

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Benedikt Pannen)

Inzidenz und Prognose der Myokardschädigung bei Patienten mit schwerem Trauma:
Eine retrospektive Kohortenstudie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Antony Oludare Adelowo
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Giovanna Lurati-Buse

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Simon Thelen

Zusammenfassung:

Schwere Traumata können zu unterschiedlichen direkten und indirekten Endorganschädigungen führen. Eine dieser Endorganschädigungen ist die des Myokards. Im nicht-kardiochirurgischen Setting besteht ein bekannter Zusammenhang zwischen der perioperativen Myokardschädigung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität. Die Auswirkungen einer Myokardschädigung auf die Prognose nach schwerem Trauma wurden bisher nicht ausreichend untersucht. Folglich besteht die Hypothese, dass eine traumaassoziierte Myokardschädigung mit einer erhöhten innerklinischen Mortalität nach schwerem Trauma einhergeht.

Diese retrospektive Kohortenstudie umfasste Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit schwerem Trauma (definiert als Injury Severity Score (ISS) ≥ 16), die zwischen 2016 und 2019 im Schockraum der Notaufnahme des Universitätsklinikums Düsseldorf, Deutschland aufgenommen wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die innerklinische Mortalität. Der Hauptexpositionsfaktor war die Myokardschädigung bei Krankenhausaufnahme (definiert als hochsensitives Troponin T (hsTnT) > 14 ng/L). Für die statistische Analyse wurden *Receiver Operating Characteristic* (ROC) Kurven berechnet und eine multivariate binäre logistische Regression durchgeführt.

Von 368 Patienten wurden 353 in die statistische Analyse einbezogen (72,5% männlich, Alter: 55 ± 21 , ISS: 28 ± 12). Die innerklinische Mortalität der Gesamtkohorte betrug 26,1% (92/353 Patienten). Eine Myokardschädigung bei Aufnahme wurde bei 149/353 (42,2%) Patienten detektiert. Die innerklinische Mortalität bei Patienten mit Myokardschädigung bei Aufnahme mit 45% (67/149 Patienten) deutlich erhöht, im Gegensatz zu derer ohne Myokardschädigung bei Aufnahme 12,3% (25/204 Patienten). Die *Area under Curve* (AUC) für hsTnT bezogen auf die innerklinische Mortalität war mit 0,76 [95%-Konfidenzintervall (KI) 0,71–0,82] aussagekräftig. Die für Co-Variablen adjustierte *Odds Ratio* (OR) für den Zusammenhang der Myokardschädigung mit der innerklinischen Mortalität lag bei 2,27 ([95%-KI 1,16–4,45]; $p=0,017$). Zusammenfassend ist das Auftreten einer Myokardschädigungen nach schwerem Trauma eine häufige Komplikation, die unabhängig mit einer erhöhten innerklinischen Mortalität verbunden ist. Weiterführend könnte hsTnT in dieser Kohorte als zusätzlicher prognostischer Marker dienen.

Abstract

Severe trauma can lead to end organ damages of varying severity, including myocardial injury. In the non-cardiac surgery setting, there is extensive evidence that perioperative myocardial injury is associated with increased morbidity and mortality. The impact of myocardial injury on the outcome after severe trauma has not been extensively investigated yet. We hypothesized that myocardial injury is associated with increased in-hospital mortality in patients with severe trauma.

This retrospective cohort study included patients ≥ 18 years with severe trauma [defined as ISS ≥ 16] that were admitted to the resuscitation room of the Emergency Department of the University Hospital Duesseldorf, Germany, between 2016 and 2019. The main endpoint was in-hospital mortality. Main exposure was myocardial injury at arrival [defined as hsTnT > 14 ng/l]. For statistical analysis, ROC curve analysis and multivariate binary logistic regression were performed.

Out of 368 patients, 353 were included into statistical analysis (72.5% male, age: 55 ± 21 , ISS: 28 ± 12). Overall, in-hospital mortality was 26.1% (92/353). Myocardial injury at presentation was detected in 149/353 (42.2%) patients. In-hospital mortality of patients with and without myocardial injury at presentation was 45% (67/149 patients) versus 12.3% (25/204 patients), respectively. The AUC for hsTnT and in-hospital mortality was 0.76 [95% confidence interval (CI) 0.71–0.82]. The adjusted OR of myocardial injury for in-hospital mortality was 2.27 ([95%CI 1.16–4.45]; $p=0.017$).

Myocardial injury after severe trauma is common and independently associated with in-hospital mortality. Thus, hsTnT might serve as an additional prognostic marker in this cohort.

Abkürzungsverzeichnis

AIS.....	Abbreviated Injury Scale
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
AUC.....	<i>area under curve</i>
BE.....	Base Excess
CK.....	Kreatin Kinase
CPR.....	Kardiopulmonale Reanimation
cTnI.....	<i>kardiales Troponin I</i>
cTnT.....	<i>Kardiales Troponin T, Kardiales Troponin T</i>
DAMPs.....	damage-associated molecular patterns
DGU.....	<i>Deutsch Gesellschaft für Unfallchirurgie</i>
EK.....	<i>Erythrozytenkonzentrat</i>
GCS.....	Glasgow Coma Scale
Hb.....	Hämoglobin
HMGB1.....	high-mobility-group-protein B1
HR.....	<i>hazard ratio</i>
hsTnT.....	<i>Hochsensitives Troponin T</i>
INR.....	International Normalized Ratio
ISS.....	<i>Injury Severity Score, Injury Severity Score</i>
kardiales Troponin.....	<i>cTn</i>
KHK.....	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
MACE.....	major adverse cardiovascular events
MAP.....	mean arterial Pressure
MB.....	<i>muscle-brain</i>
MINS.....	<i>Myocardial Injury after non cardiac surgery</i>
MOV.....	<i>Multiorganversagen</i>
NISS.....	New Severity Injury Score
OR.....	Odds Ratio
RISC.....	Revised Injury Severity Classification
ROC.....	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

RR.....	Atemfrequenz
RTS.....	Revised Trauma Score
SAP.....	Systolischer arterieller Blutdruck
SHT.....	<i>Schädelhirntrauma</i>
T1MI.....	Thrombus-assoziiertes Myokardinfarkt
T2MI.....	<i>nicht-Thrombus-assoziierte ischämiebedingte Myokardschädigung</i>
TIC.....	Trauma-induzierte Koagulopathie
TR-DGU.....	<i>TraumaRegister der DGU®</i>
TRISS.....	Trauma and Injury Severity Score
TZ.....	TraumaZentrum
URL.....	Upper Reference Limit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Mortalität des schweren Traumas.....	6
1.2. Trauma-Scores.....	7
1.2.1. Anatomische Trauma-Scores.....	7
1.2.2. Physiologische Trauma Scores.....	8
1.2.3. Kombinierte Trauma Scores.....	9
1.3. Pathomechanismen der Endorganschädigung nach schwerem Trauma.....	9
1.3.1. Hämorrhagie und hämorrhagischer Schock.....	10
1.3.2. Inflammation.....	10
1.3.3. Trauma-induzierte Koagulopathie (TIC).....	11
1.3.3.1. Nicht-iatrogene TIC.....	11
1.3.3.2. Iatrogene Koagulopathie (IC).....	12
1.4. Permissive Hypotension.....	13
1.5. Pathophysiologie der Myokardschädigung.....	13
1.5.1. Kardiales Troponin (cTn).....	14
1.6. Myokardschädigung nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (MINS).....	15
1.7. Inzidenz und Mortalität der Myokardschädigung nach schwerem Trauma.....	16
1.8. Fragestellung und Zielsetzung.....	17
2. Material und Methoden.....	17
2.1. Studienaufbau und Patientenkollektiv.....	17
2.1.1. Fallzahlberechnung.....	18
2.1.2. Primärer Endpunkt und Hauptexpositionsfaktor.....	18
2.2. Datenerhebung.....	18
2.3. Datenverarbeitung.....	19

3. Ergebnisse.....	20
3.1. Deskriptive Daten.....	20
3.1.1. Patientencharakteristika, Inzidenz der Myokardschädigung und innerklinischen Mortalität.....	20
3.1.2. Diskrimination der Myokardschädigung für die innerklinische Mortalität.....	22
3.1.3. Multivariate binäre logistische Regression und Vergleich des Regressionsmodelle mit und ohne Myokardschädigung.....	23
3.2. Prognostische Relevanz der Kombination von ISS und Myokardschädigung.....	24
3.3. Kaplan-Meier Analyse.....	24
3.4. Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	25
4. Diskussion.....	26
4.1. Inzidenz und Prognose der Myokardschädigung nach schwerem Trauma.....	26
4.2. Prognose der innerklinischen Mortalität mittels Trauma-Scores.....	28
4.3. Stärken und Limitationen der Studie.....	30
4.4. Ausblick.....	31
5. Quellenverzeichnis.....	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ROC-Kurve für die initiale hsTnT Messung und dem primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität. Die ROC-Analyse zeigt eine AUC von 0,76 [95% KI 0,71-0,82].....	26
Abbildung 2: ROC-Kurven für die hsTnT 2. Messungen an Tag 1 (0-24h) (links) und das Peak hsTnT an Tag 2 (24-48h) (rechts) und dem primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität. Die ROC-Analyse für hsTnT an Tag 1 zeigt eine AUC von 0,84 [95% CI 0,75–0,92]. Für die hsTnT Messung an Tag 2 ergibt sich eine AUC von 0,87 [95% KI 0,79-0,95].....	27
Abbildung 3 Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeitrate von Patienten ohne Myokardschädigung (blau) und mit Myokardschädigung (rot) mit Number at risk Tabelle.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Trauma Register der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015-2022: Charakteristika verstorbener Patienten zum Zeitpunkt des Todes.....	11
Tabelle 2: AIS-Körperregionen.....	12
Tabelle 3: AIS-Wertung der Verletzung.....	12
Tabelle 4: Eigenschaften der Kohorten: Vergleich verschiedener Eigenschaften der Gesamtkohorte, sowie für die Kohorten mit und ohne initialer Myokardschädigung. Dazu der primäre Endpunkt der innerklinischen Mortalität.....	25
Tabelle 5: Multivariate binäre logistische Regression: Ergebnisse der Analyse der Co-Varianten in Bezug auf den primären Endpunkt innerklinische Mortalität.).....	28

1. Einleitung

1.1. Mortalität des schweren Traumas

Der Injury Severity Score (ISS) wird zur Klassifikation des Traumaschweregrades herangezogen; ein Injury Severity Score (ISS) ≥ 16 wird dabei in der Regel als schweres Trauma definiert. Es stellt weltweit eine relevante Ursache für Mortalität und Morbidität dar. Laut Daten der Weltgesundheitsorganisation ist es die sechsthäufigste Todesursache und die fünfhäufigste Ursache für schwere Behinderungen weltweit. Die Unfallmechanismen sind in den meisten Fällen Verkehrsunfälle oder Stürze. Penetrierende Schuss- und Stichverletzungen sind in Deutschland eher selten. [1, 2] Im deutschsprachigen Raum erfolgt die pseudonymisierte und standardisierte Dokumentation des schweren Traumas über TraumaZentren (TZ) im TraumaRegister der Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)® (TR-DGU). In Deutschland treten ca. die Hälfte der Todesfälle nach schwerem Trauma präklinisch auf [3]. Die innerklinische Mortalität im Zeitraum von 2015 bis 2022 lag bei 19,9 %. Die Inzidenz der innerklinischen Mortalität nimmt im zeitlichen Verlauf exponentiell ab. Von allen innerklinischen Todesfällen ereignen sich 12,7% im Schockraum und 22% innerhalb der ersten 6 Stunden. Innerhalb der ersten 24 Stunden ereignen sich 37,1% der innerklinischen Todesfälle. Etwa die Hälfte der Todesfälle treten nach 48 Stunden auf. Lediglich 3,7 % aller Todesfälle treten nach 30 Tagen auf. [4] Die Todesursache liegt in 54% der Fälle beim Schädelhirntrauma (SHT), gefolgt vom Multiorganversagen (MOV) mit 24% und der Hämorrhagie von 9%. Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Todes weisen im Verlauf Unterschiede auf. Dargestellt sind diese Unterschiede in Tabelle 1. Patienten, die bereits in den ersten 6 Stunden versterben, haben den höchsten ISS und die höchste Transfusionsrate. Die Inzidenz des SHT ist unter den Verstorbenen innerhalb der ersten Woche am höchsten und nimmt im Verlauf ab. Über die erste Woche hinaus nehmen die Sepsis und das MOV zu. [5] In der Literatur sind folgende unabhängige Risikofaktoren für das MOV identifiziert worden [6]:

- ISS
- Kopf *Abbreviated Injury Scale* (AIS) von ≥ 3
- Thorax AIS von ≥ 3
- Männliches Geschlecht
- *Glasgow Coma Scale* (GCS) von ≤ 8
- Erythrozytenkonzentrat (EK) Transfusionen
- *Base Excess* (BE) von weniger als -3

- Systolischer arterieller Blutdruck (SAP) unter 90 mmHg bei Aufnahme
- Koagulopathie

	Verstorben					überlebt
	< 6h	6-24h	Tag 2-7	Tag 8-30	> Tag 30	
Fallzahl	4.427	3.277	7.615	4.816	767	159.989
Alter (Jahre)	59	71	71	72	70	52
Anteil männlich	67%	59%	62%	69%	72%	70%
ISS	35,8%	31,0%	28,1%	25,7%	26,5%	16,0%
Schweres SHT	64%	83%	80%	67%	55%	28%
Bluttransfusionen im Schockraum/OP	36%	21%	15%	15%	19%	5%
MOV	49%	47%	55%	64%	69%	11%
Sepsis	1%	1%	6%	27%	51%	4%

Tabelle 1: In der Tabelle sind Daten aus dem Zeitraum 2015-2022 aus dem Trauma Register der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie abgebildet. Aufgelistet sind die Charakteristika verstorbener Patienten zum Zeitpunkt des Todes: Alter, der Anteil der männlichen Patienten, der ISS, das schwere SHT, Bluttransfusionen im Schockraum oder OP, das Multiorganversagen (MOV) und die Sepsis. Diese sind mit Fallzahl relativ in den definierten Zeiträumen angegeben. Zum Vergleich werden auch die entsprechenden Werte der überlebenden Patienten dargestellt. Die vermutete Todesursache beruht auf der Einschätzung des Behandlers. [5]

1.2. Trauma-Scores

Um die Prognose des schweren Traumas für Zwecke der Qualitätssicherung und Forschung zu standardisieren, wurden in den letzten sechs Jahrzehnten mehrere Score-Systeme entwickelt. Diese lassen sich Anhand ihrer zu Grunde liegenden Variablen in anatomische, physiologische und kombinierte Scores unterscheiden.

1.2.1. Anatomische Trauma-Scores

Die Grundlage vieler anatomischen Scores bietet die *Abbreviated Injury Scale* (AIS). Die AIS ist ein ordinaler Grundscore für die objektive Beurteilung von Einzelverletzungen. Sie wurde 1971 vom *Committee on Medical Aspects of Automotive Safety* der *American Medical Association* veröffentlicht und umfasste anfänglich eine Liste von 73 nicht-penetrierenden Verletzungen [7]. Seither wurde die AIS kontinuierlich weiterentwickelt. Die aktuelle Ausgabe ist das AIS 2005 Update 2008 in dem über 2000 Einzelverletzungen erfasst sind [8]. Ziel der AIS ist es, eine prognostische Vergleichbarkeit für die Mortalität von Einzelverletzungen an unterschiedlichen Körperregionen zu schaffen. Diese Vergleichbarkeit ermöglicht einen objektiven Umgang mit der AIS in Forschung und klinischem Alltag. Die Skala erstreckt sich von AIS 1 (geringgradig verletzt) bis AIS 6 (maximal verletzt). Dabei ist eine Verletzung mit AIS 1 keine Bedrohung für das Überleben und eine Verletzung mit AIS 6 mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit letal. Die ordinale Skalierung ermöglicht lediglich den

Vergleich innerhalb eines Schweregrads. Das bedeutet, dass zwei Verletzungen mit AIS Grad 1 nicht das gleiche Mortalitätsrisiko aufweisen, wie eine AIS Grad 2 Verletzung. Definiert sind 9 Körperregionen. [7]

AIS-ID	AIS-Körperregionen
1	Kopf (ohne Gesicht u. Gesichtsschädel)
2	Gesicht
3	Hals (ohne Rückenmark)
4	Brustkorb
5	Bauchraum
6	Rückenmark
7	Arme u. Schultern
8	Beine u. Hüfte/Becken
9	Äußere und andere Verletzungen

Tabelle 2: AIS-Körperregionen

AIS-Grad	Wertung der Verletzung
0	Nicht als Verletzung klassifiziert
1	Geringgradig
2	Mäßig
3	Schwer
4	Bedeutend, Überleben wahrscheinlich
5	Unbekannte Schwere
6	Kritisch, Überleben unsicher
7	Maximal, letal
8	Nicht als Verletzung klassifiziert

Tabelle 3: AIS-Wertung der Verletzung

Der Injury Severity Score (ISS) ist seit seiner Entwicklung im Jahr 1974 der am weitesten verbreitete Score, um die Schwere eines Traumas zu quantifizieren [9]. Prognostisch wertvoll war der ISS initial vor allem zur Abschätzung der Mortalität und der voraussichtlichen Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus. [10, 11] Der ISS bildet die Summe der Quadrate der jeweils höchsten AIS-Werte in den drei am schwersten verletzten Körperregionen. Zu beachten ist außerdem, dass unverletzte Regionen als 0 gewertet werden. Bei einer AIS von 6 einer Körperregion ist der ISS automatisch auf das Maximum von 75 anzusetzen. Gemäß internationalem Konsens wird das schwere Trauma ab ISS ≥ 16 definiert [2]. Der ISS berücksichtigt nur eine Verletzung pro Körperregion. [11] Osler et al. führten im Jahr 1997 den *New Severity Injury Score* (NISS) ein, um die Prognose des ISS zu verbessern. Der NISS ist die Summe der Quadrate der drei höchsten AIS-Werte, unabhängig von der Körperregion. [12]

1.2.2. Physiologische Trauma Scores

Neben rein anatomischen bestehen auch physiologische Trauma Scores, wie der *Revised Trauma Score* (RTS). Er wird aus Parametern der Vitalfunktionen berechnet. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung des Trauma Scores, der 1981 erstellt wurde [13]. Der RTS bewertet die neurologische Funktion anhand des GCS, die hämodynamische Funktion anhand des SAP sowie die Atemfrequenz (RR). Der RTS bewegt sich zwischen 0 und 8. Ein niedrigerer Score ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert. [14]

1.2.3. Kombinierte Trauma Scores

Sowohl anatomische als auch physiologischen Parameter berücksichtigt der *Trauma and Injury Severity Score* (TRISS). Der TRISS wurde anhand von Daten der Major Trauma Outcome Study entwickelt und wird gebildet aus: dem ISS, dem RTS und dem Patientenalter. Das Patientenalter wird zwischen ≥ 55 Jahre und < 55 Jahre differenziert. [15] Der TRISS war bis 2003 der am häufigsten verwendete Score zur Beurteilung von Daten aus dem TR-DGU. Abgelöst wurde er durch den *Revised Injury Severity Classification* (RISC) Score. Diese berücksichtigten erstmals auch initiale laborchemischen Parameter und Interventionen. Der Score wurde seither auf den RISC II Score erweitert. Der RISC II-Score beinhaltet 14 Variablen. Dabei sind drei Variablen an anatomischen Verletzungen orientiert (schwerster AIS Wert, zweitschwerster AIS Wert und schwerste AIS Kopfverletzung), drei Variablen an Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht und Prä-Trauma *American Society of Anesthesiologists* Klassifikation des körperlichen Zustandes (ASA)), drei Variablen an neurologischen Parametern (Pupillenreaktivität und -größenvergleich und motorische Funktion (GCS)), eine Variable am Unfallmechanismus (stumpf oder penetrierend), eine Variable, ob es zur präklinisch kardiopulmonale Reanimation (CPR) kam und 4 weitere Variablen an physiologischen Werten des SAP, der Koagulation (*International Normalized Ratio* (INR)), dem *base excess* (BE) und dem Hämoglobin (Hb).

Vergleicht man anatomische Scores, wie den ISS, mit modernen kombinierten Trauma-Scores, wie den RISC II Score, so ist der ISS in seiner Prognose der Mortalität diesen signifikant unterlegen. Dies konnte anhand Daten des Trauma Registers von 17.411 Patienten nach schwerem Trauma zwischen 2010 und 2011 gezeigt werden. In den ROC-Kurven von RISC II, RISC, TRISS, NISS und ISS schneidet der ISS mit einer AUC von 0,821 (0,811-0,831) signifikant schlechter ab als der RISC II Score mit 0,953 (0,949-0,957). Im Vergleich wurden lediglich Patienten eingeschlossen, die alle Kriterien aller Scores erfüllten. [4]

1.3. Pathomechanismen der Endorganschädigung nach schwerem Trauma

1.3.1. Hämorrhagie und hämorrhagischer Schock

Nach einem schweren stumpfen oder penetrierenden Trauma kommt es in der Folge häufig zur Hämorrhagie, was zur Abnahme von Sauerstoffträgern (Hämoglobin, Hb) und aufgrund der Hypovolämie zur Abnahme des Herzzeitvolumens. Die Versorgung der Organe mit Sauerstoff ist somit via zwei Mechanismen beeinträchtigt. Um die Perfusion zentraler Organe zu erhalten, kommt es zu einer sympathischen Ausschüttung von vasoaktiven Hormonen. Diese bewirken die Steigerung der Herzfrequenz, eine periphere Vasokonstriktion und die Öffnung von Shunt-Kreisläufen. [16] Das Ausmaß der Hämorrhagie kann nach Schocktraumaaufnahme laborchemisch indirekt durch Zeichen eines *missmatch* aus Sauerstoffbedarf und -angebot anhand von Serumlaktat und BE oder direkt durch das Hb eingeschätzt und durch sequenzielle Messungen im Verlauf beurteilt werden. Es ist dabei zu beachten, dass bei akuter Hämorrhagie ein initial normalwertiges Hb eine mögliche Blutung maskieren bzw. unterschätzen kann. [17]

Persistiert die Hämorrhagie unter unzureichender Therapie, kommt es zum hämorrhagischen Schock. Dieser zeichnet sich durch eine unzureichende Gewebeoxygenierung in Folge von Hypoperfusion und verminderter Sauerstofftransportkapazität aus. [18] Auf zellulärer Ebene wird der Stoffwechsel durch den relativen Sauerstoffmangel anaerob. Laktat und andere Metaboliten fallen vermehrt intra- und in der Folge extrazellulär an. Die systemische Stoffwechsellage wird (laktat-) azidotisch [19]. Sind zelluläre Kompensationsmechanismen erschöpft kommt es zur Endorganschädigung. Die azidotische Stoffwechsellage und die Zellschädigung und der fortgesetzte Blutverlust führen zu multiplen lebensbedrohlichen Pathomechanismen. Zu ihnen zählt die Inflammation und die „*trauma triad of death*“ bestehend aus Azidose, Koagulopathie und Hypothermie. Sie sind mit der Ausbildung des MOV und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. [20] [21]

1.3.2. Inflammation

Die Inflammation nach schwerem Trauma wird durch die Freisetzung von intrazellulären Zellbestandteilen wie *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), mitochondrialer DNA und anderen Proteinen ausgelöst. [22] Bereits in den ersten 30 Minuten nach schwerem Trauma gelangen diese in den systemischen Blutkreislauf. Das Ausmaß der Freisetzung der DAMPs wird durch das Verletzungsmaß und das *Missmatch* aus Sauerstoffbedarf und -angebot bestimmt. Eines dieser DAMPs ist das *high-mobility-group-protein B1* (HMGB1), dass mit posttraumatischen Gerinnungsstörungen, Komplementaktivierung und einer ausgeprägten systemischen Entzündungsreaktion assoziiert ist. [23]

Durch DAMPs kann es zu einer direkten Endorganschädigung kommen. Am Myokard zeigte sich, dass HMGB1 und zellfreie DNA infolge der Reperfusion nach prolongierter Ischämie freigesetzt werden. Sie tragen danach zur postischämisch-reperfusionsbedingten Schädigung bei. Die Depletion eines dieser beiden DAMPs reicht aus, um das Infarktareal signifikant zu reduzieren. [24] DAMPs induzieren eine myokardiale Dysfunktion und reduzieren in septischen Patienten signifikant die linksventrikuläre Pumpfunktion und steigern das Auftreten von Arrhythmien. In diesen Patienten waren DAMPs linear mit der Höhe des kardialen Troponin T (cTnT) Spiegels assoziiert. [25] DAMPs sind zudem mit der kardialen Dysfunktion und Veränderung in der Kalziumhomöostase assoziiert. Es kommt zur lokalen inflammatorischen Zytokinfreisetzung. Zu diesen proinflammatorischen Zytokinen zählen TNF, IL-1 β , und IL-6. [23] TNF- α und IL-1 β führen zu einem Verlust von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der Kardiomyozyten, was zu einer verminderten Kontraktilität beiträgt. Eine erhöhte Anfälligkeit für spontane Kalzium-Freisetzung führt über die Zelldepolarisation in septischen Patienten zu Arrhythmien [26] Auch in der Kohorte der Traumapatienten im hämorrhagischen Schock konnte eine inverse Korrelation zwischen den IL-6-Spiegeln in Kardiomyozyten und der kardialen Funktion nach Trauma gezeigt werden. [27, 28]

Damit bewirkt auch die proinflammatorische Reaktion in der frühen Phase nach schwerem Trauma, neben dem hämorrhagischen Schock eine Fernschädigung von Kardiomyozyten mit dem klinischen Bild einer kardialen Dysfunktion. Daneben kann durch Störung des elektrischen Leitungssystems auch zu Arrhythmien kommen [21]

1.3.3. Trauma-induzierte Koagulopathie (TIC)

Die TIC ist eine häufige Komplikation nach schwerem Trauma, die mit Störungen der Blutgerinnung, der Fibrinolyse oder einer Kombination aus beiden einher geht. Sie ist ebenfalls mit einer deutlich erhöhten Mortalität nach schwerem Trauma assoziiert. [29] Es ist daher eine hohe Priorität, Verhältnisse herzustellen, die eine physiologische Gerinnung zulassen [30]. Die TIC ist multifaktoriell und lässt sich von der iatrogenen Koagulopathie (IC) separieren.

1.3.3.1. Nicht-iatrogene TIC

Die TIC ist eng mit der Höhe des ISS assoziiert. [31] Nach direkter Gewebeschädigung mit Endothelschädigung kommt es zu koagulatorischen und antikoagulatorischen Prozessen. Zum einen führt die Endothelschädigung zur Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen, wie dem Gewebefaktor. Dieser führt zur extrinsischen Aktivierung der Gerinnungskaskade und zur vermehrten Thrombinproduktion [32]. Zum anderen kommt es parallel zur antikoagulatorischen Aktivierung der Fibrinolyse über die Aktivierung des Protein C Systems. [29, 31] Die Aktivierung des Protein C Systems kann zu einer überschießenden Depletion

führen mit einer nachfolgenden systemischen Hyperkoagulation. [33] Die Depletion betrifft auch koagulatorische Faktoren und ist hier ebenfalls mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [34]

Ausgelöst durch die Zellschädigung im hämorrhagischen Schock kommt es zu einer proinflammatorischen Reaktion. Die Inflammation wirkt sich ebenfalls sowohl koagulatorisch als auch antikoagulatorisch aus. Durch Endotoxine und proinflammatorische Zytokine kommt es zu einer gesteigerten Gewebefaktor, Expression durch Monozyten und zur Aktivierung der extrinsischen Gerinnungskaskade. [35] Zudem erhöhen proinflammatorische Zytokine, wie IL6, die Aktivität von Thrombin. [36] Diese Aktivierung hat einen selbstverstärkenden antikörpervermittelten proinflammatorischen Effekt, wie Anhand des durch Thrombozyten freigesetzten CD40 Ligand gezeigt werden konnte. [37] Auch hier kommt es zur Aktivierung antikoagulatorischer Prozesse. Sie werden ebenfalls durch Thrombin über das Protein C System und Heparin aktiviert. [38]

Infolge des hämorrhagischen Schocks kommt es durch eine insuffiziente Sauerstoffversorgung zur anaeroben azidotischen Stoffwechsellaage. Wie auch bei der Hypothermie, führt die Azidose zu einer eingeschränkten Aktivität der Gerinnungsfaktoren. Im Schweinmodel konnte bei kontrollierter Senkung des Blut-pHs auf 7,1 eine verminderte Aktivität von Thrombin und eine Koagulopathie-Neigung nachgewiesen werden [39]. In humanem heparinisiertem Blut zeigte sich eine verlangsamte Gerinnungszeit nach Zugabe von Laktatsäure [40]. In Traumapatienten führt die Azidose zur verlängerten partiellen Thromboplastinzeit sowie zu verringerten Gerinnungsfaktor-Spiegeln. [41]

1.3.3.2. Iatrogene Koagulopathie (IC)

Ursachen der IC sind die Hypothermie und die Hämodilution im Rahmen der Volumentherapie. [31] Die Hypothermie ist sowohl iatrogen als auch nicht-iatrogen angetrieben. Die im Schock limitierte Sauerstoffverfügbarkeit im Gewebe führt zu einer verminderten Wärmeproduktion. Die Körpertemperatur kann jedoch zusätzlich durch nicht erwärmte intravenöse Flüssigkeitsgabe reduziert werden. Dabei senken ein Liter nicht erwärmte Infusionen die Körpertemperatur um ca. 1° Celsius. [42] Die Hypothermie ist unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität nach schwerem Trauma [43]. Es kommt zu einer klinisch relevanten allgemeinen Einschränkung der Koagulation, indem die Thrombozyten- und Gerinnungsfaktor-Aktivität gesenkt wird. Dies gilt insbesondere bei schwerer Hypothermie unter 33°C. [44] In-vitro zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Thrombingenerierung nach Verdünnung. Dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen einer Verdünnung mit Natriumchlorid oder *fresh frozen plasma* [45]. Dieser Effekt

ließ sich ebenfalls in-vitro anhand elektronenmikroskopischer Aufnahmen von Fibrinnetzen beobachten. Hier zeigte sich eine deutliche Rarefizierung unter Verdünnung. [46]

1.4. Permissive Hypotension

Die permissive Hypotension beschreibt ein Volumenmanagement mit zurückhaltendem Einsatz von kristalloiden Flüssigkeiten, während systemisch-arterielle Blutdrücke auf niedrigstabilem Kreislaufniveau akzeptiert werden. Sie wird bei Verdacht auf unkontrollierte Hämorrhagien nach schwerem Trauma angewendet, bis eine definitive Hämostase erreicht ist. Nach Erreichen der Klinik oder bei kontrollierbaren Blutungen ist die Einleitung einer intensiven Volumentherapie empfohlen. [17] Erstmals wurde das Konzept der permissiven Hypotension vor mehr als einem Jahrhundert beschrieben [47]. Die Hypothese lautet, dass ein aggressives Volumenmanagement zu einem schlechteren Outcome führt. Iatrogene Pathomechanismen, wie die Verdünnung (Verminderung von Sauerstoffträgern, iatrogene Koagulopathie), die Volumenüberlastung (pulmonale Dysfunktion, abdominelles Kompartmentsyndrom), die iatrogene Hypothermie und ein hydrostatischer Antrieb der Hämorrhagie werden durch die permissive Hypotension minimiert. Ziel ist es dennoch ein stetiges hämodynamisches Gleichgewicht aufrechtzuerhalten ohne Mikrozirkulationsstörungen und Endorganschädigungen. Die frühe aggressive kristalloide Volumensubstitution konnte in Traumapatienten wiederholt mit einer Verlängerung der Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer und einer erhöhten Mortalität assoziiert werden [48]. Dabei lautet die Empfehlung einen SAP von 90 mmHg oder einen mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von 65 mmHg anzustreben. Eine Ausnahme bietet hier der Verdacht auf ein schweres SHT mit GCS <8. Hier wird zugunsten der zerebralen Perfusion ein MAP von >80 angestrebt. [17, 49]

1.5. Pathophysiologie der Myokardschädigung

Die myokardiale Endorganschädigung kann mittels laborchemischen Biomarker detektiert werden. Der Goldstandard ist hierbei das kardiale Troponin (cTn). Definiert wird die Myokardschädigung als eine Troponin-Erhöhung über die 99. Perzentile einer gesunden Kohorte (Upper Reference Limit (URL)). Pathomechanismen der Myokardschädigung sind vielfältig. Abseits der direkten Gewebeschädigung ist die Ursache ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und -angebot. Dieses Missverhältnis entsteht entweder durch eine verminderte Koronarperfusion oder durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf [50].

Verminderte Myokardperfusion

- Hypotension und Schock
- Anämie
- Bradyarrhythmie
- Koronararterien Embolisation/Thrombose
- Dissektion
- Koronararterienspasmus oder Mikrovaskuläre Dysfunktion
- Respiratorische Insuffizienz

Erhöhter Sauerstoffbedarf

- Tachyarrhythmie
- Nachlaststeigerung, z.B. bei Hypertension mit oder ohne linksventrikuläre Hypertrophie

Weitere Ursachen für cTn Erhöhungen sind direkte Schädigungen des Myokards, wie Herzkontusionen, iatrogene Interventionen, systemische oder lokale Entzündungsprozesse, die chronische Niereninsuffizienz und kardiotoxische Noxen [50].

Im Trauma Setting kommen am ehesten die verminderte Myokardperfusion in Folge von Hämorrhagie und Schock infrage.

1.5.1. Kardiales Troponin (cTn)

Der Proteinkomplex des cTn ist ein Bestandteil der Myokardzellen und besteht aus den Untergruppen I (cTnI), C und T (cTnT). Der Komplex spielt eine zentrale Rolle in der kalzium-vermittelten myokardialen Muskelaktivität. Die Untereinheiten cTnI und cTnT werden fast ausschließlich in Myokardzellen exprimiert. [51] Eine Erhöhung des cTnI infolge von nicht-kardialen Gewebeschäden ist in der Literatur nicht beschrieben. Im Gegensatz dazu konnten geringe cTnT Elevationen nach Skelettmuskelschäden nachgewiesen werden. [52-54] Dennoch werden cTnI und cTnT aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität seit den 90er Jahren als Biomarker für die Myokardschädigung verwendet [51, 55, 56]. Sie können bereits unter einer Stunde nach myokardschädigendem Ereignis mittels hochsensitiven Tests nachgewiesen werden. [57, 58]

Die cTn Detektion im peripher venösen Blut lässt keine Rückschlüsse auf den myokardschädigenden Pathomechanismus zu. Wie intrazelluläre Proteinbestandteile der Kardiomyozyten nach extrazellulär gelangen, ist umstritten. Grundvoraussetzung dafür ist ein myokardialer Stressor [59]. Das durch myokardialen Stress freigesetzte cTn, wurden lange als Zeichen von Nekrose interpretiert. [60] Neuere Erkenntnisse lassen an diesem alten Dogma zweifeln. Grund dafür ist die Detektion von cTn unter Verhältnissen, in denen eine myokardiale

Nekrose unwahrscheinlich ist. So lassen sich in gesunden Sportlern nach exzessivem Ausdauertraining erhöhte cTn Werte detektieren. Diese cTn Erhöhung ist nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [61, 62] Darüber hinaus lassen sich ebenfalls erhöhte cTn Werte nach reversibler Myokardischämie im Stresstest, nach Sinustachykardie und in Patienten mit stabiler schwerer Herzinsuffizienz und/oder koronarer Herzkrankheit (KHK) nachweisen [59]. Nachdem cTn in den globalen Kreislauf gelangt, wird es in Geweben mit einer hohen metabolischen Rate katabolisiert und renal eliminiert. Die renale Elimination ist der metabolischen Katabolisierung hinsichtlich der Geschwindigkeit deutlich unterlegen. Die glomeruläre Filtrationsrate spielt in der initialen Diagnostik der akuten Myokardschädigung eine untergeordnete Rolle. [63]

Neben cTn werden noch weitere Biomarker im Rahmen der Diagnostik der Myokardschädigung verwendet. Darunter sind die Kreatin Kinase (CK) und ihr Isoenzym CK-*muscle-brain* (MB). Die CK ist ein Enzym, das die Phosphorylierung von Kreatin mit Adenosintriphosphat in Muskelzellen katalysiert. Die CK ist sowohl in glatter als auch in quergestreifter Muskulatur vorhanden und ist damit ein unspezifischer Biomarker für Muskelschädigung. [64] Das Isoenzym CK-MB hat eine relative Häufung in den Myokardmuskelzellen und ist damit die spezifischste CK für die Detektion der Myokardschädigung. Die CK und die CK-MB sind dem cTn jedoch in der Spezifität und der Sensitivität unterlegen. [65] Der diagnostische Vorteil von CK und CK-MB liegt in ihrer Korrelation zum Ausmaß der Myokardschädigung [66].

1.6. Myokardschädigung nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (MINS)

Die Prognose der Myokardschädigung ist im nicht-kardiochirurgischen perioperativen Setting (Myocardial Injury after non cardiac surgery (MINS)), in der sie nicht auf direkte chirurgische Einwirkung zurückzuführen ist, umfangreich untersucht. Die MINS wird definiert als Myokardschädigung innerhalb der ersten 30 Tagen nach nicht-kardiochirurgischen Eingriff. Von dieser Definition abzugrenzen sind nicht-ischämie bedingte Ereignisse, wie die Lungenarterienembolien, die Sepsis oder die Kardioversion. [67] Die Inzidenz im Alter ≥ 45 Jahre nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen liegt bei 18% [68]. Die MINS ist stark assoziiert mit einer erhöhten 30-Tage und 1-Jahres-Mortalität [68-70]. Zudem ist die MINS mit dem gehäuftem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (*major adverse cardiovascular events* (MACE)) assoziiert. Zu MACE zählen der nicht tödliche Herzstillstand, der akute Myokardinfarkt, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen und der Schlaganfall [71]. Perioperative Myokardschädigungen treten insbesondere in den ersten postoperativen 48 Stunden auf [68].

Als Pathomechanismus liegt der MINS am ehesten ein *Missmatch* aus Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard zugrunde. Im Gegensatz zum Myokardinfarkt zeigte sich, dass die Ischämie der MINS größtenteils nicht durch einen thrombotischen Verschluss der Koronararterien ausgelöst wird [72, 73]. Risikofaktoren für das MINS können in prä-, intra- und postoperativ eingeteilt werden. Zu den präoperativen Risikofaktoren zählt das Alter, das männliche Geschlecht und vorbestehende Morbiditäten. Zu diesen Morbiditäten zählen kardiovaskuläre Vorerkrankungen, die chronische Niereninsuffizienz und akute Traumata. [67, 74-76] Zu den intra- und postoperativen Risikofaktoren zählen Zustände, die mit einer verminderten Perfusion des Myokards (Hypotension, Hämorrhagie) oder mit einem erhöhten Sauerstoffbedarfs (Sympatikusaktivierung, Tachykardie) einhergehen [74, 77]. Darüber hinaus sind Hypothermie, Hyperkoagulabilität und die Inflammation ebenfalls intraoperative Risikofaktoren [74, 78, 79]. Die Detektion erfolgt häufig nur laborchemisch durch systematische prä- und postoperative hsTn Messung [80]. Im Gegensatz zum Myokardinfarkt geht die MINS nur in wenigen Fällen mit klassischen klinischen Ischämiezeichen, wie Brustschmerz oder Dyspnoe, einher. [68] Das Elektrokardiogramm hat speziell in der Detektion von MINS aufgrund seiner niedrigen Sensitivität eine untergeordnete Rolle [67]

In der prospektiven Vision-Studie mit 21.842 Patienten im nicht-kardiochirurgischen Setting wurde die Inzidenz und die 30-Tage-Mortalität der Myokardschädigung untersucht [68]. Die zwischen Oktober 2008 und Dezember 2013 an 23 Zentren in 13 Ländern eingeschlossenen Patienten waren ≥ 45 Jahre und wurden nicht-kardiochirurgisch operiert. Es fanden routinemäßige hsTnT Messungen 6-12 Stunden postoperativ und täglich bis zum dritten postoperativen Tag statt. Bei 40,4% lag eine präoperative hsTnT Messung vor. Die Gesamt-30-Tage-Mortalität lag bei 1,2% (95% KI [1,1%-1,4%]). Bei 17,9% (3904/21842) Patienten ließ sich eine MINS detektieren. Diese Patienten hatten eine adjustierten *hazard ratio* (HR) von 4,59 (95% KI [3,52-6,25]) für die 30-Tage-Mortalität. 94% aller MINS wurden innerhalb der ersten 48 Stunden detektiert. Von 3904 Patienten mit MINS gaben nur 6,9% (95% KI [6,2%-7,8%]) Ischämie-Symptome an.

1.7. Inzidenz und Mortalität der Myokardschädigung nach schwerem Trauma

Die Inzidenz und Mortalität der (indirekten) Myokardschädigung nach schwerem Trauma wurden bislang nur in wenigen retrospektiven Studien untersucht. Die aktuelle Literatur legt nahe, dass die Myokardschädigung nach schwerem Trauma mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. [90-94] Die Detektion der Myokardschädigung erfolgte mittels unterschiedlicher Troponin-Testverfahren. Ebenso unterscheiden sich die Patientenkohorten und die

Endpunkte. Kesekpaik et al. untersuchten in einer retrospektiven *single-center* die primären Endpunkte der innerklinischen und 1-Jahres Mortalität nach thorakalem Trauma. Inkludiert wurden lediglich Patienten mit einem Thoraxtrauma mit AIS ≥ 4 und einem ISS ≥ 15 . In 82 Patienten wurde ein initiales hsTnT Labor durchgeführt. In dieser Subkohorte konnte bei 66% eine hsTnT $>14\text{ng/l}$ detektiert werden. Diese Patienten hatten eine signifikant höhere innerklinische Mortalität mit 26% vs. 4%. [81] Einen solchen signifikanten Zusammenhang konnten Mahmood et al. ebenfalls anhand von hsTnT Tests in einer retrospektiven Untersuchung von 993 Patienten mit stumpfem Thoraxtrauma nachweisen. Die Inzidenz der Myokardschädigung lag hier bei 19,3%. Zusätzlich waren diese Patienten gegenüber Komplikationen gefährdeter. [82] Edouard et al. untersuchten in einer retrospektiven *single-center* Analyse die Mortalität von 728 intensivpflichtigen Patienten nach Trauma. Sie konnten Anhand von cTnI-Messungen bei 12% eine Myokardschädigung detektieren. Sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und der cTnI-Detektion herstellen. [83]

1.8. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, die Inzidenz von Myokardschädigungen bei Patienten mit schwerem Trauma zu ermitteln und zu untersuchen, inwieweit diese Myokardschädigung die innerklinische Mortalität beeinflusst. In Analogie zur Pathophysiologie der MINS, postuliert die Hypothese dieser Arbeit, dass traumaassoziierte Zustände, wie Hämorrhagie, aktivierte Koagulation und die Inflammation, ebenfalls zu einem solchen *missmatch* und in der Folge ebenfalls zur Myokardschädigung führen. Diese können, wie die MINS, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sein. Dazu wird:

- Die Inzidenz der Myokardschädigung initial nach Schockraumaufnahme ermittelt.
- Untersucht, ob eine unabhängige Assoziation zwischen dem initialen Troponin unmittelbar nach Schockraumaufnahme und der innerklinischen Mortalität besteht.

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau und Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie, die monozentrisch am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurde. Die erhobenen Daten stammen aus dem Zeitraum vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2019. In die Studie wurden erwachsene Patienten

(Alter ≥ 18) mit schwerem Trauma (ISS ≥ 16) eingeschlossen, die in den Schockraum der Universitätsklinik Düsseldorf aufgenommen wurden. Weiterhin musste bei Aufnahme eine laborchemische Messung des hsTnT durchgeführt worden sein, wobei diese bei Schockraumaufnahme systematisch gemäß Schockraum-SOP erfasst wird.

Für die vorliegende Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Votumsnummer: 2020-1122; Datum: 08.09.2020)

2.1.1. Fallzahlberechnung

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns fand keine formale Stichprobengrößenberechnung statt. Im Zeitraum von 2016 bis 2019 kam es zur durchschnittlichen Schockraumaufnahme von ca. 100 Patienten pro Jahr mit übereinstimmenden Einschlusskriterien. Nach aktueller Studienlage erwarteten wir eine innerklinische Mortalität von ca. 25% [84]. Damit erwarteten wir im untersuchten Vierjahreszeitraum etwa 100 Events. Bei einer hsTnT Verfügbarkeit bei $>90\%$ der Patienten ergab sich eine statistisch ausreichende Stichprobengröße von 360 Patienten. Eine robuste multivariable Adjustierung mit neun Co-Variablen war ebenfalls möglich [85].

2.1.2. Primärer Endpunkt und Hauptexpositionsfaktor

Die Patienten wurden standardisiert entsprechend internem Klinikstandard behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war die innerklinische Mortalität. Die Hauptexposition war dabei die Detektion einer Myokardschädigung initial nach Schockraumaufnahme mittels hsTnT. Definiert wurde diese nach der vierten universalen Definition der Myokardschädigung (hsTnT $>14\text{ng/l}$) [50]. Als Nebenexposition wurden darüber hinaus auftretende Myokardschädigung innerhalb der ersten 24 und 48 Stunden untersucht.

2.2. Datenerhebung

Die für die Studie gesammelten Daten wurden sowohl aus der Universitätsklinik-Internen *Medico*- und *Copra*-Dokumentation als auch aus dem TR-DGU entnommen. Die Daten aus Arztbriefen, Schockraumprotokollen und Laborbefunden wurden anhand standardisierter Definitionen pseudonymisiert erfasst. Die aus der Medico Dokumentation entnommenen Daten umfassten die laborchemischen hsTnT Messungen. Dabei wurden drei Messzeitpunkte gewählt. Zum einen die erste initiale Messung bei Schockraumaufnahme und, falls vorhanden, jeweils eine Messung innerhalb der ersten 24 Stunden und im Zeitraum 24 bis 48 Stunden.

Dafür verwendet wurde der Elecsys® hsTnT Test von Roche. Als Untersuchungsmaterial wurden standardmäßig Serumblutproben verwendet. Die URL in dem verwendeten Testverfahren lag bei 14ng/L. Darüber hinaus wurden weitere Laborparameter zur Gerinnungs-, Anämie-, Nierenfunktions- und Säure-Base-Diagnostik erhoben. Ebenso erhoben wurden allgemeine Patienteninformationen (Alter, Geschlecht), Komorbiditäten und traumaassoziierte Daten (GCS, ISS und Thoraxtrauma). Zu den erhobenen Komorbiditäten zählten der Diabetes mellitus, die KHK, der arterielle Hypertonus, die chronische Niereninsuffizienz und die ASA-Klassifikation.

2.3. Datenverarbeitung

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse aller Patientencharakteristika durchgeführt. Kategoriale Daten wurden als absolute Zahlen (in Prozent) dargestellt. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung oder Median (Interquartilsbereich), falls nicht normalverteilt, angegeben. Zur Evaluation der Diskrimination von hsTnT für den primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität erfolgte die Berechnung einer ROC-Kurve und AUC (95%-KI (Konfidenzintervall)).

Um die unabhängige Assoziation zwischen der Myokardschädigung und der innerklinischen Mortalität zu quantifizieren, wurde eine multivariate logistische Regression mit prädefinierten Co-Variablen durchgeführt. Ausgewählt wurden diese Co-Variablen hinsichtlich ihrer erwarteten Auswirkung auf das hsTnT und das Outcome. Dabei orientierte sich die Auswahl der Kovariable an die Literatur zu MINS und zum Outcome nach Trauma [1, 2, 6, 15, 20, 86, 87]. Die prädefinierten Co-Variablen waren:

- Alter
- Geschlecht
- ISS
- ASA-Klassifikation
- Direktes Thoraxtrauma (Verletzung des Thorax mit Rippen-, Muskel-, Herz- und/oder Lungenbeteiligung)
- BE
- (Vorbestehende) chronische Niereninsuffizienz
- (Vorbestehende) koronare Herzerkrankung

Kontinuierliche Variablen wurden anhand von evidenzbasierter Literatur und durch Leitlinien vorgeschlagenen Cut-Offs (hsTnT (>14ng/l)) oder daten-getriebenen Cut-Offs (Alter, BE)

dichotomisiert. Anschließend wurden die AUC des beschriebenen Regressionsmodells mit und ohne Myokardschädigung berechnet und mittels De Long-Test verglichen. Zur Evaluation der Anpassungsgüte des Regressionsmodells wurde ein Hosmer Lemeshow-Test durchgeführt. Darüber hinaus wurde evaluiert, inwiefern die Hinzunahme von hsTnT zum ISS die Prognose der innerklinischen Mortalität beeinflusst. Dazu wurde ein weiteres logistisches Regression-Modell konstruiert, in dem die Myokardschädigung in den ISS hinzugefügt ist. Außerdem wurde ebenfalls a posteriori eine Kaplan-Meier Analyse durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Daten

Im Rahmen der Datenerhebung wurden insgesamt 368 Patienten gescreent. Davon wurden 353 Patienten in die statistische Analyse eingeschlossen. Aufgrund einer fehlenden initialen hsTnT Messung mussten 15/368 Patienten (4,1%) ausgeschlossen werden.

3.1.1. Patientencharakteristika, Inzidenz der Myokardschädigung und innerklinischen Mortalität

Die Gesamtkohorte besteht zu 72,5% aus männlichen Patienten. Das durchschnittliche Alter der Kohorte beträgt 55 ± 21 Jahre.

Bei 149/353 (42,2%) Patienten lag bei Schockraum-Aufnahme eine Myokardschädigung ($\text{hsTnT} > 14 \text{ ng/l}$) vor. Der Median des initialen hsTnT der gesamten Kohorte lag bei 11,0 ng/l. Eine zweite hsTnT Messung innerhalb von 24 Stunden lag bei 42,5% vor. Weitere hsTnT Messungen innerhalb von 24-48 Stunden waren bei 30,6% und zwischen 48-72 Stunden bei 31,2% verfügbar. Während des Krankenhausaufenthalts verstarben 92/353 (26,1%) Patienten. Die innerklinische Mortalität in der Kohorte der Patienten mit Myokardschädigung lag bei 45% (67/149). Damit war sie signifikant höher als die Mortalität (12,3%; 25/204) in der Patientengruppe ohne initiale Myokardschädigung. Weitere Daten sind in der *Tabelle 4* dargestellt.

	Gesamtkohorte (n=353)	Patienten mit initialer Myokard- schädigung (n=149)	Patienten ohne initialer Myokard- schädigung (n=204)
<i>Demografische Daten</i>			
Geschlecht männlich (%)	256 (72,5%)	104 (69,8%)	152 (74,5%)
Alter (Jahren)	55±21	62±22	50±18
<i>Komorbiditäten</i>			
KHK	28 (7,9%)	16 (10,7%)	12 (5,9%)
Chronische Niereninsuffizienz (≥ III)	9 (2,5%)	7 (4,7%)	2 (1,0%)
Diabetes mellitus	22 (6,2%)	9 (6,0%)	13 (6,4%)
Arterielle Hypertonie	85 (24,1%)	41 (27,5%)	44 (21,6%)
<i>ASA-Klassifikation</i>			
ASA I	159 (45%)	47 (31,5%)	112 (54,9%)
ASA II	111 (31,4%)	57 (38,3%)	54 (26,5%)
ASA III	52 (14,7%)	24 (16,1%)	28 (13,7%)
ASA IV	7 (2%)	5 (3,4%)	2 (1,0%)
<i>Traumaassoziierte Daten</i>			
ISS	28±12	31±12	26±10
GCS	3 [3-14]	3 [3-9]	10 [3-15]
Thoraxtrauma	179 (50,7%)	81 (54,4%)	98 (48%)
<i>Laborchemische Daten</i>			
Hb (mg/dl)	12,3±2,4	11,6±2,5	12,8±2,1
INR	1,4±0,8	1,6±1,0	1,2±0,5
Median PTT (sec.)	25,0	27,0	24,0
BE	-3,8±5,7	-5,6±6,7	-2,5±4,5
Median HsTnT initial (ng/ml)	11,0	36,0	7,0
Kreatinin initial (mg/dl)	1,04±0,62	1,16±0,51	0,95±0,68
Median HsTnT 2. Messung innerhalb 24 Stunden (ng/ml)	39,0	69,0	15,0
Median Peak HsTnT 24-48 Stunden (ng/ml)	46,5	76,0	14,0
Median Peak HsTnT 48-72 Stunden (ng/ml)	25,5	58,0	12,0

Outcome			
Innerklinische Mortalität	92 (26,1%)	67 (45%)	25 (12,3%)

Tabelle 4: Eigenschaften der Kohorten: Vergleich verschiedener Eigenschaften der Gesamtkohorte, sowie für die Kohorten mit und ohne initialer Myokardschädigung. Dazu der primäre Endpunkt der innerklinischen Mortalität.

3.1.2. Diskrimination der Myokardschädigung für die innerklinische Mortalität

Abbildung 1 und Abbildung 2 stellen die ROC für die Diskrimination der hsTnT Messungen initial, innerhalb der ersten 24 Stunden und zwischen 24 und 48 Stunden für den primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität dar.

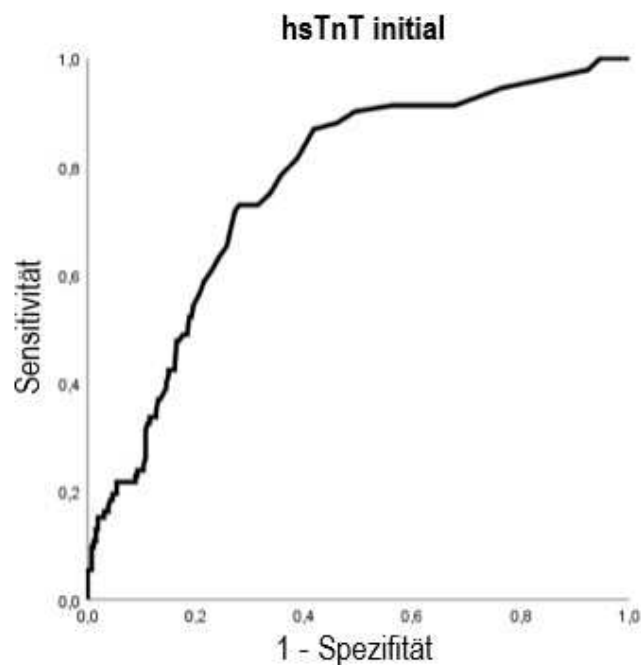


Abbildung 1: ROC-Kurve für die initiale hsTnT Messung und dem primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität. Die ROC-Analyse zeigt eine AUC von 0,76 [95% KI 0,71-0,82].

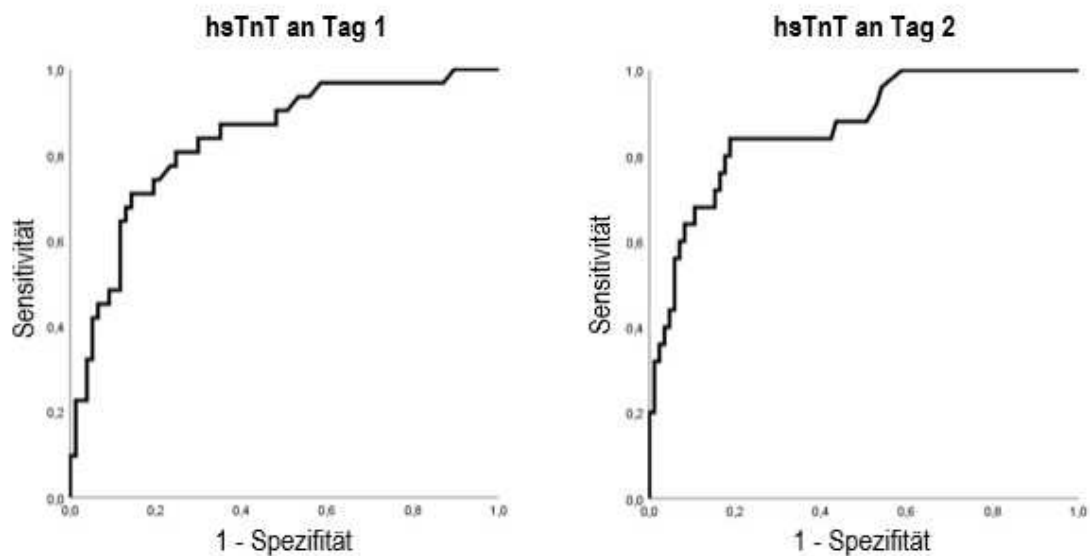


Abbildung 2: ROC-Kurven für die hsTnT 2. Messungen an Tag 1 (0-24h) (links) und das Peak hsTnT an Tag 2 (24-48h) (rechts) und dem primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität. Die ROC-Analyse für hsTnT an Tag 1 zeigt eine AUC von 0,84 [95% KI 0,75–0,92]. Für die hsTnT Messung an Tag 2 ergibt sich eine AUC von 0,87 [95% KI 0,79-0,95].

Die AUC für die initiale hsTnT Messung und der innerklinischen Mortalität liegt bei 0,76 mit einem 95% KI von [0,71-0,82]. (siehe Abbildung 1)

Für die hsTnT 2. Messungen an Tag 1 errechnet sich eine AUC von 0,84 mit einem 95% KI von [0,75-0,92] und für das Peak hsTnT an Tag 2 eine AUC von 0,87 mit einem 95% KI von [0,79-0,95]. (siehe Abbildung 2)

3.1.3. Multivariate binäre logistische Regression und Vergleich des Regressionsmodelle mit und ohne Myokardschädigung

Die multivariante binäre logistische Regression ergibt für die Assoziation der initialen Myokardschädigung und der Mortalität eine adjustierte OR von 2,27 ([95% KI 1,16-4,45]; $p = 0,017$). (Tabelle 5). Bei nicht-signifikantem Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,3$. besteht kein Hinweis auf eine Misskalibrierung.

Für die Co-Variablen Alter mit einer OR von 5,01 ([95% KI 2,35-10,70]; $p = <0,001$) und BE mit einer OR von 5,63 ([95% KI 2,83-11,20]; $p = <0,001$) ergibt sich signifikante Assoziationen mit dem primären Endpunkt der innerklinischen Mortalität. Dies gilt ebenfalls für die Co-Variable ISS mit einer OR von 1,05 ([95% KI 1,02-1,08]; $p = <0,001$),

Variable	Regressions- koeffizient	Odds ratio (95% Konfidenzintervall)
Myokardschädigung (hsTnT>14 ng/ml)	0,82	2,27 (1,16-4,45)
Alter (pro Jahr)	1,611	5,01 (2,35-10,70)
ISS (pro Punkt)	0,052	1,05 (1,02-1,08)
Geschlecht	-0,07	0,93 (0,45-1,90)
ASA-Klassifikation	-0,10	0,91 (0,58-1,41)
Thoraxtrauma	-0,69	0,50 (0,25-1,00)
Chronische Niereninsuffizienz	-0,96	0,38 (0,06-2,39)
KHK	0,84	2,35 (0,80-6,66)
BE (pro mmol/l)	1,78	5,63 (2,83-11,20)

Tabelle 5: Multivariate binäre logistische Regression: Ergebnisse der Analyse der Co-Varianten in Bezug auf den primären Endpunkt innerklinische Mortalität.)

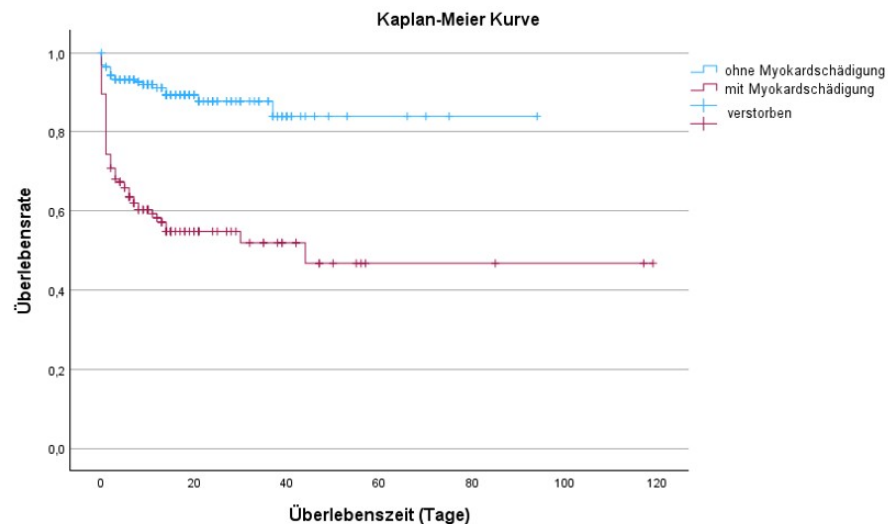
Die AUC für das oben beschriebene logistische Regressionsmodell beträgt 0,85 [95% KI 0,80-0,90] ohne Myokardschädigung und 0,86 [95% CI 0,81–0,90] mit Myokardschädigung. Der De Long Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den AUCs.

3.2. Prognostische Relevanz der Kombination von ISS und Myokardschädigung

Die AUC des univariaten logistischen Regressionsmodells für die Assoziation von ISS und dem primären Endpunkt innerklinische Mortalität ist 0,67 ([95% KI 0,60-0,73]; ($p < 0,001$)). Fügt man die Myokardschädigung als Co-Variable zum Regressionsmodell hinzu, so verbessert sich die AUC des Modells auf 0,76 [95% KI 0,71-0,82]. Laut De Long Test ist diese Steigerung der AUC von 0,09 [95% KI 0,04-0,15]; $p = 0,0007$) signifikant.

3.3. Kaplan-Meier Analyse

Die Kaplan-Meier Analyse zeigt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) der innerklinischen Mortalität zwischen den Patienten mit und ohne Myokardschädigung bei Krankenhausaufnahme (*Abbildung 3*).



Number at risk

Patienten ohne initiale Myokardschädigung	204	69	24	14	10	9	9
Patienten mit initialer Myokardschädigung	149	37	18	9	8	7	5

Abbildung 3 Kaplan-Meier Kurve für die Überlebenszeitrate von Patienten ohne Myokardschädigung (blau) und mit Myokardschädigung (rot) mit Number at risk Tabelle

3.4. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Myokardschädigung trat mit einer Inzidenz von 42,2% bei Schockraumaufnahmen in der Studienkohorte häufig auf. Die innerklinische Mortalität unter diesen Patienten war mit 45% signifikant höher als ohne Myokardschaden (12,3%). Die AUC der ROC-Analyse von hsTnT für den primären Endpunkt direkt nach Aufnahme, für 2. Messung an Tag 1 und für den Tag 2 waren jeweils 0,76 [0,71-0,82], 0,84 [0,75-0,92] und 0,87 [0,79-0,95]. Somit war von einer moderaten bis starken Diskrimination auszugehen. Die adjustierte OR für die initiale Myokardschädigung und der innerklinischen Mortalität lag bei 2,27 [1,16-4,45]. Damit bestand in der vorliegenden Kohorte eine unabhängige Assoziation zwischen der initialen Detektion einer Myokardschädigung und der innerklinischen Mortalität. Schließlich verbesserte die Ergänzung um Myokardschädigung den prognostischen Wert des ISS hinsichtlich der innerklinischen Mortalität signifikant

4. Diskussion

Um repräsentative Aussagen über die in dieser Studie dargelegten Ergebnisse zu treffen, ist eine Gegenüberstellung mit vergleichbaren Patientenkohorten nach schwerem Trauma notwendig. Hierbei bietet das TR-DGU eine gute Orientierung, da auch hier ein ISS>16 als Einschlusskriterium herangezogen wird. Im Vergleich fällt auf, dass die Mortalität in unserer Gesamtkohorte mit 26,1% über der Mortalität im TR-DGU mit 19,9% liegt [4]. Ursächlich hierfür ist am ehesten die Einstufung der Uniklinik Düsseldorf als überregionales Traumazentrum. Die Konsequenz ist ein Patientenkollektiv mit schwereren Traumata. Beweisend hierfür ist der höhere durchschnittlichen ISS von 28 in dieser Studie im Vergleich zu dem medianen ISS von 24 [KI 18-29] im TR-DGU [88].

4.1. Inzidenz und Prognose der Myokardschädigung nach schwerem Trauma

In unserer Studie zeigt sich eine initiale Inzidenz der Myokardschädigung von 42,2%. Damit bestätigt sich unsere Hypothese, dass Patienten nach schwerem Trauma gegenüber myokardschädigenden Pathomechanismen gefährdet sind. Neben der relevanten Inzidenz zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass nach traumaassoziierter Myokardschädigung eine signifikante Assoziation zur innerklinischen Mortalität besteht. Die Inzidenz und Prognose der Endorganschädigung des Myokards nach schwerem Trauma wurde bisher in wenigen Studien untersucht. [81-83, 89, 90]

Edouard et al. untersuchten anhand einer retrospektiven *single-center* Analyse die Prognose von 728 intensivpflichtigen Trauma Patienten. Die Detektion von Myokardschädigungen fand mittels cTnI-Messung statt. In der Kohorte hatten 12% ein erhöhtes cTnI und die Mortalität lag insgesamt bei 17%. Sowohl für die frühe Mortalität als auch für die späte Mortalität gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Troponin I Erhöhung. Daraus schlossen Edouard et al., dass das cTnI keinen prognostischen Wert für die Mortalität unter Trauma Patienten hat. Dennoch schlussfolgerten die Autoren, dass die Detektion von cTnI einen möglichen Nutzen für die initiale Detektion von direkten Myokardschädigungen, wie Myokardkontusionen, hat. [83] Mit einer Mortalität von 17% lag diese etwa 10% unter der Mortalität unserer Kohorte, dies lässt Unterschiede in der Population vermuten. Eine Vergleichbarkeit der beiden Kohorten ist hierdurch eingeschränkt und erklärt womöglich die unterschiedlichen Resultate. Zudem werden die primären Endpunkte frühe und späte Mortalität sowie die genaue schwere des Traumas von Edouard et al. nicht konkret definiert. Dazu wird cTnI nicht als kontinuierliche Variable betrachtet, sondern lediglich initial in cTnI „release (+)“ und „release (-)“ unterschieden. Durch die zusätzlich eingeschränkte

Vergleichbarkeit von cTnI und cTnT und v.a. aufgrund der Verwendung von nicht-hochsensitiven Troponin-Assay, lassen sich die Ergebnisse nur bedingt mit den Ergebnissen dieser Studie vergleichen.

Keskpai et al. untersuchten anhand einer retrospektiven *single-center* Analyse die Prognose von 147 Patienten mit schwerem Thorax-Trauma. Inkludiert wurden nur Thorax-Traumata mit AIS ≥ 4 und einem ISS ≥ 15 . Der primäre Endpunkt der Studie war die innerklinische Mortalität und die 1-Jahres Mortalität. Bei 82 Patienten (56%) wurde ein initiales hsTnT gemessen. Dies deutet auf eine selektive hsTnT Bestimmung hin. Von diesen 82 Patienten hatten 66% ein erhöhtes hsTnT (> 14 ng/l) bei gleichzeitig signifikant höherem ISS, höheren Laktat-Werte und niedrigeren SAP bei Aufnahme. Die innerklinische Mortalität war mit 26% bei Troponinerhöhung signifikant höher als bei Patienten ohne Troponinerhöhung (4%; $p=0,02$). [81] Die univariat Ergebnisse hinsichtlich der erhöhten innerklinischen Mortalität bei erhöhtem hsTnT von Keskpai et al. decken sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Das stumpfe oder penetrierende Thorax Trauma kann jedoch zu einer direkten Verletzung des Myokards, wie z.B. im Rahmen einer Myokardkontusion, führen, sodass, im Gegensatz zu unserer Studie, keine Aussage zu anderen (indirekten) Pathomechanismen der Myokardschädigung möglich ist.

Mahmood et al. untersuchten anhand einer retrospektiven *single-center* Analyse die Prognose von 993 Trauma-Patienten. Sie inkludierten ebenfalls nur Patienten mit stumpfem Thorax Trauma. Auch Sie identifizieren ein erhöhtes hsTnT als Risikofaktor für die innerklinische Mortalität. Insgesamt zeigte sich ein erhöhtes hsTnT in 19,3% der Kohorte. Diese Patienten hatten eine signifikant höhere Rate an Komplikationen und eine erhöhte innerklinische Mortalität. [82]

Die aktuelle Literatur bestätigt somit einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Troponin und einer erhöhten Mortalität unter Patienten mit schwerem Trauma [81, 82, 89, 90]. Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich hiermit. Dennoch ist die Datenlage, insbesondere was eine gemischte Traumapopulation angeht, limitiert. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird darüber hinaus durch einige Faktoren eingeschränkt. Zum einen werden unterschiedliche Troponin Testverfahren für die Detektion von Myokardschädigungen verwendet (cTnI vs. cTnT; hscTn vs. cTn). Zum anderen unterscheidet sich häufig die Patientenpopulation. Ein Hinweis hierfür ist die starke Varianz der Mortalität.. Speziell die Eingrenzung auf stumpfe Thorax Traumata ist in der Literatur weit verbreitet. Damit werden mögliche pathophysiologische Pathomechanismen nicht berücksichtigt.

Welche myokardschädigenden Pathomechanismen dominieren ist in der Literatur nicht hinreichend untersucht. Zumindest in dieser Kohorte zeigt sich in unserer multivariaten binären logistischen Regression für die Co-Variable Thorax-Trauma keine Signifikanz für die innerklinische Mortalität. Damit ist der Pathomechanismus der direkten Myokardschädigung durch ein stumpfes oder penetrierendes Thorax-Trauma, orientierend an diesen Ergebnissen, eher zu vernachlässigen. Relevanter erscheinen indirekte myokardschädigende Pathomechanismen. Betrachtet man die pathophysiologischen Verhältnisse, die von der Hämorrhagie, der Inflammation und der Koagulopathie ausgehen, bewirken diese eine insuffiziente Sauerstoffversorgung der Endorgane. Es ist daher anzunehmen, dass ein *missmatch* aus Sauerstoffbedarf und -angebot der dominierende myokardschädigende Pathomechanismus nach schwerem Trauma ist. Wie sich eine Myokardschädigung durch das *missmatch* aus Sauerstoffbedarf und -angebot in einer anderen Patientenpopulation auf die Mortalität auswirkt, ist in der Vision Studie untersucht worden [68]. Diese konnte zeigen, dass die Myokardschädigung im perioperativen Setting eine relevante Inzidenz von 17,9% aufweist und eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität hat. Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit der Annahme, dass auch in der Kohorte nach schwerem Trauma ein solcher Zusammenhang zwischen der Myokardschädigung und der Mortalität besteht.

4.2. Prognose der innerklinischen Mortalität mittels Trauma-Scores

Zur Prognoseabschätzung bei schwerem Trauma ist der ISS der weltweit am meisten verbreitete Score [3]. Der ISS hat jedoch relevante Limitationen. Zunächst ist die AIS als Grundlage für die ordinale Beurteilung von Verletzungen sehr Bias-anfällig. Es besteht eine Subjektivität in der Beurteilung von AIS-Schweregraden durch die Untersucher. Verletzungen können missachtet, unter- oder überschätzt werden. Die Beurteilung nimmt mit zunehmender Traumaschwere insbesondere bei multiplen Einzelverletzungen an Komplexität zu. Dazu ist die Zuteilung der Verletzungen auf die definierten AIS-Körperregionen nicht immer eindeutig möglich. Dies ist relevant, da der ISS jeweils nur eine Verletzung pro definierter AIS-Körperregion berücksichtigt. Dazu missachtet der ISS als rein anatomischer Score die pathophysiologische Reaktion des Körpers nach einem Trauma. Wie bereits etabliert, ist nicht nur das initiale Ausmaß der Gewebeschädigung relevant für die Prognose, sondern ebenso Pathomechanismen der Endorganschädigung durch Hämorrhagie, Inflammation und Koagulopathie. In dieser Arbeit wurde der ISS durch die physiologische Co-Variable der Myokardschädigung in seiner Prognose für die innerklinische Mortalität ergänzt. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Diskrimination. Aus diesem Ergebnis lassen sich zwei Vermutungen ableiten. Zum einen ist der ISS als rein anatomischer Score in seiner Prognose der innerklinischen Mortalität nicht ausreichend präzise und zum anderen ist die

Myokardschädigung ein guter ergänzender physiologischer Prädiktor für die innerklinische Mortalität. Vergleicht man den ISS mit modernen kombinierten Trauma-Scores, wie mit dem RISC II Score, so ist der ISS in seiner Prognose der Mortalität signifikant unterlegen.

Der RISC II Score zeigte im Vergleich mit anderen Scores (TRISS, ISS, NISS, RISC) die höchste Präzision in der Prognose der innerklinischen Mortalität. Der RISC II Score berücksichtigt jedoch nur indirekte Parameter der Endorganschädigung [87]. Das hsTnT bietet dagegen die Möglichkeit eine organspezifische Endorganschädigung direkt zu detektieren. In dieser Arbeit ist die Myokardschädigung ein unabhängiger Risikofaktor für die innerklinische Mortalität und erhöht durch Ergänzung den prognostischen Wert des ISS. Ob die Myokardschädigung auch in kombinierten Scores, wie dem RISC II Score einen prognostischen Vorteil bietet, wurde in dieser Studie nicht untersucht. Der Grund hierfür liegt in der Unvollständigkeit der Daten für die Errechnung des RISC II in dieser Studienkohorte.

Für die Mortalität nach schwerem Trauma und Myokardschädigung gibt es kaum Literatur über die ersten 30 Tage hinaus. Es lassen sich daher nur Parallelen zu vergleichbaren Kohorten, wie denen mit MINS ziehen.

In welchem Ausmaß sich die MINS auf das 1-Jahres Outcome auswirkt wurde von Puelacher et al. [71] anhand einer prospektiven Studie mit insgesamt 7754 Patienten aus zwei Zentren analysiert. Inkludiert wurden Patienten mit vermutetem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko definiert als Alter ≥ 65 Jahre und/oder Alter ≥ 45 Jahre mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (KHK, pAVK, Z.n. Hirninfarkt). Alle Patienten unterliefen einer *major non-cardiac surgery*. Es fanden jeweils präoperative und postoperative hsTnT Messungen an Tag 1 und 2 statt. Die MINS wurde in dieser Studie hinsichtlich ihrer vermuteten Ätiologie eingeteilt in *extra-cardiac* (u.a. schwere Sepsis), *cardiac* (T1MI (Thrombus-assoziiierter Myokardinfarkt), Tachyarrhythmie und Akute Herzinsuffizienz) und *cardiac likely T2MI* (nicht-Thrombus-assoziierte ischämiebedingte Myokardschädigung). Die Endpunkte waren primär die 1-Jahres Mortalität und das Auftreten von *major adverse cardiac events* (MACE) (definiert als akuter Myokardinfarkt, akuter Herzinsuffizienz, lebensbedrohliche Arrhythmien und kardiogener Tod). Bei insgesamt 13,1% (n=1016) Patienten trat eine PMI (perioperativer Myokardschaden) auf. Von diesen 1016 Patienten war bei 750 die T2MI, bei 71 der T1MI, bei 47 die Tachyarrhythmie, bei 39 die akute Herzinsuffizienz, bei 60 die *extra-cardiac* Sepsis und bei 49 eine andere *extra-cardiac* Ätiologie definiert worden. Die 1-Jahres-Mortalität war über alle Subkohorten der MINS erhöht [extra-cardiac 38% (95% KI 29–47), T1MI 28% (95% KI 17–38), Tachyarrhythmien 40% (95% KI 25–53), akute Herzinsuffizienz 49% (95% KI 30–62) und T2MI 17%, 95% KI 14–20)]. [71]

Unabhängig von der vermuteten Ätiologie des PMI konnten Puelacher et al., diese mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziieren. Die Autoren der Studie gehen in der Entstehung der T2MI von einem *missmatch* von Sauerstoffangebot und -bedarf durch schwere Hypotonie, Anämie, Hypoxämie und Sinustachykardie aus. Wir vermuten, dass die Myokardschädigung nach schwerem Trauma ähnlichen Pathomechanismen zu Grunde liegt. Daher ist insbesondere die T2MI Subkohorte der MINS mit der Kohorte dieser Arbeit vergleichbar. Die 1-Jahres Mortalität betrug für die T2MI Subkohorte 17% im Vergleich zu 9% bei Patienten ohne perioperativen Myokardschädigung. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass auch nach Myokardschädigung durch Sauerstoff Bedarf/Angebot *missmatch* nach schwerem Trauma über die ersten 30 Tage ein relevanter Einfluss auf die Mortalität besteht. Erkenntnisse zur 1-Jahres-Prognose nach Myokardschädigung in Patienten mit schwerem Trauma sollten demnach zentraler Fokus weiterer Studien sein.

Die Inzidenz der innerklinischen Mortalität in dieser Studienkohorte ist mit 26,1% höher als die Durchschnittliche innerklinische Mortalität im TR-DGU mit 19,9 % [5].

4.3. Stärken und Limitationen der Studie

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Inzidenz und Prognose der Myokardschädigung nach schwerem Trauma und erweitern den aktuellen Kenntnisstand der Literatur, insbesondere in einer breite Traumapopulation.

Obwohl es sich um eine retrospektive Analyse handelt, basieren unsere Daten auf dem prospektiv angelegtem TR-DRU, was eine hohe Datenqualität und Vollständigkeit gewährleistet. Die Troponin Werte lagen bei >95% der Traumapatienten mit ISS ≥ 16 vor, sodass auch diesbezüglich von einem geringen Selektionsbias ausgegangen werden kann. Dazu führten wir eine multivariate Regression mit einer Auswahl von Co-Variablen, die auf einer umfangreichen Literaturrecherche basieren und mit der Ereignisrate angepassten Anzahl Co-Variablen, durch.

Limitiert ist diese Studie in ihrem retrospektiven, monozentrischen Design. Die hsTnT Messungen am ersten und zweiten Tag nach Trauma ermöglichen die Interpretation der Troponin-Werte im zeitlichen Verlauf. Da diese hsTnT Messungen jedoch nicht routinemäßig durchgeführt wurden, unterliegen sie im Gegensatz zur initialen Messung einem relevanten Selektionsbias. Insbesondere bei Patienten, die am ersten Tag versterben. Die Ergänzung der Myokardschädigung zum ISS zeigte eine Verbesserung der Prognose hinsichtlich der innerklinischen Mortalität. Trotz der verbreiteten Verwendung des ISS zur Prognose des Traumas, sind Scores, wie der RISC II, signifikant präziser. Aufgrund unvollständiger Daten

konnte eine kombinierte Analyse des RISC II mit der Myokardschädigung nicht durchgeführt werden.

4.4. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit wiesen eine hohe Inzidenz der Myokardschädigung nach dem schweren Trauma und ihre unabhängige Assoziation mit der innerklinischen Mortalität nach. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnis sollte der laborchemischen Detektion der Myokardschädigung und deren Pathomechanismen im klinischen Alltag mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden und systematische Troponinbestimmungen bis 48h, wie sie im nicht-herzchirurgischen postoperativen Setting empfohlen sind (REF ESC 2022 Guidelines, DGAI 2023 Richtlinien), erwogen werden. Voraussetzung hierfür sollte jedoch der Nachweis in größeren Studien sein, dass hsTnT als Biomarker auch zur verbesserten Prädiktion bei kombinierten Score-Systemen, wie den RISC II Score, beiträgt. Des Weiteren wurde in dieser Studienkohorte lediglich die innerklinische Mortalität untersucht. Ob die Myokardschädigung nach schwerem Trauma, ähnlich wie es im nicht-kardiochirurgischen Setting der Fall ist, auch über den Krankenhausaufenthalt hinaus mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität und Morbidität assoziiert ist, ist unbekannt. Daher wäre ein 1-Jahres *Follow-Up* zur Erhebung von Mortalität und insbesondere der kardialen Morbidität als direkte Folge der Myokardschädigung nach schwerem Trauma sinnvoll.

5. Quellenverzeichnis

1. Alberdi, F., et al., *Epidemiology of severe trauma*. Med Intensiva, 2014. **38**(9): p. 580-8.
2. Palmer, C.S., B.J. Gabbe, and P.A. Cameron, *Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale*. Injury, 2016. **47**(1): p. 109-15.
3. Sobrino, J. and S. Shafi, *Timing and causes of death after injuries*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2013. **26**(2): p. 120-3.
4. Lefering, R. and D. Bieler, *[Cause of Death after Severe Trauma: 30 Years Experience from TraumaRegister DGU]*. Zentralbl Chir, 2024.
5. Lefering, R. and D. Bieler, *[Cause of Death after Severe Trauma: 30 Years Experience from TraumaRegister DGU]*. Zentralbl Chir, 2024. **149**(4): p. 378-383.
6. Frohlich, M., et al., *Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU*. J Trauma Acute Care Surg, 2014. **76**(4): p. 921-7; discussion 927-8.
7. *Rating the severity of tissue damage. I. The abbreviated scale*. JAMA, 1971. **215**(2): p. 277-80.
8. Tohira, H., et al., *Comparisons of the Outcome Prediction Performance of Injury Severity Scoring Tools Using the Abbreviated Injury Scale 90 Update 98 (AIS 98) and 2005 Update 2008 (AIS 2008)*. Ann Adv Automot Med, 2011. **55**: p. 255-65.
9. Husum, H. and G. Strada, *Injury Severity Score versus New Injury Severity Score for penetrating injuries*. Prehosp Disaster Med, 2002. **17**(1): p. 27-32.
10. Deng, Q., et al., *Comparison of the Ability to Predict Mortality between the Injury Severity Score and the New Injury Severity Score: A Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2016. **13**(8).
11. Baker, S.P., et al., *The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care*. J Trauma, 1974. **14**(3): p. 187-96.
12. Osler, T., S.P. Baker, and W. Long, *A modification of the injury severity score that both improves accuracy and simplifies scoring*. J Trauma, 1997. **43**(6): p. 922-5; discussion 925-6.
13. Champion, H.R., et al., *Trauma score*. Crit Care Med, 1981. **9**(9): p. 672-6.
14. Champion, H.R., et al., *A revision of the Trauma Score*. J Trauma, 1989. **29**(5): p. 623-9.
15. Champion, H.R., et al., *The Major Trauma Outcome Study: establishing national norms for trauma care*. J Trauma, 1990. **30**(11): p. 1356-65.
16. Convertino, V.A., C.A. Rickards, and K.L. Ryan, *Autonomic mechanisms associated with heart rate and vasoconstrictor reserves*. Clin Auton Res, 2012. **22**(3): p. 123-30.
17. Rossaint, R., et al., *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition*. Crit Care, 2016. **20**: p. 100.
18. Barbee, R.W., P.S. Reynolds, and K.R. Ward, *Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment*. Shock, 2010. **33**(2): p. 113-22.
19. Chaudry, I.H., *Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction*. Am J Physiol, 1983. **245**(2): p. R117-34.

20. Mikhail, J., *The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy*. AACN Clin Issues, 1999. **10**(1): p. 85-94.
21. Braun, C.K., et al., *Early structural changes of the heart after experimental polytrauma and hemorrhagic shock*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0187327.
22. Relja, B. and W.G. Land, *Damage-associated molecular patterns in trauma*. Eur J Trauma Emerg Surg, 2020. **46**(4): p. 751-775.
23. Cohen, M.J., et al., *Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. R174.
24. Tian, Y., et al., *The myocardial infarct-exacerbating effect of cell-free DNA is mediated by the high-mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-Toll-like receptor 9 pathway*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **157**(6): p. 2256-2269 e3.
25. Alhamdi, Y., et al., *Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients With Sepsis*. Crit Care Med, 2015. **43**(10): p. 2094-103.
26. Duncan, D.J., et al., *TNF-alpha and IL-1beta increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes*. Cell Calcium, 2010. **47**(4): p. 378-86.
27. Yang, S., et al., *Mechanism of IL-6-mediated cardiac dysfunction following trauma-hemorrhage*. J Mol Cell Cardiol, 2006. **40**(4): p. 570-9.
28. Yang, S., et al., *Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **287**(5): p. H2183-91.
29. Brohi, K., et al., *Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis*. J Trauma, 2008. **64**(5): p. 1211-7; discussion 1217.
30. Bouillon, B., et al., *[The importance of Advanced Trauma Life Support (ATLS) in the emergency room]*. Unfallchirurg, 2004. **107**(10): p. 844-50.
31. Brohi, K., et al., *Acute traumatic coagulopathy*. J Trauma, 2003. **54**(6): p. 1127-30.
32. Mann, K.G., *Biochemistry and physiology of blood coagulation*. Thromb Haemost, 1999. **82**(2): p. 165-74.
33. Cohen, M.J., et al., *Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients*. Ann Surg, 2012. **255**(2): p. 379-85.
34. Rizoli, S.B., et al., *Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy*. J Trauma, 2011. **71**(5 Suppl 1): p. S427-34.
35. Walsh, P.N., *Platelet-mediated trigger mechanisms in the contact phase of blood coagulation*. Semin Thromb Hemost, 1987. **13**(1): p. 86-94.
36. *Cytokines, platelet production and hemostasis*. Platelets, 1997. **8**(2): p. 93-104.
37. Andre, P., et al., *CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism*. Nat Med, 2002. **8**(3): p. 247-52.
38. Esmon, C.T., *Crosstalk between inflammation and thrombosis*. Maturitas, 2004. **47**(4): p. 305-14.
39. Martini, W.Z., et al., *Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine*. J Trauma, 2005. **58**(5): p. 1002-9; discussion 1009-10.
40. Hardaway, R.M., et al., *Clotting Time of Heparinized Blood. Influence of Acidosis*. Arch Surg, 1964. **89**: p. 701-5.
41. Meng, Z.H., et al., *The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and*

- acidotic patients*. J Trauma, 2003. **55**(5): p. 886-91.
42. Farkash, U., et al., *Does prehospital fluid administration impact core body temperature and coagulation functions in combat casualties?* Injury, 2002. **33**(2): p. 103-10.
 43. Tsuei, B.J. and P.A. Kearney, *Hypothermia in the trauma patient*. Injury, 2004. **35**(1): p. 7-15.
 44. Wolberg, A.S., et al., *A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function*. J Trauma, 2004. **56**(6): p. 1221-8.
 45. Bolliger, D., et al., *Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage*. Br J Anaesth, 2010. **104**(3): p. 318-25.
 46. Fries, D., et al., *Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model*. Br J Anaesth, 2005. **95**(2): p. 172-7.
 47. Cannon, W.B., *Traumatic Shock*. War Med (Paris), 1919. **2**(7): p. 1367-1370.
 48. Kasotakis, G., et al., *Aggressive early crystalloid resuscitation adversely affects outcomes in adult blunt trauma patients: an analysis of the Glue Grant database*. J Trauma Acute Care Surg, 2013. **74**(5): p. 1215-21; discussion 1221-2.
 49. Benning, D., et al., *New Recommendations for the Care of Severely Injured Patients: Revision of the S3 Guideline on Treatment of Polytrauma/Severe Injuries*. Z Orthop Unfall, 2024. **162**(6): p. 630-637.
 50. Thygesen, K., et al., *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)*. Circulation, 2018. **138**(20): p. e618-e651.
 51. Thygesen, K., et al., *Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care*. Eur Heart J, 2010. **31**(18): p. 2197-204.
 52. Rittoo, D., et al., *Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2411-20.
 53. Jaffe, A.S., et al., *Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(17): p. 1819-24.
 54. Wens, S.C., et al., *Elevated Plasma Cardiac Troponin T Levels Caused by Skeletal Muscle Damage in Pompe Disease*. Circ Cardiovasc Genet, 2016. **9**(1): p. 6-13.
 55. Cummins, B., M.L. Auckland, and P. Cummins, *Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction*. Am Heart J, 1987. **113**(6): p. 1333-44.
 56. Katus, H.A., et al., *Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T*. Clin Chem, 1992. **38**(3): p. 386-93.
 57. Stoyanov, K.M., et al., *RAPID-CPU: a prospective study on implementation of the ESC 0/1-hour algorithm and safety of discharge after rule-out of myocardial infarction*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2020. **9**(1): p. 39-51.
 58. Chew, D.P., et al., *A Randomized Trial of a 1-Hour Troponin T Protocol in Suspected Acute Coronary Syndromes: The Rapid Assessment of Possible Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department With High-Sensitivity Troponin T Study (RAPID-TnT)*. Circulation, 2019. **140**(19): p. 1543-1556.
 59. Mair, J., et al., *How is cardiac troponin released from injured myocardium?* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018. **7**(6): p. 553-560.

60. Mair, J., *Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications*. Clin Chem Lab Med, 1999. **37**(11-12): p. 1077-84.
61. La Gerche, A., et al., *Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes*. Eur Heart J, 2012. **33**(8): p. 998-1006.
62. Shave, R. and D. Oxborough, *Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays*. Prog Cardiovasc Dis, 2012. **54**(5): p. 407-15.
63. Dunn, M.E., et al., *The complete pharmacokinetic profile of serum cardiac troponin I in the rat and the dog*. Toxicol Sci, 2011. **123**(2): p. 368-73.
64. Schlattner, U., M. Tokarska-Schlattner, and T. Wallimann, *Mitochondrial creatine kinase in human health and disease*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1762**(2): p. 164-80.
65. Goodman, S.G., et al., *The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*. Am Heart J, 2006. **151**(3): p. 654-60.
66. Hawkins, R.C. and H.L. Tan, *Comparison of the diagnostic utility of CK, CK-MB (activity and mass), troponin T and troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction*. Singapore Med J, 1999. **40**(11): p. 680-4.
67. Botto, F., et al., *Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes*. Anesthesiology, 2014. **120**(3): p. 564-78.
68. Writing Committee for the, V.S.I., et al., *Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery*. JAMA, 2017. **317**(16): p. 1642-1651.
69. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study, I., et al., *Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery*. JAMA, 2012. **307**(21): p. 2295-304.
70. Puelacher, C., et al., *Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization*. Circulation, 2018. **137**(12): p. 1221-1232.
71. Puelacher, C., et al., *Long-term outcomes of perioperative myocardial infarction/injury after non-cardiac surgery*. Eur Heart J, 2023. **44**(19): p. 1690-1701.
72. Sheth, T., et al., *Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study*. BMJ, 2015. **350**: p. h1907.
73. Sheth, T., et al., *Incidence of thrombosis in perioperative and non-operative myocardial infarction*. Br J Anaesth, 2018. **120**(4): p. 725-733.
74. Acedillo, R.R., et al., *The risk of perioperative bleeding in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2013. **258**(6): p. 901-13.
75. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
76. Desborough, J.P., *The stress response to trauma and surgery*. Br J Anaesth, 2000. **85**(1): p. 109-17.

77. Udelsman, R., et al., *Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **64**(5): p. 986-94.
78. Rosenfeld, B.A., et al., *The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis*. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. Anesthesiology, 1993. **79**(3): p. 435-43.
79. Cruickshank, A.M., et al., *Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity*. Clin Sci (Lond), 1990. **79**(2): p. 161-5.
80. Kavsak, P.A., et al., *High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study*. Clin Biochem, 2011. **44**(12): p. 1021-4.
81. Keskpaik, T., et al., *The role of elevated high-sensitivity cardiac troponin on outcomes following severe blunt chest trauma*. Injury, 2020. **51**(5): p. 1177-1182.
82. Mahmood, I., et al., *Troponin T in Patients with Traumatic Chest Injuries with and without Cardiac Involvement: Insights from an Observational Study*. N Am J Med Sci, 2016. **8**(1): p. 17-24.
83. Edouard, A.R., et al., *Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients*. Anesthesiology, 2004. **101**(6): p. 1262-8.
84. Ruchholtz, S., et al., *Reduction in mortality of severely injured patients in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(13): p. 225-31.
85. Peduzzi, P., et al., *Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates*. J Clin Epidemiol, 1995. **48**(12): p. 1503-10.
86. Ibrahim, I., et al., *Is arterial base deficit still a useful prognostic marker in trauma? A systematic review*. Am J Emerg Med, 2016. **34**(3): p. 626-35.
87. Lefering, R., et al., *Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU: the Revised Injury Severity Classification, version II*. Crit Care, 2014. **18**(5): p. 476.
88. Kaim, A., et al., *Severe trauma in Germany and Israel: are we speaking the same language? A trauma registry comparison*. Front Public Health, 2023. **11**: p. 1136159.
89. Crewdson, K., J. Thompson, and M. Thomas, *Cardiac troponin T is associated with mortality in patients admitted to critical care in a UK major trauma centre: a retrospective database analysis*. J Intensive Care Soc, 2019. **20**(2): p. 132-137.
90. Kalbitz, M., et al., *The Role of Troponin in Blunt Cardiac Injury After Multiple Trauma in Humans*. World J Surg, 2017. **41**(1): p. 162-169.