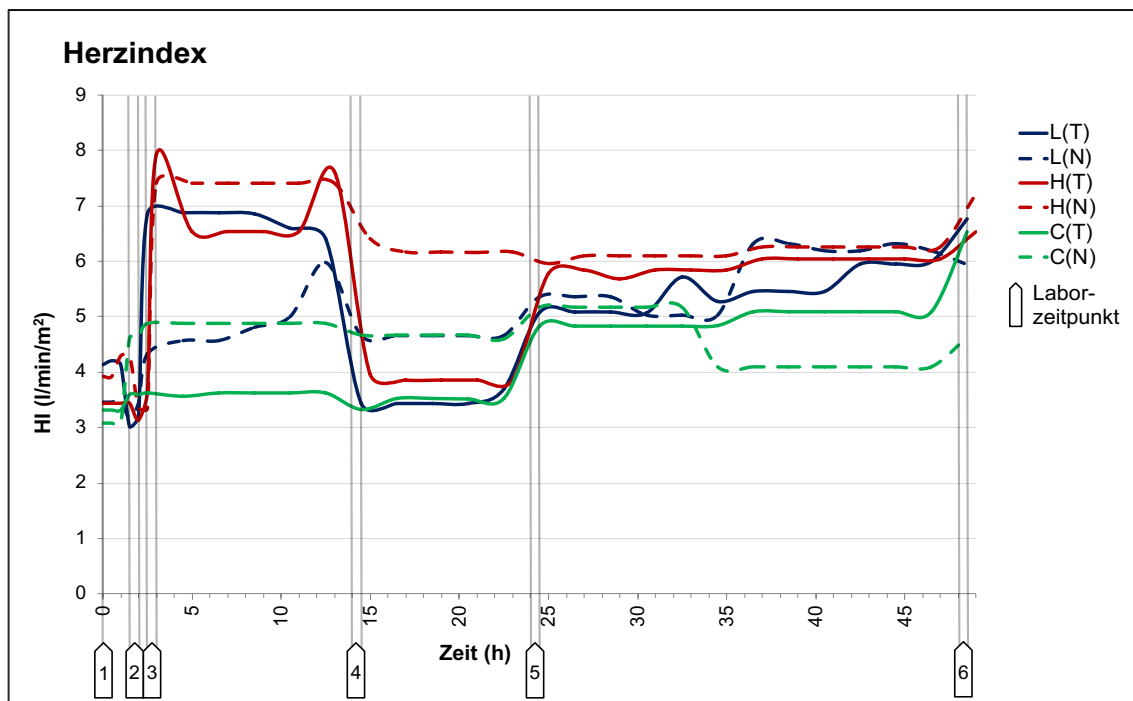


Abbildung 10: Medianwerte des Herzindex

Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Hinsichtlich der Schlagvolumenvariation (s. Abbildung 11) wurden in den Kohorten L und H Höchstwerte während der Traumainduktion erreicht. Der Maximalwert lag bei 23,5 l/min und ließ sich der Gruppe H(N) zuordnen. Während der Reperfusion zeigte sich in beiden Kohorten ein starker Abfall. Ab 2,5 bzw. 3 Stunden unterlagen die Graphen für die Schlagvolumenvariation starken Schwankungen zwischen 5 - 12 l/min in der Kohorte L und 6 - 15 l/min in der Kohorte H. Die Kohorte C zeigte über den gesamten Versuchsablauf starke Schwankungen, die keinen Rückschluss auf eine Phasenabhängigkeit zuließen.

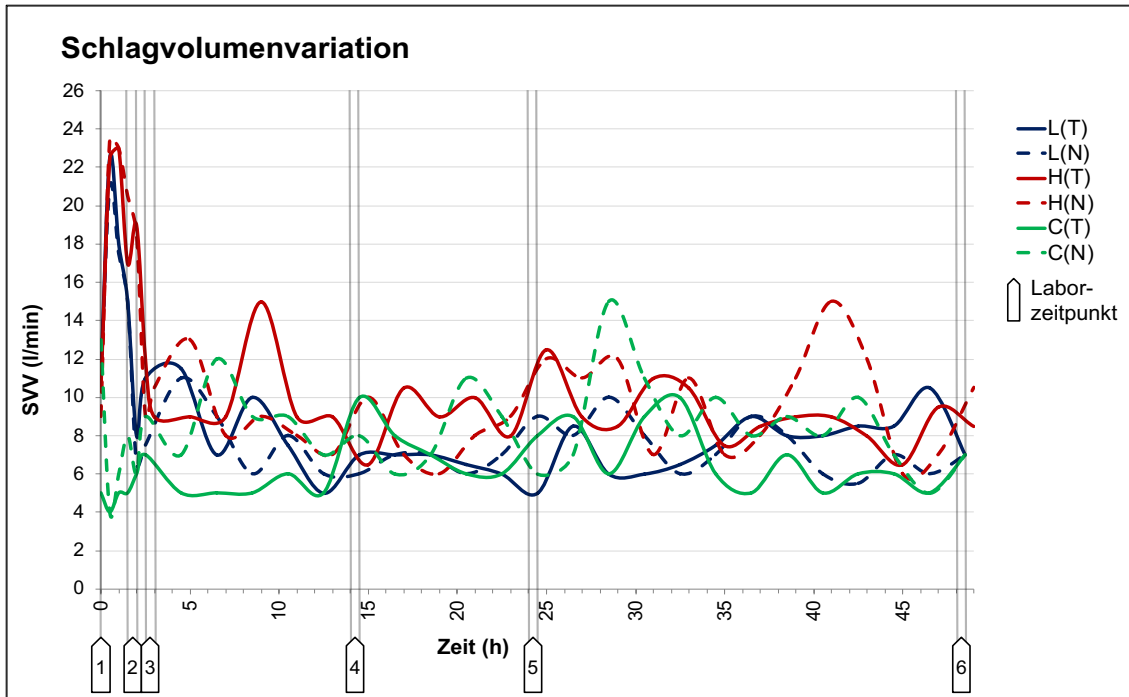


Abbildung 11: Medianwerte der Schlagvolumenvariation
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss,
 C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Die Hämoglobinwerte waren posttraumatisch, auch beim intensivierten Trauma stabil und fielen durch den Verdünnungseffekt erst mit der Reperfusion. Anschließend wurden Werte zwischen 40 - 70 g/l in den Kohorten L und H angenommen, wobei der Hämoglobingehalt in den Therapiegruppen stets etwas höher lag. In der Kohorte C lagen die Werte, ohne erfolgtes Trauma, dagegen zwischen 70 g/l und 100 g/l mit im Verlauf leicht abfallender Tendenz.

Die höchsten Laktatwerte zeigten sich in den Kohorten L und H während der Traumaphase. Der Maximalwert von 4,1 mmol/l wurde von der Gruppe H(T) erreicht. Während der Hypothermiephase ab ca. 5 Stunden nach dem Trauma wurden die Ausgangswerte zurückerlangt und bis zum Versuchsende zwischen 0,5 mmol/l und 1 mmol/l konstant gehalten. Die Kohorte C zeigte normwertige Laktatwerte unter 2,2 mmol/l über den gesamten Versuchszeitraum.

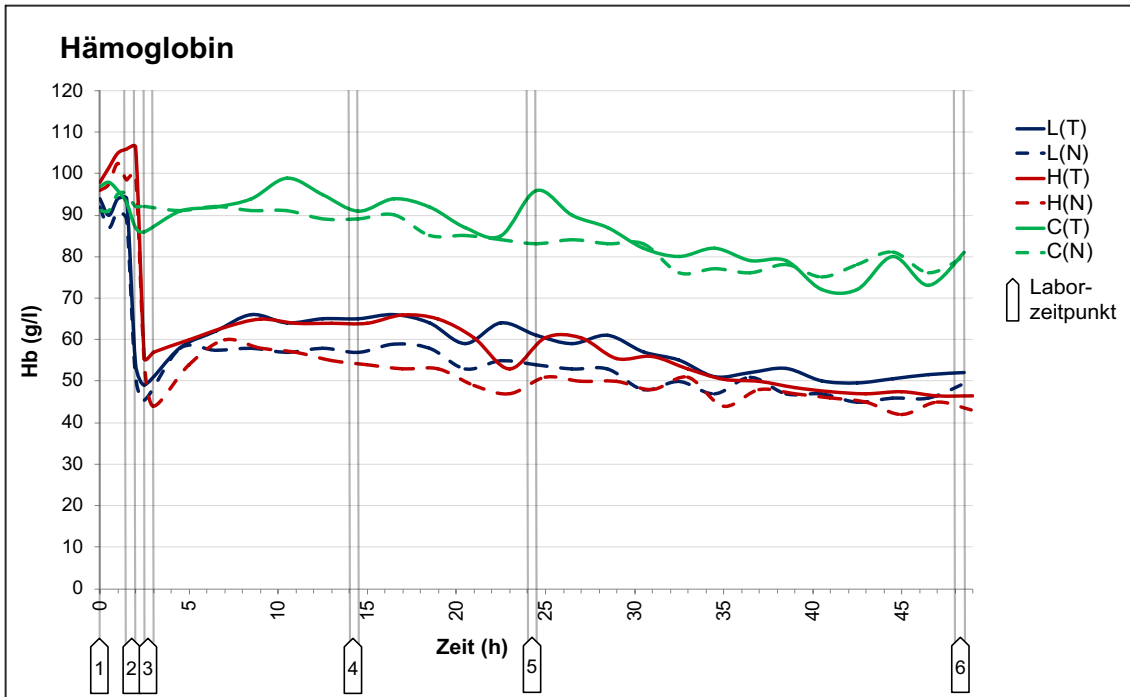


Abbildung 12: Medianwerte der Hämoglobinwerte
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss,
 C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

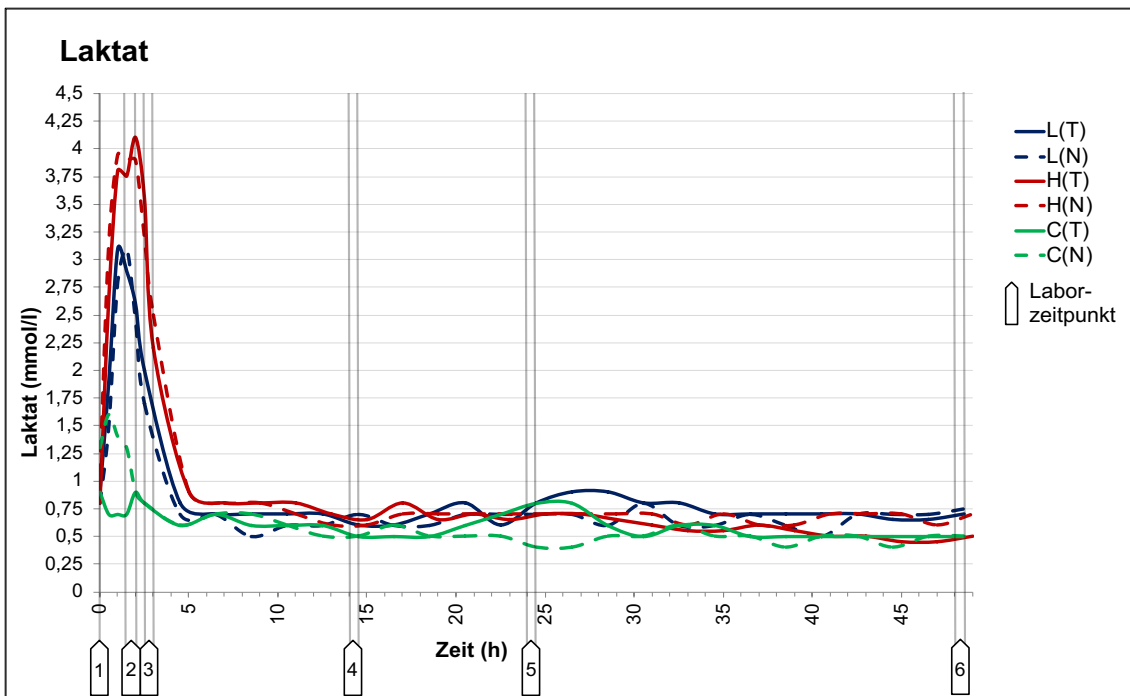


Abbildung 13: Medianwerte der Laktatwerte
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss,
 C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

3.2.2 Körperkerntemperatur

Bei Schweinen liegt die physiologische Körperkerntemperatur, im Gegensatz zum Menschen, bei ca. 38,5 °C [98]. Die Versuchstiere zeigten vor Versuchsbeginn mediane Ausgangswerte zwischen 37,75 °C und 38,3 °C. In den Therapiegruppen der drei Kohorten L, H und C wurde die angestrebte minimale Körperkerntemperatur von 33 °C zum Messzeitpunkt 14 bzw. 14,5 Stunden nach dem Trauma erreicht. Die Wiedererwärmung auf die Ausgangstemperatur war nach 24 bzw. 24,5 Stunden erfolgreich.

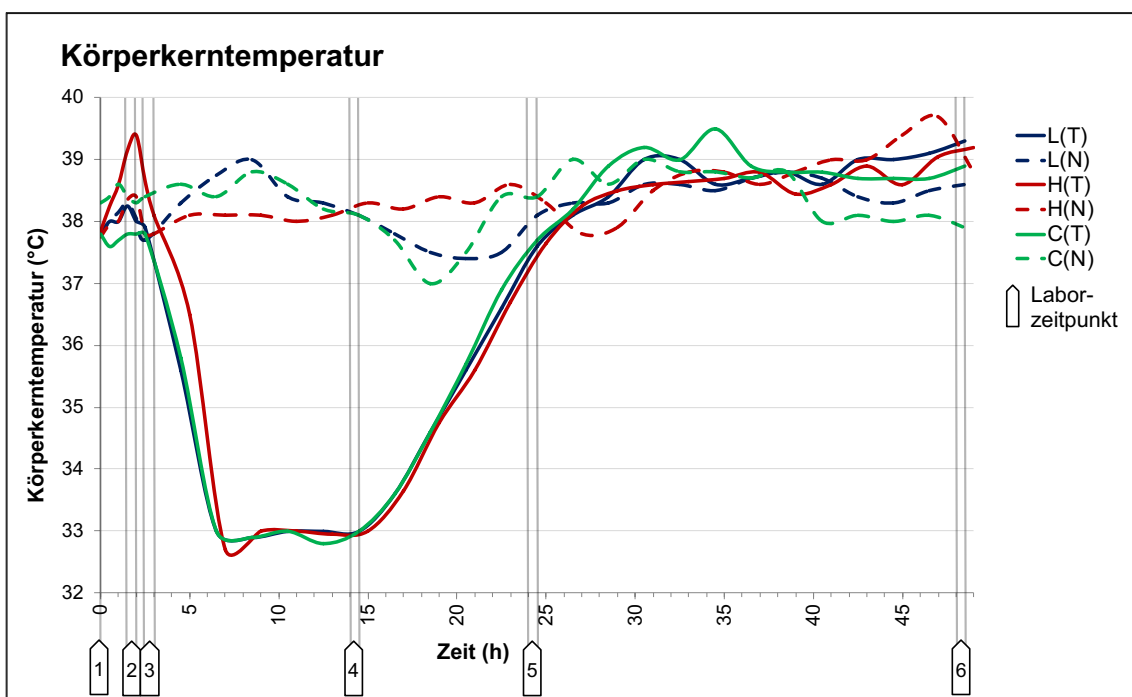


Abbildung 14: Medianwerte der Körperkerntemperatur

Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

3.2.3 Troponinwerte

Insgesamt wurde die Erhebung von vier TnI-Werten pro Tier vor Traumainduktion (0 h), nach Reperfusion (2,5 h bzw. 3 h), nach Wiedererwärmung (24 h bzw. 24,5 h) sowie zu Versuchsende (48 h bzw. 48,5 h) angestrebt. Es fehlen 15 Messwerte (6,25 %) aufgrund des frühzeitigen Versterbens von fünf Schweinen sowie in zwei Fällen aufgrund von Transportfehlern. Folglich wurden 225 von insgesamt 240 Messwerten in die Beurteilung miteinbezogen. Die Ausgangswerte vor Traumainduktion lagen in 95 % der Fälle unter 0,2 ng/ml und damit im Normbereich. Drei Tiere wiesen einen TnI-Wert vor dem Trauma zwischen 0,2 ng/ml und 1,0 ng/ml auf. Im Studienverlauf zeigten zwei dieser Versuchstiere eine weitere Troponinerhöhung über 1,0 ng/ml. Auffällig hohe Werte über 30 ng/ml (unabhängig vom Messzeitpunkt) konnten bei drei Schweinen ermittelt werden. Diese Werte wurden durch eine zweite Messung überprüft und in allen Fällen bestätigt.

Von 60 Versuchstieren zeigten insgesamt nur 14 Tiere (23,3 %) eine signifikante Erhöhung des herzspezifischen TnI-Werts über 1 ng/ml nach der Reperfusionsphase. Dabei stammten drei Mal mehr Versuchstiere aus Kohorte H im Vergleich zu Kohorte L. Ein vermehrtes Auftreten von TnI-Erhöhungen bei Durchführung eines intensivierten Traumas, lässt sich ebenfalls Abbildung 15 entnehmen. Acht Tiere zeigten einen TnI-Wert über 1,0 ng/ml im weiteren Versuchsablauf nach initial posttraumatischen Normwerten. In der Kohorte C konnte bei keinem Tier eine TnI-Erhöpfung ermittelt werden. In der Mehrzahl der Fälle (78,6 %) zeigten sich die posttraumatisch erhöhten TnI-Werte nach der Wiedererwärmung stark abfallend (s. Abbildung 15). In den weiteren 24 Stunden bis Versuchsende präsentierten sich die TnI-Werte dagegen weitestgehend konstant.

Der Shapiro-Wilk-Test ergab lediglich bei zwei TnI-Quotienten eine Normalverteilung (nach Reperfusion/vor Trauma bei der H(N)-Gruppe sowie Versuchsende/nach Wiedererwärmung bei der H(T)-Gruppe). Bei den restlichen 14 TnI-Quotienten (4 Quotienten je Gruppe) zeigte sich eine ausgeprägte Asymmetrie.

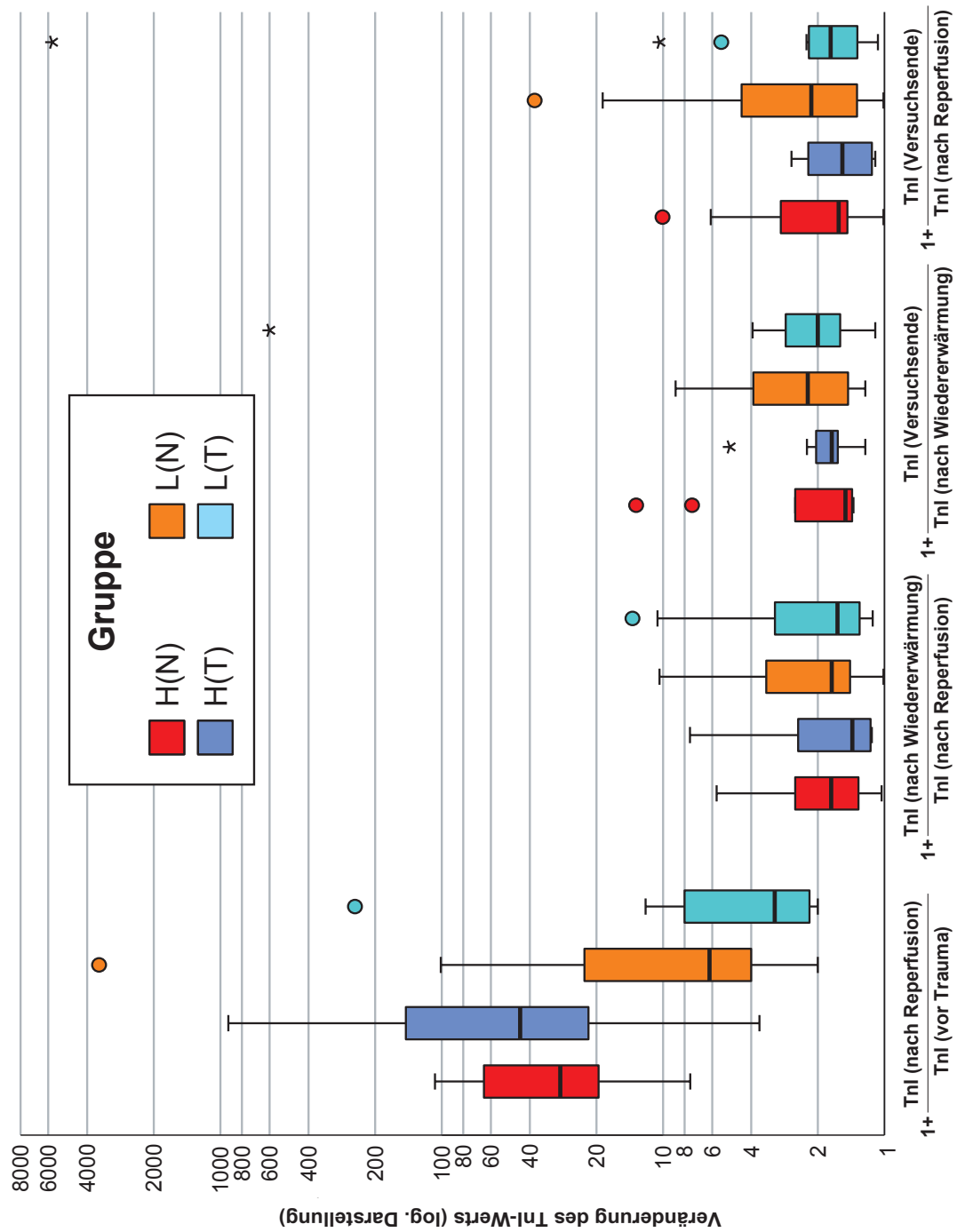


Abbildung 15: Auswertung der TnI-Quotienten der Kohorten L und H in Form einer Boxplotdarstellung mit Medianwerten, 25. und 75. Perzentile sowie „Ausreißern“
Abkürzungen: log.: logarithmisch, L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Tabelle 7: Shapiro-Wilk-Test der TnI-Quotienten der Kohorten L und H auf Normalverteilung
Abkürzung: df: degrees of freedom

Gruppe, TnI-Quotient	<u>Shapiro-Wilk</u>		
	Statistik	df	Signifikanz
L(T), Q1	0,334	14	<0,001
L(T), Q2	0,660	15	<0,001
L(T), Q3	0,289	15	<0,001
L(T), Q4	0,285	15	<0,001
L(N), Q1	0,328	13	<0,001
L(N), Q2	0,764	13	0,003
L(N), Q3	0,759	13	0,002
L(N), Q4	0,559	13	<0,001
H(T), Q1	0,595	8	<0,001
H(T), Q2	0,641	8	<0,001
H(T), Q3	0,641	8	<0,001
H(T), Q4	0,884	8	0,203
H(N), Q1	0,883	8	0,202
H(N), Q2	0,764	9	0,008
H(N), Q3	0,626	9	<0,001
H(N), Q4	0,705	9	0,002

3.2.4 Histologische Beurteilung

Bei 58 der insgesamt 60 Versuchstiere konnte eine Gewebeprobe aus den septumnahen Apizes der linken Ventrikel ausgewertet werden. Die beiden ausgeschlossenen Tiere stammten aus den Gruppen H(T) und H(N) und verstarben frühzeitig. Hierbei eigneten sich die entnommenen Proben nicht zur weiteren Aufarbeitung. Artefakte wie Stauchung oder Streckung von Myokardgewebe wurden qualitativ bei der histologischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Von 58 Präparaten wiesen 22 (37,9 %) eine Leukozyteninfiltration auf. Dabei fand sich in 15 Fällen ein lokalisierter oder großflächiger Zelluntergang. Der Großteil der Gewebeproben stammte dabei aus Kohorte H. In der Kohorte L überwog die Non-Therapiegruppe gegenüber der Therapiegruppe hinsichtlich der

Manifestation von Leukozyteninfiltration und Myozytenuntergang. In der Kohorte H ließ sich dagegen zwischen Therapie- und Non-Therapiegruppe kein signifikanter Unterschied ausmachen. Die Präparate der Gruppe C(N) zeigten als einzige weder Leukozyteninfiltration noch Zelluntergang.

Tabelle 8: Übersicht zu den Versuchstieren und histologischen Präparaten mit prozentualem Anteil für Leukozyteninfiltration und Myozytenuntergang
Abkürzungen: n: Anzahl, L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Kohorte	Anzahl (n)	Leukozyteninfiltration (%)	Myozytenuntergang (%)
L(T)	15 (15)	13,3 (n = 2)	13,3 (n = 2)
L(N)	15 (15)	33,3 (n = 5)	26,7 (n = 4)
H(T)	9 (10)	66,7 (n = 6)	44,4 (n = 4)
H(N)	9 (10)	77,8 (n = 7)	44,4 (n = 4)
C(T)	5 (5)	40 (n = 2)	20 (n = 1)
C(N)	5 (5)	0 (n = 0)	0 (n = 0)

Bei einer reinen Leukozyteninfiltration ohne Zelluntergang wurde der Scorewert von 1 erreicht. Dies war am häufigsten in der Gruppe H(N) der Fall. Ein Scorewert von 2 und damit ein lokalisierter Zelluntergang mit Leukozyteninfiltration zeigte sich bei vier Präparaten der Kohorte L und sechs Präparaten der Kohorte H. In den Therapie- sowie Non-Therapiegruppen der Kohorten L und H fand sich je ein Präparat, das den maximalen Scorewert von 3 Punkten erreichte (großflächiger Zelluntergang mit Leukozyteninfiltration). In der Kohorte C zeigte sich dagegen kein vergleichbarer Befund (s. Abbildung 16).

Tabelle 9: Übersicht zu den Versuchstieren und histologischen Präparaten mit prozentualem Anteil für Scorewert 0 - 3

Abkürzungen: n: Anzahl, L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

Kohorte	Anzahl (n)	Score 0 (%)	Score 1 (%)	Score 2 (%)	Score 3 (%)
L(T)	15 (15)	86,7 (n = 13)	0 (n = 0)	6,7 (n = 1)	6,7 (n = 1)
L(N)	15 (15)	66,7 (n = 10)	6,7 (n = 1)	20 (n = 3)	6,7 (n = 1)
H(T)	9 (10)	33,3 (n = 3)	22,2 (n = 2)	33,3 (n = 3)	11,1 (n = 1)
H(N)	9 (10)	22,2 (n = 2)	33,3 (n = 3)	33,3 (n = 3)	11,1 (n = 1)
C(T)	5 (5)	60 (n = 3)	20 (n = 1)	20 (n = 1)	0 (n = 0)
C(N)	5 (5)	100 (n = 5)	0 (n = 0)	0 (n = 0)	0 (n = 0)

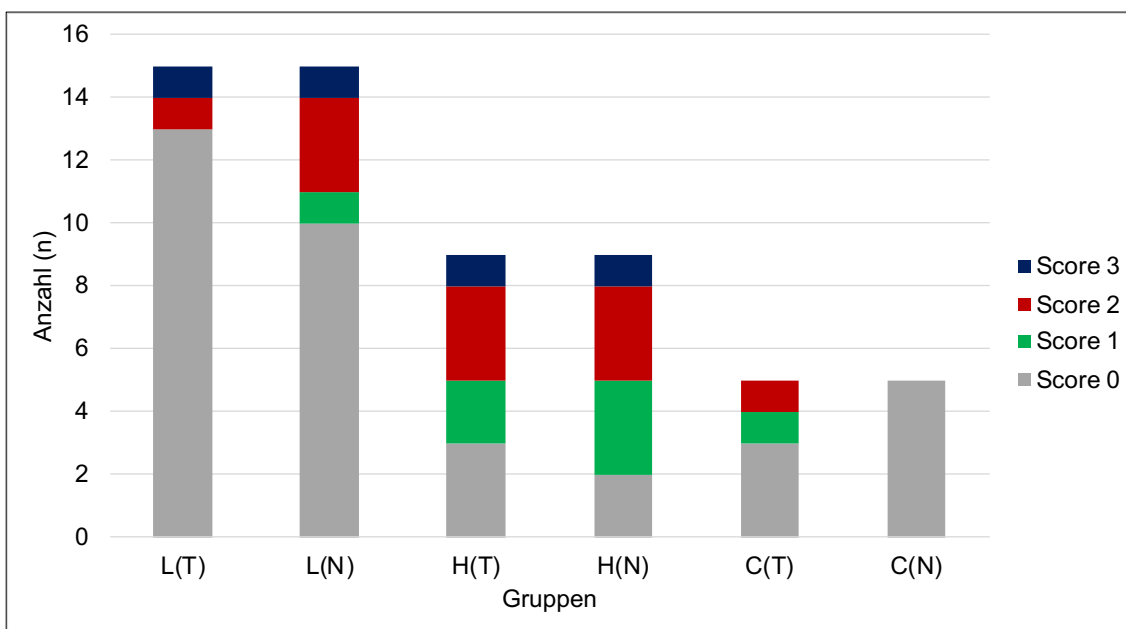


Abbildung 16: Histologische Scorewerte der verschiedenen Gruppen

Abkürzungen: n: Anzahl, L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

In der immunhistochemischen Färbung mit CD45-Antikörpern auf Histiozyten zeigte sich lediglich bei einem Präparat ein positiver Befund. Dieses Präparat stammte von einem Tier aus Gruppe L(T) und wies einen Scorewert von 2 auf.

Bei den Gruppen H(T) und H(N) liegen gemäß des Shapiro-Wilk-Tests mit einer Signifikanz von 0,172 ($> 0,05$) bzw. 0,364 ($> 0,05$) Normalverteilungen vor, während alle anderen Gruppen verteilungsfrei sind.

Tabelle 10: Shapiro-Wilk-Test der Ischämie-Scores aller Gruppen auf Normalverteilung
Abkürzung: df: degrees of freedom

Gruppe	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz
L(T)	0,430	15	0,000
L(N)	0,649	15	0,000
H(T)	0,884	9	0,172
H(N)	0,917	9	0,364
C(T)	0,771	5	0,046
C(N)	.	5	.

Aufgrund der Ordinalskalierung des Ischämie-Scores wurde eine Boxplotdarstellung mit Medianwerten sowie 25. und 75. Perzentile gewählt. Dabei fällt auf, dass die Mediane lediglich in Kohorte H den maximalen Scorewert von 1 angenommen haben. Daraus lässt sich ablesen, dass erst ein intensiviertes Trauma zu einer histologisch sichtbaren Myokardschädigung führte (s. Abbildung 17). Unter Berücksichtigung der 25. und 75. Perzentile schneiden die Therapiegruppen der Kohorten L und H mit insgesamt niedrigeren Scorewerten vergleichbar besser ab. Nur in Kohorte C überwiegt die Non-Therapiegruppe mit einem medianen Scorewert von 0 ohne darüberliegende 75. Perzentile. Stellt man die Therapiegruppen der Kohorten L und H den jeweiligen Non-Therapiegruppen gegenüber zeigt sich in Hinblick auf die Medianwerte erneut ein Vorteil für die Hypothermieanwendung (s. Abbildung 18).

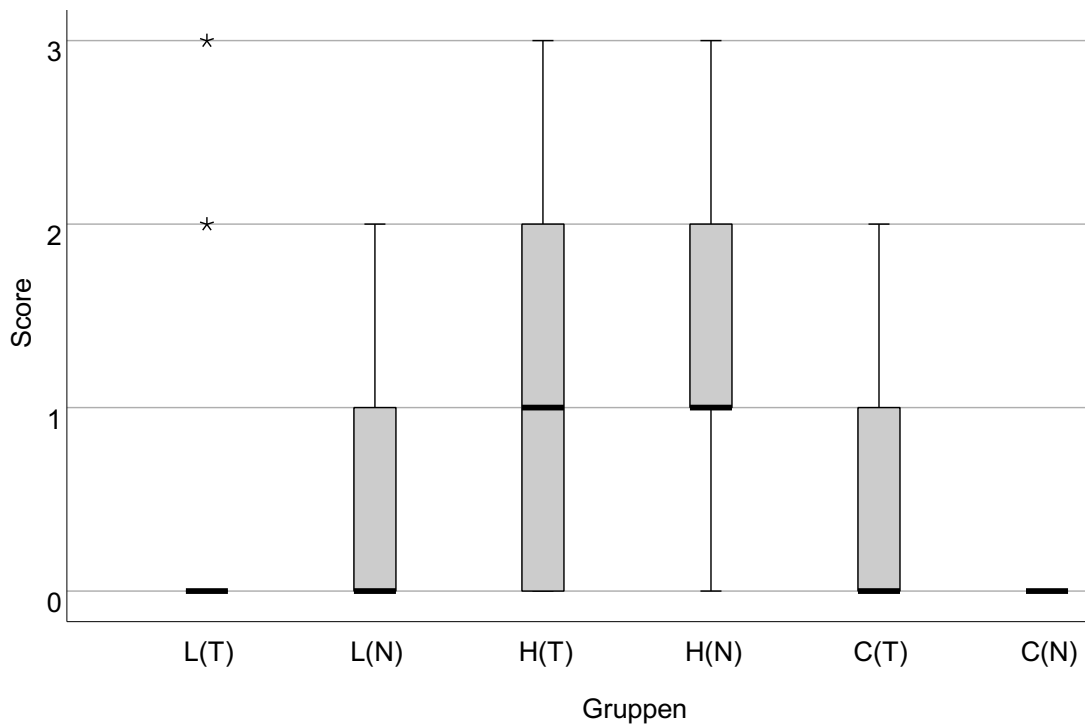


Abbildung 17: Auswertung des Ischämie-Scores aller Gruppen in Form einer Boxplotdarstellung mit Medianwerten, 25. und 75. Perzentile sowie „Ausreißern“
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

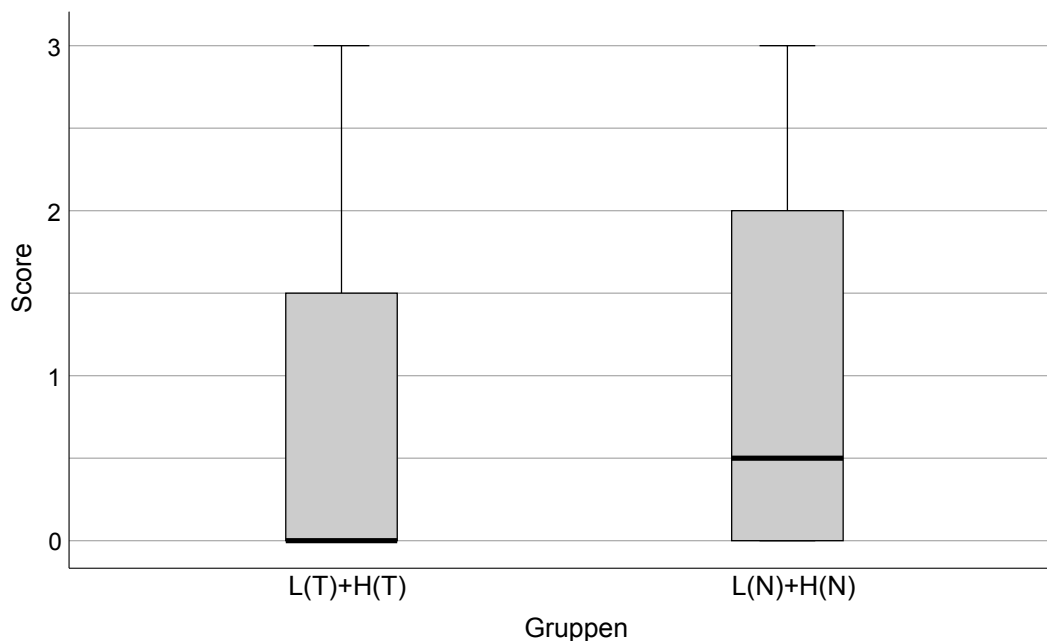


Abbildung 18: Auswertung des Ischämie-Scores der Therapie- vs. Non-Therapiegruppen der Kohorten L und H in Form einer Boxplotdarstellung mit Medianwerten sowie 25. und 75. Perzentile
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

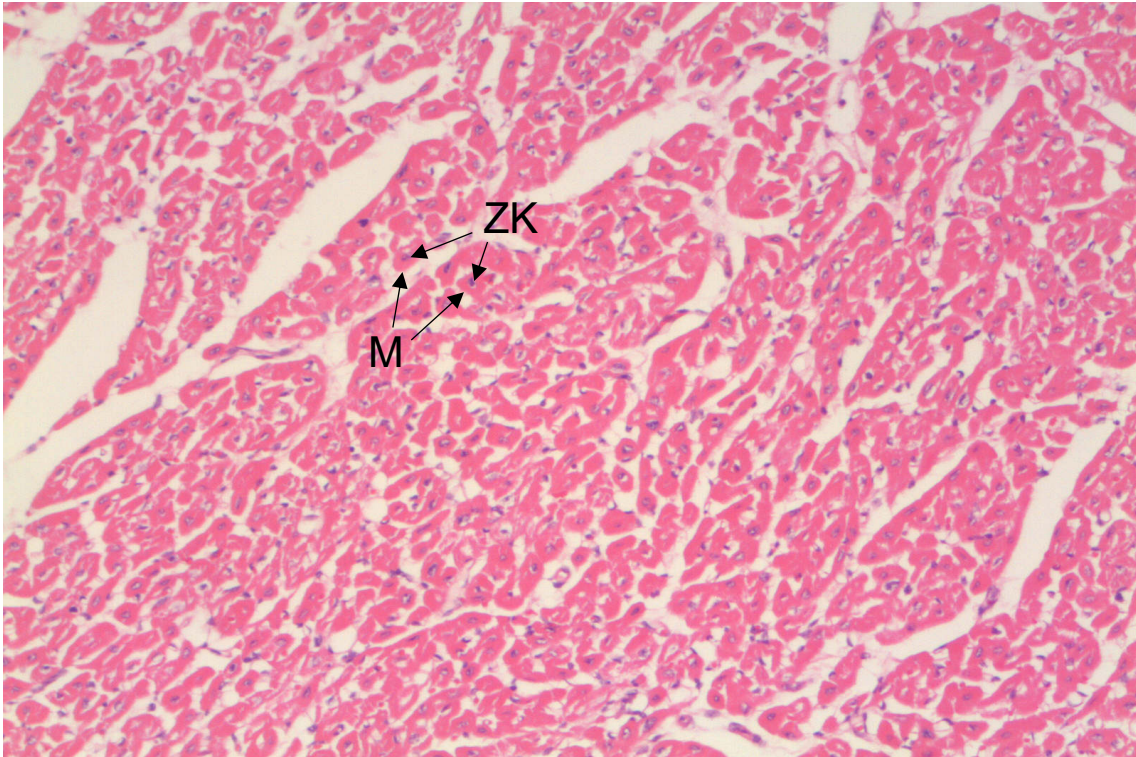


Abbildung 19: Score 0: Physiologisches Myokard ohne Leukozyteninfiltration und ohne Zelluntergang (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: M: Myozyten mit Zellkernen (ZK) im Zellverband

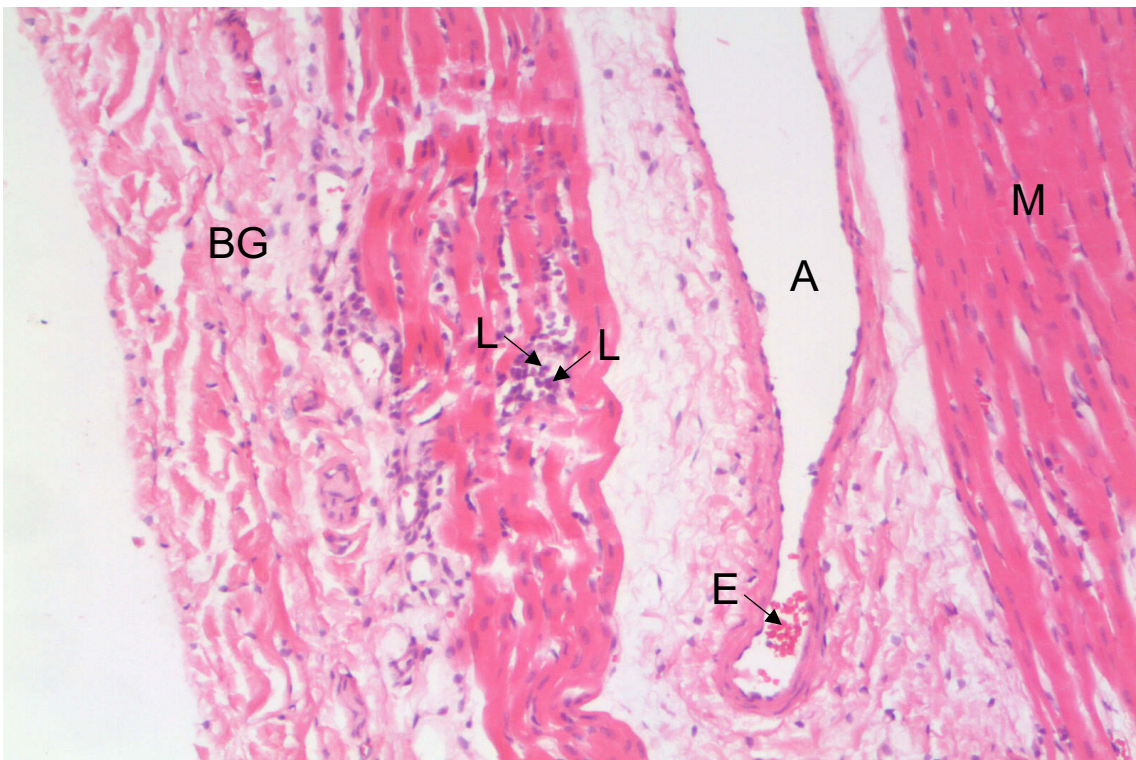


Abbildung 20: Score 1: Reine Leukozyteninfiltration (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: A: Arteriole mit Erythrozyten (E), BG: Bindegewebe; L: Leukozyteninfiltration, M: Myozyten

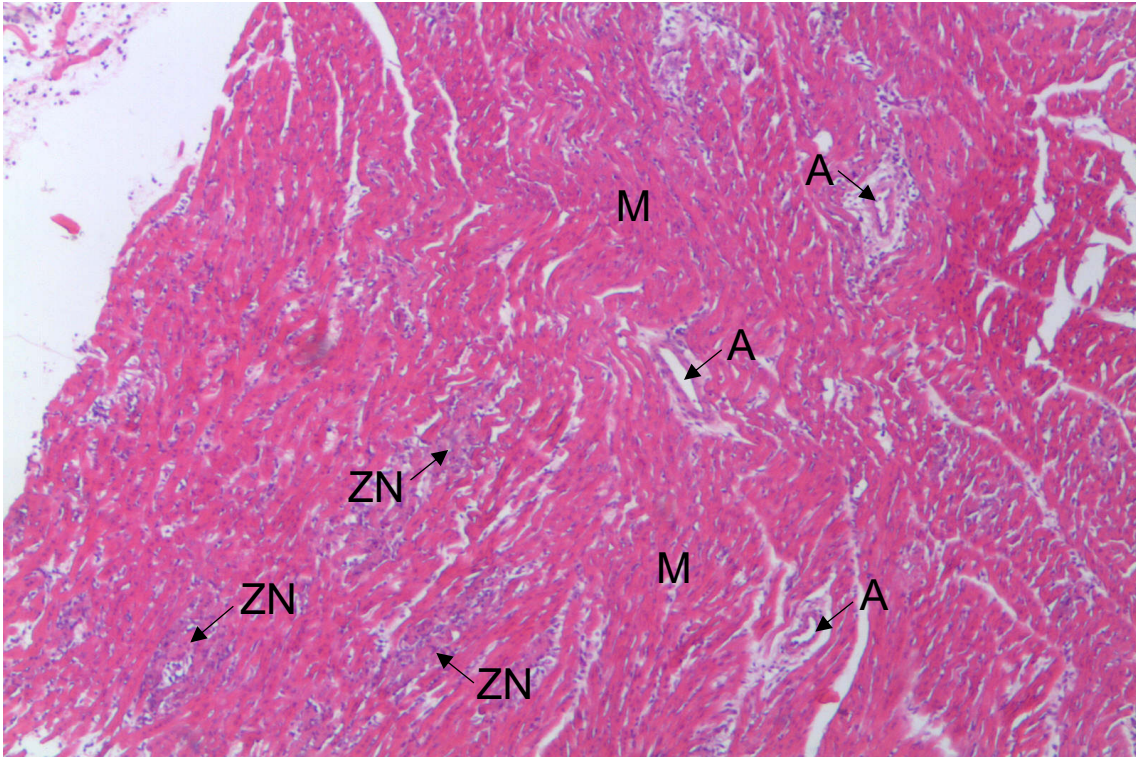


Abbildung 21: Score 2: Lokalisierter Zelluntergang (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: A: Arteriole, M: Myozyten (intakt), ZN: Zellnekrose mit Leukozyteninfiltration (lokalisiert)

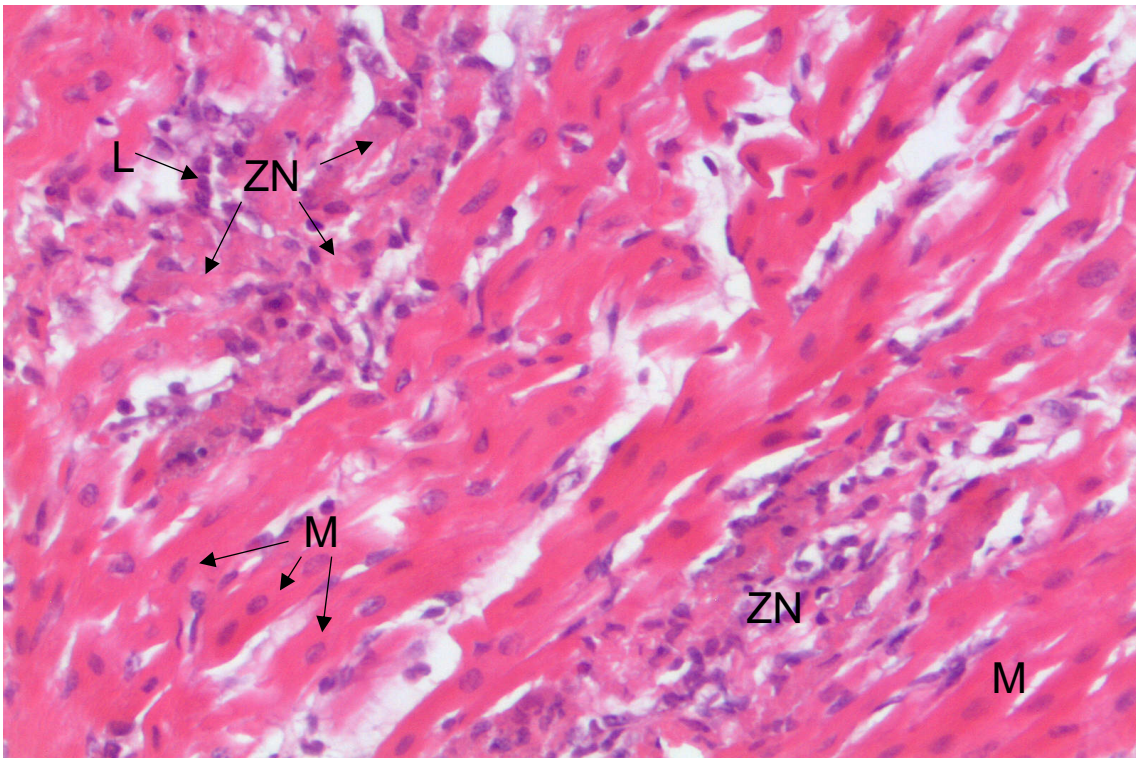


Abbildung 22: Score 2: Lokalisierter Zelluntergang (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: L: Leukozyteninfiltration, M: Myozyten (intakt), ZN: Zellnekrose mit Leukozyteninfiltration (lokalisiert)

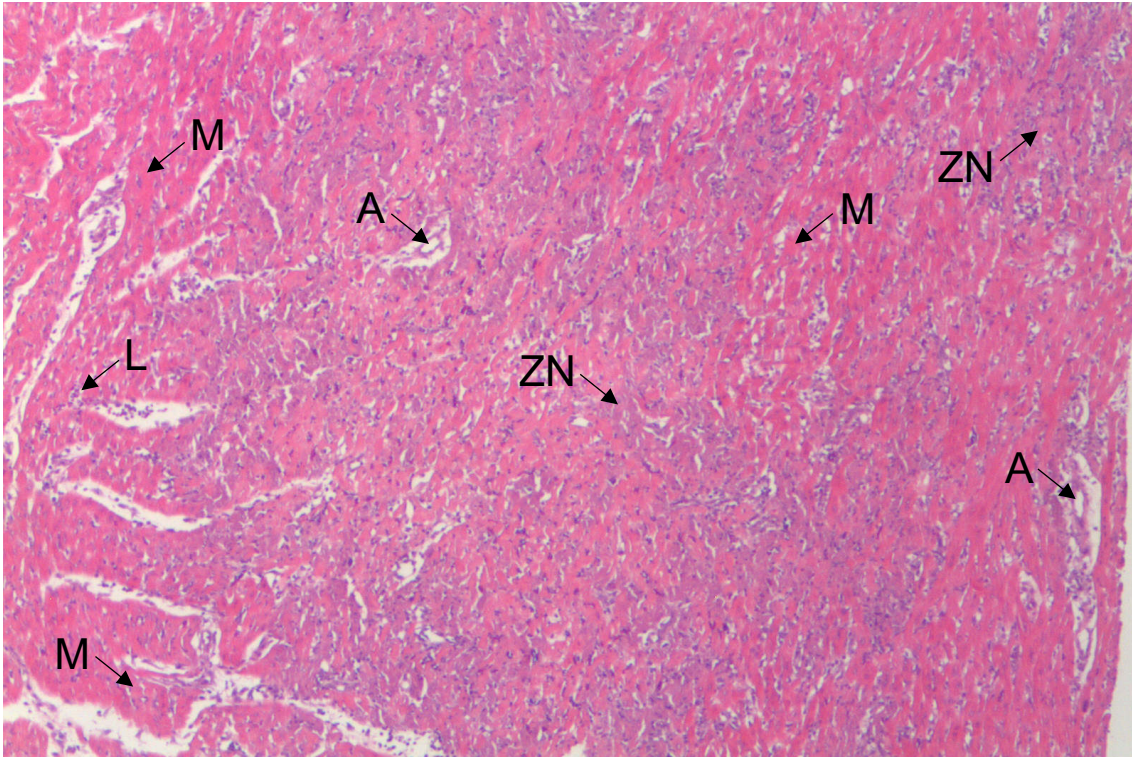


Abbildung 23: Score 3: Großflächiger Zelluntergang (HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: A: Arteriole, L: Leukozyteninfiltration, M: Myozyten (intakt), ZN: Zellnekrose mit Leukozyteninfiltration (großflächig)

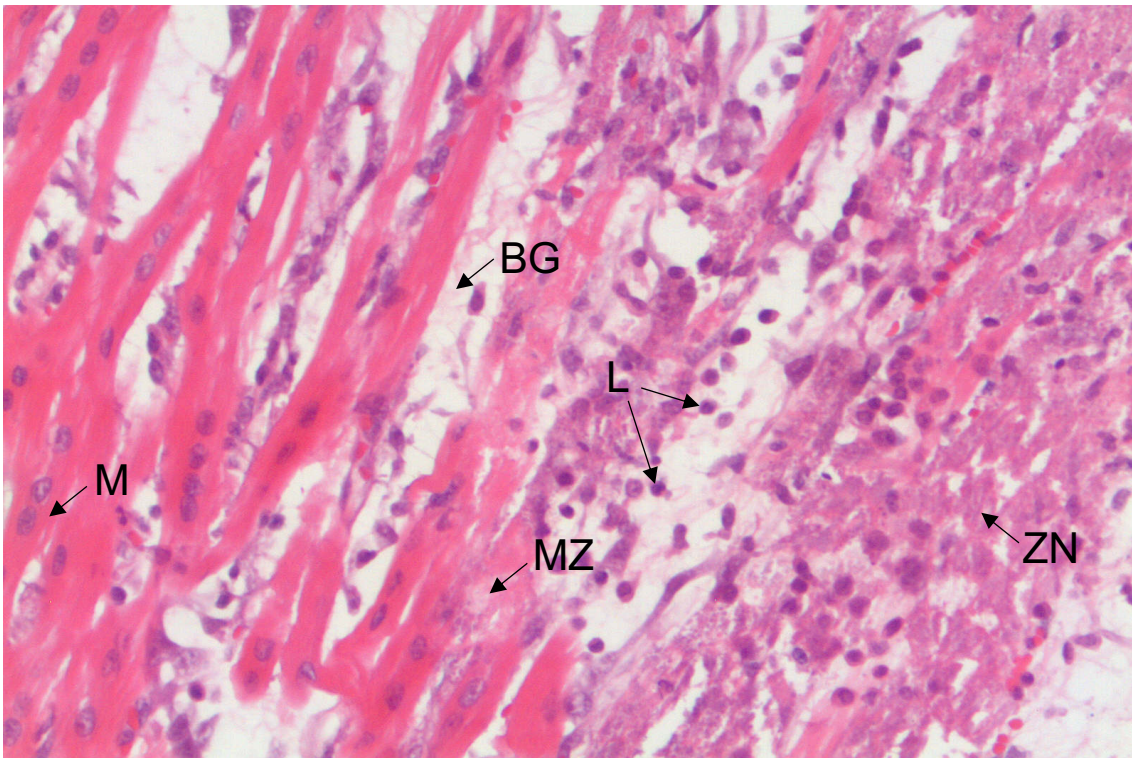


Abbildung 24: Score 3: Großflächiger Zelluntergang (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: BG: Bindegewebe, L: Leukozyteninfiltration, M: Myozyten (intakt), MZ: Myozytolyse, ZN: Zellnekrose

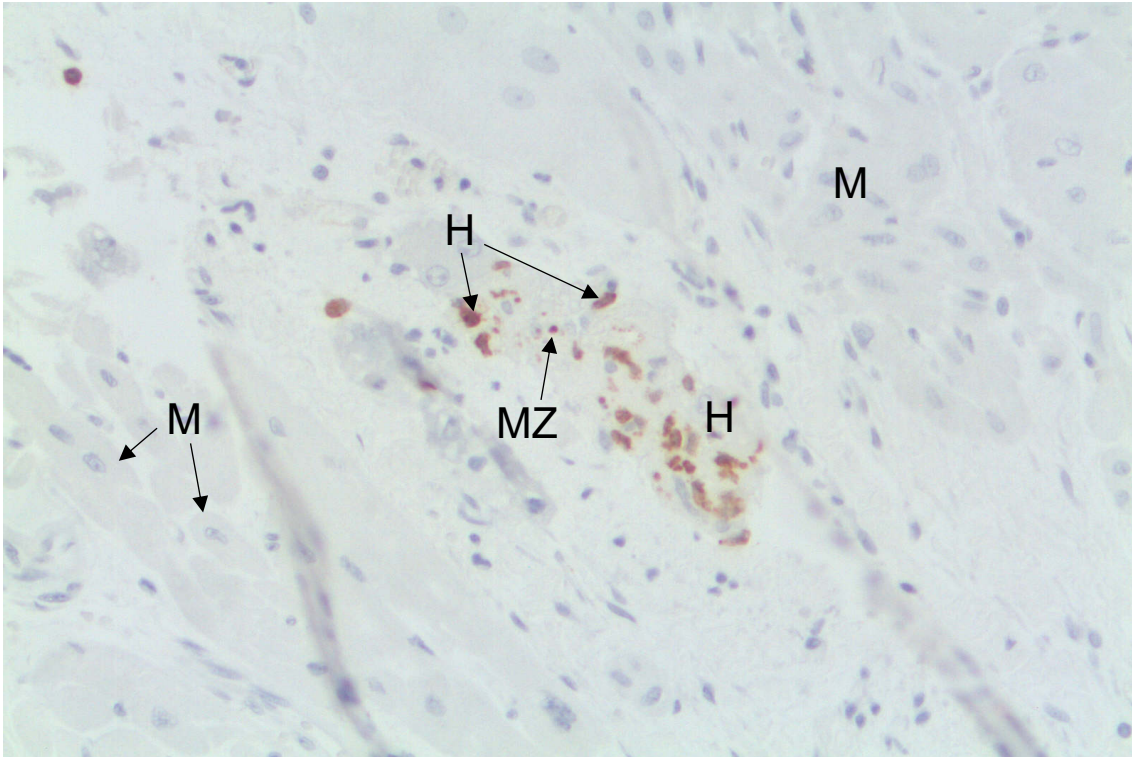


Abbildung 25: Nachweis von Histiozyten (Immunhistochemische Färbung, 200-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: H: Histiozyten, M: Myozyten (intakt), MZ: Myozytolyse

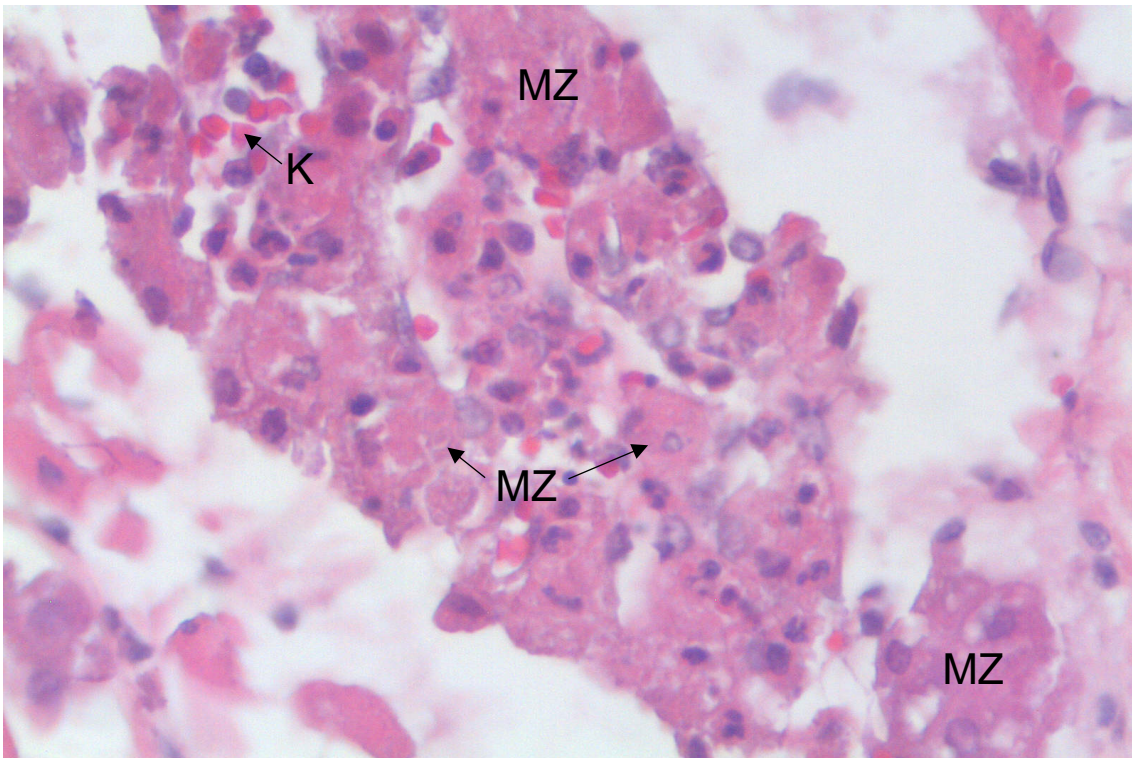


Abbildung 26: Korrelat von Abbildung 25 in HE-Färbung (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung)
Abkürzungen: K: Kapillare, MZ: Myozytolyse

3.3 Vergleichende Daten

Auf Grundlage der Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests die Ischämie-Scores und die Quotienten der TnI-Werte in Kohorte L und H unter dem Einfluss von therapeutischer Hypothermie vs. Normothermie miteinander verglichen (primäre Endpunkte). In Bezug auf den Ischämie-Score ergab der Mann-Whitney-U-Test kein signifikantes Ergebnis (p -Wert $< 0,05$). Hinsichtlich des TnI-Quotienten (nach Reperfusion/vor Trauma) zeigte sich in Kohorte L ein signifikanter Unterschied (p -Wert = 0,043, s. Tabelle 12). Da zu diesem Zeitpunkt (Quotient 1) im Studienablauf noch keine Hypothermie induziert wurde und beide Gruppen die gleiche Traumatisierung erhielten, ist das Ergebnis für unsere Fragestellung zu vernachlässigen. In den weiteren Untersuchungen wurden u.a. die Therapiegruppen der Kohorten L und H zusammengefasst und mit den Non-Therapiegruppen der jeweiligen Kohorten verglichen. Auch hierbei ergab sich weder für den Ischämie-Score noch für die TnI-Quotienten ein signifikanter Unterschied. Des Weiteren wurde jede der sechs Gruppen miteinander verglichen (ausgenommen C(T)- und C(N)-Gruppe bei den TnI-Quotienten). Hinsichtlich des Ischämie-Scores zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Therapiegruppen (p -Wert = 0,048) und Non-Therapiegruppen (p -Wert = 0,064) der Kohorten L und H (s. Tabelle 11). Bei den TnI-Quotienten lag lediglich eine Signifikanz (p -Wert = 0,002) im Vergleich der Therapiegruppen der Kohorten L und H nach Trauma und vor Kälteanwendung vor (Quotient 1, s. Tabelle 12). Sowohl für die Ausprägung der Myokardschädigung als auch für die Erhöhung des herzspezifischen Troponinwerts ließ sich kein signifikanter Vorteil durch eine kontrolliert induzierte Hypothermie nachweisen. Mögliche Ursachen werden im Folgenden diskutiert.

Tabelle 11: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests in Bezug auf den Ischämie-Score
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss,
 C: Kohorte Control, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

	p-Wert
Primäre Endpunkte	
Gruppe L(T) vs. Gruppe L(N)	0,436
Gruppe H(T) vs. Gruppe H(N)	0,863
Weitere Untersuchungen	
Gruppe L(T) + H(T) vs. Gruppe L(N) + H(N)	0,403
Gruppe L(T) vs. Gruppe H(T)	0,048
Gruppe L(N) vs. Gruppe H(N)	0,064
Gruppe C(T) vs. Gruppe C(N)	0,310
Gruppe H(T) vs. Gruppe C(T)	0,364
Gruppe H(N) vs. Gruppe C(N)	0,019

Tabelle 12: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests in Bezug auf die Quotienten der Troponinwerte (Kohorte C wird hierbei nicht berücksichtigt)
Abkürzungen: L: Kohorte Low Blood Loss, H: Kohorte High Blood Loss, T: Therapiegruppe, N: Non-Therapiegruppe

	p-Werte			
	Q1	Q2	Q3	Q4
Primäre Endpunkte				
Gruppe L(T) vs. Gruppe L(N)	0,043	0,683	0,751	0,586
Gruppe H(T) vs. Gruppe H(N)	0,574	0,743	0,847	0,673
Weitere Untersuchungen				
Gruppe L(T) + H(T) vs. Gruppe L(N) + H(N)	0,177	0,594	0,982	0,460
Gruppe L(T) vs. Gruppe H(T)	0,002	0,265	0,506	0,506
Gruppe L(N) vs. Gruppe H(N)	0,053	0,471	0,601	0,601

4 Diskussion

4.1 Ergebnisse

In Hinblick auf den primären Endpunkt, den histologischen Ischämie-Score, konnte kein signifikanter temperaturabhängiger Zusammenhang mit dem Auftreten myokardialer Ischämien festgestellt werden (p-Wert in Kohorte L = 0,436, p-Wert in Kohorte H = 0,863). In den weiteren Untersuchungen zeigten sich zwei signifikante Ergebnisse, bei denen jedoch lediglich Korrelationen zur Traumaschwere bestanden. Demnach führte ein intensiviertes Trauma zu einer histologisch signifikant größeren Myokardschädigung.

Für den ersten sekundären Endpunkt, die Troponinwerterhöhung der Versuchstiere aus den Interventionsgruppen, ergab sich ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit in Bezug auf die eingesetzte Temperatur (p-Werte von Tnl-Quotient 2 - 4 in Kohorte L und H > 0,05). Signifikante Ergebnisse betreffen erneut den Zusammenhang zwischen einer intensivierten Traumatisierung und höheren Tnl-Werten.

In 73,3 % der histologischen Proben mit lokalisiertem oder großflächigem Zelluntergang (Score 2 oder 3) zeigte sich eine signifikante posttraumatische Troponinwerterhöhung über 1 ng/ml. Bei 63,6 % der Troponinwerterhöhungen über 1 ng/ml fand sich ein histologisches Korrelat. Demnach eignen sich sowohl der eingesetzte histologische Score als auch der laborchemische Parameter zur Beurteilung einer traumatisch bedingten myokardialen Schädigung.

Der zweite sekundäre Endpunkt, die hämodynamischen Parameter, blieben auch unter Kälteanwendung nahezu stabil. Spätestens nach der Wiedererwärmung glichen sich die Therapie- und Non-Therapiegruppen der Interventionskohorten L und H wieder an. Ein langfristiger temperaturabhängiger Vorteil der Hypothermie-Gruppen ließ sich dabei nicht ermitteln.

4.2 Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage

Eine Einordnung der Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit in den Kontext der aktuellen Studienlage ist erschwert, da die hier gewählte spezifische Fragestellung unseres Wissens nach noch nicht in anderen experimentellen Studien berücksichtigt wurde. Die in der Literatur beschriebenen Fallberichte klinischer Szenarien von Hypothermieanwendung nach stumpfen Thoraxverletzungen fokussieren sich primär auf das neurologische Outcome und ermöglichen ebenfalls keinen Vergleich auf histologischer Ebene [33, 142, 172].

Da zur posttraumatischen Hypothermieanwendung im Tiermodell unterschiedliche Studienprotokolle existieren, ist die Berücksichtigung variabler Einzelaspekte des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung indiziert. Im Folgenden werden die Schwere der Traumatisierung, der Studienendzeitpunkt, die Anwendungsdauer und das Ausmaß der Hypothermie, die Bewertungskriterien zur Einschätzung der kardialen Traumabeteiligung und das eingesetzte Tiermodell als mögliche Einflussfaktoren diskutiert.

Das in der vorgestellten Studie durchgeführte Trauma setzte sich aus einer einseitigen Tibiafraktur, einer stumpfen Thoraxverletzung, einer Leberlazeration durch Medianlaparotomie sowie einer volumen- und druckkontrollierten Hämorrhagie zusammen. Damit kam es der Anforderung an ein klinisch relevantes und reproduzierbares Traumaereignis nach [104, 106]. Zudem erfüllte es mit zwei schweren Verletzungen unterschiedlicher Körperregionen und zusätzlich hämorrhagisch bedingter Hypotonie die Kriterien der „Berlin Definition“ für das Vorliegen eines Polytraumas [191]. Durch die iatrogene Leberverletzung ohne anschließende Blutungskontrolle konnte eine unkontrollierte Hämorrhagie simuliert werden, die die klinische Situation am ehesten widerspiegelt [72, 152, 250]. Da volumen- und druckkontrollierte Schockmodelle in Hinblick auf Steuerbarkeit und Reproduzierbarkeit priorisiert werden sollten [157], wurde das Blutvolumen der Versuchstiere zusätzlich unter kontrollierten Bedingungen mit einem oberen Grenzwert für den Blutverlust sowie einem unteren Grenzwert für den MAP reduziert.

In der Literatur sind bereits mehrere Traumamodelle am Großtier beschrieben. Bis 2012 berücksichtigte jedoch keines dieser Modelle die Kombinationsverletzung aus Hämorrhagie, Abdominal- und Thoraxtrauma [104]. Wie in anderen Studien zur Traumaforschung wurden normotherme und hypotherme Sham-Tiere im Studienprotokoll berücksichtigt [104]. Diese erlauben die Demaskierung von Nebeneffekten, die beispielsweise durch die Narkose, das Instrumentieren oder die Probenentnahme entstehen können.

Vergleichbare Studien mit einem Endzeitpunkt nach 48 bzw. 48,5 Stunden existieren bislang nicht. Die Gesamtbeobachtungszeit wurde im Vergleich zur Pilotstudie bewusst auf über das Doppelte verlängert. Auf diese Weise konnten Reboundphänomene sowie ein negativer Langzeiteffekt der Hypothermieanwendung ausgeschlossen werden. Der ausgewählte Endzeitpunkt bot zudem die Möglichkeit, makroskopische und mikroskopische Veränderungen im Rahmen einer traumabedingten Myokardschädigung detektieren zu können. Makroskopisch kann sich eine Myokardischämie nach zwölf Stunden in Form einer „anämischen Abblassung“ (Pallor) manifestieren [137]. Unsere Herzapizes wiesen jedoch keinerlei makroskopische Veränderungen auf. Als mögliche Ursache kommt eine unzureichende Traumaschwere der Thoraxverletzung und der konsekutiven kardialen Verletzung in Frage. Morphologische Zeichen des myokardialen Schadens auf mikroskopischer Ebene wie Leukozyteninfiltration und Koagulationsnekrose, die innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach dem Trauma auftreten [137], ließen sich dagegen in den entnommenen Proben finden und wurden erfolgreich im histologischen Score berücksichtigt. Für den effektiven Nachweis von Histiozyten in der immunhistochemischen Färbung hätte jedoch ein deutlich späterer Endzeitpunkt gewählt werden müssen. Die Makrophagen im Bindegewebe manifestieren sich nämlich hauptsächlich zum Zeitpunkt des Nekroseabbaus, d.h. 14 bis 21 Tage nach dem Ischämieereignis [244]. In der Literatur finden sich einzelne Fallberichte darüber, dass posttraumatische Okklusionsveränderungen am Herzen auch mit einer Zeitverzögerung von bis zu fünf Wochen auftreten können [16, 222]. Diese späten myokardialen

Schädigungen wurden folglich mit dem vorliegenden Versuchsaufbau nicht erfasst.

Die therapeutische Hypothermie wurde zweieinhalb oder drei Stunden nach der Traumatisierung mit anschließender Reperfusion induziert. Der Startzeitpunkt im Studienprotokoll orientierte sich an der Prähospitalphase zuzüglich der innerklinischen Zeitspanne bis zum definitiven Therapieentscheid. Um den zeitlichen Anforderungen des Eckpunkteapiers aus 2016 zu entsprechen, soll das „Intervall zwischen Notrufeingang in der Leitstelle und der Übergabe in einem geeigneten Krankenhaus“ maximal 60 Minuten betragen [68]. Therapeutische Maßnahmen sollen wiederum spätestens nach 90 Minuten eingeleitet werden [68]. Als Grundlage für das Zeitmanagement in der Notfallmedizin gilt seit 1976 u.a. das Konzept der „golden hour of shock“ [131, 132]. Nach Cowley et al. besteht die „Notwendigkeit einer definitiven medizinischen Therapie binnen 60 Minuten nach einem Unfall“ [132], um einem signifikanten Anstieg von Morbidität sowie Mortalität vorbeugen zu können. Für Deutschland konnte in Untersuchungen von 2002 bis 2008 von der Arbeitsgruppe um Mand et al. ein Zeitintervall von ca. 60 bis 80 Minuten für die Prähospitalphase ermittelt werden [158]. Auch dem Jahresbericht 2019 des TR-DGU ist eine durchschnittliche Prähospitalzeit von ca. 64 Minuten zu entnehmen [106]. Diese hat sich seit 1993 nicht wesentlich verändert, obwohl die Mortalitätsrate polytraumatisierter Patienten in den letzten 20 Jahren deutlich gesunken ist [133]. Osterwalder et al. konnten nachweisen, dass eine Verlängerung der „golden hour of shock“ nicht mit höheren Mortalitätsraten bei Patienten nach einem stumpfen Traumaereignis assoziiert war [187]. So schlussfolgerten Klein et al., dass das Überleben nach einem Polytrauma nicht allein von einer kurzen Rettungszeit, sondern v.a. von der prähospitalen Einschätzung der Verletzungsschwere und der Vorausplanung therapeutischer Maßnahmen abhängt [133]. Den aufgeführten Aspekten entsprechend erfolgte in unserem Studienprotokoll die Reperfusion der Versuchstiere nach 90 Minuten beim einfachen Trauma sowie nach 120 Minuten beim intensivierten Trauma.

Bisherige Traumamodelle am Großtier untersuchten v.a. Hypothermieeffekte auf physiologische Parameter und Mortalitätsraten zum Zeitpunkt des hämorrhagischen Schocks [3, 82, 138, 165, 183, 230, 239, 261, 262, 266]. Diese beantworten nicht ausreichend die Frage nach möglichen günstigen Effekten einer therapeutischen Hypothermieanwendung. Denn bei einem Großteil (bis zu 66 %) der Polytraumapatienten im hämorrhagischen Schock liegt bei Klinikankunft bereits eine akzidentelle Hypothermie vor [171], die nach Literaturmeinung aufgrund eines höheren Mortalitätsrisikos zügig behoben werden sollte [81, 102, 103, 122, 171, 227, 233, 249]. Der Einsatz therapeutischer Hypothermie nach erreichter hämodynamischer Stabilisierung, d.h. nach erfolgter Reperfusion, wie sie in unserem Versuchsaufbau zum Einsatz kommt, wurde unserer Kenntnis nach bislang nicht realisiert. Mizushima et al. geben jedoch bereits 2000 einen Hinweis darauf, dass eine erhaltene Normothermie während der Reperfusion exsanguinierter Ratten einen günstigen Effekt auf die kardiale Funktion sowie hepatische Perfusion zur Folge hat [169]. Der in der vorliegenden Studie gewählte Startzeitpunkt der kontrollierten Kälteanwendung (nach erfolgter Reperfusion und bei initialer Normothermie) kam insgesamt zwei Anforderungen nach:

1. Die Vermeidung interferierender Effekte der Kälteanwendung mit dem hämorrhagischen Schock.
2. Eine ausreichende Abgrenzung zu ungewollten Auswirkungen einer akzidentellen Hypothermie.

Zu der optimalen Dauer der Hypothermieanwendung und der optimalen Hypothermietiefe finden sich bislang keine evidenten Daten. In der Literatur variiert die Anwendungsdauer im Großtiermodell zwischen einer [3] und acht [82] Stunden. Eine vergleichbar lange Phase von zwölf Stunden bei hypothermer Zieltemperatur wie im vorliegenden Projekt wurde bislang im Rahmen anderer Hypothermiestudien noch nicht umgesetzt. Hinweise auf die Überlegenheit einer zeitlich längeren Kälteanwendung ergaben sich bislang nur im Kleintiermodell [206]. Die Zieltemperatur im Rahmen der vorliegenden Studie lag bei 33 °C und entspricht damit nach der traditionellen Klassifikation dem Schweregrad der

milden Hypothermie [103]. Bei der Mehrzahl existierender Studien zur Hypothermieforschung wird ein minimaler Temperaturwert von 32 °C nicht unterschritten. Unterhalb dieser Temperaturgrenze überwiegen nämlich hauptsächlich die damit einhergehenden Nachteile. Dazu zählen eine erhöhte Prädisposition für Blutungen aufgrund auftretender Koagulopathie [263], lebensbedrohliche Arrhythmien [201, 208] sowie infektiöse Komplikationen durch die Suppression der proinflammatorischen Zytokinantwort [201]. Die Arbeitsgruppe von Jurkovich et al. beobachtete 1987 sogar eine 100 %ige Mortalitätsrate bei polytraumatisierten Patienten mit einer Körpertemperatur unter 32 °C [122].

Die seit 2002 existierende und bis heute einzige Leitlinienempfehlung zum Einsatz therapeutischer Hypothermie bezieht sich auf den Zustand nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation in Folge eines außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstands bei Erwachsenen. Hierbei geht es um die Einhaltung einer konstanten Zieltemperatur innerhalb einer Temperaturspanne zwischen 32 °C und 36 °C mit dem Ziel der Neuroprotektion [182]. Ob bestimmte Subgruppen eher von niedrigeren (32 - 34 °C) oder höheren (ca. 36 °C) Temperaturen profitieren, ist bislang nicht bekannt. In der Literatur finden sich jedoch bereits Hinweise darauf, dass weniger stark ausgeprägte Temperaturabsenkungen vergleichbare positive Effekte zur Folge haben [176, 195, 254]. Allein die reine Vermeidung von Fieber bei der Postreanimationsbehandlung spielt eine entscheidende Rolle [57, 176, 240, 242, 268]. Folglich wurde letztere Empfehlung auch in den aktuellen ERC-Leitlinien berücksichtigt [182]. Bei der Wiedererwärmung nach induzierter Hypothermie wird ebenfalls möglichen negativen Effekten einer Hyperthermie durch einen langsamen Temperaturanstieg ohne überschießendes Fieber entgegengewirkt [253]. Zunehmend tauchen in der Literatur die Begriffe des „targeted temperature management“ oder der „temperature control“ synonym zur ursprünglichen Bezeichnung der therapeutischen Hypothermie auf. Dabei bleibt jedoch weiterhin die Frage nach der geeigneten Hypothermietiefe im therapeutischen Setting v.a.

in unterschiedlichen Einsatzbereichen bestehen und verdeutlicht die Notwendigkeit weiterführender Forschungsarbeit.

Unter Berücksichtigung oben genannter Aufführungen ist der Einsatz therapeutischer Hypothermie sicherlich innerklinisch anzusetzen. Schwierigkeiten für die Umsetzung könnten sich aufgrund der Notwendigkeit einer flächendeckenden und kostenintensiven materiellen Ausstattung (je nach Kühlmethode) in den Notaufnahmen ergeben [202]. Die eigentliche Aufrechterhaltung der Hypothermie sowie die kontrollierte Wiedererwärmung auf Überwachungsstationen mit intensivmedizinischer Versorgung wären dagegen denkbar [203].

In der vorliegenden Arbeit wurde die kardiale Traumabeteiligung mittels histologischer sowie laborchemischer Parameter bewertet. Ein verlässlicher Nachweis einer Contusio cordis mit resultierender myokardialer Schädigung ist nur durch eine postmortale Autopsie möglich [4, 7]. Somit spielt v.a. die histologische Beurteilung bezogen auf die Fragestellung dieser Promotionsarbeit eine bedeutende Rolle. Die klinische Präsentation einer Myokardschädigung und einer Myokardischämie ist v.a. bei gleichzeitig vorliegendem Polytraumageschehen sehr unspezifisch. Kardiale Symptome wie Tachykardie, Hypotension und Hypoxie können beim polytraumatisierten Patienten auch durch die traumabedingte Hämorrhagie oder ein Schädel-Hirn-Trauma verursacht worden sein und lassen sich somit nur schwer hinsichtlich ihrer Genese einordnen. Eine weitere mögliche Manifestation einer myokardialen Schädigung sind posttraumatische Arrhythmien [186]. In unserem Fall wurden zwölf Schweine aufgrund von Rhythmusstörungen reanimationspflichtig. Eine Assoziation zwischen Reanimationspflicht und dem Ausmaß einer histologisch nachweisbaren Herzschädigung bestand jedoch nicht.

Durch die Zuhilfenahme bildgebender Verfahren (z.B. TTE, TEE, CT) lässt sich meist nur ein Verdacht auf eine MCI äußern, wie bereits unter 1.3.4.1 aufgeführt. Zahlreiche Studien konnten jedoch aufzeigen, dass eine Troponinerhöhung mit

dem Vorliegen einer kardialen Verletzung nach stumpfem Thoraxtrauma korreliert [2, 14, 43]. Nach einer initial posttraumatischen Bestimmung bei Hospitalisierung sollte eine laborchemische Verlaufskontrolle nach vier bis sechs Stunden erfolgen. Normwertige TnI- und TnT-Werte nach dieser Zeitspanne machen eine MCI unwahrscheinlich [4, 43]. In dem vorgestellten Versuchsaufbau wurden ein Ausgangswert vor Traumainduktion sowie vier weitere Werte im Verlauf erhoben, um zusätzlich die unterschiedlichen Versuchsphasen als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigen zu können. Dabei zeigte sich die vermutete proportionale Beziehung zwischen dem Ausmaß der Troponinerhöhung und der Traumaschwere. Nach der Wiedererwärmungsphase lag bei der Mehrzahl aller Fälle ein Abfall initial posttraumatisch erhöhter Troponinwerte vor, was das Trauma als Haupteinflussfaktor bestätigt. In der vorliegenden Studie wurde der jeweilige Troponinwert nicht mittels Echokardiographie abgestimmt, was laut Literatur zum Ausschluss von Wandbewegungsstörungen bei Troponinerhöhung empfohlen wird [4, 30] und folglich als Studienlimitation beurteilt werden kann. Da die Bestimmung der CK-MB in vorherigen Studien viele falsch positive Werte ergab [4], wurde sie im aktuellen Versuchsaufbau nicht berücksichtigt.

Die Notwendigkeit für experimentelle Untersuchungen am Tiermodell, wie hier vorliegend, ergibt sich aus der Heterogenität der „präklinischen und klinischen Notfallversorgung“ [38] und des Patientenguts [209] im klinischen Setting. Unter 1.3.5 wurden bereits die Vor- und Nachteile von Klein- und Großtiermodellen erläutert. Es lässt sich zusammenfassen, dass Kleintiere in der Polytrauma- und Hypothermieforschung v.a. zum besseren Verständnis molekularer Mechanismen (d.h. im Bereich der Grundlagenforschung) herangezogen werden. Mit der Wahl des Schweins als Versuchstier wird der Bogen zur angewandten Forschung gespannt. Hierbei ist von Vorteil, dass u.a. die hämodynamische Antwort [70, 99, 252], der Medikamentenmetabolismus [70, 99] sowie die Anatomie [252] des Schweins der des Menschen stark ähneln. Die Übertragbarkeit experimenteller Ergebnisse im Rahmen eines Trauma-Tiermodells auf die klinische Situation bleibt jedoch eingeschränkt [51, 250].

Meist können nur spezifische Szenarios mit dem Versuchsaufbau nachempfunden werden [250].

Innerhalb des vorgestellten Projekts ist es gelungen, ein relevantes und reproduzierbares Polytraumamodell am Großtier zu implementieren [62]. Es wurde zudem eine therapeutische Hypothermie angewandt, die klinisch umsetzbar ist. Der Stellenwert einer Herzbeteiligung im Polytraumasetting wurde mit der aktuellen Arbeit berücksichtigt. Im folgenden Abschnitt wird dies genauer beleuchtet.

4.3 Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz der in der Promotionsarbeit behandelten Teilfragestellung lässt sich aus den epidemiologischen Daten zur Polytraumaforschung ableiten. Bei einem Polytrauma liegt in 45,8 % der Fälle eine Verletzung des Thorax vor [106]. Handelt es sich um eine relevante Verletzung mit Rippenserienfraktur, Hämatothorax, Lungenkontusion oder intrathorakaler Gefäßverletzung, geht diese laut einer Literaturrecherche von Alborzi et al. mit einem 13 %igen Risiko für eine Contusio cordis mit nachweisbarer myokardialer Schädigung einher [4]. Es ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl kardialer Kontusionsverletzungen eher unterschätzt wird, da sie der postmortalen histologischen Untersuchung zur eindeutigen Diagnosesicherung bedarf [4, 7]. Eine Contusio cordis ist außerdem mit dem gehäuftem Auftreten einer akuten Myokardischämie assoziiert, v.a. bei den unter 45-Jährigen [39, 116].

Neben der direkten Schädigung durch den stumpfen Unfallmechanismus im Bereich des Thorax ist noch die indirekte Myokardschädigung in Folge einer hämorrhagiebedingten Hypovolämie zu berücksichtigen. Der hämorrhagische Schock aufgrund eines unkontrollierten Blutverlusts gilt als vermeidbare Haupttodesursache nach einem Traumaereignis [63, 224]. Hypovolämie allein kann zum Organversagen aufgrund einer unzureichenden Gewebeoxygenierung führen. Die Detektion des Herz-Kreislauf-Versagens stellt daher ebenfalls eine bedeutende Rolle im Schockmanagement dar. Zusammenfassend lässt sich

festhalten, dass bei einer Herzbeteiligung im Rahmen einer Polytraumatisierung von hohen Mortalitätsraten ausgegangen werden muss [63, 224, 251], die die klinische Relevanz sowie die Notwendigkeit der Durchführung experimenteller Studien zu dieser Fragestellung erneut unterstreichen. Die Relevanz von subklinischen Verläufen posttraumatisch ist natürlich weiterhin fraglich.

4.4 Limitationen

Innerhalb eines komplexen Forschungsbereichs kann ein einzelnes Modell meist nur einer begrenzten Anzahl an spezifischen Fragestellungen gerecht werden [250]. Um entsprechende Modifizierungen im Rahmen weiterführender Studien durchführen zu können, bedarf es zuvor einer sicheren Identifikation möglicher Limitationen des eingesetzten Versuchsaufbaus. Diese werden für das hier vorliegende Projekt im Folgenden aufgezählt und diskutiert.

Die Kohortengrößen der Interventionsgruppen umfassten 15 bzw. zehn Versuchstiere (Kohorte L und H). Die Inzidenz für eine myokardiale Kontusionsverletzung beim stumpfen Thoraxtrauma variiert stark und wird mit 3 % bis 56 % angegeben [236]. In der Kohorte H mit intensiviertem Trauma zeigte sich in 72,2 % der histologischen Proben mindestens ein Score von 1, in der Kohorte L in 23,3 %. Auf mikroskopischer Ebene lässt dies auf eine ausreichende Traumatisierung schließen. Allerdings ist der Unterschied zwischen hypothermen und normothermen Gruppen bei beiden Kohorten nicht signifikant. Dies kann bedingt sein durch die kleine Gesamtfallzahl. Um signifikante Effekte einer milden therapeutischen Hypothermie nachweisen zu können, müsste eine sehr geringe „Number needed to treat“ (NNT) vorliegen. Die zuständige Ethikkommission gab jedoch vorab mit 60 Versuchstieren eine klare Fallzahlbegrenzung für den Versuchsaufbau vor.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus den Einschlusskriterien für die Versuchstiere. Das Experiment schloss lediglich wenige Monate alte Schweine männlichen Geschlechts ein. 70 % aller Schwerverletzten sind tatsächlich männlich, befinden sich durchschnittlich jedoch bereits im zweiten Lebens-

drittel [106]. Untersuchungen ist zu entnehmen, dass u.a. ein zunehmendes Lebensalter einen positiven prädiktiven Vorhersagewert für die posttraumatische Mortalität darstellt [134]. Auch die „Berlin Definition“ berücksichtigt das fortgeschrittene Lebensalter als zusätzlichen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome nach einer Polytraumatisierung [191]. Die Geschlechtszugehörigkeit kann sich ebenfalls auf das posttraumatische Outcome auswirken. So konnte nachgewiesen werden, dass Frauen vor der Menopause eine Traumatisierung mit hämorrhagischem Schock besser tolerieren als Männer [52].

Zudem muss berücksichtigt werden, dass die Ausgangsbedingungen vor dem Hypothermieeinsatz keinesfalls der klinischen Realität entsprachen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde nämlich eine strikte Normothermie bis zum Beginn der kohortenabhängigen Intervention eingehalten. Wie bereits mehrfach erläutert, weisen bis zu zwei Drittel aller Polytraumapatienten eine ungewollt zu niedrige Körpertemperatur in der Hospitalphase auf [171]. Der Entwicklung dieser akzidentellen Hypothermie sollte aufgrund eines höheren Mortalitätsrisikos, wenn möglich, vorgebeugt sowie ihr Auftreten therapiert werden [81, 102, 103, 122, 171, 227, 233, 249]. Dies gelingt jedoch sicherlich nicht in allen Fällen. An diesem Punkt stellt sich die Frage, ob eine therapeutische Hypothermie überlappend oder erst nach vorheriger temporärer Normothermie eingeleitet werden sollte. Aktuell lässt sich hierzu aus der existierenden Literatur noch keine Empfehlung ableiten.

Weitere standardisierte Versuchsbedingungen beeinflussen ebenfalls die Aussagekraft der erzielten Ergebnisse. Beispielsweise waren alle Versuchstiere zu Versuchsbeginn nüchtern. Aus ethischen Gründen erhielten sie vor Trauma-induktion eine ausreichende Sedierung und Analgesie. Dies reduzierte u.a. das Ausmaß der traumaassoziierten Sympathikusreaktion. Zur Vorbeugung von Wundinfektionen im Rahmen der ausgeprägten Traumatisierung sowie aufgrund der Mehrfach-Katheteranlage wurde präinterventionell zusätzlich eine Antibiotikaprophylaxe mit Cefuroxim verabreicht. Auch dies hatte, neben

eingesetzten Sedativa und Hypnotika, sicherlich eine Beeinflussung der posttraumatischen Immunantwort zur Folge.

Die kontrollierte Absenkung der Körpertemperatur der Versuchstiere erfolgte im vorliegenden Projekt über eine externe Oberflächenkühlung in Form von temperaturleitfähigen Gelpads. Bislang findet sich in der Literatur keine Empfehlung für ein Standardverfahren zur Anwendung therapeutischer Hypothermie [255]. Invasive Techniken wie die extrakorporale Kühlung des Blutes oder kalte intravenöse Infusionslösungen bergen das Risiko für interventionsbedingte Infektionen, sind jedoch besser steuerbar und erreichen in kurzer Zeitspanne die gewünschte Targettemperatur [232, 255]. Die hier angewandte Methode ist weniger kostenintensiv und insgesamt anwenderfreundlich [255]. Allerdings geht sie mit langen Wirkzeiten bis zum Erreichen der minimalen Zieltemperatur einher [232, 255] und ist weniger effizient in Bezug auf die Kühlung bestimmter Targetorgane [255], was in Bezug auf die vorliegende Fragestellung kritisch beurteilt werden muss. Ein weiterer Nachteil ist das im Rahmen der Oberflächenkühlung auftretende Shivering, welches durch Sedativa unterdrückt werden sollte [232].

Lediglich histologische Präparate können zur Diagnosestellung einer myokardialen Kontusionsverletzung herangezogen werden [4, 7]. Im vorliegenden Experiment wurde nur ein Entnahmeort, und zwar die Apex cordis, vorgesehen. Es lässt sich vermuten, dass die Herzspitze, die vom linken Ventrikel gebildet wird, bei Thoraxtraumen aufgrund ihrer anatomischen Nähe zur Thoraxwand tatsächlich in einigen Fällen betroffen ist. Christensen et al. konnten nachweisen, dass der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie, der zwischen den Ventrikeln zur Herzspitze zieht, in diesem Kontext mit 71 % am häufigsten in Mitleidenschaft gezogen wird [39]. In der Mehrzahl der Fälle werden jedoch in der Literatur nachweisbare myokardiale Schädigungen des rechten Ventrikels nach Contusio cordis beschrieben [7, 216, 234], weshalb die alleinige Entnahmestelle an der Herzspitze kritisch zu bewerten ist. Eine weitere Limitation findet sich in der Gewinnung jeweils nur einer histologischen Probe pro

Versuchstier. Der Einsatz von histologischen Scores zur Graduierung einer Organschädigung hat sich bereits als nützlich erwiesen. In der aktuellen Literatur findet sich jedoch noch kein fest implementierter Ischämie-Score zur Beurteilung einer myokardialen Schädigung. Dieser wurde im vorliegenden Projekt neu definiert unter Berücksichtigung zweier Hauptkriterien, die wegweisend für die Detektion einer MCI sind: Leukozyteninfiltration sowie Zellnekrose (s. 1.3.4.1). Bei einer postmortalen Beschädigung durch Probenentnahme oder Präparation erwartet man dagegen lediglich Unterbrechungen in der Gewebearchitektur. Da Untersuchungen auf molekulargenetischer Ebene im Vergleich zur histologischen Prüfung eine noch höhere Aussagekraft und v.a. Quantifizierung erlauben, sollten sie als sinnvolle Ansätze für weiterführende Studienvorhaben verstanden werden.

4.5 Ausblick

Der aktuelle Forschungsstand, auch nach Durchführung und Auswertung vorliegender Studie, reicht nicht aus, um eine Implementierung von therapeutischer Hypothermie in klinischen Studien vorzunehmen. Der Einsatz milder Hypothermie hatte, sowohl in der Pilot- als auch der Hauptstudie, keinen nachweisbaren negativen Einfluss auf die kardiale Funktion zur Folge. Ein erhoffter kardioprotektiver Effekt blieb jedoch ebenfalls aus.

Es sind verschiedene Erweiterungen und Modifizierungen des hier eingesetzten Versuchsaufbaus denkbar, um der Fragestellung nach dem kardioprotektiven Einsatz kontrolliert induzierter Hypothermie im Polytraumageschehen näher zu kommen. Dazu zählen beispielsweise höhere Fallzahlen, die Variation der Hypothermietiefe (im Sinne einer weniger ausgeprägten Temperaturabsenkung), die Erhebung weiterer laborchemischer sowie histologischer Parameter zur Detektion eines myokardialen Schadens (CK, Leukozytenmarker) oder die Durchführung zusätzlicher diagnostischer Methoden (TTE, TEE). Vielversprechend sind sicherlich Untersuchungen auf molekularer Ebene.

Bei all diesen Überlegungen darf nicht vergessen werden, dass die anderen Organsysteme ebenfalls positiv wie negativ von der Hypothermieanwendung beeinflusst werden können, was sich auch auf das Gesamtergebnis polytraumatisierter Patienten auswirken könnte.

Die Übertragbarkeit auf den Menschen wird trotz der Großtiermodelle eingeschränkt bleiben [51, 250]. Es fragt sich, welche Art der Erkenntnisse eine Implementierung klinischer Studien tatsächlich rechtfertigt. Hypothermie therapeutisch einzusetzen, ist technisch möglich [203]. Der erwünschte Effekt einer geringeren Mortalität oder eines besseren neurologischen Outcomes konnte in definierten Anwendungsbereichen bereits nachgewiesen werden [12, 85]. In Bezug auf das Polytraumageschehen ist dies bislang jedoch nicht ausreichend untersucht worden. Zudem unterscheiden sich bei jedem Traumageschehen (sowohl unter Laborbedingungen als auch in Realität) der Grad der Hämorrhagie sowie der Gesamtverletzungsschwere, sodass zum jetzigen Zeitpunkt keine klare Empfehlung hinsichtlich des standardisierten Einsatzes von therapeutischer Hypothermie ausgesprochen werden kann.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Nach kardiopulmonaler Reanimation, insbesondere in Folge primärer kardialer Ereignisse, verbessert der Einsatz einer kontrolliert induzierten Hypothermie das kardiale Outcome. Die Auswirkungen einer therapeutischen Kälteanwendung auf die myokardiale Funktion und Morphologie polytraumatisierter Patienten nach kardialer Kontusion und relevantem Volumenmangelschock wurden bislang nicht untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher herauszufinden, ob der Einsatz therapeutischer Hypothermie in einem porcinen Langzeit-Polytraumamodell einen kardioprotektiven Effekt mit ableitbarer klinischer Relevanz aufweist.

Material und Methoden: Die Versuchsgruppe umfasste 60 männliche Schweine, die in drei Kohorten randomisiert wurden. Dabei wurden zwei Interventionskohorten mit unterschiedlicher Traumaschwere (Kohorte L, Low Blood Loss: n = 30, Kohorte H, High Blood Loss: n = 20) und eine Kontrollkohorte (Kohorte C, Control: n = 10) gebildet. Das Kombinationstrauma beinhaltete ein stumpfes Thoraxtrauma, ein penetrierendes Abdominaltrauma, eine druck- und volumenkontrollierte Hämorrhagie sowie eine Tibiafraktur. Alle drei Kohorten wurden jeweils zur Hälfte in zwei Gruppen unterteilt. In der Gruppe (T, Therapy) wurde eine kontrolliert induzierte Hypothermie von 33 °C für zwölf Stunden mit anschließender Wiedererwärmung durchgeführt. Die Versuchstiere der Gruppe (N, Non-Therapy) wurden für die gesamte Versuchsdauer im normothermen Bereich von 37 - 39 °C gehalten. Der primäre Endpunkt entsprach histologischen Hinweisen auf eine myokardiale Ischämie und wurde mithilfe eines Ischämie-Scores mit 0 (keine Leukozyteninfiltration, kein Zelluntergang) bis 3 (Leukozyteninfiltration mit großflächigem Zelluntergang) graduiert. Zu den sekundären Endpunkten zählten die Beurteilung der herzspezifischen Troponinwerte sowie der hämodynamischen Parameter im Versuchsablauf.

Ergebnisse: Weder für den Ischämie-Score (Kohorte L: p = 0,436, Kohorte H: p = 0,863) noch für die Troponinwerterhöhung (Kohorte L und H: Tnl-

Quotient 2 - 4 > 0,05) ließen sich signifikante temperaturabhängige Zusammenhänge ermitteln. Signifikante Ergebnisse bezogen sich lediglich auf die Korrelation zwischen histologisch höheren Ischämie-Scores und laborchemisch höheren Troponinwerten bei intensiviertem Trauma. Ein langfristiger temperaturabhängiger Vorteil der Hypothermie-Gruppen ließ sich auch vom Verlauf der hämodynamischen Parameter nicht ableiten.

Schlussfolgerung: Die therapeutisch eingesetzte Hypothermie beeinflusste das myokardiale Outcome im Polytraumasetting nicht wesentlich. Es lässt sich jedoch festhalten, dass die konsekutive Vasokonstriktion und Bradykardie der Kälteanwendung keine messbaren negativen oder positiven Auswirkungen auf das Myokard hatten. Die Traumaschwere dagegen bestimmte das Ausmaß der myokardialen Schädigung. Hohe Mortalitätsraten bei einer Herzbeteiligung im Rahmen einer Polytraumatisierung verdeutlichen die klinische Relevanz der vorliegenden Arbeit.

6 Summary

Background: After cardiopulmonary resuscitation, especially as a consequence of primary cardiac events an induced hypothermia improves cardiac outcome. The impact of therapeutic cold application to myocardial function and morphology of polytrauma patients after cardiac contusion and relevant hemorrhagic shock has not been investigated yet. The aim of the present work was to figure out if therapeutic hypothermia within a porcine long-term model for multiple trauma leads to a cardioprotective effect with deducible clinical relevance.

Materials und methods: The experimental group included 60 male pigs randomized into three cohorts. Two intervention cohorts with multiple trauma of varying severity (Cohort L, Low Blood Loss: n = 30, Cohort H, High Blood Loss: n = 20) and one control cohort with a sham treatment (Cohort C, Control: n = 10) were differentiated. Trauma consisted of blunt injury to the chest wall, liver laceration, pressure- and volume-controlled hemorrhage as well as a tibia fracture. All cohorts were separated into two groups. Mild therapeutic hypothermia down to 33 °C was applied to pigs of therapy groups after trauma for twelve hours with following rewarming. Laboratory animals of non-therapy groups stayed normothermic. Primary endpoint was histological evaluation graded by an ischemic score (range 0 - 3). Assessment of cardiac troponin levels and hemodynamic parameters were defined as secondary endpoints.

Results: Significant temperature-dependent relation did not occur neither for ischemic score (Cohort L: p = 0,436, Cohort H: p = 0,863) nor for troponin levels (Cohort L, H: TnI ratio 2 - 4 > 0,05). Significant results only referred to a positive correlation between higher histological scores as well as higher laboratory troponin levels with intensified trauma. A long-term temperature-dependent benefit of therapy groups was also not seen considering hemodynamic parameters process.

Conclusion: Therapeutic hypothermia within a polytrauma setting did not substantially influence cardiac outcome. However, consecutive vasoconstriction and bradycardia of cold application did not have measurable negative or positive effects on myocardium. Trauma severity seemed to affect the extent of myocardial injury. High mortality rates in case of multiple trauma with cardiac involvement demonstrate clinical relevance of the present work.

Literaturverzeichnis

1. (BAuA) BfAuA. Unfallstatistik 2015. Unfalltote und Unfallverletzte 2015 in Deutschland [Online]. Available from: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Fakten/Unfallstatistik-2015.pdf?__blob=publicationFile&v=9. (accessed: 14.04.2020).
2. Adams JE, 3rd, Davila-Roman VG, Bessey PQ, Blake DP, Ladenson JH, Jaffe AS. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponin I. *American Heart Journal*. 1996;131(2):308-312.
3. Alam HB, Duggan M, Li Y, Spaniolas K, Liu B, Tabbara M, et al. Putting life on hold-for how long? Profound hypothermic cardiopulmonary bypass in a swine model of complex vascular injuries. *The Journal of trauma*. 2008;64(4):912-922.
4. Alborzi Z, Zangouri V, Paydar S, Ghahramani Z, Shafa M, Ziaeiian B, et al. Diagnosing Myocardial Contusion after Blunt Chest Trauma. *The Journal of Tehran Heart Center*. 2016;11(2):49-54.
5. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Jr., Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *The Journal of trauma*. 1974;14(3):187-196.
6. Bannon MP, O'Neill CM, Martin M, Ilstrup DM, Fish NM, Barrett J. Central venous oxygen saturation, arterial base deficit, and lactate concentration in trauma patients. *The American Surgeon*. 1995;61(8):738-745.
7. Bansal MK, Maraj S, Chewaproug D, Amanullah A. Myocardial contusion injury: redefining the diagnostic algorithm. *Emergency Medicine Journal*. 2005;22(7):465-469.
8. Banzo I, Montero A, Uriarte I, Vallina N, Hernandez A, Guede C, et al. Coronary artery occlusion and myocardial infarction: a seldom encountered complication of blunt chest trauma. *Clinical Nuclear Medicine*. 1999;24(2):94-96.
9. Beiser DG, Wang H, Li J, Wang X, Yordanova V, Das A, et al. Plasma and myocardial visfatin expression changes are associated with therapeutic hypothermia protection during murine hemorrhagic shock/resuscitation. *Resuscitation*. 2010;81(6):742-748.
10. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation*. 1988;45(4):673-676.
11. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med*. 2003;31(7):2041-2051.
12. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):557-563.
13. Bernhard M, Helm M, Aul A, Gries A. Preclinical management of multiple trauma [in German]. *Der Anaesthetist*. 2004;53(9):887-902.
14. Bertinchant JP, Robert E, Polge A, de la Coussaye JE, Pignodel C, Aya G, et al. Release kinetics of cardiac troponin I and cardiac troponin T in effluents from isolated perfused rabbit hearts after graded experimental myocardial contusion. *The Journal of trauma*. 1999;47(3):474-480.
15. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Annals of Surgery*. 1950;132(5):849-866.
16. Bjørnstad JL, Pillgram-Larsen J, Tønnessen T. Coronary artery dissection and acute myocardial infarction following blunt chest trauma. *World Journal of Emergency Surgery*. 2009;4:14.
17. Border JR, LaDuca J, Seibel R. Priorities in the management of the patient with polytrauma. *Progress in Surgery*. 1975;14:84-120.
18. Bouillon B. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung, Stand 07/2016 [Online]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwererletzten-Behandlung_2017-08.pdf. (accessed: 15.04.2020).
19. Bouillon B, Kanz K-G, Lackner C, Mutschler W, Sturm J. Die Bedeutung des Advanced Trauma Life Support® (ATLS®) im Schockraum. *Der Unfallchirurg*. 2004;107.

20. Boutilier RG. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *The Journal of Experimental Biology*. 2001;204(Pt 18):3171-3181.
21. Breasted JH. *The Edwin Smith surgical papyrus*. Chicago, Ill.: The University of Chicago Press, 1930.
22. Britt LD, Weireter LJ, Jr., Riblet JL, Asensio JA, Maull K. Priorities in the management of profound shock. *Surgical Clinics of North America*. 1996;76(4):645-660.
23. Brown DJA, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(20):1930-1938.
24. Brown IW, Jr., Smith WW, Young WG, Jr., Sealy WC. Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by a blood heat exchanger during extracorporeal circulation. *J Thorac Surg*. 1958;36(4):497-505.
25. Burri C, Henkemeyer H. Polytrauma - general and specific pathophysiology [author's translation, in German]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1974;337:201-206.
26. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intras ischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1987;7(6):729-738.
27. Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. *Injury* 4:12-22.
28. Butcher NE, Balogh ZJ. Update on the definition of polytrauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery: official publication of the European Trauma Society*. 2014;40(2):107-111.
29. Campbell CY, Record JD, Kolandaivelu A, Ziegelstein RC. Chest pain in a young basketball player. *Journal of General Internal Medicine*. 2006;21(6):C7-10.
30. Cannon K, Van Gent J-M, Wisniewski P. Blunt Cardiac Trauma [Online]. *Surgical Critical Care Evidence-Based Medicine Guidelines Committee*. Available from: <http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/Blunt%20Cardiac%20Trauma%202016.pdf>. (accessed: 16.04.2020).
31. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:96-101, e132-104.
32. Cap AP, Pidcoke HF, Spinella P, Strandenes G, Borgman MA, Schreiber M, et al. Damage Control Resuscitation. *Military Medicine*. 2018;183 Suppl 2:36-43.
33. Carlson DW, Pearson RD, Haggerty PF, Strilka RJ, Abella BS, Gourley PE. Commotio cordis, therapeutic hypothermia, and evacuation from a United States military base in Iraq. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013;44(3):620-624.
34. Champion HR, Copes WS, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW, Jr., et al. The Major Trauma Outcome Study: establishing national norms for trauma care. *The Journal of trauma*. 1990;30(11):1356-1365.
35. Chien GL, Wolff RA, Davis RF, van Winkle DM. "Normothermic range" temperature affects myocardial infarct size. *Cardiovascular Research*. 1994;28(7):1014-1017.
36. Childs EW, Udobi KF, Hunter FA. Hypothermia reduces microvascular permeability and reactive oxygen species expression after hemorrhagic shock. *The Journal of trauma*. 2005;58(2):271-277.
37. Chirillo F, Totis O, Cavarzerani A, Bruni A, Farnia A, Sarpellon M, et al. Usefulness of transthoracic and transoesophageal echocardiography in recognition and management of cardiovascular injuries after blunt chest trauma. *Heart (British Cardiac Society)*. 1996;75(3):301-306.
38. Christ M. Notfallmedizin: Mehr Evidenz für den Notfall. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(11):465-466.
39. Christensen MD, Nielsen PE, Sleight P. Prior blunt chest trauma may be a cause of single vessel coronary disease; hypothesis and review. *International Journal of Cardiology*. 2006;108(1):1-5.
40. Clarke JR, Trooskin SZ, Doshi PJ, Greenwald L, Mode CJ. Time to laparotomy for intra-abdominal bleeding from trauma does affect survival for delays up to 90 minutes. *The Journal of trauma*. 2002;52(3):420-425.
41. Clifton GL, Allen S, Parrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A Phase II Study of Moderate Hypothermia in Severe Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*. 1993;10(3):263-271.

42. Cloeren S, Gigon JP, Hasse J, Pusterla C, Allgower M. Intensive therapy in patients with serial rib fractures and multiple trauma [in German]. *Thoraxchirurgie, Vaskuläre Chirurgie*. 1972;20(1):1-11.
43. Collins JN, Cole FJ, Weireter LJ, Riblet JL, Britt LD. The usefulness of serum troponin levels in evaluating cardiac injury. *The American Surgeon*. 2001;67(9):821-825; discussion 825-826.
44. Cooper KE. PHYSIOLOGY OF HYPOTHERMIA. *British Journal of Anaesthesia*. 1959;31(3):96-105.
45. Corradi F, Brusasco C, Vezzani A, Palermo S, Altomonte F, Moscatelli P, et al. Hemorrhagic Shock in Polytrauma Patients: Early Detection with Renal Doppler Resistive Index Measurements. *Radiology*. 2011;260(1):112-118.
46. Cortés-Samacá CA, Meléndez-Flórez HJ, Robles SÁ, Meléndez-Gómez EA, Puche-Cogollo CA, Mayorga-Anaya HJ. Base deficit, lactate clearance, and shock index as predictors of morbidity and mortality in multiple-trauma patients. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2018;46(3):208-215.
47. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology*. 2002;282(5):H1584-1591.
48. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2010;81 Suppl 1:e93-e174.
49. Deakin CD, Nolan JP, Soar J, Sunde K, Koster RW, Smith GB, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2010;81(10):1305-1352.
50. Debus F, Lefering R, Frink M, Kühne CA, Mand C, Bücking B, et al. Numbers of Severely Injured Patients in Germany. A Retrospective Analysis From the DGU (German Society for Trauma Surgery) Trauma Registry. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2015;112(49):823-829.
51. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock*. 1998;9(1):1-11.
52. Deitch EA, Livingston DH, Lavery RF, Monaghan SF, Bongu A, Machiedo GW. Hormonally active women tolerate shock-trauma better than do men: a prospective study of over 4000 trauma patients. *Annals of Surgery*. 2007;246(3):447-455.
53. Del Bene VE. Chapter 218: Temperature. Edited by Walker HK, Hall WD, Hurst JW. Vol. 3rd edition. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations ed.*: Butterworths, 1990.
54. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *The Journal of trauma*. 2009;66(6):1616-1624.
55. Dewar D, Moore FA, Moore EE, Balogh Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009;40(9):912-918.
56. DGU. Weißbuch Schwerverletztenversorgung, 3th edition, 2019 [Online]. Available from: https://www.dgu-online.de/fileadmin/published_content/5.Qualitaet_und_Sicherheit/PDF/2019_DGU_Weissbuch_Schwerverletztenversorgung_Vorabdruck.pdf. (accessed: 15.04.2020).
57. Diring MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*. 2004;32(7):1489-1495.
58. Efron PA, Mohr AM, Moore FA, Moldawer LL. The future of murine sepsis and trauma research models. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015;98(6):945-952.
59. Encke A. Pathophysiology of polytrauma - clotting disturbances [author's translation, in German]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1974;337:179-182.
60. Epstein E, Anna K. Accidental hypothermia. *British Medical Journal*. 2006;332(7543):706-709.
61. Ertel W, Trentz O. Polytrauma and multi-organ failure syndrome. Definition--pathophysiology--therapy [in German]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1994;119(3):159-167.

62. Eschbach D, Steinfeldt T, Hildebrand F, Frink M, Schöller K, Sassen M, et al. A porcine polytrauma model with two different degrees of hemorrhagic shock: outcome related to trauma within the first 48 h. *European Journal of Medical Research*. 2015;20(1):73-73.
63. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World Journal of Surgery*. 2010;34(1):158-163.
64. Faist E, Baue AE, Dittmer H, Heberer G. Multiple organ failure in polytrauma patients. *The Journal of trauma*. 1983;23(9):775-787.
65. Farrokhian AR. Commotio Cordis and Contusio Cordis: Possible Causes of Trauma-Related Cardiac Death. *Archives of trauma research*. 2016;5(4):e41482-e41482.
66. Fay T. Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *Journal of Neurosurgery*. 1959;16(3):239-259; discussion 259-260.
67. Fay T. Observation on generalized refrigeration in case of severe cerebral trauma. *Association for Research in Nervous and Mental Disease*. 1943;Proc. 24:611-619.
68. Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H, Prückner S, Trentzsch H, et al. Eckpunktepapier 2016 zur notfallmedizinischen Versorgung der Bevölkerung in der Prähospitalphase und in der Klinik. *Notfall + Rettungsmedizin*. 2016;19(5):387-395.
69. Flohé S. 3.3 Damage-Control-Strategien. Edited by Ruchholtz S, Wirtz DC. *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials* ed.: Thieme, 2013:118-119.
70. Frink M, Andruszkow H, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F. Experimental trauma models: an update. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011;2011:797383.
71. Frink M, Lechler P, Debus F, Ruchholtz S. Polytrauma und Schockraummanagement. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(29-30):497-503.
72. Fülöp A, Turóczy Z, Garbaisz D, Harsányi L, Szijártó A. Experimental Models of Hemorrhagic Shock: A Review. *European Surgical Research*. 2013;50(2):57-70.
73. Gabbe BJ, Simpson PM, Harrison JE, Lyons RA, Ameratunga S, Ponsford J, et al. Return to Work and Functional Outcomes After Major Trauma: Who Recovers, When, and How Well? *Annals of Surgery*. 2016;263(4):623-632.
74. Gambert S, Bes-Houtmann S, Vandroux D, Tissier C, Vergely-Vandriessse C, Rochette L, et al. Deep hypothermia during ischemia improves functional recovery and reduces free-radical generation in isolated reperfused rat heart. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(4):487-491.
75. Garcia A. Critical care issues in the early management of severe trauma. *The Surgical Clinics of North America*. 2006;86(6):1359-1387.
76. Garraway N, Brown DR, Nash D, Kirkpatrick A, Schneidereit NP, Van Heest R, et al. Active internal re-warming using a centrifugal pump and heat exchanger following haemorrhagic shock, surgical trauma and hypothermia in a porcine model. *Injury*. 2007;38(9):1039-1046.
77. Gavelli G, Canini R, Bertaccini P, Battista G, Bna C, Fattori R. Traumatic injuries: imaging of thoracic injuries. *European Radiology*. 2002;12(6):1273-1294.
78. Gentile LF, Nacionales DC, Cuenca AG, Armbruster M, Ungaro RF, Abouhamze AS, et al. Identification and description of a novel murine model for polytrauma and shock. *Critical Care Medicine*. 2013;41(4):1075-1085.
79. Gentile LF, Nacionales DC, Lopez MC, Vanzant E, Cuenca A, Cuenca AG, et al. A better understanding of why murine models of trauma do not recapitulate the human syndrome. *Critical Care Medicine*. 2014;42(6):1406-1413.
80. Gentilello LM. Advances in the management of hypothermia. *Surgical Clinics of North America*. 1995;75(2):243-256.
81. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, Hassantash SA, O'Keefe GE. Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Annals of Surgery*. 1997;226(4):439-449.
82. George ME, Mulier KE, Beilman GJ. Hypothermia is associated with improved outcomes in a porcine model of hemorrhagic shock. *The Journal of trauma*. 2010;68(3):662-668.
83. Greenberg J, Salinger M, Weschler F, Edelman B, Williams R. Circumflex coronary artery dissection following waterskiing. *Chest*. 1998;113(4):1138-1140.

84. Gregory JS, Flancbaum L, Townsend MC, Cloutier CT, Jonasson O. Incidence and timing of hypothermia in trauma patients undergoing operations. *J Trauma*. 1991;31(6):795-798; discussion 798-800.
85. Group THaCAS. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):549-556.
86. Gschnitzer F. Resektion eines luetischen Aortenbogenaneurysmas im Linksherzbybpass mit tiefer Hyperthermie und Kreislaufstillstand. *Thoraxchirurgie* 21 ed.: Thieme, 1973:87-90.
87. Guly HR, Bouamra O, Little R, Dark P, Coats T, Driscoll P, et al. Testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation*. 2010;81(9):1142-1147.
88. Gundersen Y, Vaagenes P, Pharo A, Valo ET, Opstad PK. Moderate hypothermia blunts the inflammatory response and reduces organ injury after acute haemorrhage. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(8):994-1001.
89. Guo H, Chi J, Yuan M, Qiu Y. Acute myocardial infarction caused by blunt chest trauma: a case report. *International Journal of Cardiology*. 2011;149(2):e80-e81.
90. Haas NP, von Fournier C, Tempka A, Sudkamp NP. Trauma center 2000. How many and which trauma centers does Europe need around the year 2000? [in German]. *Unfallchirurg*. 1997;100(11):852-858.
91. Haeusler JM, Tobler B, Arnet B, Huesler J, Zimmermann H. Pilot study on the comprehensive economic costs of major trauma: Consequential costs are well in excess of medical costs. *The Journal of trauma*. 2006;61(3):723-731.
92. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits 'no-reflow' injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research*. 2003;59(3):715-722.
93. Hale SL, Dave RH, Kloner RA. Regional hypothermia reduces myocardial necrosis even when instituted after the onset of ischemia. *Basic Research in Cardiology*. 1997;92(5):351-357.
94. Hale SL, Kloner RA. Myocardial hypothermia: a potential therapeutic technique for acute regional myocardial ischemia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1999;10(3):405-413.
95. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *American Journal of Physiology*. 1997;273(1 Pt 2):H220-227.
96. Hamamoto H, Sakamoto H, Leshnowar BG, Parish LM, Kanemoto S, Hinmon R, et al. Very mild hypothermia during ischemia and reperfusion improves postinfarction ventricular remodeling. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(1):172-177.
97. Hammer MM, Raptis DA, Cummings KW, Mellnick VM, Bhalla S, Schuerer DJ, et al. Imaging in blunt cardiac injury: Computed tomographic findings in cardiac contusion and associated injuries. *Injury*. 2016;47(5):1025-1030.
98. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Laboratory Animal Science*. 1990;40(3):293-298.
99. Hauser CJ. Preclinical Models of Traumatic, Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2005;24 Suppl 1:24-32.
100. Hellings PM. Controlled hypothermia; recent developments in the use of hypothermia in neurosurgery. *British Medical Journal*. 1958;2(5092):346-350.
101. Hildebrand F, Andruszkow H, Huber-Lang M, Pape HC, van Griensven M. Combined hemorrhage/trauma models in pigs-current state and future perspectives. *Shock*. 2013;40(4):247-273.
102. Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, Chawda M, Pape HC. Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *American Journal of Surgery*. 2004;187(3):363-371.
103. Hildebrand F, Probst C, Frink M, Huber-Wagner S, Krettek C. Bedeutung der Hypothermie beim Polytrauma. *Der Unfallchirurg*. 2009;112:959-964.
104. Hildebrand F, Weuster M, Mommsen P, Mohr J, Frohlich M, Witte I, et al. A combined trauma model of chest and abdominal trauma with hemorrhagic shock--description of a new porcine model. *Shock*. 2012;38(6):664-670.
105. Hippocrates, Adams F. *The genuine works of Hippocrates: translated from the Greek with a preliminary discourse and annotations*. New York: W. Wood, 1886.

106. Höfer C, Lefering R. Jahresbericht 2019 - TraumaRegister DGU® [Online]. Available from: http://www.traumaregister-dgu.de/fileadmin/user_upload/traumaregister-dgu.de/docs/Downloads/Jahresbericht_2019.pdf (accessed: 10.04.2020).
107. Hohlrieder M, Kaufmann M, Moritz M, Wenzel V. Management of accidental hypothermia [in German]. *Anaesthesist*. 2007;56(8):805-811.
108. Holanda MS, Dominguez MJ, Lopez-Espadas F, Lopez M, Diaz-Reganon J, Rodriguez-Borregan JC. Cardiac contusion following blunt chest trauma. *European Journal of Emergency Medicine: official Journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2006;13(6):373-376.
109. Holbrook TL, Hoyt DB, Coimbra R, Potenza B, Sise M, Anderson JP. Long-term posttraumatic stress disorder persists after major trauma in adolescents: new data on risk factors and functional outcome. *The Journal of trauma*. 2005;58(4):764-769; discussion 769-771.
110. Hossmann KA. Resuscitation potentials after prolonged global cerebral ischemia in cats. *Critical Care Medicine*. 1988;16(10):964-971.
111. Huber-Wagner S, Biberthaler P, Haberle S, Wierer M, Dobritz M, Rummeny E, et al. Whole-body CT in haemodynamically unstable severely injured patients--a retrospective, multicentre study. *PLoS One*. 2013;8(7):e68880.
112. Huber-Wagner S, Lefering R, Qvick LM, Korner M, Kay MV, Pfeifer KJ, et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*. 2009;373(9673):1455-1461.
113. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *American Journal of Surgery*. 2003;185(5):485-491.
114. Iampietro PF, Vaughan JA, Goldman RF, Kreider MB, Masucci F, Bass DE. Heat production from shivering. *Journal of Applied Physiology*. 1960;15:632-634.
115. Ichihara K, Robishaw JD, Vary TC, Neely JR. Protection of ischemic myocardium from metabolic products. *Acta Medica Scandinavica*. 1981;651:13-18.
116. Ismailov RM, Ness RB, Weiss HB, Lawrence BA, Miller TR. Trauma associated with acute myocardial infarction in a multi-state hospitalized population. *International Journal of Cardiology*. 2005;105(2):141-146.
117. Jalan R, Damink SWMO, Deutz NEP, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *The Lancet*. 1999;354(9185):1164-1168.
118. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Davies NA, Garden OJ, Madhavan KK, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation*. 2003;75(12):2034-2039.
119. Jamieson NV. Review article: improved preservation of the liver for transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1991;5(2):91-104.
120. Jiang S-y, Zhao Y-y, Zhao X-g. Potential role of therapeutic hypothermia in the salvage of traumatic hemorrhagic shock. *Critical Care*. 2013;17(3):318-318.
121. Jones RN, Reimer KA, Hill ML, Jennings RB. Effect of hypothermia on changes in high-energy phosphate production and utilization in total ischemia. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1982;14 Suppl 3:123-130.
122. Jurkovich GJ, Greiser WB, Luterman A, Curreri PW. Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *The Journal of trauma*. 1987;27(9):1019-1024.
123. Justice MJ, Dhillon P. Using the mouse to model human disease: increasing validity and reproducibility. *Disease Models & Mechanisms*. 2016;9(2):101-103.
124. Kanemoto S, Matsubara M, Noma M, Leshnowar BG, Parish LM, Jackson BM, et al. Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;87(1):157-163.
125. Kanz KG, Körner M, Linsenmaier U, Kay MV, Huber-Wagner SM, Kreimeier U, et al. Prioritätenorientiertes Schockraummanagement unter Integration des Mehrschichtspiralcomputertomographen. *Der Unfallchirurg*. 2004;107(10):937-944.
126. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. *The Neurohospitalist*. 2014;4(3):153-163.

127. Keel M, Eid K, Labler L, Seifert B, Trentz O, Ertel W. Influence of injury pattern on incidence and severity of posttraumatic inflammatory complications in severely injured patients. *European Journal of Trauma*. 2006;32(4):387-395.
128. Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36(6):691-709.
129. Keller WK. Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated injury scale. *The Journal of the American Medical Association*. 1971;215(2):277-280.
130. Kentner R, Rollwagen FM, Prueckner S, Behringer W, Wu X, Stezoski J, et al. Effects of mild hypothermia on survival and serum cytokines in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock*. 2002;17(6):521-526.
131. Kheirbek T, Kochanek AR, Alam HB. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2009;17(1):65.
132. Kleber C, Lefering R, Kleber AJ, Buschmann CT, Bail HJ, Schaser KD, et al. Rescue time and survival of severely injured patients in Germany [in German]. *Der Unfallchirurg*. 2013;116(4):345-350.
133. Klein K, Lefering R, Jungbluth P, Lendemans S, Hussmann B. Is prehospital time important for the treatment of severely injured patients? A matched-triplet analysis of 13,851 patients from the TraumaRegister DGU®. *BioMed Research International*. 2019;5936345.
134. Kondo Y, Abe T, Kohshi K, Tokuda Y, Cook EF, Kukita I. Revised trauma scoring system to predict in-hospital mortality in the emergency department: Glasgow Coma Scale, Age, and Systolic Blood Pressure score. *Critical Care* 2011;15(4):191.
135. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *The Journal of trauma*. 2008;64(6):1638-1650.
136. Kotsovolis G, Aidoni Z, Geka E, Peftoulidou M. Occlusion of the right coronary artery after blunt thoracic trauma with fatal outcome: A case report and review of the literature. *Hippokratia*. 2013;17(3):274-276.
137. Krams M, Frahm SO, Keller U, Mawrin C. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2nd edition ed.: Thieme, 2013:114.
138. Krause KR, Howells GA, Buhs CL, Hernandez DA, Bair H, Schuster M, et al. Hypothermia-induced coagulopathy during hemorrhagic shock. *The American Surgeon*. 2000;66(4):348-354.
139. Kühne CA, Ruchholtz S, Buschmann C, Sturm J, Lackner CK, Wentzensen A, et al. Trauma centers in Germany. Status report [in German]. *Unfallchirurg*. 2006;109(5):357-366.
140. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;83(2):293-299.
141. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, Dechert M, Christensen R, Bjorksten AR. Midazolam minimally impairs thermoregulatory control. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;81(2):393-398.
142. Lee S, Kang H, Lim T, Oh J, Ahn C, Lee J, et al. Recurrent Pulseless Ventricular Tachycardia Induced by Commotio Cordis Treated with Therapeutic Hypothermia. *Korean Journal of Critical Care Medicine*. 2015;30(4):349-353.
143. Lefering R, Ruchholtz S. Trauma registries in Europe. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery:official publication of the European Trauma Society*. 2012;38(1):1-2.
144. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery*. 1953;33(1):52-59.
145. Ley EJ, Salim A, Kohanzadeh S, Mirocha J, Margulies DR. Relative bradycardia in hypotensive trauma patients: a reappraisal. *The Journal of trauma*. 2009;67(5):1051-1054.
146. Li J, Beiser DG, Wang H, Das A, Berdyshev E, Li J, et al. Therapeutic hypothermia cardioprotection in murine hemorrhagic shock/resuscitation differentially affects p38alpha/p38gamma, Akt, and HspB1. *The Journal of trauma*. 2011;71(5):1262-1270.

147. Lima MS, Tsutsui JM, Issa VS. Myocardial infarction caused by coronary artery injury after a blunt chest trauma. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(1):e1-4.
148. Lin YL, Yu CH. Acute myocardial infarction caused by coronary artery dissection after a blunt chest trauma. *Internal Medicine*. 2011;50(18):1969-1971.
149. Lindstaedt M, Lawo T. 34 Zustand nach stumpfem Herztrauma. Edited by Barmeyer J. *Das kardiologische Gutachten* ed.: Thieme, 2010:261-262.
150. Litmathe J, Boeken U, Gramsch-Zabel H, Feindt P, Raunest J, Gams E. The incidence of myocardial contusion in 123 patients with blunt chest trauma: diagnostic criteria and outcome [in German]. Vol. 40: *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2003:585-589.
151. Llompert-Pou JA, Talayero M, Homar J, Royo C. Multiorgan failure in the serious trauma patient. *Med Intensiva*. 2014;38(7):455-462.
152. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock*. 2005;24 Suppl 1:33-39.
153. Louven B, Schmidtman W, Straaten HG, Oest S, Thelen M, Cremer H, et al. Enzyme studies following multiple injuries for differential diagnosis of heart contusion [in German]. *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin*. 1973;79:1156-1160.
154. Luna GK, Maier RV, Pavlin EG, Anardi D, Copass MK, Oreskovich MR. Incidence and effect of hypothermia in seriously injured patients. *The Journal of trauma*. 1987;27(9):1014-1018.
155. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38(3):298-304.
156. Maier M, Lehnert M, Geiger EV, Marzi I. Operative Sekundäreingriffe während der Intensivbehandlungsphase des Polytrauma. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2008;45(2):70-75.
157. Majde JA. Animal models for hemorrhage and resuscitation research. *The Journal of trauma*. 2003;54 5 Suppl:S100-105.
158. Mand C, Müller T, Lefering R, Ruchholtz S, Kühne CA. A comparison of the treatment of severe injuries between the former east and west german states. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2013;110(12):203-210.
159. Mand C, Muller T, Ruchholtz S, Kunzel A, Kuhne CA. Organizational, personnel and structural alterations due to participation in TraumaNetworkD DGU. The first stocktaking [in German]. *Unfallchirurg*. 2012;115(5):417-426.
160. Marion DW, White MJ. Treatment of experimental brain injury with moderate hypothermia and 21-aminosteroids. *Journal of Neurotrauma*. 1996;13(3):139-147.
161. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *The Journal of trauma*. 2009;67(1):202-208; discussion 208-209.
162. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE, Stein M, Onaca N, Freidman M, et al. Intravenous rFVIIa administered for hemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma*. 2001;50(4):721-729.
163. Mastroberto P, Di Mizio G, Colosimo F, Ricci P. Occlusion of Left and Right Coronary Arteries and Coronary Sinus Following Blunt Chest Trauma. *Journal of Forensic Sciences*. 2011;56(5):1349-1351.
164. Matsutani T, Anantha Samy TS, Kang S-C, Bland KI, Chaudry IH. Mouse genetic background influences severity of immune responses following trauma-hemorrhage. *Cytokine*. 2005;30(4):168-176.
165. Meyer DM, Horton JW. Effect of different degrees of hypothermia on myocardium in treatment of hemorrhagic shock. *Journal of Surgical Research*. 1990;48(1):61-67.
166. Meyer DM, Horton JW. Effect of moderate hypothermia in the treatment of canine hemorrhagic shock. *Annals of Surgery*. 1988;207(4):462-469.
167. Miki T, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Mild hypothermia reduces infarct size in the beating rabbit heart: a practical intervention for acute myocardial infarction? *Basic Research in Cardiology*. 1998;93(5):372-383.
168. Mizushima Y, Ueno M, Watanabe H, Ishikawa K, Matsuoka T. Discrepancy between heart rate and makers of hypoperfusion is a predictor of mortality in trauma patients. *The Journal of trauma*. 2011;71(4):789-792.

169. Mizushima Y, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Should normothermia be restored and maintained during resuscitation after trauma and hemorrhage? *The Journal of trauma*. 2000;48(1):58-65.
170. Mommsen P, Andruszkow H, Fromke C, Zeckey C, Wagner U, van Griensven M, et al. Effects of accidental hypothermia on posttraumatic complications and outcome in multiple trauma patients. *Injury*. 2013;44(1):86-90.
171. Mommsen P ZC, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Accidental hypothermia in multiple trauma patients [in German]. *Zentralblatt für Chirurgie* 2012. 2012;137:264-269.
172. Murphy LD, Green RS. A case of commotio cordis treated with therapeutic hypothermia. *The Journal of Emergency Medicine*. 2014;46(5):e149-153.
173. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU®. *Critical Care*. 2013;17(2):R42.
174. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation*. 2013;84(3):309-313.
175. Mutschler M, Paffrath T, Wolfl C, Probst C, Nienaber U, Schipper IB, et al. The ATLS classification of hypovolaemic shock: a well established teaching tool on the edge? *Injury*. 2014;45 Suppl 3:S35-38.
176. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(23):2197-2206.
177. Ning XH, Chen SH, Xu CS, Hyyti OM, Qian K, Krueger JJ, et al. Hypothermia preserves myocardial function and mitochondrial protein gene expression during hypoxia. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(1):H212-219.
178. Ning XH, Chi EY, Buroker NE, Chen SH, Xu CS, Tien YT, et al. Moderate hypothermia (30 degrees C) maintains myocardial integrity and modifies response of cell survival proteins after reperfusion. *American Journal of Physiology. Heart and circulatory physiology*. 2007;293(4):H2119-2128.
179. Ning XH, Xu CS, Song YC, Xiao Y, Hu YJ, Lupinetti FM, et al. Hypothermia preserves function and signaling for mitochondrial biogenesis during subsequent ischemia. *American Journal of Physiology*. 1998;274(3):H786-793.
180. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2005;67 Suppl 1:S39-86.
181. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Kloeck WG, Billi J, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118-121.
182. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moolaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202-222.
183. Norio H, Takasu A, Kawakami M, Saitoh D, Sakamoto T, Okada Y. Rapid body cooling by cold fluid infusion prolongs survival time during uncontrolled hemorrhagic shock in pigs. *The Journal of trauma*. 2002;52(6):1056-1061; discussion 1061.
184. o.V. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015 [Online]. Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/ Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/ Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile (accessed: 10.04.2020).
185. Oestern HJ, Regel G. Allgemeine Aspekte. Edited by Tscherne H, Regel G. *Unfallchirurgie Traumamanagement* ed. Berlin, 1997:225-238.
186. Orliaguet G, M.D., Ferjani M, M.D., Riou B, M.D., Ph.D. The Heart in Blunt Trauma. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001;95(2):544-548.

187. Osterwalder JJ. Can the "golden hour of shock" safely be extended in blunt polytrauma patients? Prospective cohort study at a level I hospital in eastern Switzerland. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2002;17(2):75-80.
188. Otake H, Shite J, Paredes OL, Shinke T, Yoshikawa R, Tanino Y, et al. Catheter-based transcatheter myocardial hypothermia attenuates arrhythmia and myocardial necrosis in pigs with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):250-260.
189. Paal P, Gordon L, Strapazzon G, Brodmann Maeder M, Putzer G, Walpoth B, et al. Accidental hypothermia-an update: The content of this review is endorsed by the International Commission for Mountain Emergency Medicine (ICAR MEDCOM). *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2016;24(1):111-111.
190. Paffrath T, Lefering R, Flohé S. How to define severely injured patients? - An Injury Severity Score (ISS) based approach alone is not sufficient. *Injury*. 2014;45:S64-S69.
191. Pape H-C, Lefering R, Butcher N, Peitzman A, Leenen L, Marzi I, et al. The definition of polytrauma revisited: An international consensus process and proposal of the new 'Berlin definition'. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;77(5):780-786.
192. Pape HC. Classification of patients with multiple injuries - is the polytrauma patient defined adequately in 2012? *Injury*. 2012;43(2):127-128.
193. Pape HC, Lefering R. Grading of injury severity - What should be the prerequisites to separate multiply injured patients from those in critical condition and polytrauma? *Injury*. 2013;44(2):157-158.
194. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *American Journal of Surgery*. 2006;192(6):727-731.
195. Patel JK, Parikh PB. Association between therapeutic hypothermia and long-term quality of life in survivors of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2016;103:54-59.
196. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S768-786.
197. Pedley DK, Paterson B, Morrison W. Hypothermia in elderly patients presenting to accident & emergency during the onset of winter. *Scottish Medical Journal*. 2002;47(1):10-11.
198. Perl M, Bühren V. Damage-Control-Konzepte. *Trauma und Berufskrankheit*. 2017;19(1):75-79.
199. Pfeifer R, Tarkin IS, Rocos B, Pape HC. Patterns of mortality and causes of death in polytrauma patients--has anything changed? *Injury*. 2009;40(9):907-911.
200. Pifarre R, Grieco J, Garibaldi A, Sullivan HJ, Montoya A, Bakhos M. Acute coronary artery occlusion secondary to blunt chest trauma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1982;83(1):122-125.
201. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009;37 Suppl 7:S186-202.
202. Polderman KH, Callaghan J. Equipment review: cooling catheters to induce therapeutic hypothermia? *Critical Care*. 2006;10(6):234-234.
203. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine*. 2009;37(3):1101-1120.
204. Pretre R, Chilcott M. Blunt trauma to the heart and great vessels. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(9):626-632.
205. Privette AR, Dicker RA. Recognition of hypovolemic shock: using base deficit to think outside of the ATLS box. *Critical Care* 2013;17(2):124.
206. Prueckner S, Safar P, Kentner R, Stezoski J, Tisherman SA. Mild hypothermia increases survival from severe pressure-controlled hemorrhagic shock in rats. *The Journal of trauma*. 2001;50(2):253-262.
207. Ranhoff AH. Accidental hypothermia in the elderly. *International Journal of Circumpolar Health*. 2000;59(3-4):255-259.

208. Rauch S, Brugger H, Paal P. Akzidentelle Hypothermie: ein Update. *Notfallmedizin up2date*: Thieme. 2018;13(4):431-444.
209. Redl H, Bahrami S. Large Animal Models: Baboons for Trauma, Shock, and Sepsis Studies. *Shock*. 2005;24(Supplement 1):88-93.
210. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Annals of Internal Medicine*. 1978;89(4):519-527.
211. Rhee P, Joseph B, Pandit V, Aziz H, Vercruyse G, Kulvatunyou N, et al. Increasing trauma deaths in the United States. *Annals of Surgery*. 2014;260(1):13-21.
212. Riess ML, Camara AK, Kevin LG, An J, Stowe DF. Reduced reactive O₂ species formation and preserved mitochondrial NADH and [Ca²⁺] levels during short-term 17 degrees C ischemia in intact hearts. *Cardiovascular Research*. 2004;61(3):580-590.
213. Rosenthal N, Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Nature Cell Biology*. 2007;9(9):993-999.
214. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(4):761-777.
215. Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *The Journal of trauma*. 2003;54(5 Suppl):203-206.
216. Roxburgh JC. Myocardial contusion. *Injury*. 1996;27(9):603-605.
217. Ruchholtz S, Lefering R, Lewan U, Debus F, Mand C, Siebert H, et al. Implementation of a nationwide trauma network for the care of severely injured patients. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(6):1456-1461.
218. Ruchholtz S, Lefering R, Paffrath T, Oestern HJ, Neugebauer E, Nast-Kolb D, et al. Reduction in mortality of severely injured patients in Germany [in German]. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2008;105(13):225-231.
219. Safar P. Resuscitation from clinical death: pathophysiologic limits and therapeutic potentials. *Critical Care Medicine*. 1988;16(10):923-941.
220. Sakka SG, Huettemann E, Giebe W, Reinhart K. Late cardiac arrhythmias after blunt chest trauma. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(6):792-795.
221. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, Chan L, Vassiliu P, Belzberg H, et al. Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. *The Journal of trauma*. 2001;50(2):237-243.
222. Sato Y, Matsumoto N, Komatsu S, Matsuo S, Kunimasa T, Yoda S, et al. Coronary artery dissection after blunt chest trauma: depiction at multidetector-row computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2007;118(1):108-110.
223. Sauaia A, Moore EE, Johnson JL, Chin TL, Banerjee A, Sperry JL, et al. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):582-593.
224. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *The Journal of trauma*. 1995;38(2):185-193.
225. Sealy WC, Brown IW, Jr., Young WG, Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Annals of Surgery*. 1958;147(5):603-613.
226. Seekamp A, van Griensven M, Hildebrandt F, Wahlers T, Tscherne H. Adenosine-triphosphate in trauma-related and elective hypothermia. *The Journal of trauma*. 1999;47(4):673-683.
227. Segers MJM, Diephuis JC, van Kesteren RG, van der Werken C. Hypothermie bei Traumapatienten. *Der Unfallchirurg*. 1998;101(10):742-749.
228. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(9):3507-3512.
229. Shuja F, Tabbara M, Li Y, Liu B, Butt MU, Velmahos GC, et al. Profound Hypothermia Decreases Cardiac Apoptosis Through Akt Survival Pathway. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009;209(1):89-99.
230. Silbergleit R, Satz W, Lee DC, McNamara RM. Hypothermia from realistic fluid resuscitation in a model of hemorrhagic shock. *Annals of Emergency Medicine*. 1998;31(3):339-343.

231. Simkhovich BZ, Hale SL, Kloner RA. Metabolic mechanism by which mild regional hypothermia preserves ischemic tissue. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2004;9(2):83-90.
232. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. Current treatment options in neurology. 2012;14(6):541-548.
233. Steinemann S, Shackford SR, Davis JW. Implications of admission hypothermia in trauma patients. *The Journal of trauma*. 1990;30(2):200-202.
234. Sutherland GR, Calvin JE, Driedger AA, Holliday RL, Sibbald WJ. Anatomic and cardiopulmonary responses to trauma with associated blunt chest injury. *The Journal of trauma*. 1981;21(1):1-12.
235. Sutherland GR, Driedger AA, Holliday RL, Cheung HW, Sibbald WJ. Frequency of myocardial injury after blunt chest trauma as evaluated by radionuclide angiography. *American Journal of Cardiology*. 1983;52(8):1099-1103.
236. Sybrandy KC, Cramer MJM, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(5):485-489.
237. Takasu A, Carrillo P, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Mild or moderate hypothermia but not increased oxygen breathing prolongs survival during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats, with monitoring of visceral dysoxia. *Critical Care Medicine*. 1999;27(8):1557-1564.
238. Takasu A, Ishihara S, Anada H, Sakamoto T, Okada Y. Surface cooling, which fails to reduce the core temperature rapidly, hastens death during severe hemorrhagic shock in pigs. *J Trauma*. 2000;48(5):942-947.
239. Takasu A, Norio H, Gotoh Y, Sakamoto T, Okada Y. Effect of induced-hypothermia on short-term survival after volume-controlled hemorrhage in pigs. *Resuscitation*. 2003;56(3):319-328.
240. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, Sakamoto T, Okada Y. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation*. 2001;49(3):273-277.
241. Takasu A, Stezoski SW, Stezoski J, Safar P, Tisherman SA. Mild or moderate hypothermia, but not increased oxygen breathing, increases long-term survival after uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Critical Care Medicine*. 2000;28(7):2465-2474.
242. Takino M, Okada Y. Hyperthermia following cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Medicine*. 1991;17(7):419-420.
243. Tenzer ML. The spectrum of myocardial contusion: a review. *The Journal of trauma*. 1985;25(7):620-627.
244. Thomas C, Gebert G. Herz. Edited by Thomas C. *Spezielle Pathologie* ed. Stuttgart, New York: Schattauer, 1996:165-190.
245. Tisherman SA. Suspended animation for resuscitation from exsanguinating hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2004;32(2 Suppl):S46-50.
246. Tissier R, Chenoune M, Ghaleh B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovascular Research*. 2010;88(3):406-414.
247. Trentz O. Polytrauma: pathophysiology, priorities, and management. Edited by Oestern HJ, Trentz O, Uranues S. *General Trauma Care and Related Aspects*: Springer, 2014:69-76.
248. Tscherne H, Oestern HJ, Sturm JA. Stress tolerance of patients with multiple injuries and its significance for operative care [in German]. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*. 1984;364:71-77.
249. Tsuei BJ, Kearney PA. Hypothermia in the trauma patient. *Injury*. 2004;35(1):7-15.
250. Tsukamoto T, Pape HC. Animal models for trauma research: what are the options? *Shock*. 2009;31(1):3-10.
251. Turan AA, Karayel FA, Akyildiz E, Pakis I, Uzun I, Gurpinar K, et al. Cardiac injuries caused by blunt trauma: an autopsy based assessment of the injury pattern. *Journal of Forensic Sciences*. 2010;55(1):82-84.
252. Valparaiso AP, Vicente DA, Bograd BA, Elster EA, Davis TA. Modeling acute traumatic injury. *Journal of Surgical Research*. 2015;194(1):220-232.
253. Vardon F, Mrozek S, Geeraerts T, Fourcade O. Accidental hypothermia in severe trauma. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2016;35(5):355-361.

254. Vargas M, Servillo G, Sutherasan Y, Rodriguez-Gonzalez R, Brunetti I, Pelosi P. Effects of in-hospital low targeted temperature after out of hospital cardiac arrest: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Resuscitation*. 2015;91:8-18.
255. Varon J, Marik PE, Einav S. Therapeutic hypothermia: a state-of-the-art emergency medicine perspective. *American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(5):800-810.
256. Victorino GP, Battistella FD, Wisner DH. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma? *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;196(5):679-684.
257. Wang H, Olivero W, Wang D, Lanzino G. Cold as a therapeutic agent. *Acta Neurochirurgica*. 2006;148(5):565-570.
258. Warrington SJ MK. Cardiac Trauma [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430725/>. (accessed: 15.04.2020).
259. Wei T, Wang L, Chen L, Wang C, Zeng C. Acute myocardial infarction and congestive heart failure following a blunt chest trauma. *Heart Vessels*. 2002;17(2):77-79.
260. Weuster M, Bruck A, Lippross S, Menzdorf L, Fitschen-Oestern S, Behrendt P, et al. Epidemiology of accidental hypothermia in polytrauma patients: An analysis of 15,230 patients of the TraumaRegister DGU. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2016;81(5):905-912.
261. Wladis A, Hahn RG, Hjelmqvist H, Brismar B, Kjellstrom BT. Acute hemodynamic effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: an experimental study in the pig. *Shock*. 2001;15(1):60-64.
262. Wladis A, Hjelmqvist H, Brismar B, Kjellstrom BT. Acute metabolic and endocrine effects of induced hypothermia in hemorrhagic shock: an experimental study in the pig. *The Journal of trauma*. 1998;45(3):527-533.
263. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *The Journal of trauma*. 2004;56(6):1221-1228.
264. Wolfschmidt F, Dierks A, Wurmb T, Kickuth R, Kenn W. Innerklinisches Traumamanagement - Diagnostik im Schockraum. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. 2014;49:536-542.
265. Wong TH, Lumsdaine W, Hardy BM, Lee K, Balogh ZJ. The impact of specialist trauma service on major trauma mortality. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(3):780-784.
266. Wu X, Kochanek PM, Cochran K, Nozari A, Henchir J, Stezoski SW, et al. Mild hypothermia improves survival after prolonged, traumatic hemorrhagic shock in pigs. *The Journal of trauma*. 2005;59(2):291-299; discussion 299-301.
267. Zafren K, Giesbrecht GG, Danzl DF, Brugger H, Sagalyn EB, Walpoth B, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2014;25(4):425-445.
268. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schörkhuber W, Eisenburger P, Havel C, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Archives of Internal Medicine*. 2001;161(16):2007-2012.
269. Ziegenfuss T. Emergency management of polytrauma patients [in German]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1996;121(11):924-942.
270. Zinck SE, Primack SL. Radiographic and CT findings in blunt chest trauma. *Journal of Thoracic Imaging*. 2000;15(2):87-96.

Anhang

a) Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg:

Adamkiewicz, Alter, Bartsch, Bauer, Bauer, Baum, Becker, Becker, Bien, Bösner, Brehm, Cetin, Cordes, Czubayko, Dannlowski, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Eberhart, El-Zayat, Eschbach, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Görg, Görg, Gress, Grimm, Haug, Hegele, Hertl, Höffken, Hofmann, Hoyer, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Köhler, Kolb-Niemann, Koolmann, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisner, Maschuw, Mirow, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimphius, Nimsky, Oberwinkler, Oertel, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Ramaswamy, Reese, Renz, Richter, Rosenow, Ruchholtz, Sassen, Schäfer, Schieffer, Schulze, Sekundo, Seitz, Seifart, Sevinc, Steinfeldt, Stibane, Teymoortash, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Wertenbruch, Westermann, Wiesmann, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zemlin

in Sheffield:

Kew, Palmer, Radley, Skull, Tidy

in Bern:

Aujesky, Berzigotti, Dufour, Jegerlehner

in St. Gallen:

Bock, Clerici, Folie, Hützen, Kolb, Marti, Sartoretti, Schmied, Steffen, Wolf, Zadnikar

in Tübingen:

Kirschniak, Königsrainer

b) Danksagung

Auch ein langer Weg führt zu seinem Ziel, wenn man nicht aufhört, Schritt um Schritt zu gehen. Im Folgenden möchte ich all den Menschen danken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thorsten Steinfeldt, der mir ermöglicht hat, Teil eines spannenden und lehrreichen Projekts zu werden und mir die Fragestellung vorliegender Dissertation zur Verfügung stellte. Im Rahmen meiner Arbeit im Tierlabor konnte ich nicht nur einen wertvollen Einblick in anästhesiologische und intensivmedizinische Überwachungs- sowie Behandlungsmaßnahmen erhalten, sondern auch zahlreiche praktische Fertigkeiten erlernen und mein theoretisches Wissen ausbauen. Durch die selbstständige Bearbeitung der histologischen Proben, die Datenauswertung sowie letztlich die Fertigstellung des Schriftsatzes habe ich zusätzliches akademisches Handwerk erlangt. Ich möchte der gesamten Arbeitsgruppe „Hypothermie“ des Universitätsklinikums Marburg für die erfolgreiche Zusammenarbeit und das freundliche Miteinander danken. Hierbei ist insbesondere Frau Prof. Dr. Daphne Eschbach zu nennen, die mich als Hauptansprechpartnerin des Projekts, aber auch als Freundin und als Vorbild in einer besonderen Art und Weise unterstützt und inspiriert hat. Ein herzlicher Dank gilt auch Herrn Dr. Martin Sassen für die Betreuung meiner Arbeit und v.a. für das letzte Gegenlesen. Meiner Mitdoktorandin Frau Dr. Christin Büttner möchte ich für den Zusammenhalt, den Austausch von Ideen und Wissen sowie die gegenseitige Motivation danken. Herrn Dr. Wilhelm Nimphius und Frau Dr. Annette Ramaswamy danke ich für die fachliche Hilfestellung bei der Auswertung der histologischen Proben.

Ein weiterer Dank gilt meiner Arbeitsgruppe „Chirurgische Technologie und Training“ des Universitätsklinikums Tübingen, die mich in der Fertigstellung meiner Arbeit bestärkt und mein Interesse an weiteren wissenschaftlichen Projekten geweckt hat. Allen voran ist hierbei mein Arbeitsgruppenleiter

Prof. Dr. Andreas Kirschniak zu nennen. Herrn Dipl.-Ing. Wolfgang Kunert danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie seine stetige Einsatzbereitschaft. Herrn Dr. Jens Rolinger möchte ich für Antworten auf Fragen aller Art v.a. in Bezug auf die Visualisierung der Methodik danken.

Meinen Freunden danke ich dafür, dass sie mir Mut gemacht haben und immer überzeugt davon waren, dass ich mein Ziel erreichen würde. Hierbei sind Frau Dr. Simone Reuter und Herr Dr. Bruce Mc Kenzie zu nennen, die v.a. die Anfänge meiner wissenschaftlichen Tätigkeiten - auch in England - auf besondere Weise prägten und unterstützten. Familie Müller danke ich für die stetige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in Stadthallendorf und den emotionalen Beistand. Frau Christa Zedler danke ich für überaus schnelle und zuverlässige formale Korrekturen meiner Arbeit. Ein besonderer Dank ist Herrn Walter Domni für die Unterstützung bei der Datenerfassung und der graphischen Darstellung der Ergebnisse auszusprechen. Frau Nadia Sakhi und Frau Melanie Moroff danke ich für geduldiges Zuhören sowie die letzten guten Ratschläge vor der Disputation.

Zuletzt möchte ich Patricia, Rosemarie und Richard Miller dafür danken, dass sie an meiner Seite standen und mich stets in der Umsetzung meiner privaten und beruflichen Ziele unterstützt haben. Kein Vorhaben ist zu groß, keine Arbeitsstelle zu weit weg - ich spüre trotz allem immer eure Nähe und euren Beistand. Mit meinem letzten Satz denke ich auch an Bernd Heiter und bin froh über den Mut zur Fertigstellung dieser Arbeit.