

**Diplomarbeit**

**Prognostische Aussagekraft serologischer Marker  
bei Schwerbrandverletzten**

**Literaturrecherche**

eingereicht von

**Thomas Pöckl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie,**

**Klinische Abteilung für plastische, ästhetische und**

**rekonstruktive Chirurgie**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Christian Smolle**

und

**Univ. Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz**

Graz, am 18.07.2022

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 18.07.2022*

*Thomas Pöckl eh*

## **Vorwort**

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden einige Studien zu prognostischer Aussagekraft laborchemischer Parameter bei Brandverletzten publiziert. Dabei wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter mit dem Ziel untersucht, anhand von Korrelationsanalysen potenzielle Prädiktoren für Komplikationen oder einen letalen Ausgang anhand laborchemischer Veränderungen zu finden. Bis dato haben diese Forschungsergebnisse – nicht zuletzt aufgrund deren Widersprüchlichkeit – nur begrenzt Einzug in die klinische Praxis genommen. Darüber hinaus wurden die Arbeiten bisher noch keiner ausführlichen Literaturrecherche unterzogen.

Diese Literaturarbeit soll daher eine Zusammenfassung über laborchemische Parameter geben, die im Laufe der letzten vierzig Jahre in klinischen Studien untersucht worden sind, um den Krankheitsverlauf von Brandverletzten prognostizieren zu können.

## Danksagungen

Im Allgemeinen gilt mein Dank allen Unterstützern, die diese Diplomarbeit möglich gemacht haben.

Im Besonderen gilt mein Dank gilt den Betreuern **Dr. med. univ. Christian Smolle** und **Univ. Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz** für das Ermöglichen des Themas, die großartige Zusammenarbeit und Unterstützung während der Erstellung der Diplomarbeit. Zusätzlich ist es mir ein Anliegen, mich für die Ermöglichung eines Einblickes in die plastische Chirurgie zu bedanken.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, die mich in der arbeitsintensiven Zeit mehr als unterstützt haben.

# Inhaltsverzeichnis

VORWORT .....	II
DANKSAGUNGEN .....	III
INHALTSVERZEICHNIS .....	IV
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN .....	VII
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS .....	VIII
ZUSAMMENFASSUNG .....	IX
ABSTRACT.....	X
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 GESCHICHTE .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 MODERNE VERBRENNUNGSTHERAPIE.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 EINTEILUNG VON BRANDVERLETZUNGEN .....</b>	<b>2</b>
1.3.1 EINTEILUNG NACH MECHANISMUS .....	2
1.3.2 EINTEILUNG NACH OBERFLÄCHENAUSDEHNUNG.....	3
1.3.3 EINTEILUNG NACH TIEFENAUSDEHNUNG.....	5
<b>1.4 PATHOPHYSIOLOGIE DER VERBRENNUNG .....</b>	<b>6</b>
1.4.1 LOKALE REAKTIONEN.....	6
1.4.2 SYSTEMISCHE REAKTIONEN.....	8
1.4.3 VERMINDERTE INTESTINALE BARRIEREFUNKTION .....	12
<b>1.5 LABORDIAGNOSTIK ENTZÜNDLICHER PROZESSE .....</b>	<b>12</b>
1.5.1 MESSPARAMETER FÜR DAS UNSPEZIFISCHE IMMUNSYSTEM .....	12

1.5.2	MESSPARAMETER FÜR DAS SPEZIFISCHE (ADAPTIVE) IMMUNSYSTEM .....	14
1.5.3	NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE-RATIO .....	15
1.5.4	THROMBOZYTEN .....	16
1.5.5	LEBERPARAMETER .....	16
1.5.6	ALBUMIN, HARNSTOFF UND PHOSPHAT .....	17
1.5.7	MUSKELZERFALLSPARAMETER UND HERZFERMENTE.....	18
1.5.8	GERINNUNG.....	19
1.5.9	AMINOSÄUREN, PROTEINE .....	19
1.5.5.	PERIPHERE INSULINRESISTENZ BEI TRAUMA UND SEPSIS .....	21
<b>1.6</b>	<b>ZELLFREIE DNA BEI GEWEBSUNTERGANG.....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1</b>	<b>SUCHBEGRIFFE.....</b>	<b>24</b>
<b>2.2</b>	<b>AUSWAHL DER RELEVANTESTEN PUBLIKATIONEN .....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>KONVENTIONELLE LABORCHEMISCHE PARAMETER .....</b>	<b>26</b>
3.1.1	CRP UND INTERLEUKINE .....	27
3.1.2	NEUTROPHILEN-LYMPHOCYTEN-RATIO (NLR).....	28
3.1.3	PROCALCITONIN (PCT).....	29
3.1.4	THROMBOZYTEN .....	29
3.1.5	LEBERPARAMETER .....	30
3.1.6	ALBUMIN, HARNSTOFF UND PHOSPHAT .....	30
3.1.7	MUSKELZERFALLSPARAMETER UND HERZFERMENTE.....	32
3.1.8	GERINNUNG.....	33

<b>3.2</b>	<b>AMINOSÄUREN UND PROTEINE.....</b>	<b>34</b>
3.2.1	ALANIN .....	34
3.2.2	ORNITHIN .....	34
3.2.3	HYDROXYPROLIN .....	35
3.2.4	PHENYLALANIN .....	35
3.2.5	GLYCIN, PROLIN, ASPARAGIN, LEUCIN, ISOLEUCIN, SERIN, THREONIN UND VALIN .....	35
3.2.6	GLUTAMIN.....	35
3.2.7	GLUTATHION .....	36
3.2.8	UBIQUITIN .....	36
<b>3.3</b>	<b>ZELLFREIE DNA (cfDNA) .....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>44</b>

## Glossar und Abkürzungen

ABA	American burn association
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATP	Adenosin-Triphosphat
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
cfDNA	zellfreie DNA
COHb	Kohlenmonoxid-angereichertes Hämoglobin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
ICU	Intensive Care Unit
IE	Internationale Einheiten
IL	Interleukine
i.v.	Intravenös
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylokokkus epidermidis
NT-proBNP	Vorstufe des Brain Natriuretic Peptide
NLR	Neutrophile-Lymphozyten-Verhältnis
OP	Operation
PCR	Polymerasekettenreaktion
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TBSA	englisches Synonym zu VKOF
TNF	Tumornekrosefaktor
UV-Strahlung	Ultraviolett-Strahlung
VKOF	Verbrannte Körperoberfläche

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Neunerregel nach Wallace, Quelle: (17).....	4
Abbildung 2: Lund and Bowder Chart, Quelle: (16).....	4
Abbildung 3: Tiefenausdehnung der Verbrennungsgrade, Quelle: (20).....	6
Abbildung 4: Aufbau der Haut, Quelle: (21).....	7
Abbildung 5: Aktivierung des unspezifischen Immunsystems, Quelle: (39) .....	13
Abbildung 6: Antikörperbildung des spezifischen Immunsystems, Quelle: (55) ....	15
Abbildung 7: PCR-Schema, Quelle: (110).....	23
Abbildung 8: Ablauf der Literatursuche.....	25
Abbildung 9: Relation der Publikationen zu sämtlichen laborchemischen Verlaufsparemtern, wiederum aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird.....	26
Abbildung 10: Anzahl der Publikationen zu konventionellen Laborparametern, hier aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird. ....	27
Abbildung 11: Anzahl der Publikationen zu Aminosäuren, hier aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird.....	34
Tabelle 1: Verbrennungsgrade, Quelle: (19) .....	5
Tabelle 2: Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score (SOFA) .....	11
Tabelle 3: Proteinogene Aminosäuren .....	20

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Ausgedehnte Verbrennungen sind nach wie vor mit hoher Morbidität und Mortalität verbunden. Komplikationen entwickeln sich nach scheinbar zufriedenstellendem Verlauf oft rasch und können angesichts derer Dynamik vielfach nicht mehr beherrscht werden. Da bei diesen Patienten aufgrund der Komplexität der Gesamtsituation konventionelle diagnostische Verfahren häufig nicht hinreichend aussagekräftig sind, wäre die Identifikation serologischer Parameter, die das Risiko für bzw. die Entwicklung einer Komplikation rechtzeitig erkennen lassen, von großem Wert für die klinische Routine.

**Methodik:** Es handelt sich um eine Literaturrecherche zu serologischen Markern mit prognostischer Aussagekraft betreffend Komplikationen und Ausgang bei Patient\*innen mit schweren Brandverletzungen.

**Ergebnisse:** Studien zu Serumwerten mit prognostischem Impact bei Verbrennungen wurden für die Entzündungsparameter, Aminosäuren und Proteine sowie zellfreie DNA identifiziert.

Für die Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio, die granulocytäre Phagozytoseleistung, und für die Serumspiegel von Glutamin, Glutathion, Ubiquitin sowie für Alanin, Glycin, Ornithin, Prolin, Hydroxyprolin, Phenylalanin, Asparagin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin und Valin und die Menge an zellfreier DNA wurden verlaufsrelevante Korrelationen bei Schwerverbrannten hergestellt. Trotz teilweise statistisch signifikanter Ergebnisse wurde von den Autoren keine eindeutige Empfehlung für die Anwendung in der Klinischen Routine gegeben.

**Diskussion:** Einzelne Studien konnten teilweise gute Korrelationen zwischen serologischen Parametern und der Entwicklung septischer Komplikationen bzw. dem klinischen Verlauf herstellen. In Anbetracht der kleinen Studienkollektive ist die Datenlage jedoch zu wenig fundiert. Daher lassen sich zurzeit kaum prognostisch valide isolierte Parameter definieren, von denen Therapieentscheidungen abhängig gemacht werden können. Möglicherweise liegt die Zukunft in der Erstellung von auf vielen unterschiedlichen Serumparametern basierenden Scores, die eine differenzierte, individuelle Beurteilung einzelner Patient\*innen ermöglichen

## Abstract

**Introduction:** Severe burn injury still carries the risk of high morbidity and mortality. After an initially seemingly uneventful course complications may evolve rapidly often entailing a detrimental course despite extensive therapeutic interventions. Since their complex clinical situation often does not allow for otherwise diagnostic imaging, the identification of serological parameters predicting the development of complications would be helpful.

**Methods:** A review of the literature on serological markers enabling to predict the development of complications or an adverse clinical course in patients with severe burn injury was conducted.

**Ergebnisse:** Studies dealing with prognostic impact of serum parameters in severe burn injury were identified for inflammation markers, amino acids and proteins as well as cell-free DNA.

For the neutrophil/lymphocyte-ratio, for the degree of neutrophil phagocytosis, and for serum levels of Glutamin, Glutathion, Ubiquitin, of Alanin, Glycin, Ornithin, Prolin, Hydroxyprolin, Phenylalanin, Asparagin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin and Valin as well as for the amount of cell-free DNA correlations relevant to the clinical course of patients with severe burn injury were established. Though in part the results were statistically significant, no recommendation for application of the very markers in clinical routine was made.

**Discussion:** In part, individual studies were able to establish valid correlations between serum parameters and the development of septic complications, or the clinical course, respectively. However, considering the small collective of patients, data have to be looked upon critically. To date, it is hardly possible to define prognostically valid parameters on which therapeutic decisions can be based. Possibly scores involving a number of different serological measurements allowing for an individual assessment of single patients can be established in the near future.

# 1 Einleitung

Schwere, großflächige Verbrennungen gehören zu den folgenschwersten Verletzungstypen und haben trotz aller Fortschritte der Verbrennungschirurgie und der intensivmedizinischen Versorgung noch immer eine hohe Mortalität. Das frühzeitige Erkennen der Entwicklung von Komplikationen auf der Basis serumbasierter Indikatoren (1) kann für diese Patienten lebensrettend sein.

Diese Arbeit stellt eine Analyse der Literaturdaten zu serumbasierten Prognosefaktoren von Verbrennungen dar. Dabei wurden 3 unterschiedliche Gruppen von Parametern zusammengefasst.

## 1.1 Geschichte

Hitze und Feuer sind unabdingbare Faktoren in der zivilisatorischen Entwicklung und bis heute integraler Bestandteil lebenswichtiger Aktivitäten und Vorgänge. Die Verwendung von Feuer und hohen Temperaturen ist jedoch seit jeher mit der Gefahr von Brandverletzungen verbunden. Dementsprechend datieren die ersten Berichte zu deren Therapie tausende Jahre zurück. Die alten Ägypter verwendeten zur Versorgung von Brandwunden Präparate aus Öl und Pflanzenextrakten, mitunter sogar auch tierisches Gewebe. Diese lokalen Behandlungsmaßnahmen wurden über die Jahrhunderte empirisch weiterentwickelt. Im 17. Jahrhundert beschrieb Guilhelmus Fabricius Hildanus, ein deutscher Chirurg, die Brandwunden erstmals entsprechend deren Ausmaß und Tiefe. Im 19. Jahrhundert verfasste Edward Kentish seine Publikation „Essay on Burns“, die den Mechanismus der thermischen Verletzung bereits sehr detailliert wiedergibt.(2)(3)

## 1.2 Moderne Verbrennungstherapie

Heute stehen in der Verbrennungstherapie eine Vielzahl an chirurgischen Verfahren zur Verfügung. So wurden die in den 50-er Jahren des vorigen Jahrhunderts initiierten Auto-, Homo- bzw. Allografts bis hin zu dehydrierten Chorion-Amnion-Membranen (4) zur Deckung deepithelisierter Areale immer weiter entwickelt (5). Escharotomie zur Vermeidung der Compartmentbildung unter schwerverbrannter, geschrumpfter Haut ist ebenso unabdingbar wie die situativ adäquat eingesetzte Nekrektomie verbrannter Areale (6). Lagerungstechniken wie z.B. speziell durchlüftete, mit Mikroglaskugeln gefüllte Spezialbetten werden ebenso eingesetzt

wie eine enorme Vielzahl lokaler Wundapplikationen und Verbände. Die modernen Verbandsmaterialien wirken wie z.B. silberhaltige Produkte oder Auflagen aus Carbonfaser, antimikrobiell und beschleunigen Heilungsvorgänge (7,8).

Unabdingbar sind auch die vielfältigen Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin. Die mengenadäquate Substitution von Flüssigkeit erfolgt heute nicht nur entsprechend dem Ausmaß der Verbrennung sondern bezieht auch Begleit-Problematik wie Inhalationstrauma, Dynamik der Erstversorgung oder Alkoholabusus ein (9) (10). Nicht zuletzt existieren Algorithmen für die Festlegung des Ausschleichens der Flüssigkeitssubstitution (11). Ein breites Spektrum an intensivmedizinischen Möglichkeiten besteht auch für die zirkulatorische Unterstützung bei Beatmungstechniken und Nierenersatztherapie.

Trotz aller Fortschritte und Entwicklungen stellt die Infektion mit 75 – 85% der Verstorbenen noch immer die Haupttodesursache von Verbrennungsoptionen dar (12). Dabei spielen hoch- bzw. multiresistente Keime wie der Methicillin-resistente Staphylokokkus aureus (MRSA) und der Methicillin-resistente Staphylokokkus epidermidis (MRSE) trotz der Entwicklung speziell einsetzbarer Antibiotica noch immer eine erhebliche Rolle (13). Ein deutlich größeres, rezentes Problem stellen gerade für Verbrennungsoptionen die multiresistenten Gram-negativen Keime (MRGN) dar, deren Komplexität ständig zunimmt (14).

## **1.3 Einteilung von Brandverletzungen**

### **1.3.1 Einteilung nach Mechanismus**

Entsprechend der Art der Gewebsschädigung lassen sich folgende Formen von Verbrennungstrauma unterscheiden:

- Verbrennungen  
Das Gewebe erfährt die Hitzeeinwirkung durch Flammenexposition
- Verbrühungen  
Heiße Flüssigkeiten wirken direkt oder in Form heißen Dampfes auf das Gewebe ein
- Kontaktverbrennungen  
Das Gewebe gerät in Kontakt mit einem heißen Material ohne dass Flammen oder Flüssigkeit als Mediatoren vorhanden sind.
- Chemische Verbrennungen

Verätzungen von Gewebe durch Säure (Koagulationsverletzungen) oder Laugen (Kolliquationsverletzungen)

- Elektroverbrennung

Elektroverbrennungen entstehen bei direktem Kontakt mit dem Stromkreis (z.B. Anfassen eines stromführenden Kabels), durch Blitzschlag oder Funkenüberschlag (typisch für Unfälle auf dem Dach von Waggons in Bahnhöfen) und stellen eine eigene Entität dar. Häufig sind nur eine kleine Eintritts- und/oder Austrittspforte des durch den Körper geleiteten Stroms sichtbar. Die Problematik entsteht hauptsächlich durch das durch den Stromfluss im Körper erzeugte thermische Trauma von Muskulatur und Viscera.

(3)

Alle diese Kategorien lösen lokale und systemische Reaktionen aus, die bei entsprechendem Verletzungsausmaß die sogenannte Verbrennungskrankheit in Gang setzen.

### **1.3.2 Einteilung nach Oberflächenausdehnung**

Die von der Verbrennung betroffenen Körperoberfläche wird in Prozent zur Gesamtkörperoberfläche angegeben (kurz %VKOF). Eine grobe Schätzung kann durch die Neunerregel abgegeben werden. Hierbei wird der Kopf mit 9%, der Torso mit 36%, das Bein mit jeweils 18% und der Arm mit jeweils 9% geschätzt. Die Summe ergibt 99%, 1% wird für den Genitalbereich veranschlagt (Abbildung 1) (15). Bei Kindern ist der Kopf im Verhältnis zum restlichen Körper deutlich größer als beim Erwachsenen. Daher wird für Kinder besser die „Lund-Bowder-Chart“ verwendet. Abbildung 2 zeigt die Einschätzung der VKOF bei Säuglingen und Kindern (16).

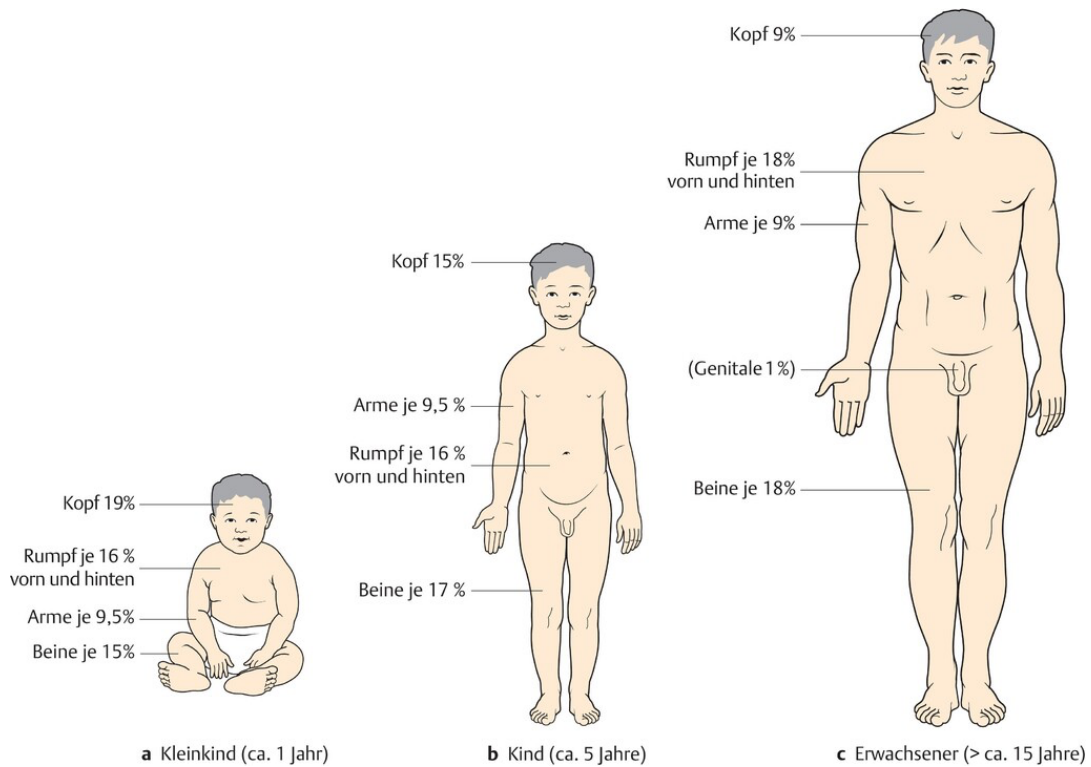


Abbildung 1: Neunerregel nach Wallace, Quelle: (17)

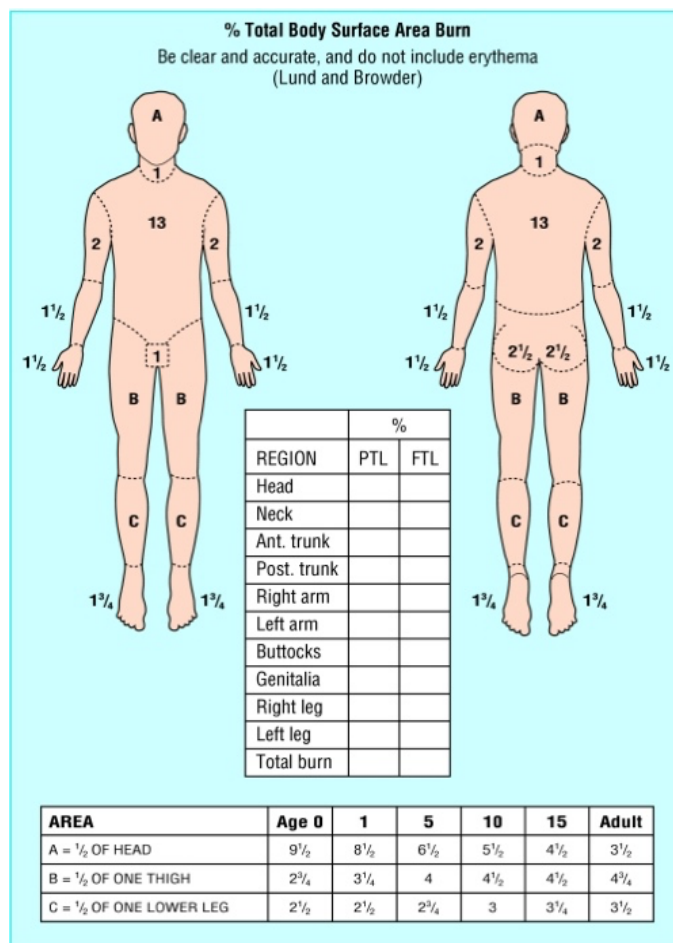


Abbildung 2: Lund and Bowder Chart, Quelle: (16)

Zur Vereinfachung der Einschätzung der Verbrennungsoberfläche stehen heute Applikationen für Smartphone und PC sowie ausgefeilte Programme zur Verfügung. Ein Beispiel ist das PC-Programm „BurnCase 3D“. Es stellt die Körperoberfläche mit den verbrannten Arealen dreidimensional dar und erleichtert dadurch die Flächeneinschätzung (18).

### 1.3.3 Einteilung nach Tiefenausdehnung

Für die prognostische Einschätzung und die Therapieplanung ist die Verbrennungstiefe ebenso wichtig wie die Fläche verbrannten Areals. Man differenziert dabei drei Verbrennungsgrade. Der zusätzlich angeführte vierte Grad entspricht totaler Gewebedestruktion (Verkohlung), wird aber in der klinischen Praxis kaum noch verwendet und ist daher als historisch anzusehen.

Grad 1	Oberflächliche Verbrennung der Epidermis, Rötung, Schmerz
Grad 2a	Anteile der Dermis mitbeteiligt, Blasenbildung, Schmerz, Hautanhangsgebilde bleiben intakt
Grad 2b	Epidermis und Dermis geschädigt, Hautanhangsgebilde zerstört, Blasenbildung mit weißlichen bis rötlichen Grund, Reduziertes Schmerzempfinden
Grad 3	Zerstörung der gesamten Dermis bis in die Subcutis, kein Schmerzempfinden, weißlich-gräuliche Hautverfärbungen
Grad 4	Verkohlung, Zerstörung bis in Muskel, Sehnen und Knochen

Tabelle 1: Verbrennungsgrade, Quelle: (19)

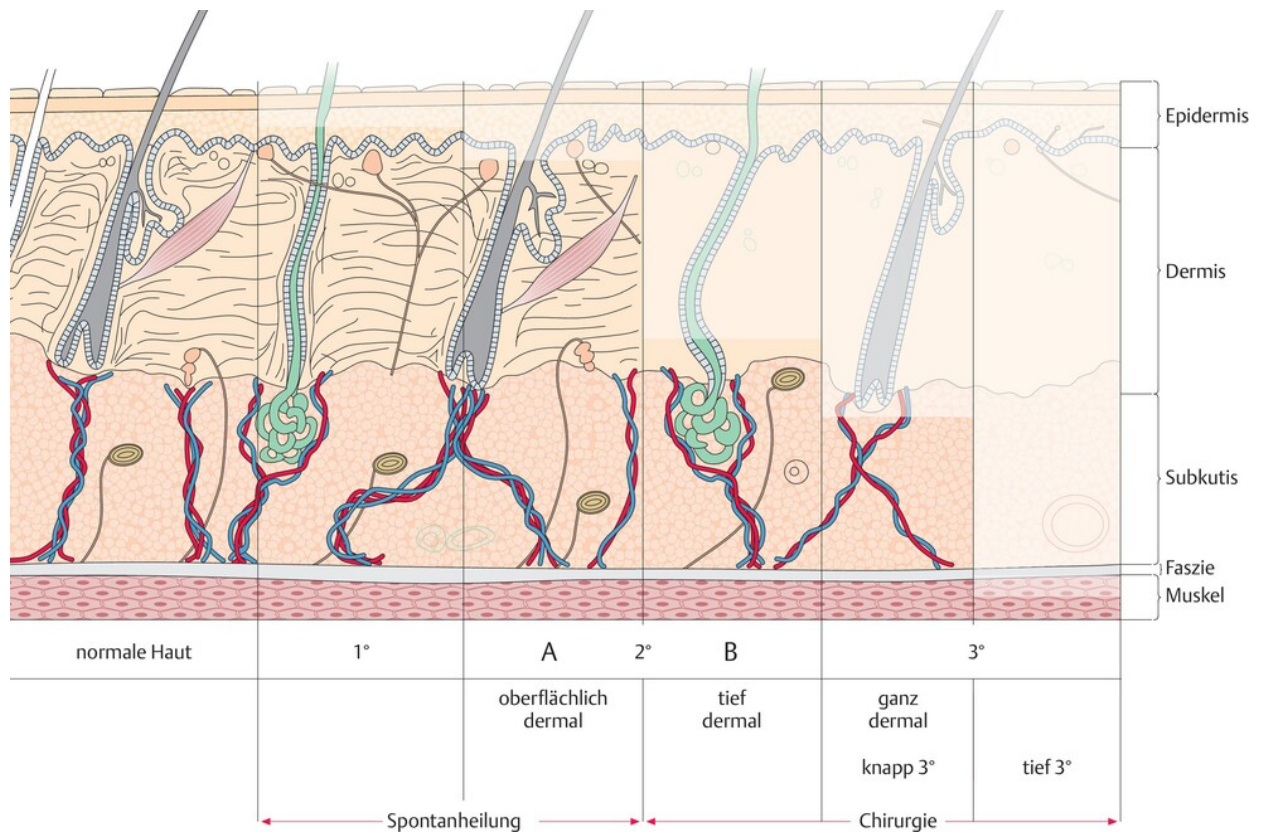


Abbildung 3: Tiefenausdehnung der Verbrennungsgrade, Quelle: (20)

## 1.4 Pathophysiologie der Verbrennung

### 1.4.1 Lokale Reaktionen

Die lokalen Veränderungen nach einem thermischen Trauma betreffen primär die Epidermis, Dermis und die Subcutis, in ausgeprägten Fällen auch das tieferliegende Gewebe (3)

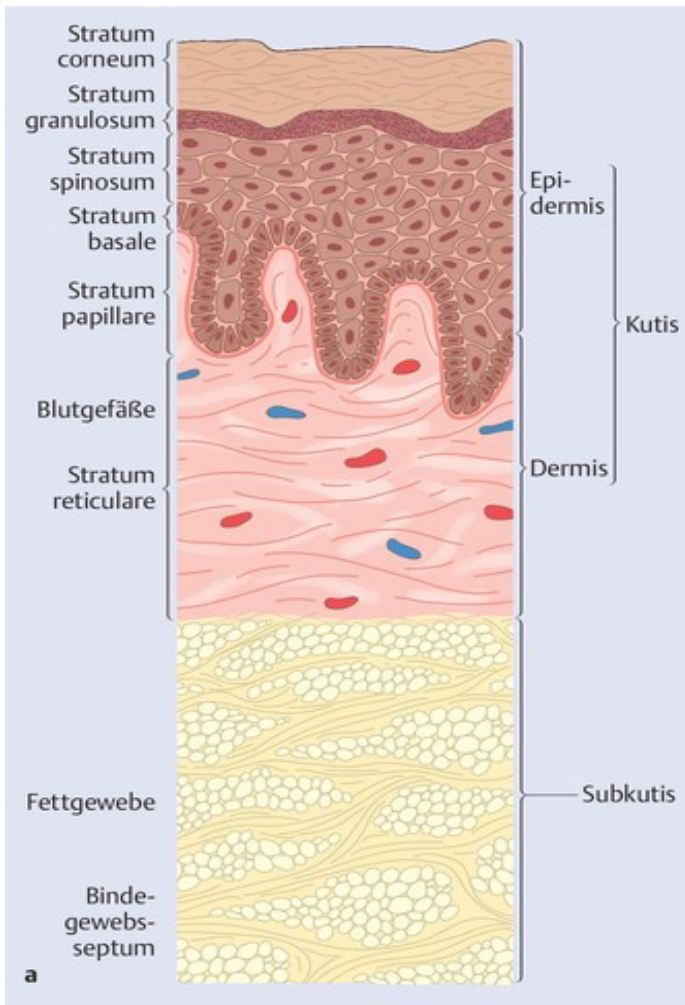


Abbildung 4: Aufbau der Haut, Quelle: (21)

Das thermische Trauma führt an den Schichten der Haut, entsprechend deren Funktion zu unterschiedlichen Effekten.

Epidermis:

Neben dem Schutz des Körpers vor Austrocknung, Thermoregulationsprozessen, der Barrierefunktion gegenüber Mikroorganismen und dem Abmildern der Wirkung von UV-Strahlung hat die Epidermis auch immunologische Funktion in Form von Antigenpräsentation durch die Langerhanszellen. Zerstörung der Epidermis führt daher zu Flüssigkeitsverlust, Störung der Thermoregulation sowie Superinfektion und Transmigration von Mikroorganismen. Nach Abheilung ist im vormals verbrannten Gebiet der UV-Schutz zumindest reduziert.

Dermis:

Die an elastischen Fasern reiche Dermis dient der Verankerung der Epidermis und beinhaltet Haarfollikel, Talgdrüsen und die epi- und apokrinen Schweißdrüsen,

Gefäße und Nerven und immunkompetente Zellen. Je nach Schweregrad des thermischen Traumas werden diese Strukturen geschädigt.

Subcutis:

Die Subcutis als lockere Bindegewebe- und Fettschicht dient der Thermoregulation und mechanischer Stabilisierung. Bei thermischem Schaden können zusätzlich zum allgemeinen Untergang von Zellstrukturen Fettsäuren freierwerden, die zu sekundärer Entzündung führen (3).

#### **1.4.1.1 Zoneneinteilung an der Verbrennungswunde**

Die innere Zone einer Verbrennungswunde, in der das Gewebe durch die Proteindenaturierung irreparabel zerstört ist, wird als *Nekrosezone (Koagulationszone)* bezeichnet. Sie ist nicht mehr perfundiert. Eine Gewebsregeneration ist nicht mehr möglich.

An die Nekrosezone grenzt die sogenannte *Stasezone*, die für therapeutische Interventionen wichtige Angriffspunkte bietet, weil die Veränderungen grundsätzlich umkehrbar sind. Wird die Wärmezufuhr zur Stasezone nicht initial unterbrochen, geht diese in eine Nekrosezone über (22). Die Perfusion – vor allem in den Kapillaren - ist eingeschränkt, die zelluläre Funktion im abhängigen Bereich durch die entstehende Hypoxie ebenfalls beeinträchtigt. Die zelluläre Schädigung hat Mediatorenausschüttung zur Folge die unter anderem zu zunehmendem Ödem, Neutrophilenaktivierung, und Bildung reaktiver Oxygen-Species (ROS) führen. Die lokalen immun- pathologischen Phänomene haben sekundär auch systemische Immunreaktion zur Folge. Durch die Ödembildung wird die Minderperfusion im Sinne eines Circulus vitiosus aggraviert, wodurch die Gefahr sekundärer, irreversibler Schädigung wächst. (23)

Außerhalb und angrenzend an die Stasezone liegt die Hyperämiezone. Hier hat sich kein thermisches Trauma ereignet, die reaktive Hyperämie dient als Kompensationsmechanismus primär dem Abtransport von Wärme aus der Stasezone (24).

#### **1.4.2 Systemische Reaktionen**

Ab etwa 20% verbrannter Körperoberfläche muss mit systemischen Reaktionen gerechnet werden. Ursächlich für die generalisierten Phänomene (sog.

„Verbrennungserkrankung“) ist die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, die zwar primär lokal stattfindet, durch die Menge an freigesetzten Substanzen jedoch zu systemischer Wirkung führt. Die Auswirkungen betreffen unterschiedliche Regulationssysteme und können gravierende Konsequenzen für den klinischen Verlauf haben.

Es kommt zur Aktivierung der Gerinnungskaskade nicht zuletzt durch verstärkte Thrombocytenaggregation. Gleichzeitig entsteht eine Schädigung des Endothels die zum Phänomen einer generalisierten „capillary leakage“ führen kann (25).

Dadurch ist die Ödembildung nicht mehr auf den Ort des Verbrennungstraumas beschränkt. Die resultierende generalisierte Extravasation von Flüssigkeit aus dem Blutgefäßsystem kann innerhalb kurzer Zeit Schocksymptomatik zur Folge haben. Es kommt zu Erhöhung des Hämatokrits und dadurch verschlechterter Rheologie, die wiederum die lokale Situation im verbrannten Areal aggraviert und negative Auswirkungen auf die Perfusion parenchymatöser Organe hat. Das Schockgeschehen führt somit sowohl durch Hypovolämie als auch durch Hämatokriterhöhung zur Schädigung lebenswichtiger Organe, in erster Linie der Niere und des Intestinums (26).

Da viel eiweißreiche Flüssigkeit in das Interstitium verloren geht, sinkt im Zuge der lebensrettenden Volumssubstitution intravasal der onkotische Druck. Das setzt einen Circulus vitiosus weiteren Flüssigkeitsverlusts in das Gewebe in Gang. Der Flüssigkeitsbedarf kann daher exorbitant hoch sein und die Nettobilanz von Zufuhr und Ausfuhr im Bereich von 20 bis 30 Litern liegen (27).

Obwohl frühe, adäquate Volumengabe das Ausmaß der systemischen Reaktion deutlich reduzieren kann, entstehen weitere Probleme durch die freigesetzten Zytokine – in erster Linie Interleukine, Kinine, Prostaglandine und Katecholamine (28).

#### **1.4.2.1 SIRS, Sepsis**

Das systemische, inflammatorische Response Syndrom (SIRS) ist bei größerflächigen Verbrennungen fast immer vorhanden.

Sepsis im Zuge einer Verbrennung entsteht dagegen entweder durch invasive Superinfektion der verbrannten Hautoberflächen (29) oder durch Transmigration enteraler Keime aus dem vorgeschädigten Darm. Vor allem bei beatmeten

Verbrennungspatient\*innen ist zudem die Gefahr einer Pneumonie mit sekundärer Sepsisentstehung hoch (30) (31).

#### 1.4.2.2 Unterschied SIRS und Sepsis

SIRS und Sepsis sind in der klinischen Präsentation wenig unterschiedlich. In beiden Fällen liegt eine schwere, systemische Entzündungsreaktion vor. Das zentrale Unterscheidungsmerkmal stellt der für die Diagnose „Sepsis“ unabdingbare Nachweis eines verursachenden Keimes dar. Somit lässt sich die Sepsis auch als SIRS bei Infektion beschreiben (32).

Folgende Kriterien wurden für das SIRS definiert:

- Körperkerntemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $>$ von mehr als  $90\text{ min}^{-1}$
- Atemfrequenz  $>$ von mehr als  $20\text{ min}^{-1}$  oder  $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$
- Leukozyten  $<4000\text{ Zellen/mm}^3$  oder  $>12000\text{ Zellen/mm}^3$

Mindestens zwei Kriterien müssen für die Diagnose eines SIRS positiv sein (33).

Die Kriterien für Sepsis sind dagegen vielfältiger und stellen sich dar wie folgt:

- Körperkerntemperatur  $> 39^{\circ}\text{C}$  oder  $< 36.5^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $>$ mehr als  $100\text{ min}^{-1}$
- Atemfrequenz  $>$ von mehr als  $25\text{ min}^{-1}$  beim Nicht-Beatmeten,  $>12\text{ l/min}$  Atemvolumen beim Beatmeten
- Thrombozytopenie  $<100000\text{ Zellen}/\mu\text{l}$  (nicht anwendbar bei Patient\*innen, die vor weniger als 3 Tagen einer Reanimation unterzogen worden sind)
- Hyperglykämie (nicht anwendbar bei Patient\*innen mit Diabetes Mellitus)
  - $> 200\text{mg/ml}$  Blutglukose ohne Behandlung
  - $> 7\text{IE/h}$  Insulinbedarf i.v.
  - Signifikante Insulinresistenz ( $>25\%$  Erhöhung des Insulinbedarfs innerhalb von 24h)
- Enterale Ernährung länger als 24h nicht möglich
  - Infolge hochgradiger, meteoristischer Darmdistension

- Infolge gastrointestinalen Motilitätsverlusts (sog. “High gastric residuals” bei denen die über die Magensonde absaugbare, gastrale Restmenge doppelt so hoch ist wie die jeweilige Förderrate der Ernährungspumpe)
- Infolge unkontrollierbarer Diarrhoe
- Infektionsnachweis durch:
- Zusätzlich muss einer der folgenden Tests eine Infektion nachweisen
  - Positive Blutkultur oder
  - Identifikation der Quelle des infektiösen Geschehens (z.B. Abscess, Pneumonie, Wundinfektion) oder pathologischen Gewebes
  - ex juvantibus infolge deutlichen, klinischen Responses auf die Gabe von Antibiotica.

Mindestens drei Kriterien müssen für die Diagnose einer Sepsis erfüllt sein (34).

Punkte	0	1	2	3	4
Atmung Oxygenierungsindex (PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> )	≥400 mm Hg	<400 mm Hg	<300 mm Hg	<200 mm Hg Beatmung	<100 mm Hg Beatmung
Gerinnung Thrombocytenzahl	≥150.000 /µl	<150.000 /µl	<100.000 /µl	<50.000 /µl	<20.000 /µl
ZNS Glasgow-Coma - Scale	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Kardiovaskulär/ Erforderliche Katecholamindosis	Arterieller Mitteldruck >70 mmHg	Arterieller Mitteldruck <70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (beliebige Dosis)	Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
Leber Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2 bis 1,9	2,0 bis 5,9	6,0 bis 11,9	> 12,0
Niere Kreatinin (mg/dl)	< 1,2	1,2 bis 1,9	2,0 bis 3,4	3,5 bis 4,9 (oder Urin < 500 ml/d)	> 5,0 mg/dl (oder Urin < 200 ml/d)

Tabelle 2: Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score (SOFA)

Der Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score), (Tabelle 2) wird vor allem auf Intensivstationen angewandt, und dient als Prognosetool für Patienten mit Sepsis. Bei unbeeinträchtigter Organfunktion werden 0 Punkte vergeben, der schlechteste (höchstmögliche) Score beträgt 24 Punkte. Mit steigender Punktzahl steigt auch das Mortalitätsrisiko (35)(36).

### **1.4.3 Verminderte intestinale Barrierefunktion**

Infolge der Systemreaktion und der Hypovolämie mit konsekutiver Minderperfusion kommt es zu Desintegration der Tight Junctions des Darmepithels. Durch die entstehende Permeabilitäts­erhöhung kommt es zur Durchwanderung von intestinalen Bakterien in den Kreislauf was eine Septicämie zur Folge haben kann (37).

## **1.5 Labordiagnostik entzündlicher Prozesse**

Für die Labordiagnostik entzündlicher Prozesse stehen eine Vielzahl an Parametern zur Verfügung, von denen einige in der klinischen Routine zur Anwendung kommen.

### **1.5.1 Messparameter für das unspezifische Immunsystem**

Das unspezifische Immunsystem ist für die erste, unmittelbare Immunantwort verantwortlich. Es handelt sich dabei um angeborene Mechanismen und Strukturen zum Schutz gegen das Eindringen von pathogenen Keimen jeglicher Art.

Die Bestandteile des unspezifischen Systems sind:

- Physikalische Faktoren (mechanische Elimination externer Agentien durch Flimmerepithelien)
- Natürliche Barrieren (Epidermis, Schleimhäute)
- Chemische Faktoren (Surfactant, Säurebestandteile in Sekreten, Enzyme in Sekreten)
- Plasmaproteine (Komplementsystem, aktiviert durch C-reaktives Protein [CRP])
- Zelluläre Abwehr ohne sekundäres Priming (neutrophile Granulozyten, Makrophagen, natural Killer Cells)
- Autochtone Flora (Darmflora, Flora der Haut)

Die Mechanismen des unspezifischen Immunsystems sind kaskadenartig angeordnet. Wird z.B. eine natürliche Barriere samt deren chemischen oder biologischen Faktoren durchbrochen, treten Plasmaproteine und Zellen der unspezifischen Abwehr in Aktion (38).

Bei Verbrennungen wird natürliche Epithelbarriere der Haut, im Fall eines begleitenden Inhalationstraumas auch das Flimmerepithel im Respirationstrakt

geschädigt. Damit werden große Eintrittspforten für Krankheitserreger geöffnet. Dementsprechend reagiert das Immunsystem mit der Ausschüttung von Mediatoren, Akut-Phase-Proteinen und Mobilisation sowie Transmigration von zellulären Elementen.

CRP und neutrophile Granulocyten haben bei entzündlichen Akutereignissen einen hohen prädiktiven Wert und können gut in der Routine eingesetzt werden.

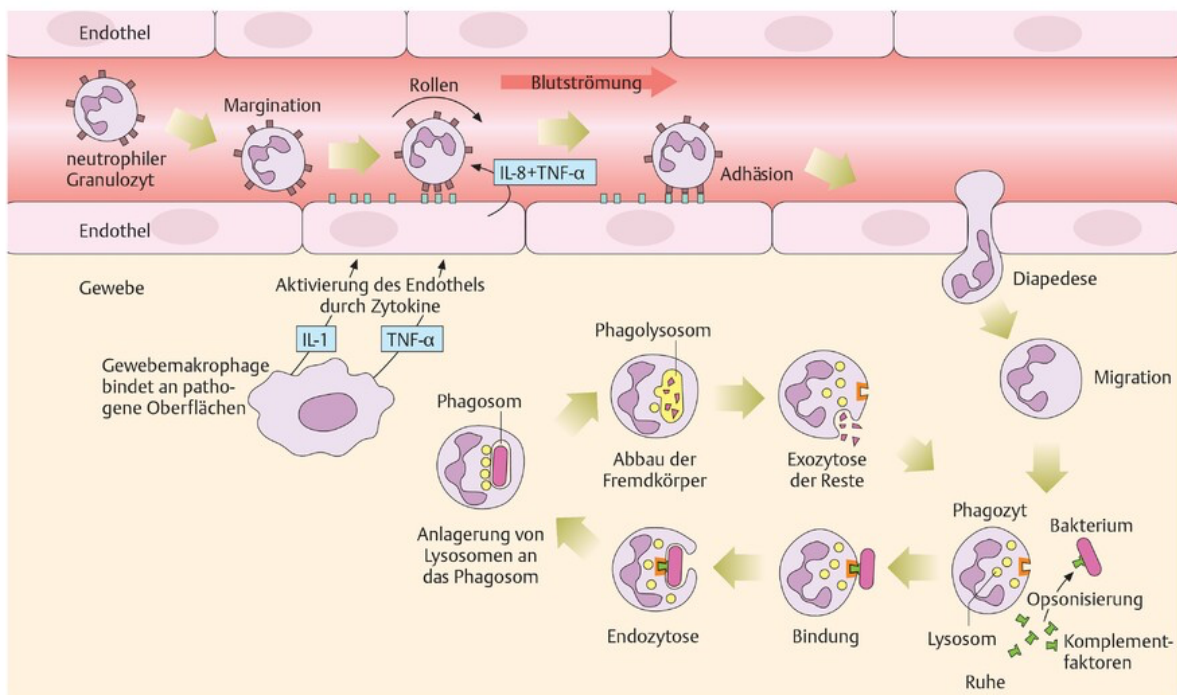


Abbildung 5: Aktivierung des unspezifischen Immunsystems, Quelle: (39)

### 1.5.1.1 CRP

CRP wird wie viele andere Akut-Phase-Proteine in der Leber synthetisiert. Die Substanz wird bei bakteriell und abakteriell hervorgerufenen Akutereignissen sehr rasch synthetisiert. Es stellt aufgrund des extrem raschen Anstiegs, der oft noch vor dem Auftreten von Fieber oder Schmerzsymptomatik zu beobachten ist, einen der besten Indikatoren für die Immunantwort in der Akutphase dar (40)(41).

Die Substanz wurde erstmals 1930 von Tillet und Francis als erstes der Akut-Phase Proteine beschrieben. CRP wird als Reaktion auf Nekrose bzw. als Reaktion auf die Anwesenheit pathogener Bakterien gebildet und bindet an Phosphocholin, das auf der Membran nekrotischer Zellen bzw. von Mikroorganismen exprimiert wird. Durch die Bindung wird das Komplementsystem, das der unspezifischen Abwehr von Mikroorganismen dient, aktiviert. Zudem ist gebundenes CRP in der Lage an

Makrophagen zu binden, und so die Elimination von Keimen bzw. die Abräumung nekrotischen Materials einzuleiten (42).

Der Normwert des CRP beträgt bis zu 5mg/l im Serum (43).

### **1.5.1.2 Procalcitonin (PCT)**

Procalcitonin ist ein langkettiges Protein, das als Vorstufe des Calcitonins primär in den Nebenschilddrüsen gebildet wird. Bei Akutsituationen, vor allem im Fall einer bakteriellen Sepsis wird die Substanz jedoch auch in der Leber oder im Fettgewebe synthetisiert (44,45). PCT hat einen gewissen Stellenwert als diagnostischer Marker für schwere bakterielle Infektionen. Allerdings muss die Interpretation hoher PCT-Messwerte mit Vorbehalt erfolgen, da auch andere, nicht infektiöse Ursachen den PCT-Wert im Blut erhöhen können. Umgekehrt schließt ein niedriges PCT weder Infektion noch Sepsis mit Sicherheit aus (46,47).

### **1.5.1.3 Neutrophile Granulozyten**

Neutrophile Granulozyten sind Teil des angeborenen Immunsystems. Sie identifizieren Mikroorganismen und eliminieren sie durch Phagozytose(48) und enzymatische bzw. Sauerstoffradikal-basierte Reaktionen. Mittels Diapedese können neutrophile Granulozyten unter enzymatischem Kollagenabbau entlang des Konzentrationsgradienten von Chemokinen durch die Wand von Gefäßen in das Interstitium migrieren.

Neutrophile Granulozyten sind neben Mikroorganismen sowie Gewebs- und Mikroorganismendetritus der Hauptbestandteil von Eiter (49).

## **1.5.2 Messparameter für das spezifische (adaptive) Immunsystem**

Das spezifische Immunsystem reagiert zwar wesentlich träger als das unspezifische, kann jedoch Krankheitserreger viel präziser und zielgerichteter eliminieren und weist eine hohe Anpassungsfähigkeit gegenüber neuauftretenden Mikroorganismen auf. Diese werden durch dendritische Zellen phagozytiert, die den Lymphozyten das mikrobielle Antigen präsentieren. Bereits nach 10 bis 14 Tagen können in der Folge Zellen der adaptiven Immunabwehr Antigene an der Oberfläche pathogener Keime identifizieren. Letztere werden durch T-Lymphozyten eliminiert oder durch Bindung an von B-Lymphocyten gebildeten Antikörpern inaktiviert.

Wenige Gedächtniszellen (Memory-cells) verbleiben nach erfolgter Infektabwehr bestehen und können bei einer Re-Infektion mit dem gleichen Erreger unmittelbar – und somit rascher – die Keimabwehr einleiten.

Im Fall einer Sepsis kommt es zur Funktionseinschränkung (Immunparalyse) bzw. unter Umständen zu Apoptose von Lymphozyten. Dadurch entsteht eine sekundäre immunologische Toleranz gegenüber Krankheitserregern, die die Sepsis weiter verstärkt (50–54).

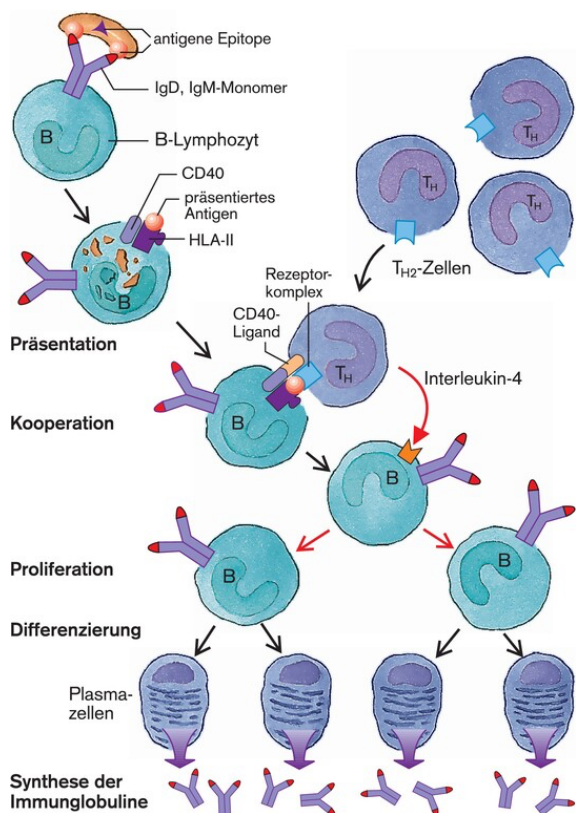


Abbildung 6: Antikörperbildung des spezifischen Immunsystems, Quelle: (55)

### 1.5.3 Neutrophil-Lymphocyte-Ratio

Das Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio ist das Verhältnis von neutrophilen Granulozyten zu Lymphozyten. Die physiologische Spannweite des Wertes (0,78-3,53) wurde an gesunden Probanden ermittelt (56). Erhöhung der Ratio spricht für ein akutes, schlecht kontrolliertes Entzündungsgeschehen.

Die Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio stellt ein einfaches Verfahren zur Einschätzung einer inflammatorischen Situation dar und wurde primär für subklinische Entzündungsgeschehen verwendet. (57).

Bei höhergradigen Verbrennungen mit einer Ausdehnung über 30% war eine erhöhte Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio am 3. Tag nach dem Initialereignis mit hoher Mortalität assoziiert (56).

#### **1.5.4 Thrombozyten**

Thrombozyten entstehen aus den im Knochenmark gebildeten Megakaryozyten durch Abschnürungen. Im Blut sind 170.000-400.000 Thrombozyten im Umlauf, unter 50.000 Thrombozyten spricht man von einer Thrombozytopenie(58). Thrombozyten haben mit der Blutstillung eine wichtige Aufgabe im menschlichen Körper. Zusätzlich haben sie eine wichtige inflammatorische Funktion verbunden mit Chemokinen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren(59). Diese Funktionen können jedoch auch zu einer vermehrten Aktivierung und einem erhöhten Verbrauch von Thrombozyten führen, was in einem Mangel resultiert(60).

#### **1.5.5 Leberparameter**

##### **1.5.5.1 Cholinesterase**

Die primäre Aufgabe der Cholinesterase ist der Abbau des Neurotransmitters Acetylcholin (61). Es wird in der Leber gebildet und erlaubt somit auch in gewissem Maß Rückschluss über die Syntheseleistung der Leber (62). Eine Reduktion der Cholinesterase kann im Rahmen einer systemischen Entzündungsreaktion mit einer reduzierten Hydrolyse von Acetylcholin einhergehen (63)(41). Bei Traumapatienten wurde eine indirekt proportionale Korrelation zwischen der Plasma-Cholinesterase und der Verletzungsschwere sowie der Intensivstationsaufenthaltsdauer beschrieben (64).

##### **1.5.5.2 Cholestaseparameter**

Die sogenannte Cholestase beschreibt den Rückstau von Gallebestandteilen durch einen verminderten oder fehlenden Galleabfluss. Dieser Rückstau kann sich in einer Erhöhung der Laborparameter direktes Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ -gT) und Alkalische Phosphatase (AP) widerspiegeln, der sogenannten Cholestaseparameter (65). Das Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins und wird über die Galle ausgeschieden. Die  $\gamma$ -gT ist ein Leber- und Gallengangs-spezifisches Enzym und ist bei einer Cholestase ebenfalls erhöht. Die AP wird in

der Leber und im Knochen sowie der Skelettmuskulatur gebildet und ist damit relativ unspezifisch (66).

## **1.5.6 Albumin, Harnstoff und Phosphat**

### **1.5.6.1 Albumin**

Das Protein Albumin wird in der Leber synthetisiert. Es dient vor allem der Aufrechterhaltung des intravasalen onkotischen Druckes (67,68). Verluste über Niere, Darm und Haut bzw. eine Synthesestörung der Leber können in erniedrigten Albuminwerten resultieren. Eine Erhöhung des absoluten Albumins kommt in der Regel nicht vor (66). Um eine standardisierte Messung der Eiweißausscheidung über den Urin gewährleisten zu können, wird die sogenannte Albumin-Creatinin-Ratio verwendet. Das Kreatinin wird dabei als individuelle Konstante für jeden Patienten angesehen. Somit kann der Albuminverlust quantifiziert werden (52). Beim thermischen Trauma wird extravasales Albumin als mitverantwortlich für die systemische Ödembildung durch das Capillary Leakage angesehen (24).

### **1.5.6.2 Harnstoff**

Harnstoff ist ein Endprodukt des Eiweißstoffwechsels und wird in der Leber aus Ammoniak und Kohlendioxid synthetisiert (69). Nachdem Harnstoff renal eliminiert wird, dient er der Früherkennung von Nierenschädigungen und erlaubt generell in gewissem Maß Rückschluss über die Nierenfunktion. Die Harnstoffkonzentration im Blut ist allerdings maßgeblich vom Hydratationszustand und der Eiweißzufuhr abhängig (54).

### **1.5.6.3 Phosphat**

Phosphor wird, gesteuert durch Vitamin D, im Dünndarm resorbiert. Es ist als Bestandteil des Energieträgers Adenosin-Tri-Phosphat (ATP) essentiell für sämtliche Stoffwechselvorgänge des Körpers (70). Bei Intensivpatienten werden häufig Störungen des Phosphatstoffwechsels beobachtet (71,72).

## **1.5.7 Muskelzerfallsparameter und Herzfermente**

### **1.5.7.1 Myoglobin**

Myoglobin ist ein aus 154 Aminosäuren bestehendes Protein, welches man bevorzugt im Muskelgewebe findet. Es besitzt eine große Ähnlichkeit zum Hämoglobin (73). Myoglobin dient dem intrazellulären Sauerstoffspeicher und der erleichterten transzellulären Diffusion (74). Vor allem zwischen Muskelkontraktionen dient es Puffer für den Sauerstoff im Muskel (75). Beim Untergang von Muskelgewebe (Rhabdomyolyse) kann das Myoglobin im Urin als Parameter verwendet werden (76).

### **1.5.7.2 Kreatinkinase**

Das Enzym Kreatin-Kinase überträgt die Phosphatgruppe des ATP auf das Kreatin und spielt somit eine Schlüsselrolle im Energiestoffwechsel. Es ist in großen Mengen im Muskelgewebe und Gehirn vorhanden (77). Man unterscheidet vier Subtypen: Die Skelettmuskel-spezifische CK-MM, die Myokard-spezifische CK-MB, die primär im Nervengewebe vorkommende CK-BB und die CK-mt als mitochondrialer Typ (78). Bei frischen Muskelnekrosen ist die Kreatinkinase im Serum erhöht, so etwa nach ausgedehnten Weichteilverletzungen aber auch nach epileptischen Anfällen. Eine Erhöhung der CK-MB ist spezifisch für Myokardschäden (66).

### **1.5.7.3 Troponin I**

Troponin I ist eine Untereinheit des Herzmuskelproteins Troponin (79). Auslenkungen weisen wiederum auf eine Herzmuskelschädigung hin (80). Verglichen mit der Kreatinkinase ist die Sensitivität bei der Diagnostik von nicht-ischämischen cardialen Ereignissen höher, wohingegen bei ischämischen Ereignissen beide eine ähnliche Sensitivität aufweisen (81).

### **1.5.7.4 NT-proBNP**

Das n-terminale proBrain-Natriuretic-Peptide (NT-proBNP) ist die Vorstufe des BNP. Wird selbiges ausgeschüttet, regt es die Nieren zur vermehrten Flüssigkeitsausscheidung an (82). NT-proBNP wird bei Dehnung der Kardiomyozyten freigesetzt und bewirkt über die resultierende Verminderung des intravasalen Volumens eine Vor- und Nachlastsenkung. In der Klinik wird die

Plasmakonzentration zur Einschätzung der Schwere der Herzinsuffizienz herangezogen (83). Bei Patienten mit ARDS und Sepsis kann das NT-proBNP ebenfalls erhöht sein (84). Erhöhte Plasmaspiegel sind hinweisend auf eine erhöhte Mortalität (85).

### **1.5.8 Gerinnung**

Die Gerinnung oder Hämostase wird durch eine komplexe Interaktion der Thrombozyten mit dem verletzten Endothel (primäre Hämostase) und der Gerinnungsfaktoren im Blut (sekundäre Hämostase) gewährleistet. Im Zuge der primären Hämostase kommt es zur Adhäsion von Thrombozyten am verletzten Gefäßendothel, dieser Prozess findet innerhalb der ersten drei Minuten nach der Verletzung statt. Im Zuge der sekundären Hämostase kommt die Gerinnungskaskade in Gang, die wiederum über ihren extrinsischen und intrinsischen Aktivierungsweg die Ausbildung eines stabilen Thrombus aus Thrombozyten, Erythrozyten und Fibrin bewirkt (86).

Durch unkontrollierte Aktivierung des endogenen Gerinnungssystem im Rahmen eines SIRS kann es zur übermäßigen Gerinnung des Blutes innerhalb der Kapillaren auch ohne Gewebstrauma kommen (disseminierte intravasale Gerinnung [engl. disseminated intravascular coagulation = DIC]). Das Resultat dieses Faktorenverbrauchs können wiederum petechiale Einblutungen in der Haut oder den Inneren Organen sein. Dieses lebensbedrohliche klinische Erscheinungsbild wird als Verbrauchskoagulopathie bezeichnet (87). Als messbare Laborparameter des Gerinnungssystems können die partielle Thromboplastinzeit (PTT), Prothrombinzeit (PZ) bzw INR herangezogen werden. Diese erlauben allerdings nur indirekten Rückschluss über die Gerinnbarkeit des Blutes, weswegen für spezielle klinische Fragestellungen das Thrombelastogramm (TEG) immer häufiger Anwendung findet. Einzelfaktorenanalysen erlauben Rückschluss auf etwaige Einzelfaktorenmangel die z.B. bei Leberfunktionsstörungen oder nach chronischen Blutungen auftreten können (88).

### **1.5.9 Aminosäuren, Proteine**

Durch Veränderung des hepatischen Metabolismus werden die Aminosäuren im Blut während einer SIRS/Sepsis vermehrt extrahiert, was zu einer Reduktion von deren Serumspiegel führt (83). Andererseits kommt es bedingt durch die in dieser

Situation häufige, periphere Insulinresistenz (s.u.) vermehrt zur Lyse und Resynthese von Proteinen. Letztere verläuft häufig frustriert da meist nicht alle notwendigen Aminosäuren zur Verfügung stehen. Dadurch steigen die Plasmaspiegel von gewissen Aminosäuren an (89)(50)(90). Je nach Art der Substanz entstehen durch die Konzentrationsänderungen unmittelbare Effekte (91,92)

Die entstehenden, spezifischen Profile der Blut- bzw. Harnkonzentrationen von Aminosäuren eignen sich jedoch auch als prognostische Parameter (93).

Man unterscheidet 21 proteinogene L- $\alpha$ -Aminosäuren, die neben einem für die jeweilige Aminosäure spezifischen Rest durchwegs eine Carboxyl-Aminogruppe und ein Wasserstoffatom enthalten. (s. Tabelle 3) (51).

Die folgenden Aminosäuren zählen zu den proteinogenen Aminosäuren:

Neutrale, hydrophobe Aminosäuren	Neutrale, hydrophile Aminosäuren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alanin</li> <li>• Glycin</li> <li>• Valin</li> <li>• Leucin</li> <li>• Isoleucin</li> <li>• Methionin</li> <li>• Phenylalanin</li> <li>• Tryptophan</li> <li>• Prolin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serin</li> <li>• Cystein</li> <li>• Threonin</li> <li>• Thyrosin</li> <li>• Asparagin</li> <li>• Glutamin</li> </ul>
Saure Aminosäuren	Basische Aminosäuren
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asparaginsäure</li> <li>• Glutaminsäure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lysin</li> <li>• Arginin</li> <li>• Histidin</li> </ul>

Tabelle 3: Proteinogene Aminosäuren

Zusätzlich kommen im Organismus drei nicht-proteinogene, für die Stoffwechselfvorgänge unabdingbare Aminosäuren vor (94):

- Hydroxyprolin
- Cystin

- Citrullin

Die 21. Aminosäure „Selenocystein“ ist noch nicht lange bekannt. Vor wenigen Jahren wurde festgestellt, dass es eine weitere Aminosäure, dass „Selenocystein“ ebenfalls an der Translation beteiligt ist (51).

Das Tripeptid *Glutathion* besteht aus den 3 Aminosäuren Cystein, Glycin und Glutaminsäure. Als reduzierende Substanz ist Glutathion unentbehrlich für die Elimination freier Radikale und die Biotransformation schädlicher Stoffe. Glutathion stellt zudem einen „Reservepool“ dar aus dem Cystein freigesetzt werden kann.

Lyons et al. stellten bereits 2000 (95) bei einer Studie an pädiatrischen Patient\*innen mit reduzierter Nahrungszufuhr und Sepsis eine verringerte Syntheserate von Glutathion fest, nachdem bereits Metges et al. den diesbezüglichen Einfluss nutritiver Faktoren bei Gesunden publiziert hatten (96,97).

Das in allen eukaryotischen Zellen (also „ubiquitär“) vorhandene Protein *Ubiquitin* ist für die Modifikation und den Abbau von Proteinen unabdingbar. Im Rahmen von Akutreaktionen können Veränderungen der Ubiquitinkinetik beobachtet werden (98).

### **1.5.5. Periphere Insulinresistenz bei Trauma und Sepsis**

Bei ausgedehntem Trauma, dementsprechend auch bei Verbrennungen, kommt es zu einer Hemmung der Insulinaufnahme im Gewebe, das in der Folge keine Glucose metabolisieren kann. Gleichzeitig steigt die hepatische Bereitstellung von Glucose. Es resultiert eine pathologische Erhöhung des Blutzuckerspiegels (99).

## **1.6 Zellfreie DNA bei Gewebsuntergang**

Apoptose und Nekrose führen zur Freisetzung von DNA-Fragmenten in das Plasma. Deren Menge korreliert mit dem Ausmaß des Zelluntergangs, obwohl eine rasche Clearance durch Plasma-Nukleasen bzw. durch hepatische und renale Ausscheidung bzw. Metabolisierung erfolgt.(100)(101). Aktive „Expression“ freier DNA-Fragmente unter Stressbedingungen unterschiedlicher Genese wird ebenfalls diskutiert (102).

Eine Sonderstellung nimmt cfDNA neutrophiler Granulozyten ein, die gemeinsam mit Proteasen aus deren Zytoplasma und Histonen sogenannte „neutrophil extracellular traps“ (NETs) bildet und als ein weiterer Ausdruck der Response des unspezifischen Immunsystems angesehen werden kann. Hohe Konzentrationen von cfDNA neutrophiler Granulozyten in Form „neutrophil extracellular traps“ (NETs) im Initialstadium aber auch kontinuierlich hohe Werte im weiteren Verlauf waren bei Intensivpatienten mit Polytrauma mit hoher Rate an Sepsis und Multiorganversagen verbunden (103).

Zellfreie DNA kann bei unterschiedlichen Situationen im Serum detektiert werden. cfDNA fetaler Genese findet sich im Plasma von Graviden, zellfreie Tumor-DNA kann zur Verlaufsdiagnostik von Malignomen herangezogen werden (104), und cfDNA korreliert auch mit der Schwere traumatischer Ereignisse (105). Donorspezifische cfDNA lässt sich bei transplantierten Patient\*innen nachweisen (106,107).

### **1.6.1 Polymerase-Ketten-Reaktion (Polymerase-chain-reaction; PCR)**

Die Analyse zellfreier DNA im Plasma erfolgt mittels PCR, bei der geringste Mengen genetischen Materials exponentiell vervielfältigt und dadurch nachgewiesen werden können (108).

Deren Ablauf beinhaltet drei wesentliche Schritte:

- Denaturierung: Bei mehr als 90°C wird DNA denaturiert, wodurch die Wasserstoffbrücken zwischen den beiden Strängen aufgebrochen, und die beiden DNA Stränge getrennt werden.
- Primerhybridisierung: Durch Zugabe von 2 Primern werden Anfangs- und Endpunkt des zu untersuchenden DNA-Abschnitts festgelegt. Das ist durch die entsprechende Wahl komplementärer Aminosäuresequenzen der Primer möglich. Oligonukleotid-Primer werden der DNA zugegeben, damit sich diese an den Aminosäuren-Strang heften. Die Wahl der korrekten Temperatur ermöglicht die Anheftung der Primer an die DNA- Stränge.
- Elongation: Mittels DNA-Polymerase wird der fehlende Strang zwischen den beiden Primern mit freien Nucleotiden aufgefüllt. Die Reaktionstemperatur

wird dabei an die jeweils verwendete Polymerase angepasst, liegt jedoch meist zwischen 55°C und 70°C.

Die Schritte werden in automatisierten Thermocyclern 25-30mal bis genügend Substrat für die Analyse vorhanden ist.(109)

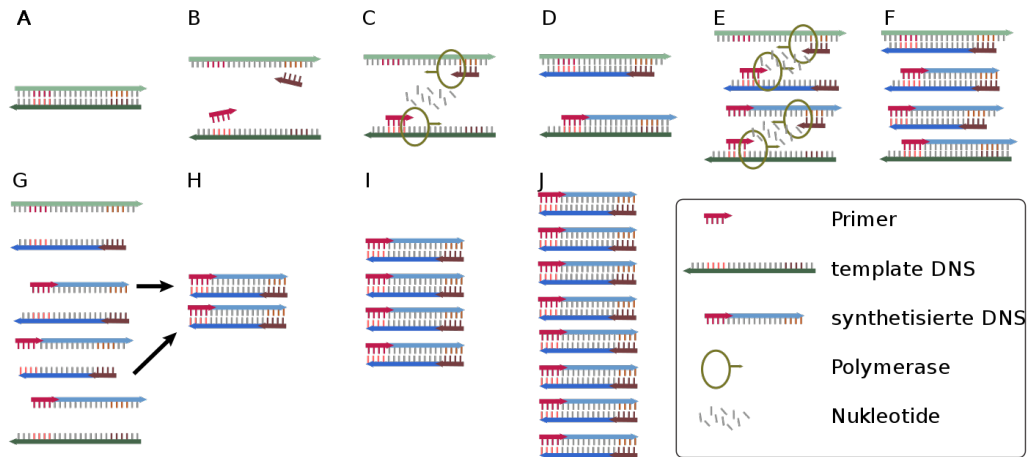


Abbildung 7: PCR-Schema, Quelle: (110)

## 2 Methodik

### 2.1 Suchbegriffe

Ziel der Diplomarbeit war eine umfassende Literaturrecherche zu serologischen Markern, die prognostische Aussagekraft auf den Verlauf von Brandverletzungen haben.

Die Suchbegriffe mit den Schlagworten: **Burn**, burn injury, burn patient, sepsis parameter, inflammation, serum, prognosis, amino acids, cell free DNA" wurden in unterschiedlichen Kombinationen für die Suche in "Pubmed" eingesetzt.

### 2.2 Auswahl der relevantesten Publikationen

Eingeschlossen wurden nur klinische Studien, bei denen verwertbare Aussagen zu Methodik und Resultaten vorlagen, in die Analyse eingeschlossen.

Abbildung 8 zeigt den Ablauf der Literatursuche:

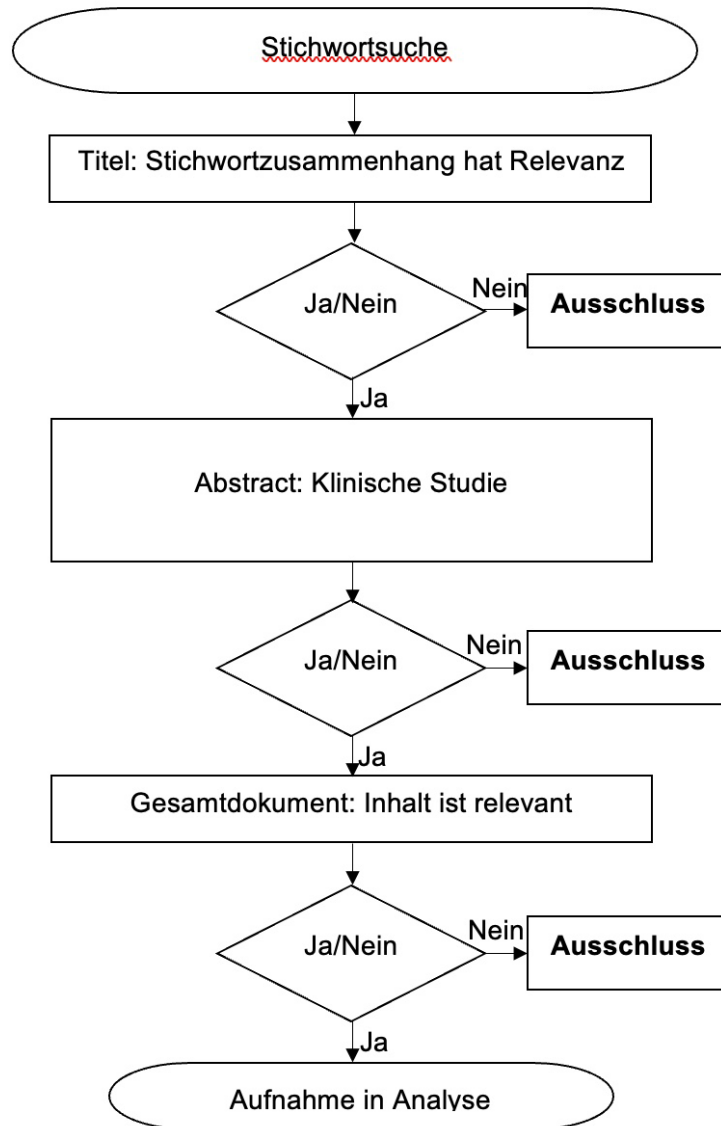


Abbildung 8: Ablauf der Literatursuche

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden entsprechend den Kategorien „Entzündungsparameter“, „Aminosäuren und Proteine“ sowie „zellfreie DNA“ dargestellt. Abbildung 9 gibt einen Überblick über die Anzahl der gefundenen Publikationen zu Laborparametern in Bezug auf klinische Vergleichsparameter.

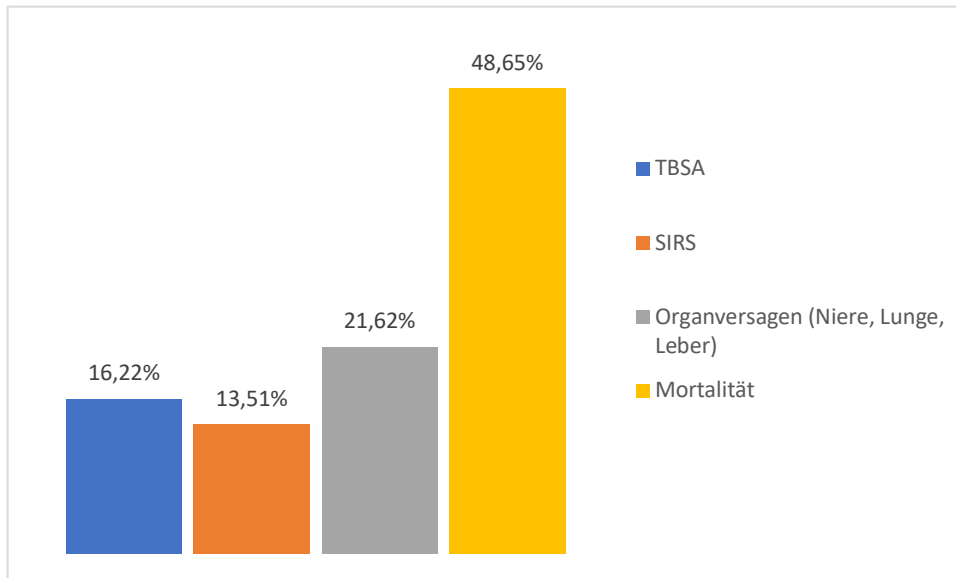


Abbildung 9: Relation der Publikationen zu sämtlichen laborchemischen Verlaufsparemtern, wiederum aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird.

#### 3.1 Konventionelle laborchemische Parameter

Abbildung 10 veranschaulicht das Verhältnis von Publikationen zu konventionellen laborchemischen Parametern jeweils in Abhängigkeit vom klinischen Vergleichsparameter.

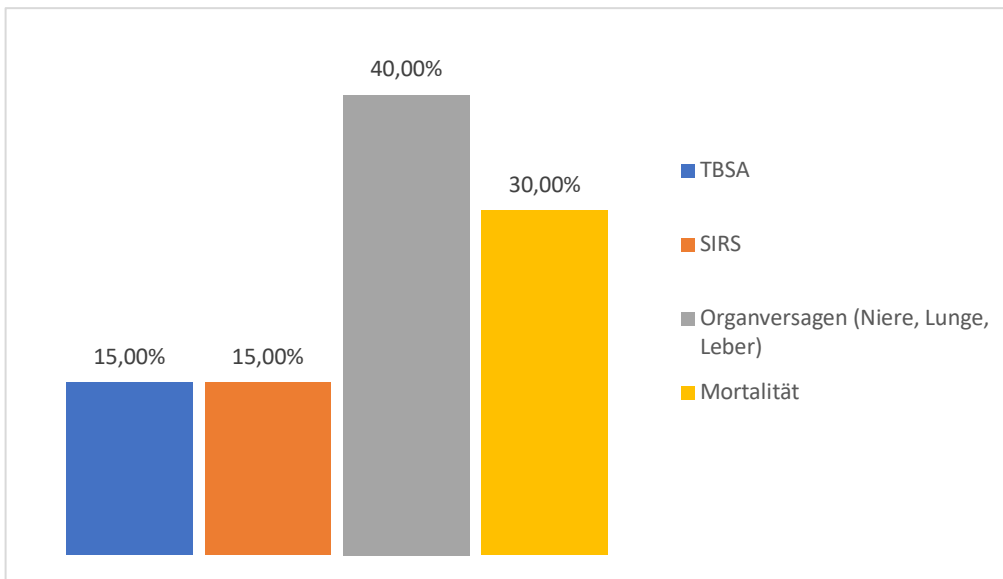


Abbildung 10: Anzahl der Publikationen zu konventionellen Laborparametern, hier aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird.

### 3.1.1 CRP und Interleukine

Hästbacka et al. analysierten die Entzündungsreaktion bei Verbrennungsoptionen in Bezug auf das Auftreten von Organläsionen und dem Outcome.

Das Kollektiv wies erhöhte Mortalität bei älteren Patienten mit größerer verbrannter Körperoberfläche (total body surface area; TBSA) und begleitendem Inhalationstrauma auf.

Die Streuung des CRP war mit Werten von 0,22-121mg/l sehr ausgeprägt, wies jedoch entsprechend der verbrannten Körperoberfläche Unterschiede auf. Bei <20% TBSA betrug sie 1,7-21, bei 20%-40% TBSA war sie mit 0,22-1,21 fast ident, bei >40% TBSA mit 0,71-121 deutlich höher. Dennoch ergab die statistische Analyse der Korrelation zwischen verbrannter TBSA und CRP mit einem p-Wert von 0,878 kein signifikantes Ergebnis (111).

Bei der Analyse der Interleukine IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1 und IL-10/TNF fanden Hästbacka et al. am zweiten Tag nach dem Initialereignis eine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Verbrennung, mit dem CRP-Wert und dem SOFA-Score. Es bestand jedoch keine Korrelation zwischen der Höhe der gemessenen Zytokinwerte und der Prognose. (111). Der prädiktive Wert dieser Parameter ist noch unklar (112).

Fuss et al. untersuchten bei Patient\*innen mit Verbrennung die Aussagekraft verschiedener inflammatorischer Marker im Hinblick auf die Entwicklung einer Sepsis. Für CRP ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation herstellen (113).

### **3.1.2. Phagozytoseleistung Neutrophiler Granulozyten**

Der prädiktive Wert der Phagozytoseleistung neutrophiler Granulozyten im Hinblick auf Entstehung einer Sepsis im Zuge von Verbrennungen wurde von Hampson et al. untersucht. Verglichen wurden 2 Gruppen von Patient\*innen, von denen eine eine Sepsis entwickelte, die andere dagegen einen blanden Verlauf hatte (114).

Neutrophile Granulozyten wiesen im Fall einer entstehenden Sepsis eine signifikante Verminderung der Phagozytosefähigkeit auf. Jones et al. beschrieben bei septischen Verbrennungsoptionern einen speziellen Phänotyp von Neutrophilen, der durch eine zeitlich verlängerte Dysfunktion gekennzeichnet war (115). Demgegenüber beschreiben Sheng und Tung bei Patient\*innen mit geringem Verbrennungsausmaß einen erhöhten metabolischen und funktionellen Aktivierungsstatus der neutrophilen Granulozyten (116).

### **3.1.2 Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio (NLR)**

In ihrer Studie zur Validität von Entzündungsparametern zur Spezifizierung von SIRS und Sepsis bei Verbrennungspatient\*innen stellten Fuss et al. eine eindeutige, hochsignifikante Korrelation ( $p=0.002$ ) einer hohen Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio mit dem Vorliegen einer Sepsis her. Die Einfachheit und fast ubiquitäre Verfügbarkeit der Analyse, die engmaschige Verlaufsbeobachtung erlaubt, wird als weiteres Positivum angeführt (117).

Kim et al. (118) fanden einen signifikanten Zusammenhang von vor Verbrennungs-chirurgischen Eingriffen erhöhter NLR mit der Entwicklung eines Nierenversagens (119) (120).

Da die 3-Monats-Letalitätsrate bei Patient\*innen mit Nierenversagen um 25% erhöht war, wurde NLR auch als diesbezüglich prognostischer Parameter beschrieben.

### **3.1.3 Procalcitonin (PCT)**

Cabral et al. (121) analysierten in einer Metaanalyse von 12 Studien die Anwendbarkeit von Serum-Procalcitonin (PCT) zur Diagnose von Sepsis bei Verbrennungsoptionen und bestätigten PCT als validen Indikator für eine Notwendigkeit einer Antibiose.

Auch die Studie von Ren et al. (122) beschreibt Procalcitonin als potentiellen Marker für eine Sepsis bei Verbrennungspatienten, wobei die jedoch Veränderung des Plasmalevels relevanter ist als die absoluten Werte (123).

Mokline et al. untersuchten in einem Verbrennungskollektiv den prädiktiven Wert von Procalcitonin bei 44 Patient\*innen mit und 77 Patient\*innen ohne Sepsis. Der höchste Procalcitoninwert wurde am 5. Tag nach dem Initialereignis bei den septischen Patient\*innen gemessen. Die Sensitivität von PCT betrug 89%, die Spezifität 85%. Die Schwankungsbreite der Messwerte war jedoch sehr hoch, weshalb die Autoren selbst Procalcitonin zwar als guten prädiktiven Parameter für eine Sepsis ansehen, den nicht zu unterschätzenden Unsicherheitsfaktor für eine falsche Vorhersage jedoch nicht außer Acht lassen (124).

Auch Bargues et al. (125) sowie Paratz et al. (126) beschreiben hohe Schwankungsbreite der Messwerte und falsch negative Resultate. Beide Autorenguppen bezweifeln den Wert von Procalcitonin als Marker für eine Sepsisentwicklung bei Verbrennungsoptionen.

### **3.1.4 Thrombozyten**

Marck et al. untersuchten den prädiktiven Wert des Verlaufs der Thrombozytenzahl für das Überleben bei Schwerbrandverletzten im Rahmen einer retrospektiven Analyse. Die Thrombozytenzahl in den ersten Tagen post Trauma scheint konstant einem charakteristischem Verlauf zu folgen mit einem Nadir am Tag drei und einem Gipfel am Tag 15 gefolgt von einer vorübergehenden Thrombozytose. Der Tiefstwert war bei Verstorbenen und Patienten mit Sepsis signifikant niedriger. Des Weiteren zeigte sich bei größerem Verletzungsausmaß eine signifikant stärkere Auslenkung der Thrombozytenzahl (sowohl Nadir als auch Zenit). Gemeinsam mit

Alter und %VKOF war ein niedrigerer Gipfelwert signifikant mit höherer Mortalität assoziiert (128).

### **3.1.5 Leberparameter**

#### **3.1.5.1 Cholinesterase**

Die Cholinesterasekonzentration im Plasma sowie ihr Zusammenhang mit der Mortalität bei Schwerbrandverletzten wurde in mehreren Studien untersucht. Innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Trauma kommt es zu einem signifikanten Abfall der ChE. Der Abfall korreliert indirekt proportional mit dem Verbrennungsausmaß und dem ABSI, wobei ein signifikant stärkerer Abfall der ChE-Aktivität bei letztlich verstorbenen Patienten beobachtet wurde. Bei Überlebenden hat die ChE in allen Fällen vor Entlassung wieder Normalwerte erreicht. Die ChE ist bei Patienten mit Inhalationstrauma zusätzlich vermindert (129–131).

#### **3.1.5.2 Cholestaseparameter**

De Tymowski et al. untersuchten die Inzidenz von Verbrennungs-assoziiertes Cholestase bei Schwerbrandverletzten (definiert als VKOF >20% mit 3° >10% bzw. VKOF >10% + Inhalationstrauma) und fanden innerhalb der ersten 2 Wochen nach dem Trauma bei 52% eine intrahepatische Cholestase. Eine Cholestase war assoziiert mit einer größeren VKOF und einem höheren ABSI. Bei Patienten mit Verbrennungs-assoziiertes Cholestase war das relative Risiko für die 90-Tage-Mortalität zweieinhalbfach erhöht. Bei Patienten mit Cholestase und erhöhtem Bilirubin, aber normwertiger AP und  $\gamma$ -gT, war das relative Risiko für die 90-Tage Mortalität sogar viereinhalbfach erhöht. Erhöhte Serumkonzentrationen von AP und  $\gamma$ -gT dagegen schienen sich sogar protektiv hinsichtlich der Mortalität auszuwirken (132).

### **3.1.6 Albumin, Harnstoff und Phosphat**

#### **3.1.6.1 Albumin**

Innerhalb der ersten 12h nach der Verbrennung kommt es zu einer Erhöhung der Albumin-Creatinin-Ratio (ACR) im Urin. Die ACR korreliert zudem positiv mit dem Verbrennungsausmaß und der Verbrennungstiefe. Ohne Wundmanipulation

erreicht die ACR im Median fünf Stunden nach dem Trauma wieder Normalwerte. Patienten die zum Zeitpunkt der Einlieferung alkoholisiert waren hatten eine höhere ACR im Vergleich zu nüchternen Patienten. Auch bei Verbrennungen mit Brandbeschleunigern zeigten sich signifikant höhere ACR-Werte im Urin (133).

In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass dem akuten Nierenversagen bei Brandverletzten eine Mikroalbuminurie vorausgeht, die allerdings nur in einem Drittel der Fälle in eine manifeste Proteinurie übergeht (134).

### **3.1.6.2 Harnstoff**

Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit 258 Schwerbrandverletzten wurden prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Nierenversagens untersucht. Eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum innerhalb der ersten sechs Stunden nach dem Trauma war ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens, während Alter, Geschlecht, %VKOF, Albumin und Kreatinin in der multivariaten Analyse nicht prädiktiv waren. Paradoxe Weise war ein niedriger Harnstoffwert mit einer höheren Mortalität assoziiert (135).

### **3.1.6.3 Phosphat**

In der Studie von Rimaz et al. wurde in den ersten 3-5 Tagen nach der Brandverletzung ein Abfall des Serumphosphatspiegels beschrieben. Dieser Abfall steht in direktem Zusammenhang mit dem Verbrennungsausmaß, außerdem ist ein stärkerer Abfall mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. Während der Serumphosphatspiegel bei Überlebenden nach spätestens 5 Tagen wieder anstieg, wurde bei Verstorbenen ein dauerhafter Abfall bis kurz vor Eintritt des Todes beobachtet (136).

Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Kuo et al., die einen direkten Zusammenhang zwischen einer Hyperphosphatämie im Aufnahmelabor und dem 90-Tage-Mortalitätsrisiko beschreiben. Eine Hyperphosphatämie war außerdem mit einem niedrigeren Glasgow Coma Scale (GCS) Score, niedrigeren Blutdruckwerten, niedrigeren Hämoglobin- und Albuminspiegeln, höherem ABSI- und APACHE-Score, Alanin-Aminotransferase, Kreatinin, Blutzucker und Serumkalium assoziiert. Des Weiteren war eine Hyperphosphatämie im Aufnahmelabor mit einem signifikant größerem Verbrennungsausmaß assoziiert (137).

### **3.1.7 Muskelzerfallsparameter und Herzfermente**

#### **3.1.7.1 Myoglobin**

Der prognostische Vorhersagewert des Myoglobins bei Brandverletzten wurde im Rahmen zweier prospektiver Kohortenstudien untersucht. Demnach kann anhand eines erhöhten Myoglobinspiegels im Aufnahmelabor zwar anscheinend keine sichere Risikoabschätzung für die Entwicklung eines Nierenversagens im gesamten Verlauf getroffen werden – hier sind die Parameter Laktatdehydrogenase, Laktat und Serum-Kreatinin aussagekräftig. Wohl aber ist ein von Anfang an hohes Myoglobin ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung eines frühen Nierenversagens innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Trauma. Myoglobin im Urin hat als prognostischer Parameter keinerlei Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung eines Nierenversagens wobei von den Autoren eingeräumt wird, dass dies möglicherweise dem relativ raschen hepatischen Abbau des Myoglobins geschuldet ist, wodurch nur ein Bruchteil in den Urin gelangt. Trotz anfänglicher Myoglobinurie war nach 48 Stunden bei keinem der Patienten noch Myoglobin im Urin nachweisbar (138,139).

#### **3.1.7.2 Kreatinkinase**

Eine erhöhte Kreatinkinase im Aufnahmelabor wurde als prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines Nierenversagens bei Patienten mit elektrischen Verbrennungen beschrieben. Insbesondere, wenn auch 48 Stunden nach dem Trauma erhöhte Werte vorliegen ist die Entwicklung eines Nierenversagens wahrscheinlich (140). Bei Patienten mit Brandverletzungen jeglicher Ursache kann anhand der Kreatinkinase kein akutes Nierenversagen prognostiziert werden. Allerdings erlaubt die CK im Aufnahmelabor rückblickend eine Unterscheidung zwischen der Entwicklung eines frühen (<5 Tage post Trauma) und späten Nierenversagens (ab dem 5. Tag post Trauma) (138,139).

#### **3.1.7.3 Troponin I**

In einer Population von 30 Schwerbrandverletzten (15-98% VKOF, 2-60 Jahre) ohne kardiale Vorerkrankungen wurde der Plasmaspiegel von Herz-spezifischem Troponin I fünf bis 14 Tage nach dem Trauma evaluiert. Alle Patienten zeigten einen erhöhten Plasmaspiegel, wobei dieser signifikant mit dem Verbrennungsausmaß und dem Vorhandensein einer Wundexsudation korrelierte. Die Troponin I

Konzentration war vergleichbar mit der Ausschüttung im Rahmen eines Myokardinfarkts – selbiger konnte in allen Patienten durch regelmäßige EKG Kontrollen ausgeschlossen werden. Nach Brandwundenexzision wurde ein deutlicher Rückgang des Plasmaspiegels beobachtet. Über den prognostischen Wert des Troponins hinsichtlich der Mortalität wurde in der Studie keine Aussage getroffen (141).

#### **3.1.7.4 NT-proBNP**

NT-proBNP zeigt bei Brandverletzten einen charakteristischen Verlauf. Bei insgesamt 50 Patienten mit einer durchschnittlichen VKOF von 30,5% wurde nach einem anfänglichen Anstieg im Median nach 5 Tagen bei 76% der Patienten der Maximalwert erreicht, bei den restlichen 24% innerhalb der zweiten Woche post Trauma. Die Maximalwerte wurden bei ausgedehnten Verbrennungen im Schnitt später erreicht und korrelierten direkt proportional mit dem Verbrennungsausmaß und dem SOFA-Score sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer und dem Mortalitätsrisiko. Das maximale NT-proBNP korrelierte stärker mit der Mortalität als das Verbrennungsausmaß, während in der untersuchten Kohorte keine Korrelation zwischen Alter und Mortalität bestand (142).

#### **3.1.8 Gerinnung**

Wöchentliche TEG-Messungen bei 24 intensivpflichtigen Schwerbrandverletzten zeigten trotz prophylaktischer Antikoagulation mit Heparin eine Hyperkoagulabilität eine Woche nach dem Trauma nach initial unauffälligen Werten. Gleichzeitig wurde eine Verkürzung der Prothrombinzeit (PZ) und ein Absinken der INR beobachtet, während der Gerinnungsfaktor Fibrinogen, aber auch die an und für sich gerinnungshemmenden Substanzen Antithrombin III, Protein C und Protein S signifikant erhöht waren. Die Hyperkoagulabilität war unabhängig vom Verbrennungsausmaß, zeigte aber einen markanten Geschlechtsunterschied: Bei Frauen war sowohl die Zeit bis zum Einsetzen der Blutgerinnung als auch die Zeit bis zur Bildung eines stabilen Thrombus signifikant länger als bei Männern (143). In einer Studie mit weiteren 45 Schwerbrandverletzten wurde bei insgesamt 14 (31%) eine manifeste und bei 27 (60%) eine subklinische DIC diagnostiziert. Lediglich bei vier Patienten fanden sich keinerlei Anzeichen einer DIC. Neben einem großen Verbrennungsausmaß war das Vorliegen einer manifesten DIC signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (144).

## 3.2 Aminosäuren und Proteine

Die Studien zum prädiktiven Wert von Aminosäuren im Plasma bei der Prognoseerstellung für Brandverletzte datieren in die 70er und 80er-Jahre. Rezente Publikationen sind nicht vorhanden. Abbildung 11 veranschaulicht das Verhältnis von Publikationen zu Aminosäuren und Proteinen als Parameter jeweils in Abhängigkeit vom klinischen Vergleichsparameter.

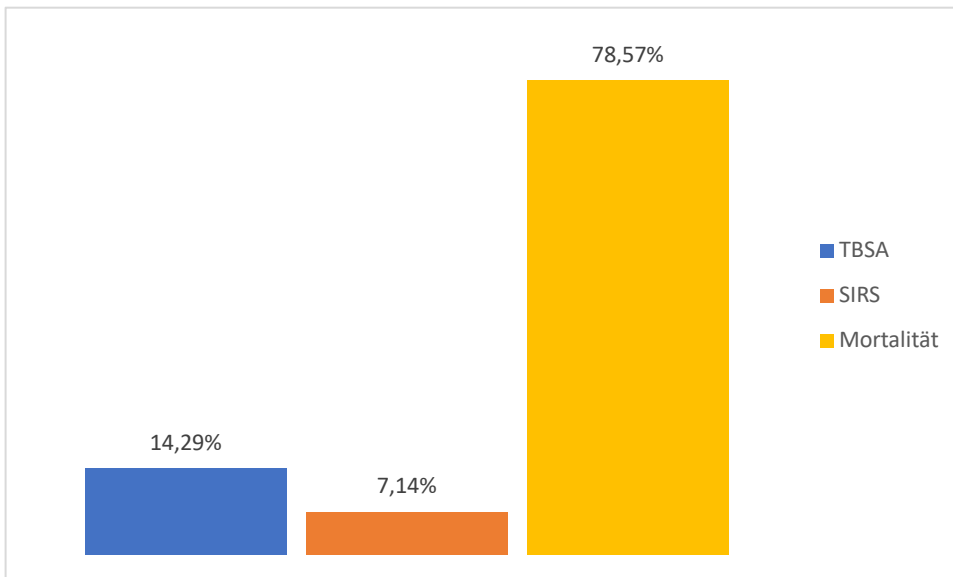


Abbildung 11: Anzahl der Publikationen zu Aminosäuren, hier aufgeteilt anhand des klinischen Parameters auf den Bezug genommen wird.

### 3.2.1 Alanin

Bei Verbrennungspatient\*innen mit mehr als 50%TBSA beobachteten Cynober et al. statistisch signifikante Erhöhungen des Plasmaspiegels von Alanin und anderen Aminosäuren innerhalb der ersten 6h nach dem Akutereignis. Die höchsten Werte fanden sich bei den größten Verbrennungsausmaßen und Patienten mit letalem Ausgang – für Alanin war der Unterschied signifikant. Im weiteren Verlauf war die Aminosäurenkinetik teilweise gegenläufig (145). Aulick et al. vermuteten, dass der frühe Anstieg von Alanin bei schweren Verbrennungen mit dem Untergang von Muskelgewebe zusammenhängen könnte (146).

### 3.2.2 Ornithin

Auch für Ornithin beschreiben Cynober et al. einen frühen Anstieg nach dem Verbrennungseignis, der besonders stark bei Patient\*innen ausgeprägt war, die das Verbrennungstrauma nicht überlebten (147).

### **3.2.3 Hydroxyprolin**

Hydroxyprolin war ebenfalls innerhalb der ersten 6h nach Verbrennung von >50% TBSA deutlich erhöht, wogegen Prolin bei Patient\*innen mit letalem Ausgang signifikant höher war als bei denen, die die Verbrennung überlebten (145).

### **3.2.4 Phenylalanin**

Phenylalanin war bei schwer verbrannten Patient\*innen, deren Verlauf letal war, innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Akutereignis signifikant erhöht (145). Stinnett et al. fanden Phenylalanin bei Verbrennungsoffern innerhalb der ersten Woche generell erhöht (148). Wannemacher et al. analysierten die Ratio von Phenylalanin zu Tyrosin. Der Wert war bis zu 4 Wochen nach dem Verbrennungseignis erhöht. Patient\*innen mit letalem Verlauf wiesen die höchsten Werte auf (149).

### **3.2.5 Glycin, Prolin, Asparagin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin und Valin**

Für die Aminosäuren Glycin, Prolin, Asparagin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin und Valin fanden Cynober et al. am vierten Tag nach der Verbrennung eine statistisch signifikante Verminderung des Plasmaspiegels bei Patient\*innen die in weiterer Folge das Verbrennungstrauma nicht überlebten. Bemerkenswert war die Kinetik von Glycin und Prolin, bei denen ein hoher initialer Anstieg, gefolgt von einem Abfall am Tag 4 mit einer schlechten Prognose verbunden war (145).

### **3.2.6 Glutamin**

Parry-Billings et al. analysierten die Auswirkung eines verminderten Glutaminspiegels auf inflammatorische Zellen bei Verbrennungsoffern und fanden eine Verminderung der Aktivität von T-Zellen und Makrophagen, die mit einer Suppression der Immunantwort einherging (150).

Eine Metaanalyse von Bollhalder et al. bestätigte den positiven Effekt von Glutaminsupplementierung auf Entwicklung von Sepsis und auf die Mortalitätsrate bei Intensivpatienten in erster Linie für hohe Dosen und längerfristige Gabe (151).

Der rezenteste Review von Wischmeyer, der ausschließlich Publikationen zu Glutamingabe bei Verbrennungsoffern untersuchte, unterstreicht auf Basis aktueller Analysen den positiven Effekt einer Glutaminsupplementierung bei

Intensivpatienten (152) und bestätigt damit indirekt den negativ prädiktiven Effekt niedriger Glutaminspiegel.

### **3.2.7 Glutathion**

Yu et al. (153) untersuchten die Syntheseraten für Glutathion bei Verbrennungsopfern mit verbrannter TBSA von etwa 40% im Vergleich zu gesunden Proband\*innen. Die metabolische Precursor-Substanz 5-Oxoprolin wurde dabei supplementiert. Die Clearance von 5-Oxoprolin war bei den Verbrennungspatient\*innen im Gegensatz zu gesunden Patient\*innen erhöht, wodurch ein durch die Supplementierung kaum beeinflussbarer Mangel an Substrat für die Glutathionsynthese entstand.

Die veränderte 5-Oxoprolinkinetik könnte damit einen Prognosefaktor darstellen.

### **3.2.8 Ubiquitin**

Ubiquitin ist ein intrazelluläres Protein, das der posttranslationalen Modifikation von anderen Proteinen dient und bei Transkription, Translation, Endozytose, DNA-Reparatur sowie Entzündungsmechanismen beteiligt ist. Ontogenetisch ist das Protein sehr alt, und für die Stabilisation zellulärer Prozesse – möglicherweise auch der Immunresponse - unabdingbar (98,154).

Wong et al. (155) untersuchten die renale Elimination von Ubiquitin bei Patient\*innen mit Verbrennung. Die Menge ausgeschiedenen Ubiquitins korrelierte mit dem signifikant mit dem Ausmaß der verbrannten TBSA. Zudem war die Rate an renal ausgeschiedenem Ubiquitin bei Patient\*innen signifikant höher, die eine Sepsis oder Multiorganversagen bzw. einen letalen Verlauf entwickelten, als bei solchen mit komplikationslosem Verlauf.

## **3.3 Zellfreie DNA (cfDNA)**

Hampson et al. (114) analysierten den prädiktiven Wert zellfreier DNA (cfDNA) im Hinblick auf Entwicklung einer Sepsis nach Verbrennungstrauma.

Mittels PCR identifizierten sie im Plasma zwei Formen freier DNA: Zellfreie nukleäre DNA und zellfreie mitochondriale DNA. Während bezüglich zellfreier, mitochondriale DNA kein Unterschied in den Konzentrationen von Patient\*innen mit bzw. ohne Sepsis bestand, war die Menge an nukleärer, zellfreier DNA bei septischen Patient\*innen mit Verbrennungen deutlich erhöht.

Chiu et al. zeigten, dass cfDNA bei Verbrennungen mit deren Tiefe und Ausdehnung sowie mit der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts, nicht aber mit der des Intensivstationsaufenthalts signifikant korrelierte (157). Zu ähnlichen Resultaten gelangten Fox et al., die im Vergleich zu gesunden Probanden bei Verbrennungspatient\*innen während der ersten 48 Stunden signifikant erhöhte cfDNA- Level nachweisen konnten. Zudem bestand eine Korrelation zu der Größe der verbrannten Fläche (158).

Erhöhte cfDNA im Plasma bei Patient\*innen mit Inhalationstrauma wurden von Hayun im Vergleich zu gesunden Proband\*innen et al. dokumentiert (159). Auch der Schweregrad des Inhalationstraumas spiegelte sich im Wert der cfDNA wieder. Darüber hinaus fanden Tanizaki et al. einen linearen Zusammenhang zwischen dem gemessenen CO-Hämoglobin und der Menge an cfDNA im Plasma (160).

In einer retrospektiven Vergleichsstudie untersuchten Altrichter et al. cfDNA/NETs bei Patienten mit hochgradigem Verbrennungstrauma. Verglichen wurden Patient\*innen, die innerhalb des ersten Monats nach dem Geschehen verstarben, mit denen, die zumindest das erste Monat überlebten. Bereits am Tag 1 war in der prognostisch ungünstigen Gruppe cfDNA im Plasma signifikant höher, und auch am Tag 3 persistierte der signifikante Unterschied. Sensitivität und Spezifität lagen an den Tagen 1 und 3 mit 0,86 bzw. 0,83 und 0,76 bzw. 0,84 jeweils in einem hohen Bereich (103).

Wijeratne et al. konnten in einer Studie an Intensivpatient\*innen nachweisen, dass deren Plasmalevel an cfDNA signifikant höher war als bei gesunden Proband\*innen. Der Level von cfDNA war mit einer Sensitivität von 85% und Spezifität von 80% mit der Wahrscheinlichkeit eines letalen Ausgangs verbunden und korrelierte sowohl mit dem Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) als auch dem CRP. Bei Beatmeten war cfDNA signifikant höher als bei nicht-Beatmeten (161).

## 4 Diskussion und Zusammenfassung

Durch deren Vielzahl an klinischen Variablen wie Ausmaß der verbrannten Körperoberfläche (TBSA), Verbrennungstiefenausdehnung, Lokalisation, Art des thermischen Agens und Begleiterkrankungen wie Inhalationstrauma bzw. Kohlenmonoxidintoxikation sind Verbrennungen schwer untereinander vergleichbar. Trotz einer Reihe von Klassifikationen und Scores ist daher die Erstellung individueller Prognosekriterien schwierig (2,3,11,18). Zudem kann sich vor allem bei Schwerbrandverletzten nach anfänglich zufriedenstellendem Verlauf plötzlich eine Komplikation entwickeln, die sich rasch als unbeherrschbar herausstellt. Meist handelt es sich um bakterielle Sepsis, Pneumonie und ARDS und um intestinale Dekompensation von denen jede innerhalb kurzer Zeit in ein Multiorganversagen münden kann (12,14,25,27,29,30,32,93). Angesichts der Unberechenbarkeit des klinischen Verlaufs von schweren Verbrennungen besteht ein hoher Bedarf an Messparametern die es erlauben, die Entwicklung von Komplikationen früh zu erkennen, und eine entsprechend rasche therapeutische Intervention zu setzen. Da Brandverletzte komplexer Bildgebung und anderen, aufwändigen diagnostischen Verfahren nicht unterzogen werden können, konzentriert sich die Suche nach prognostisch prädiktiven Parametern auf die Werte im Serum bzw. Plasma.

Die vorliegenden Einzelstudien zu serologischen Prognoseparametern wurden durchwegs an kleinen Kollektiven durchgeführt, was angesichts der geringen Gesamtinzidenz schwerer Verbrennungstraumata nicht überraschend ist. Die Aussagekraft der Untersuchungen ist dadurch jedoch limitiert.

Die „klassischen“, in der Routinediagnostik verwendeten Entzündungsparameter wie neutrophile Granulozytenzahl und CRP reagieren unspezifisch und können durch eine Vielzahl pathophysiologischer Mechanismen beeinflusst werden. zahlreiche Begleitphänomene beeinflusst werden. Dementsprechend haben die Studien zum prädiktiven Wert dieser beiden Parameter keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen dem gemessenen CRP bzw. der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und klinischen Verlaufsparemtern von Schwerbrandverletzten ergeben (111,113). Das in der Routinediagnostik seltener verwendete Procalcitonin wies trotz einiger ermutigender Einzelergebnisse

(123,127) bei Verbrennungen eine geringe, prädiktive Verlässlichkeit auf (124–126). Am ehesten verwertbar dürften relative Veränderungen im Zeitverlauf sein, wogegen Absolutwerte irreführend sein können (123). Dagegen ließ sich für die Neutrophilen-Lymphocyten-Ratio (NLR) ein signifikanter Zusammenhang mit der Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz und damit verbundener Letalität herstellen (118).

Thrombozyten können als Prognosemarker für ein SIRS oder das Versterben dienlich sein, wobei vor allem der Verlauf der Thrombozytenzahl innerhalb der ersten zwei Wochen entscheidend zu sein scheint. Ein Anfangs starker Abfall ist vor allem bei großflächigen Verbrennungen zu beobachten. Entsprechend der aktuellen Datenlage muss, sofern sich nach einigen Tagen keine deutliche Regeneration der Thrombozytenzahl einstellt, von einem erhöhten Sepsis- und Mortalitätsrisiko ausgegangen werden (128). Auch bei der Cholinesterase kann Anfangs ein starker Abfall indirekt proportional zur VKOF und zum ABSI beobachtet werden. Hier gilt ebenso, dass eine frühe Regeneration der Cholinesterase für eine höhere Überlebenschance spricht (130). Ebenso ist das Auftreten einer intrahepatischen Cholestase insbesondere bei großflächigen Verbrennungen häufig, wobei eine gleichzeitige Erhöhung der Cholestaseparameter AP und  $\gamma$ -GT eher für eine günstige Prognose zu sprechen scheint. Vor allem bei normwertiger AP und  $\gamma$ -GT ist das Mortalitätsrisiko beim Vorliegen einer Cholestase deutlich – laut aktueller Literatur sogar vierfach – erhöht (132). Einem ANV im Rahmen der Verbrennungserkrankung geht offenbar häufig eine Mikroalbuminurie voraus. Außerdem ist eine erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum in der Akutphase nach dem Trauma (laut aktueller Literatur sogar innerhalb der ersten 6 Stunden) positiv prädiktiv für die Entwicklung eines Nierenversagens. Beide Parameter sollten sich somit in der klinischen Praxis für die Risikoeinschätzung für die Entwicklung eines Nierenversagens eignen (134,135). Erhöhtes Serum-Myoglobin in der Initialphase nach dem Trauma prädiktiv für die Entwicklung eines ANV innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Trauma. Für die Entwicklung eines ANV im weiteren stationären Verlauf allerdings sind die Laborparameter Laktat, LDH und Serum-Kreatinin aussagekräftiger. Bei elektrischen Verbrennungen ist eine erhöhte CK im Aufnahmelabor ist ebenso prädiktiv für die Entwicklung eines ANV, insbesondere bei anhaltend hohen Werten 48 Stunden nach dem Trauma. In der allgemeinen

Brandverletztenpopulation scheint die CK prognostisch nicht hinreichend aussagekräftig zu sein, wobei bei Patienten mit ohnehin erhöhtem Risiko für ein ANV eine erhöhte CK möglicherweise hinweisend für ein Nierenversagen innerhalb der ersten 5 Tage nach dem Trauma ist (138,140). Zum Serumphosphat Spiegel nach Verbrennungen liegen widersprüchliche Ergebnisse vor: Rimaz et al. fand eine deutliche Korrelation zwischen niedrigen Serumphosphat Spiegel im Aufnahmelabor und der Gesamtsterblichkeit, während im Kollektiv von Kuo et al. ein erhöhtes Serumphosphat bei der Aufnahme mit signifikant schlechterem Überleben assoziiert war (136,137). Die Wertigkeit des Serumphosphats als prognostischer Parameter für Brandverletzungen ist anhand der aktuellen Datenlage somit noch nicht abzusehen. Das NT-proBNP scheint einen Rückschluss über das Mortalitätsrisiko zu erlauben, insofern, als in der von Lindahl et al. beschriebenen Kohorte deutlich höhere Maximalwerte bei Verstorbenen erreicht wurden (142). Hinsichtlich der Blutgerinnung wurde nach Brandverletzungen trotz adäquater Antikoagulation eine Hyperkoagulabilität, insbesondere bei Männern, beschrieben. Auch bei Frauen wurde das Phänomen beobachtet, obwohl deutlich weniger ausgeprägt (143). Lavrentieva et al. untersuchten 45 Schwerbrandverletzte auf das Vorliegen einer DIC und fanden subklinische Anzeichen in 60%, während 31% eine manifeste DIC entwickelten – diese war dann auch mit einem signifikant schlechteren Überleben assoziiert (144).

Weitere, im Rahmen von Studien untersuchte Serumparameter bedürfen großteils aufwändigerer Methodik, sodass sie im klinischen Routinesetting nicht generell verfügbar sind. Dazu gehört die Messung der Phagozytoseleistung der Neutrophilen, deren Reduktion bei Verbrennungen als negativ prognostisches Kriterium beschrieben wurde (114).

Die Kinetik von Aminosäuren im Plasma wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Syntheseleistung bzw. exogener Aufnahme, Extraktion sowie Lyse und Resynthesevorgängen von Proteinen bestimmt. Unter akuter Stressreaktion wie sie im Zuge einer schweren Verbrennung auftreten, kommt es infolge von Störungen dieser Mechanismen auch zu Veränderungen der Aminosäurespiegel im Plasma (50,89). Diesbezügliche Studien beschreiben bei Patient\*innen mit mehr als 50% TBSA Verbrennungen für Prolin, Alanin, Glycin, Hydroxyprolin, Phenylalanin und

Ornithin signifikante Erhöhungen innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Ereignis. Besonders stark, und in einigen Fällen statistisch signifikant war die initiale Erhöhung in Fällen von späterem letalem Ausgang des Verbrennungstraumas. Die Spiegel von Prolin und Glycin fielen bei Patient\*innen mit letalem Verlauf bis zum 4. Tag drastisch ab. Auch subnormale Werte von Asparagin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin und Valin am vierten Tag waren mit einer schlechten Prognose verbunden (147). Eine Erhöhung der Phenylalanin/Tyrosin-Rate war nach Schwerverbrennungseignissen bis zu 4 Wochen nachweisbar. Peaks waren kurz vor letalem Ausgang zu verzeichnen (162). Trotz der zum Teil guten, statistischen Korrelationen haben die Ergebnisse dieser 20 bis 30 Jahre zurückliegenden Studien keinen Eingang in die Routinediagnostik des Verbrennungstraumas gefunden.

Clark et al. beschrieb bereits 2007, dass eine niedrige Konzentration von Glutamin im Serum mit verminderter Immunabwehr und höherer Mortalität bei Intensivpatienten verbunden ist (163). Auch Rodas et al. dokumentierten an einer Serie von Intensivpatienten den prognostisch negativen Effekt eines zum Zeitpunkt der Aufnahme reduzierten Glutaminspiegels im Serum. Den pathophysiologischen Ansatzpunkt stellt dabei vermutlich die Wirkung von Glutamin auf die Barrierefunktion des Darms und auf die T-Zell basierte Immunantwort dar (164) (156,165). Hochdosierte, langfristige Supplementierung von Glutamin konnte dementsprechend bei Intensivpatienten die Überlebensprognose verbessern(151) Gerade bei Schwerverbrennungstrauma ist die Integrität der intestinalen Barrierefunktion von zentraler Bedeutung. Ein Zusammenbruch dieser Barriere ist häufig mit der Entstehung von Sepsis infolge bakterieller Translokation aber auch mit unmittelbarer, in weiterer Folge unbeherrschbarer intestinaler Problematik verbunden (151). Der in mehreren Untersuchungen beschriebene, signifikante Abfall des Serumglutaminspiegels nach Verbrennungstrauma stellt somit ein zentrales Problem dar und wird als prognostisch negativ eingestuft. Ein Review zum Effekt der Supplementierung von Glutamin bei Verbrennungsoptern zeigte durchwegs positive Effekte (166).

Angesichts der im Rahmen des Verbrennungstraumas vermehrt anfallenden freien Radikale ist ausreichende Verfügbarkeit von Glutathion unabdingbar. Eine erhöhte Plasmaclearance der Precursorsubstanz 5-Oxoprolin und damit eine reduzierte

Synthese von Glutathion war bei großflächigen Verbrennungen nachweisbar. Wiewohl Supplementierungsversuche von Glutathion dessen Plasmaspiegel kaum beeinflussen konnten, hat das Ausmaß der Plasmaclearance des 5-Oxoprolins möglicherweise einen prognostischen Stellenwert (153).

Das intrazelluläre Kleinmolekül Ubiquitin wird entsprechend dem Ausmaß von zellulärer Destruktion freigesetzt war daher bei großflächigen Verbrennungen signifikant erhöht. Auch die Entwicklung einer Sepsis und negativer Verlauf korrelierten mit der Freisetzung von Ubiquitin.(154,155,167) Es ist jedoch fraglich, ob die Substanz in der Routinediagnostik einsetzbar ist.

Wo immer Zelluntergang stattfindet, wird aus den Zellkernen DNA frei und im Plasma nachweisbar. Möglicherweise findet zusätzlich unter bestimmten Voraussetzungen auch eine aktive Freisetzung von DNA-Fragmenten statt. Das diagnostisch – prognostische Potential der Bestimmung zellfreier DNA-Fragmente (cfDNA) im Plasma wird zunehmend erkannt und in die klinische Anwendung integriert (104–107). Der Zusammenhang des Plasmalevels an cfDNA mit dem Verbrennungsausmaß (114,157) ist im Hinblick auf den Zellzerfall nicht überraschend. Auch die Erhöhung im Rahmen eines Inhalationstraumas und die lineare Korrelation mit dem CO-Hb im Fall einer begleitenden Intoxikation können in diesem Zusammenhang gesehen werden. Insgesamt korreliert somit die Schwere des Traumas mit der Menge an cfDNA (159). Obwohl in einer Studie hohe Spezifität und Sensitivität des Plasmalevels der cfDNA im Hinblick auf die prognostische Aussagekraft für letalen Verlauf beschrieben wurden (103,161) basiert die Datenlage noch auf kleinen Patientenkollektiven, sodass cfDNA zurzeit noch nicht als Prognosetool für die klinische Routine eingesetzt werden können.

### **Zusammenfassung**

Das schwere Verbrennungstrauma führt zu ausgedehntem Zelluntergang und massiver Ausschüttung von Zytokinen sowie Akutphase-Proteinen und in der Folge zu gravierenden, metabolischen Veränderungen. Die hochkomplexen patho-

physiologischen Abläufe werden – gewissermaßen als fokale Momentaufnahmen – durch Laborparameter abgebildet.

Trotz guter einzelner Korrelationen zur Entwicklung septischer Komplikationen und zum Verlauf lassen sich bisher kaum prognostisch valide isolierte Parameter definieren, von denen Therapieentscheidungen abhängig gemacht werden können. Möglicherweise liegt die Zukunft in der Erstellung von auf vielen unterschiedlichen Serumparametern basierenden Scores, die eine differenzierte, individuelle Beurteilung einzelner Patient\*innen ermöglichen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Kraft R, Herndon DN, Finnerty CC, Shahrokhi S, Jeschke MG. Occurrence of multiorgan dysfunction in pediatric burn patients: incidence and clinical outcome. *Ann Surg.* Februar 2014;259(2):381–7.
2. Kentish E. Essay on burns in two parts the first part originally published in 1797, the. Place of publication not identified: Rarebooksclub Com; 2012.
3. Kamolz LP, Herausgeber. Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas. Wien: Springer; 2009. 251 S.
4. Glat PM, Davenport T. Current Techniques for Burn Reconstruction: Using Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts as an Adjunctive Treatment Along the Reconstructive Ladder. *Ann Plast Surg.* Februar 2017;78:S14–8.
5. Jackson D, Topley E, Cason JS, Lowbury EJ. Primary excision and grafting of large burns. *Ann Surg.* August 1960;152:167–89.
6. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma.* Dezember 1970;10(12):1103–8.
7. Chen J, Han C mao, Su G liang, Tang Z jian, Su S jie, Lin X wei. Randomized controlled trial of the absorbency of four dressings and their effects on the evaporation of burn wounds. *Chin Med J (Engl).* 20. Oktober 2007;120(20):1788–91.
8. Silver GM, Robertson SW, Halerz MM, Conrad P, Supple KG, Gamelli RL. A silver-coated antimicrobial barrier dressing used postoperatively on meshed autografts: a dressing comparison study. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc.* Oktober 2007;28(5):715–9.
9. Barrow RE, Jeschke MG, Herndon DN. Early fluid resuscitation improves outcomes in severely burned children. *Resuscitation.* Juli 2000;45(2):91–6.
10. Navar PD, Saffle JR, Warden GD. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* Dezember 1985;150(6):716–20.
11. Liu HF, Zhang F, Lineaweaver WC. History and Advancement of Burn Treatments. *Ann Plast Surg.* Februar 2017;78(2 Suppl 1):S2–8.
12. Bang RL, Sharma PN, Sanyal SC, Al Najjadah I. Septicaemia after burn injury: a comparative study. *Burns J Int Soc Burn Inj.* Dezember 2002;28(8):746–51.

13. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1. Jänner 2006;42 Suppl 1:S35-39.
14. Branski LK, Al-Mousawi A, Rivero H, Jeschke MG, Sanford AP, Herndon DN. Emerging infections in burns. *Surg Infect.* Oktober 2009;10(5):389–97.
15. Adams HA, Vogt PM. Die notfall- und intensivmedizinische Grundversorgung des Schwerbrandverletzten. *Anästhesiol Intensivmed.* Februar 2010;90–112.
16. Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II--assessment and resuscitation. *BMJ.* 10. Juli 2004;329(7457):101–3.
17. Sorg H, Vogt PM, Spies M. Neuner-Regel nach Wallace. In: Henne-Bruns D, Herausgeber. *Duale Reihe Chirurgie [Internet].* 4., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2012 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook\\_717870\\_SL21381674](https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook_717870_SL21381674)
18. Parvizi D, Giretzlehner M, Wurzer P, Klein LD, Shoham Y, Bohanon FJ, u. a. BurnCase 3D software validation study: Burn size measurement accuracy and inter-rater reliability. *Burns.* März 2016;42(2):329–35.
19. Scheidegger D. Verbrennungen, Kälteschäden und chemische Verletzungen. In: *Basiswissen Chirurgie [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [zitiert 29. September 2020]. S. 431–5. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12380-1\\_10](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12380-1_10)
20. Sorg H, Vogt PM, Spies M. Bestimmung der Verbrennungstiefe. In: Henne-Bruns D, Herausgeber. *Duale Reihe Chirurgie [Internet].* 4., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag; 2012 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook\\_717870\\_SL21381574](https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook_717870_SL21381574)
21. Moll I, Bayerl C, Meissner M, Rose C, Schoch D, Siemann-Harms U, u. a. Allgemeine Dermatologie. In: Moll I, Herausgeber. *Duale Reihe Dermatologie [Internet].* 8. vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/1278819#/ebook\\_1278819\\_SL54808686](https://eref.thieme.de/ebooks/1278819#/ebook_1278819_SL54808686)
22. Kao CC, Garner WL. Acute burns. *Plast Reconstr Surg.* Juni 2000;105(7):2482–92; quiz 2493; discussion 2494.

23. Singer AJ, McClain SA. Persistent wound infection delays epidermal maturation and increases scarring in thermal burns. *Wound Repair Regen.* November 2002;10(6):372–7.
24. Kamolz LP, Herausgeber. *Verbrennungen: Diagnose, Therapie und Rehabilitation des thermischen Traumas.* Wien: Springer; 2009. 251 S.
25. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int.* 2017;92(1):37–46.
26. Settle JA. Fluid therapy in burns. *J R Soc Med.* 1982;75(Suppl 1):6–11.
27. Arturson G. Pathophysiological aspects of the burn syndrome with special reference to liver injury and alterations of capillary permeability. *Acta Chir Scand Suppl.* 1961;Suppl 274:1–135.
28. Demling RH. Fluid replacement in burned patients. *Surg Clin North Am.* Februar 1987;67(1):15–30.
29. Manning J. Sepsis in the Burn Patient. *Crit Care Nurs Clin North Am.* September 2018;30(3):423–30.
30. Holm C, Hörbrand F, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. *Burns J Int Soc Burn Inj.* März 1999;25(2):171–8.
31. Tokyay R, Zeigler ST, Traber DL, Stothert JC, Loick HM, Heggens JP, u. a. Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. April 1993;74(4):1521–7.
32. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, u. a. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest.* Juni 1992;101(6):1644–55.
33. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence.* Jänner 2014;5(1):20–6.
34. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, u. a. American Burn Association Consensus Conference to Define Sepsis and Infection in Burns: *J Burn Care Res.* November 2007;28(6):776–90.
35. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, u. a. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* Juli 1996;22(7):707–10.

36. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*. Dezember 2019;23(1):374.
37. Clark JA, Coopersmith CM. INTESTINAL CROSSTALK: A NEW PARADIGM FOR UNDERSTANDING THE GUT AS THE „MOTOR“ OF CRITICAL ILLNESS. *Shock*. Oktober 2007;28(4):384–93.
38. Siegenthaler W, Amann-Vesti B, Herausgeber. *Klinische Pathophysiologie*. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. 1178 S.
39. Hoth M, Wischmeyer E. Immunsystem. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Physiologie [Internet]*. 4., unveränderte Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2021 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_13687541#/ebook\\_cs\\_13687541\\_cs4483](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_13687541#/ebook_cs_13687541_cs4483)
40. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. August 2018;41(4):1115–27.
41. Zivkovic AR, Schmidt K, Sigl A, Decker SO, Brenner T, Hofer S. Reduced serum butyrylcholinesterase activity indicates severe systemic inflammation in critically ill patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:274607.
42. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci*. November 2005;6B(11):1045–56.
43. Pfäfflin A, Schleicher E. Inflammation markers in point-of-care testing (POCT). *Anal Bioanal Chem*. März 2009;393(5):1473–80.
44. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin- $\alpha$  gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab*. Jänner 2001;86(1):396–404.
45. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 27. Februar 1993;341(8844):515–8.
46. Kadri S, Rhee C, Cao Z, Robinson SB, Lipkin CB, Bozzette S, u. a. The Epidemiology of Procalcitonin Use in United States Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 1. Dezember 2016;3(suppl\_1):229.
47. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 15. Juli 2004;39(2):206–17.

48. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, u. a. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PloS One*. 2012;7(8):e42860.
49. Gulbins E, Lang KS. Immunsystem. In: Schmidt RF, Lang F, Herausgeber. *Physiologie des Menschen* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007 [zitiert 3. Juli 2020]. S. 550–62. (Springer-Lehrbuch). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-32910-7\\_24](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-32910-7_24)
50. Clowes GHA, O'Donnell TF, Blackburn GL, Maki TN. Energy Metabolism and Proteolysis in Traumatized and Septic Man. *Surg Clin North Am*. Oktober 1976;56(5):1169–84.
51. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaeschke F, Grillhösl C, Harrasser S, u. a. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium* [Internet]. 7. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 23. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-160377>
52. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, u. a. *Urinuntersuchung*. In: *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. S. 863. (Duale Reihe).
53. RÖMPP-Redaktion, Geldsetzer F, Schwägele F. Harnstoff [Internet]. Böckler F, Dill B, Dingerdissen U, Eisenbrand G, Faupel F, Fugmann B, u. a., Herausgeber. Thieme Gruppe; 2019 [zitiert 12. März 2021]. Verfügbar unter: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-08-00427>
54. Veelken R, Ditting T. Kreatinin und Harnstoff. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Innere Medizin* [Internet]. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 12. März 2021]. Verfügbar unter: [https://eref-1thieme-1de-1kl5mgwla0654.han.medunigraz.at/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85322660](https://eref-1thieme-1de-1kl5mgwla0654.han.medunigraz.at/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85322660)
55. Walzog B, Fandrey J. Abwehrmechanismen des Körpers. In: Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. *Physiologie* [Internet]. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag KG; 2019 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/cs\\_10278468#/ebook\\_cs\\_10278468\\_\\_55A7FE71\\_1E09\\_41DB\\_9D4B\\_EF8596A71F42](https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468__55A7FE71_1E09_41DB_9D4B_EF8596A71F42)

56. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. Dezember 2017;10(1):12.
57. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, u. a. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. Jänner 2014;20(1):19–22.
58. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung. In: *Physiologie* [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 1. März 2021]. S. 295. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163285>
59. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. Mai 2011;105 Suppl 1:S13-33.
60. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. Oktober 2010;76(10):851–9.
61. Riov J, Jaffe MJ. Cholinesterases from plant tissues: I. Purification and characterization of a cholinesterase from mung bean roots. *Plant Physiol*. März 1973;51(3):520–8.
62. Reihe D, Herausgeber. Cholinesterase. In: *Innere Medizin* [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 8. März 2021]. S. 1483. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-005-145255>
63. Ofek K, Krabbe KS, Evron T, Debecco M, Nielsen AR, Brunnsaad H, u. a. Cholinergic status modulations in human volunteers under acute inflammation. *J Mol Med Berl Ger*. November 2007;85(11):1239–51.
64. Zivkovic AR, Schmidt K, Stein T, Münzberg M, Brenner T, Weigand MA, u. a. Bedside-measurement of serum cholinesterase activity predicts patient morbidity and length of the intensive care unit stay following major traumatic injury. *Sci Rep*. 18. Juli 2019;9(1):10437.
65. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, u. a. Cholestase. In: *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. S. 659. (Duale Reihe).
66. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, u. a. Referenztabellen. In: *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. S. 1479, 1481, 1487, 1491. (Duale Reihe).

67. Minchiotti L, Galliano M, Kragh-Hansen U, Peters T. Mutations and polymorphisms of the gene of the major human blood protein, serum albumin. *Hum Mutat.* August 2008;29(8):1007–16.
68. Brennan SO, Carrell RW. A circulating variant of human proalbumin. *Nature.* 31. August 1978;274(5674):908–9.
69. RÖMPP-Redaktion, Geldsetzer F, Schwägele F. Harnstoff [Internet]. Böckler F, Dill B, Dingerdissen U, Eisenbrand G, Faupel F, Fugmann B, u. a., Herausgeber. Thieme Gruppe; 2019 [zitiert 12. März 2021]. Verfügbar unter: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-08-00427>
70. Porter C, Sousse LE, Irick R, Schryver E, Klein GL. Interactions of Phosphate Metabolism With Serious Injury, Including Burns. *JBMR Plus.* Oktober 2017;1(2):59–65.
71. Betro MG, Pain RW. Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. *Br Med J.* 29. Jänner 1972;1(5795):273–6.
72. Cohen J, Kogan A, Sahar G, Lev S, Vidne B, Singer P. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* August 2004;26(2):306–10.
73. Wittenberg BA, Wittenberg JB. Transport of Oxygen in Muscle. *Annu Rev Physiol.* März 1989;51(1):857–78.
74. Wittenberg JB. Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: role of myoglobin in oxygen entry into muscle. *Physiol Rev.* Oktober 1970;50(4):559–636.
75. G. A. Millikan. Experiments on muscle haemoglobin *in vivo*; the instantaneous measurement of muscle metabolism. *Proc R Soc Lond Ser B - Biol Sci.* Juli 1937;123(831):218–41.
76. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med.* 1982;33:435–43.
77. Neumeister B, Brückel J, Schäffler A, Herausgeber. *Klinikleitfaden Labordiagnostik.* 3. Aufl. München: Urban & Fischer; 2003. 781 S. (Klinikleitfaden).
78. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* Februar 2006;1762(2):164–80.
79. Cummins P, Perry SV. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem J.* 1. April 1978;171(1):251–9.

80. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, u. a. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. Juli 1993;88(1):101–6.
81. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, u. a. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med*. 10. März 1994;330(10):670–4.
82. Altiok E, Bätge B, Böll B, Brandenburg V. Herz. In: Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Herausgeber. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018. S. 86.
83. Köster R, Hamm C, Kähler J, Fischer-Rasokat U, Dill T, Liebetau C, u. a. Kardiologie. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Innere Medizin [Internet]*. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 16. Juli 2021]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85292937](https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85292937)
84. Maeder M, Ammann P, Rickli H, Diethelm M. Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly*. 26. September 2003;133(37–38):515–8.
85. Shah KB, Nolan MM, Rao K, Wang DJ, Christenson RH, Shanholtz CB, u. a. The characteristics and prognostic importance of NT-ProBNP concentrations in critically ill patients. *Am J Med*. Dezember 2007;120(12):1071–7.
86. Spannagl M, Harenberg J. Hämostaseologie. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Innere Medizin [Internet]*. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 16. Juli 2021]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85338158](https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85338158)
87. Spannagl M, Harenberg J. Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Verbrauchskoagulopathie. In: Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, u. a., Herausgeber. *Duale Reihe Innere Medizin [Internet]*. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 16. Juli 2021]. Verfügbar unter: [https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85338942](https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85338942)
88. Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, u. a., Herausgeber. Thromboplastinzeit (TPZ, Quick-Wert, INR). In: *Duale Reihe Innere Medizin [Internet]*. 4., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 16.

- Juli 2021]. Verfügbar unter:  
[https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook\\_2263057\\_SL85893428](https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85893428)
89. Fleck A, Munro HN. PROTEIN METABOLISM AFTER INJURY. *Metabolism*. September 1963;12:783–9.
90. Freund H, Atamian S, Holroyde J, Fischer JE. Plasma Amino Acids as Predictors of the Severity and Outcome of Sepsis: *Ann Surg*. November 1979;190(5):571–6.
91. Potsic B, Holliday N, Lewis P, Samuelson D, DeMarco V, Neu J. Glutamine supplementation and deprivation: effect on artificially reared rat small intestinal morphology. *Pediatr Res*. September 2002;52(3):430–6.
92. Li W, Qiu X, Wang J, Li H, Sun Y, Zhang F, u. a. The therapeutic efficacy of glutamine for rats with smoking inhalation injury. *Int Immunopharmacol*. Juni 2013;16(2):248–53.
93. Tokyay R, Zeigler ST, Traber DL, Stothert JC, Loick HM, Hegggers JP, u. a. Postburn gastrointestinal vasoconstriction increases bacterial and endotoxin translocation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. April 1993;74(4):1521–7.
94. Wachter H, Hausen A, Reibnegger G. *Chemie in der Medizin*: [Internet]. Berlin, Boston: DE GRUYTER; 2014 [zitiert 23. Juli 2020]. Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/9783110313956>
95. Lyons J, Rauh-Pfeiffer A, Yu YM, Lu XM, Zurakowski D, Tompkins RG, u. a. Blood glutathione synthesis rates in healthy adults receiving a sulfur amino acid-free diet. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9. Mai 2000;97(10):5071–6.
96. Metges CC, Yu YM, Cai W, Lu XM, Wong S, Ajami AM, u. a. Plasma L-5-oxoproline carbon and nitrogen kinetics in healthy young adults. *J Nutr*. November 1999;129(11):1998–2004.
97. Metges CC, Yu YM, Cai W, Lu XM, Wong S, Regan MM, u. a. Oxoproline kinetics and oxoproline urinary excretion during glycine- or sulfur amino acid-free diets in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Mai 2000;278(5):E868-876.
98. Majetschak M. Extracellular ubiquitin: immune modulator and endogenous opponent of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. Februar 2011;89(2):205–19.
99. Howard JM. Studies of the absorption and metabolism of glucose following injury; the systemic response to injury. *Ann Surg*. März 1955;141(3):321–6.

100. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet.* Jänner 1999;64(1):218–24.
101. Lo YM. Circulating nucleic acids in plasma and serum: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* September 2001;945:1–7.
102. Fournié GJ, Courtin JP, Laval F, Chalé JJ, Pourrat JP, Pujazon MC, u. a. Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patients suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours. *Cancer Lett.* 8. Mai 1995;91(2):221–7.
103. Altrichter J, Zedler S, Kraft R, Faist E, Mitzner SR, Sauer M, u. a. Neutrophil-derived circulating free DNA (cf-DNA/NETs), a potential prognostic marker for mortality in patients with severe burn injury. *Eur J Trauma Emerg Surg.* Dezember 2010;36(6):551–7.
104. Chen XQ, Stroun M, Magnenat JL, Nicod LP, Kurt AM, Lyautey J, u. a. Microsatellite alterations in plasma DNA of small cell lung cancer patients. *Nat Med.* September 1996;2(9):1033–5.
105. Laktionov PP, Tamkovich SN, Rykova EY, Bryzgunova OE, Starikov AV, Kuznetsova NP, u. a. Extracellular circulating nucleic acids in human plasma in health and disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* Oktober 2004;23(6–7):879–83.
106. Lo YM, Tein MS, Pang CC, Yeung CK, Tong KL, Hjelm NM. Presence of donor-specific DNA in plasma of kidney and liver-transplant recipients. *Lancet Lond Engl.* 2. Mai 1998;351(9112):1329–30.
107. Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology.* 1989;46(5):318–22.
108. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, u. a. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science.* 20. Dezember 1985;230(4732):1350–4.
109. Sambrook J, Russell DW. *The Basic Polymerase Chain Reaction.* Sambrook J, Russell D, Herausgeber. Cold Spring Harb Protoc. Juni 2006;2006(1):pdb.prot3824.
110. PCR-Schema [Internet]. Wikimedia. 2022 [zitiert 15. Februar 2022]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PCR-Schema-v2.svg#globalusage>

111. Bergquist M, Hästbacka J, Glaumann C, Freden F, Huss F, Lipcsey M. The time-course of the inflammatory response to major burn injury and its relation to organ failure and outcome. *Burns*. März 2019;45(2):354–63.
112. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, Pereira CT, Oliveira HM, Queiroz DMM, u. a. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock Augusta Ga*. Juli 2006;26(1):13–9.
113. Fuss J, Voloboyeva A, Poliovyj V. Prognostic value of using neutrophil-lymphocyte ratio in patients with burn injury for the diagnosis of sepsis and bacteraemia. *Pol J Surg*. 2018;90(5):13–6.
114. Hampson P, Dinsdale RJ, Wearn CM, Bamford AL, Bishop JRB, Hazeldine J, u. a. Neutrophil Dysfunction, Immature Granulocytes, and Cell-free DNA are Early Biomarkers of Sepsis in Burn-injured Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Ann Surg*. Juni 2017;265(6):1241–9.
115. Jones CN, Moore M, Dimisko L, Alexander A, Ibrahim A, Hassell BA, u. a. Spontaneous neutrophil migration patterns during sepsis after major burns. *PloS One*. 2014;9(12):e114509.
116. Sheng ZY, Tung YL. Neutrophil chemiluminescence in burned patients. *J Trauma*. Juni 1987;27(6):587–95.
117. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, u. a. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PloS One*. 2012;7(8):e42860.
118. Kim HY, Kong YG, Park JH, Kim YK. Acute kidney injury after burn surgery: Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as a predictive factor. *Acta Anaesthesiol Scand*. Februar 2019;63(2):240–7.
119. Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JAJ. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology*. Februar 2015;122(2):448–64.
120. Colpaert K, Hoste EA. Acute kidney injury in burns: a story of volume and inflammation. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(6):192.
121. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. *Moine P, Herausgeber. PLOS ONE*. 22. Dezember 2016;11(12):e0168475.
122. Ren H, Li Y, Han C, Hu H. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: A meta-analysis. *Burns*. Mai 2015;41(3):502–9.

123. Ren H, Li Y, Han C, Hu H. Serum procalcitonin as a diagnostic biomarker for sepsis in burned patients: A meta-analysis. *Burns*. Mai 2015;41(3):502–9.
124. Mokline A, Garsallah L, Rahmani I, Jerbi K, Oueslati H, Tlaili S, u. a. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 30. Juni 2015;28(2):116–20.
125. Bargues L, Chancerelle Y, Catineau J, Jault P, Carsin H. Evaluation of serum procalcitonin concentration in the ICU following severe burn. *Burns J Int Soc Burn Inj*. November 2007;33(7):860–4.
126. Paratz JD, Lipman J, Boots RJ, Muller MJ, Paterson DL. A New Marker of Sepsis Post Burn Injury?\*: *Crit Care Med*. September 2014;42(9):2029–36.
127. Cabral L, Afreixo V, Almeida L, Paiva JA. The Use of Procalcitonin (PCT) for Diagnosis of Sepsis in Burn Patients: A Meta-Analysis. *Moine P, Herausgeber. PLOS ONE*. 22. Dezember 2016;11(12):e0168475.
128. Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. Juni 2013;39(4):714–22.
129. Schmidt K, Zivkovic AR, Thiele M, Horter J, Brenner T, Weigand MA, u. a. Point-of-care measured serum cholinesterase activity predicts patient outcome following severe burns. *Burns*. November 2020;S0305417920305763.
130. Kamolz LP, Andel H, Greher M, Andel D, Meissl G, Frey M. Serum cholinesterase activity in patients with burns. *Clin Chem Lab Med*. Jänner 2002;40(1):60–4.
131. Kamolz LP, Andel H, Greher M, Ploner M, Meissl G, Frey M. Serum cholinesterase activity reflects morbidity in burned patients. *Burns J Int Soc Burn Inj*. März 2002;28(2):147–50.
132. de Tymowski C, Dépret F, Soussi S, Nabila M, Vauchel T, Chaussard M, u. a. Contributing factors and outcomes of burn-associated cholestasis. *J Hepatol*. September 2019;71(3):563–72.
133. Vlachou E, Gosling P, Moimen NS. Microalbuminuria: A marker of endothelial dysfunction in thermal injury. *Burns*. Dezember 2006;32(8):1009–16.
134. Sabry A, El-Din AB, El-Hadidy AM, Hassan M. Markers of Tubular and Glomerular Injury in Predicting Acute Renal Injury Outcome in Thermal Burn Patients: A Prospective Study. *Ren Fail*. Jänner 2009;31(6):457–63.

135. Emami A, Javanmardi F, Rajaei M, Pirbonyeh N, Keshavarzi A, Fotouhi M, u. a. Predictive Biomarkers for Acute Kidney Injury in Burn Patients. *J Burn Care Res.* 14. August 2019;40(5):601–5.
136. Rimaz S, Moghadam AD, Mobayen M, Nasab MM, Rimaz S, Aghebati R, u. a. Changes in serum phosphorus level in patients with severe burns: A prospective study. *Burns.* Dezember 2019;45(8):1864–70.
137. Kuo G, Lee CC, Yang SY, Hsiao YC, Chuang SS, Chang SW, u. a. Hyperphosphatemia is associated with high mortality in severe burns. *Kou YR, Herausgeber. PLOS ONE.* 9. Jänner 2018;13(1):e0190978.
138. Kym D, Cho YS, Yoon J, Yim H, Yang HT. Evaluation of diagnostic biomarkers for acute kidney injury in major burn patients. *Ann Surg Treat Res.* Mai 2015;88(5):281–8.
139. Bhavsar P, Rathod KJ, Rathod D, Chamania CS. Utility of Serum Creatinine, Creatine Kinase and Urinary Myoglobin in Detecting Acute Renal Failure due to Rhabdomyolysis in Trauma and Electrical Burns Patients. *Indian J Surg.* Februar 2013;75(1):17–21.
140. Bhavsar P, Rathod KJ, Rathod D, Chamania CS. Utility of Serum Creatinine, Creatine Kinase and Urinary Myoglobin in Detecting Acute Renal Failure due to Rhabdomyolysis in Trauma and Electrical Burns Patients. *Indian J Surg.* Februar 2013;75(1):17–21.
141. Chen YN, Luo ZR, Zeng LJ, Wu MY, Wu YZ, Lin ZY. Cardiac troponin I: a marker for post-burn cardiac injury. *Ann Clin Biochem.* Juli 2000;37 ( Pt 4):447–51.
142. Lindahl AE, Stridsberg M, Sjöberg F, Ekselius L, Gerdin B. Natriuretic peptide type B in burn intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* März 2013;74(3):855–61.
143. Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM, u. a. Hypercoagulability after burn injury. *J Trauma Acute Care Surg.* Juli 2013;75(1):37–43.
144. Lavrentieva A, Kontakiotis T, Bitzani M, Papaioannou-Gaki G, Parlapani A, Thomareis O, u. a. Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med.* April 2008;34(4):700–6.
145. Cynober L, Dinh FN, Saizy R, Blonde F, Giboudeau J. Plasma amino acid levels in the first few days after burn injury and their predictive value. *Intensive Care Med.* November 1983;9(6):325–31.

146. Aulick LH, Wilmore DW. Increased peripheral amino acid release following burn injury. *Surgery*. Mai 1979;85(5):560–5.
147. Cynober L, Dinh FN, Saizy R, Blonde F, Giboudeau J. Plasma amino acid levels in the first few days after burn injury and their predictive value. *Intensive Care Med*. November 1983;9(6):325–31.
148. Stinnett JD, Alexander JW, Watanabe C, Macmillan BG, Fischer JE, Morris MJ, u. a. Plasma and Skeletal Muscle Amino Acids Following Severe Burn Injury in Patients and Experimental Animals: *Ann Surg*. Jänner 1982;195(1):75–89.
149. Wannemacher RW, Klainer AS, Dinterman RE, Beisel WR. The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ratio during infection. *Am J Clin Nutr*. September 1976;29(9):997–1006.
150. Parry-Billings M, Calder PC, Newsholme EA, Evans J. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *The Lancet*. September 1990;336(8714):523–5.
151. Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, Schwenkglenks M. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr Edinb Scotl*. April 2013;32(2):213–23.
152. Wischmeyer PE. Glutamine in Burn Injury. *Nutr Clin Pract*. Oktober 2019;34(5):681–7.
153. Yu YM, Ryan CM, Fei ZW, Lu XM, Castillo L, Schultz JT, u. a. Plasma L-5-oxoproline kinetics and whole blood glutathione synthesis rates in severely burned adult humans. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1. Februar 2002;282(2):E247–58.
154. Pisitkun T, Johnstone R, Knepper MA. Discovery of urinary biomarkers. *Mol Cell Proteomics MCP*. Oktober 2006;5(10):1760–71.
155. Wong YM, LaPorte HM, Albee LJ, Baker TA, Bach HH, Vana PG, u. a. Ubiquitin Urine Levels in Burn Patients: *J Burn Care Res*. 2017;38(1):e133–43.
156. Parry-Billings M, Calder PC, Newsholme EA, Evans J. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *The Lancet*. September 1990;336(8714):523–5.
157. Chiu TW, Young R, Chan LYS, Burd A, Lo DYM. Plasma cell-free DNA as an indicator of severity of injury in burn patients. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 1. Jänner 2006 [zitiert 5. August 2020];44(1). Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2006.44.issue-1/cclm.2006.003/cclm.2006.003.xml>

158. Fox A, Gal S, Fisher N, Smythe J, Wainscoat J, Tyler MPH, u. a. Quantification of circulating cell-free plasma DNA and endothelial gene RNA in patients with burns and relation to acute thermal injury. *Burns*. September 2008;34(6):809–16.
159. Hayun Y, Shoham Y, Krieger Y, Silberstein E, Douvdevani A, Ad-El D. Circulating cell-free DNA as a potential marker in smoke inhalation injury: *Medicine (Baltimore)*. März 2019;98(12):e14863.
160. Tanizaki S. Assessing inhalation injury in the emergency room. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2015;7:31–7.
161. Wijeratne S, Butt A, Burns S, Sherwood K, Boyd O, Swaminathan R. Cell-Free Plasma DNA as a Prognostic Marker in Intensive Treatment Unit Patients. *Ann N Y Acad Sci*. Juni 2004;1022(1):232–8.
162. Wannemacher RW, Klainer AS, Dinterman RE, Beisel WR. The significance and mechanism of an increased serum phenylalanine-tyrosine ratio during infection. *Am J Clin Nutr*. September 1976;29(9):997–1006.
163. Clark JA, Coopersmith CM. INTESTINAL CROSSTALK: A NEW PARADIGM FOR UNDERSTANDING THE GUT AS THE „MOTOR“ OF CRITICAL ILLNESS. *Shock*. Oktober 2007;28(4):384–93.
164. Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, Norberg Å, Wernerman J. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci Lond Engl* 1979. Juni 2012;122(12):591–7.
165. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, u. a. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 18. April 2013;368(16):1489–97.
166. Wischmeyer PE. Glutamine in Burn Injury. *Nutr Clin Pract*. Oktober 2019;34(5):681–7.
167. Majetschak M. Extracellular ubiquitin: immune modulator and endogenous opponent of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol*. Februar 2011;89(2):205–19.

