

Trotz großer und fortwährender Fortschritte bleibt die Behandlung von Traumapatienten nach wie vor mit großen Schwierigkeiten behaftet. Das Trauma stellt zahlenmäßig die häufigste Todesursache bei jungen Menschen dar. Es ist daher das Anliegen intensiver klinischer und experimenteller Forschung, traumasppezifische Reaktionen fundiert zu verstehen.

Schwierige Traumabehandlung

Immun- und Stoffwechselmodulation durch schweres Gewebstrauma
 Von Fritz Ulrich Schade, Joachim Fandrey und Herbert de Groot

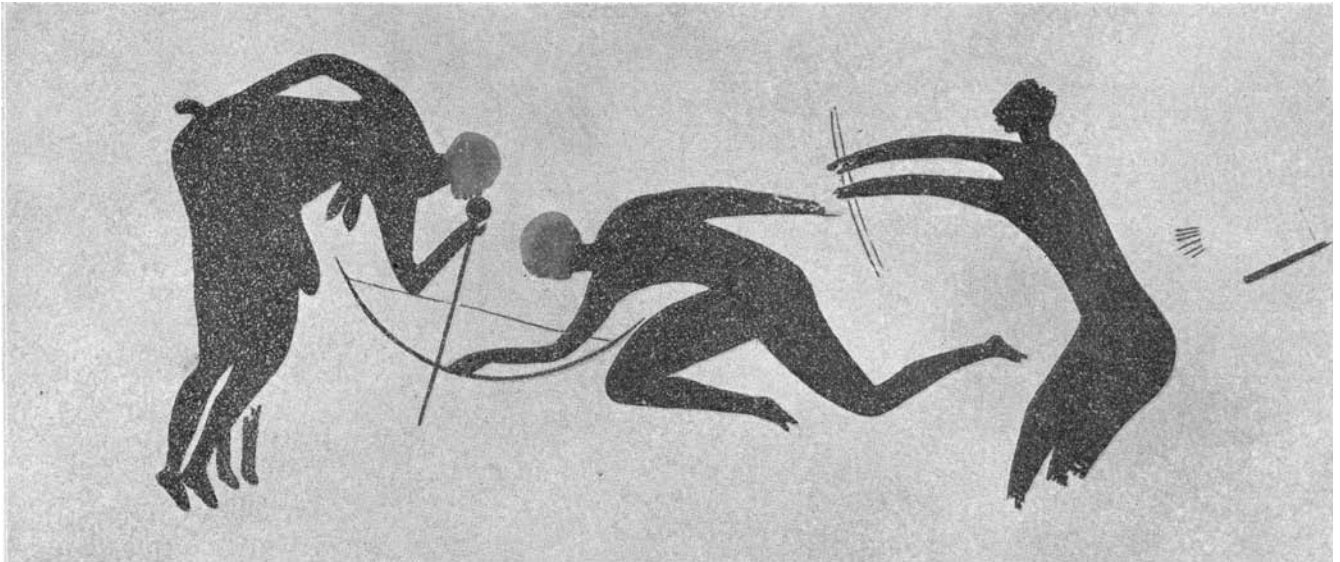
Trauma – Historisches

Zu den bemerkenswerten menschlichen Eigenschaften zählt mit Sicherheit das Bestreben, seinen kranken und verletzten Nächsten zu versorgen.

Deshalb können wir annehmen, dass die klinischen Symptome, welche sich als Folge eines schweren Traumas einstellen, schon denjenigen bekannt waren, welche die Wunden vorzeitlicher Jäger und antiker Krieger verbanden. Die Natur dessen,

was sie beobachteten war für sie sicherlich hinter Mysterien verborgen, obwohl schon aus mesopotamischen Tontafeln, die vor mehr als 4 000 Jahren geschrieben wurden, hervorgeht, dass der Heilungsprozess als solcher erkannt wurde¹. Fast jede große Verletzung besonders am Kopf, Thorax oder Abdomen endete tödlich, wobei großer Blutverlust und Wundbrand vermutlich die häufigsten Todesursachen waren. Obwohl die generellen Anzeichen einer Entzündung Rötung (rubor),

Schwellung (tumor), Erwärmung (calor), und Schmerz (dolor) von Celsus im ersten Jahrhundert beschrieben wurden¹, blieben die diesen Erscheinungen zu Grunde liegenden Prinzipien der Gewebereparatur und Verteidigung gegen bakterielle Invasion unverstanden, und geeignete therapeutische Konsequenzen konnten nicht gezogen werden. Um den „löblichen“ Eiter zu erzeugen, wurden mitunter abenteuerliche Packungen aus Dung, Kräutern und anderen Wundermitteln auf die



(1) Ein ermatteter Krieger bricht, ins Lager zurückgekehrt, verletzt zusammen. Zwei Gestalten sind herbeigeeilt und versuchen, ihm zu helfen.

Quelle: Felszeichnung aus der Sahara, ca. 4000 vor Christus. Quelle: Zeitalter der Menschheit; Afrikanische Königreiche; Time Life Bücher 1967

Wunden appliziert. Von dem französischen Arzt Ambroise Paré aus dem 17. Jahrhundert stammt das Zitat: „Ich verbinde die Wunden, Gott heilt sie.“ Erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts setzte sich die Erkenntnis durch, dass Entzündung keine Krankheit darstellt, sondern einen für den Patienten vorteilhaften Prozess².

Die Entdeckungen von Pasteur und Koch in der Mitte des 19. Jahrhunderts erhellten schließlich den Tatbestand, dass Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, in enger Beziehung zu menschlichen Erkrankungen stehen. Auf der Erkenntnis aufbauend, dass Wundinfektionen mikrobiellen Ursprungs sein könnten, entwickelte insbesondere Joseph Lister das Konzept der Antisepsis für chirurgische Eingriffe³. Er führte die Anwendung eines Karbolsäuresprays ein, wodurch erstmals sterile Operationen ermöglicht wurden. Dies eröffnete eine komplett neue Ära sowohl für elektive Operationen als auch für die Behandlung traumatisierter Patienten. Die Arbeiten von Metchnikow und Ehrlich zu Ende des 19. Jahrhunderts lieferten grundlegende Beiträge zum Verständnis der immunologischen Reaktion auf Infektionen, welche die maßgeb-

liche Rolle von Phagozyten und humoraler Antikörper bei der Elimination von Bakterien aufzeigten. Bedeutende Fortschritte in diesem Zusammenhang stellen ebenfalls die Verfügbarkeit von Antibiotika und die Weiterentwicklung anästhesiologischer Verfahren dar, welche die Versorgung Schwerverletzter, wie sie heute durchgeführt wird, erst ermöglichen.

Trotz großer und fortwährender Fortschritte in der Versorgung mit Blutersatz, Antibiotika und verbesserter chirurgischer Techniken bleibt die Behandlung von Traumapatienten nach wie vor mit großen Schwierigkeiten behaftet und das Trauma stellt zahlenmäßig die häufigste Todesursache bei jungen Menschen dar. Während in der unmittelbar auf das Trauma folgenden Phase hoher Blutverlust, Schädelverletzungen und die Zerstörung lebenswichtiger Organe für den Tod verantwortlich sind, ergeben sich für die spätere Phase Probleme, welche aus der traumabedingten Veränderung der Homöostase (Gleichgewicht der physiologischen Körperfunktionen), insbesondere des Immunsystems, erwachsen. Die Integrität des menschlichen Organismus wird in einem komplexen Zusammenspiel

unzähliger physiologischer Vorgänge aufrechterhalten, das uns in die Lage versetzt, die täglich sich stellenden Anforderungen durch körperliche Anstrengung, emotionale Beanspruchung, kleine Verletzungen und vieles mehr zu bewältigen. Diese Reaktionen zur Aufrechterhaltung der lebensnotwendigen Homöostase laufen meist ohne unsere subjektive Wahrnehmung ab. Dieselben Reaktionen nehmen jedoch ganz anderen Charakter an, wenn sie darauf abgerichtet sind, mit den metabolischen Problemen fertig zu werden, die sich durch starken Blutverlust, schwere Gewebszerstörung oder massiver Infektion ergeben. Das Verständnis dieser Vorgänge ist gegenwärtig noch unvollkommen. Es ist daher das Anliegen intensiver klinischer und experimenteller Forschung, traumaspezifische Reaktionen fundiert zu verstehen.

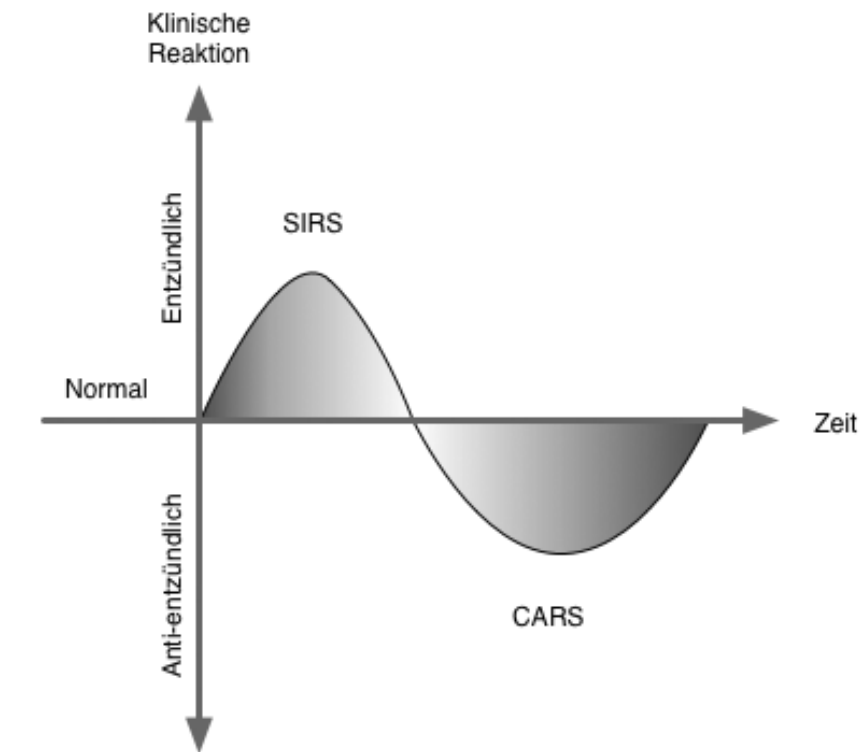
Das Trauma zerstört die physiologische Homöostase

Lange Zeit wurden Verletzungen, die durch äußere Gewalteinwirkung verursacht werden, als ein ausschließlich lokales Problem angesehen, ohne die systemischen Konsequenzen in Betracht zu ziehen, welche vor allem schwere Auswirkungen auf

die gesamte Durchblutung nach sich ziehen. Obwohl schon im 1. Weltkrieg Techniken der Bluttransfusion beherrscht wurden, stellte sich heraus, dass die transfundierten Volumina in der Regel viel zu gering waren. Das Resultat war in den meisten Fällen eine ungenügende Versorgung der Mitochondrien mit Sauerstoff auf Grund mangelnder Mikrozirkulation. Dieser Zustand wird im Allgemeinen als „Schock“ bezeichnet. Eine direkte Folge davon war das häufig vorkommende Nierenversagen. Erst in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde erkannt, dass es bei Patienten im Schock notwendig ist, das andert-halb- bis zweifache des verlorenen Blutes zu ersetzen. Obwohl eine solche Behandlung das Nierenversagen deutlich reduzierte, entwickelten viele Patienten ein Lungenversagen und in dessen Folge das weitere Versagen von einem oder mehreren Organen (Multiorganversagen). Aus vielen Untersuchungen geht hervor, dass die Gewebszerstörung in Folge einer schweren Verletzung nicht alleine auf den Mangel an Sauerstoff (Hypoxie, Ischämie) zurückzuführen ist, sondern durch die Reperfusion zustande kommt, welche den Auslöser für eine massive Entzündungsreaktion darstellt. Es hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass das Multiorganversagen in Folge eines Schocks vorwiegend das Resultat der Aktivierung von Zellen des Immunsystems ist.

Systemische Entzündung und kompensatorische antientzündliche Reaktion sind Folge des Traumas

Die klinische Erfahrung und zahlreiche experimentelle Studien aus den letzten drei Jahrzehnten haben zu folgendem Paradigma geführt: auf schweres Verletzungstrauma folgt nach initialer Wiederbelebung eine systemische Entzündungsreaktion im Allgemeinen als „Systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) bezeichnet, das bei einem kleineren Anteil der Pati-



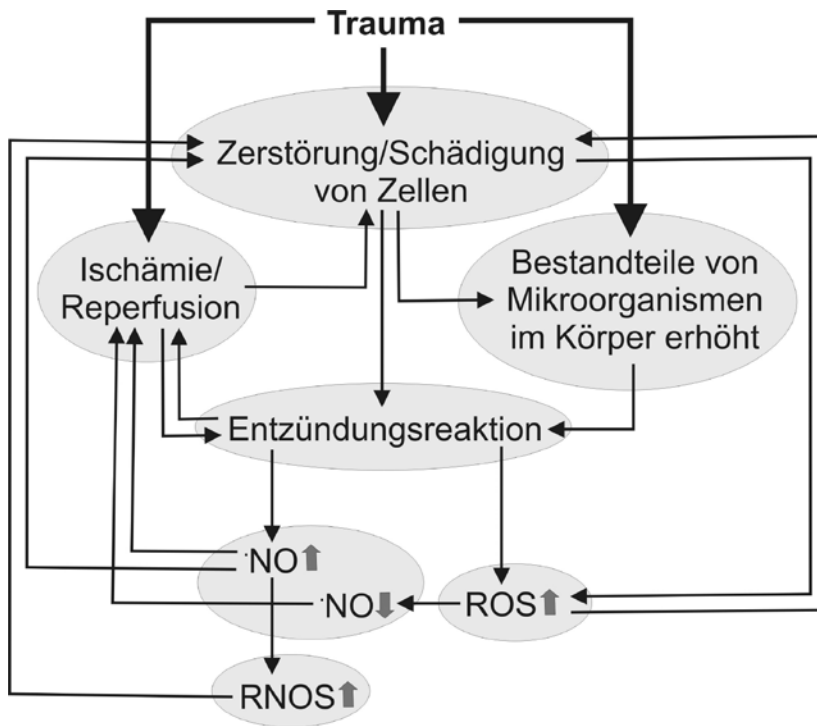
(2) Klinische Entwicklung nach Trauma. Schwere Verletzungen ziehen entzündliche Vorgänge nach sich (SIRS). Dies kann in einer Minorität persistieren und zum Multiorganversagen führen. In der Mehrheit der Patienten entwickelt sich ein antientzündlicher Zustand (CARS), der mit einer verminderten Infektabwehr einhergeht.

(Verändert nach Mannick, J.A., Rodrick, M.L., Lederer, J.A.: The immunological response to injury, in Journal of American College of Surgery 193/2001, 237-244.)

enten zum Multiorganversagen mit hoher Letalität führt. Die Mehrzahl der Schwerverletzten überlebt das initiale SIRS ohne Organversagen, gelangt dann jedoch nach einer Phase der relativen klinischen Stabilität in ein Stadium, welches durch eine unterdrückte Immunität mit vermindelter Infektionsresistenz gekennzeichnet ist. Da nach klinischer Beobachtung diesem Stadium in der Regel das SIRS vorausgeht, wird davon ausgegangen, dass es als Antwort darauf entsteht. Es wird als „Compensatory antiinflammatory response syndrome“ (CARS) bezeichnet. Die Gefahr massiver Infektionen ist im CARS Stadium hoch und aus diesem Grund entwickelt ein relativ hoher Prozentsatz der Traumapatienten eine Sepsis und damit verbunden ein Multiorganversagen.

Das Immunsystem

Nach allgemeiner Übereinkunft unterscheidet man bei der Immunantwort zwischen verschiedenen Segmenten. Dies sind zum einen Reaktionen, die fest vorgegeben sind, schnell und unweigerlich ablaufen, wenn die – zumeist mikrobiellen – Ziele erkannt werden. Dieses so genannte angeborene Immunsystem wird durch Fresszellen (Phagozyten) und dendritische Zellen dargestellt, die Antigene aufnehmen, verdauen und Teile davon anderen Immunzellen (vor allem T-Lymphozyten) präsentieren. Diese und die Antikörper bildenden B-Lymphozyten stellen das adaptive Immunsystem dar, weil sie die Fähigkeit besitzen, die immunologische Antwort in relativ kurzer Zeit an bislang unbekanntes, fremdes Material zu adaptieren und dieses zu eliminieren.



(3) Die Einbindung reaktiver Sauerstoffspezies, des Stickstoffmonoxids und reaktiver Stickstoffoxidspezies in die Abläufe der Gewebeschädigung nach einem Trauma. ROS, reaktive Sauerstoffspezies; NO, Stickstoffmonoxid; RNOS, reaktive Stickstoffoxidspezies.

Entzündliche Reaktionen nach Trauma

Einen wichtigen Beitrag zum Entstehen der charakteristischen frühen Entwicklung nach schwerem Verletzungstrauma (SIRS) liefern zweifelsohne Zellen des angeborenen Immunsystems, insbesondere durch die Synthese von Stoffen, welche ein hohes entzündliches Potenzial aufweisen (zum Beispiel Zytokine wie Tumor Nekrose Faktor, TNF, Interleukine, Prostaglandine, Sauerstoff- und Stickstoffradikale und andere mehr)⁴. Diese Zellen werden durch Materialien „aktiviert“, die sie als fremd erkennen und fressen. In diesem Sinne besonders wirksam sind Bestandteile von Mikroorganismen, welche dadurch aufgespürt und eliminiert werden. Sie scheinen jedoch im Falle einer großen Verletzung zunächst von untergeordneter Bedeutung zu sein. Andererseits ist in den letzten Jahren erkannt worden, dass verletztes Gewebe

selbst offensichtlich in der Lage ist, ganz maßgeblich zum entzündlichen Geschehen beizutragen. So konnte gezeigt werden, dass durch äußeren Einfluss zerstörtes (nekrotisches) Gewebe Zellen des angeborenen Systems aktiviert, die in der Folge das adaptive System anregen⁵. Obwohl wenig darüber bekannt ist, welche molekularen Mechanismen diesem Geschehen zugrunde liegen, scheinen intrazellulär vorkommende Heat Shock Proteine (HSP) – Bestandteile aller Zellen – hierbei eine wichtige Rolle zu spielen, wenn sie bei der Zerstörung von Zellen freigesetzt werden. Sie stellen für Immunzellen so genannte „Gefahrensignale“ dar. Als in besonderem Maße aktiv ist das HSP 60 erkannt worden⁶.

Trauma und reaktive Sauerstoffspezies, Stickstoffmonoxid und reaktive Stickstoffoxidspezies

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Stickstoffmonoxid (*NO)

(der Punkt in einigen der Molekülformeln steht für ein ungepaartes Elektron; diese Moleküle sind so genannte Radikale) und reaktive Stickstoffoxidspezies (RNOS) sind kleine Moleküle im menschlichen Körper, die relativ reaktionsfreudig sind, sich also gerne an andere Moleküle anlagern oder sie auf andere Weise chemisch verändern^{7,8}. Sie besitzen eine Vielzahl von physiologischen Funktionen, haben jedoch auch, wie bereits dargelegt, ein erhebliches „entzündliches Potenzial“. Dies wird dann deutlich, wenn sie – wie in der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) – in großen Mengen und zum falschen Zeitpunkt gebildet werden und zudem die körpereigenen Schutzsysteme (so genannte Antioxidantien) geschwächt sind^{9,10}. Stickstoffmonoxid und die reaktiven Spezies können unter diesen Bedingungen maßgeblich zur Zerstörung von Geweben beitragen.

Zu den Immunzellen, die posttraumatisch im Rahmen der Entzündungsreaktion in einem besonderen Maße zur Bildung von ROS, *NO und RNOS befähigt sind, gehören die Makrophagen und die Granulozyten. Sie sind Untergruppen der bereits beschriebenen Phagozyten. Zur Bildung von *NO und den reaktiven Spezies (Abb. 3) können sie durch Bestandteile von Zellen, die direkt durch das Trauma beziehungsweise durch die das Trauma begleitende Ischämie/Reperfusion geschädigt worden sind, sowie durch Bestandteile von Mikroorganismen aktiviert werden (siehe oben). An der Aktivierung können innerhalb der Entzündungsreaktion aber auch eine Vielzahl von Mediatoren wie die bereits erwähnten Zytokine beteiligt sein. Schließlich kann auch die Ischämie/Reperfusion, genauer, der damit verbundene Sauerstoffmangel (die Hypoxie) und die darauf folgende Wiederversorgung mit Sauerstoff (die Reoxygenierung) einen Beitrag zur Aktivierung leisten^{7,11}. Granulozyten bilden nach Aktivierung die ROS $O_2^{\cdot-}$ (das Super-

oxidation-Radikal) und HOCl (die hypochlorige Säure). Die Bildung wird durch die Enzyme (Katalysatoren) NADPH-Oxidase und Myeloperoxidase vermittelt. Aktivierte Makrophagen setzen ebenfalls, katalysiert durch eine NADPH-Oxidase, $O_2^{\cdot-}$ frei. Zusätzlich bilden sie $\cdot NO$. Ausgangsmolekül für die Bildung des $\cdot NO$ ist die Aminosäure Arginin. Katalysiert wird die Bildung durch eine NO-Synthase. Hierbei stellt die NO-Synthase der Makrophagen eine Besonderheit dar, da sie bei Aktivierung nicht einfach angeschaltet werden kann, sondern zunächst erst selbst synthetisiert werden muss. Sie ist ein so genanntes induzierbares Enzym. Die Induktion ihrer Bildung kann unter anderem über HIF-1 erfolgen (siehe Sauerstoffmangel-induzierte Genexpression). Stickstoffmonoxid ist auch Ausgangsmolekül der RNOS, wie des Peroxynitrits ($ONOO^{\cdot-}$) oder der Stickoxide. Peroxynitrit entsteht durch Zusammenlagerung von $\cdot NO$ und $O_2^{\cdot-}$. Stickoxide wie N_2O_3 und N_2O_4 werden durch Reaktion von $\cdot NO$ mit O_2 , der Autoxidation des $\cdot NO$, gebildet.

Die Bildung von $\cdot NO$ und reaktiven Spezies nach Gewebstrauma erfolgt jedoch nicht ausschließlich durch Zellen des Immunsystems. So kann beispielsweise im Verlauf der Entzündungsreaktion auch in Nicht-Immunzellen, wie zum Beispiel in Leberzellen, eine NO-Synthase nachgewiesen werden und ROS können bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt in einem erheblichen Umfang von zerstörten Zellen (von Zelltrümmern) gebildet werden (Abb. 3)⁷. Ursächlich verantwortlich hierfür sind Schädigungen elektronenübertragender Enzyme. Als Folge dieser Schädigungen kann es zu Fehlübertragungen von Elektronen auf O_2 und damit zur Bildung von $O_2^{\cdot-}$ kommen.

Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffoxidspezies schädigen Zellen dadurch, dass sie mit Zellbausteinen wie Proteinen, Lipiden und DNA reagieren und diese verändern⁸.

Durch diese Veränderungen können intrazelluläre Signalwege aktiviert werden, die unter anderem einen apoptotischen Zelluntergang einleiten können. Die Veränderungen können aber auch direkt zum Ausfall essentieller Funktionen der Zelle, wie zum Beispiel von Funktionen, die zur Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase (des Ionengleichgewichts) der Zelle notwendig sind, führen. Als Folge dieser Ausfälle kann die Zelle ebenfalls zerstört werden. Hohe Konzentrationen von $\cdot NO$ können durch Hemmung der Energiegewinnung ebenfalls einen Zelluntergang hervorrufen¹². Stickstoffmonoxid ist zudem über die Steuerung der Gefäßweite an der Regulation der Durchblutung entscheidend beteiligt. Eine vermehrte Bildung von $\cdot NO$ oder das Abfangen von $\cdot NO$ durch Reaktion mit $O_2^{\cdot-}$ kann deshalb über Verteilungsstörungen der Durchblutung beziehungsweise über eine nicht ausreichende Durchblutung zu einer zusätzlichen Ischämie/Reperfusion einzelner Gewebeareale führen und auf diese Weise einen zusätzlichen Beitrag zur Gewebeschädigung leisten^{9,10}. Die durch $\cdot NO$ und die reaktiven Spezies vermittelten Zellschädigungen können schließlich über eine erneute Aktivierung von Immunzellen eine zusätzliche Entzündungsantwort auslösen und unter anderem auf diese Weise den schädigenden Prozess perpetuieren.

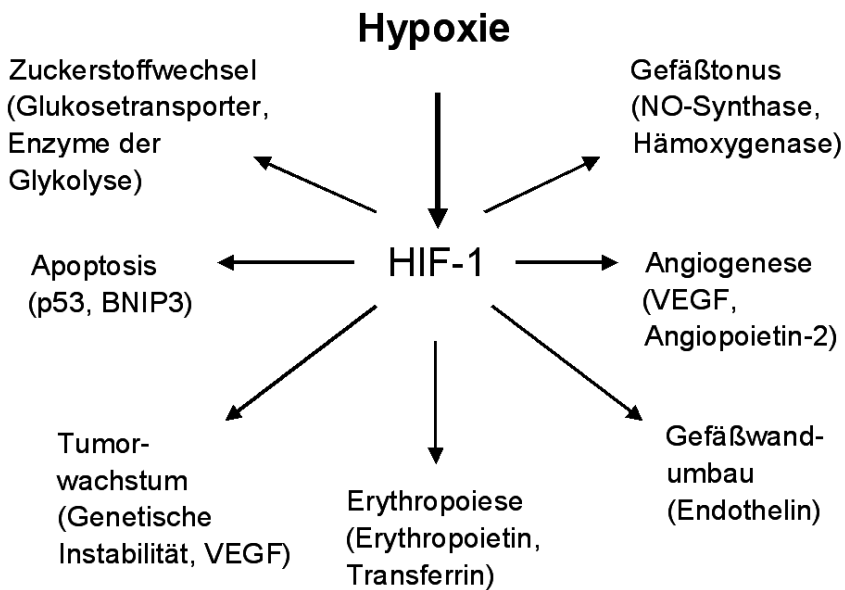
Sauerstoffmangel-induzierte Genexpression

Eine Gewebeverletzung wird stets auch von einer Zerstörung der das Gewebe mit Blut versorgenden Gefäße begleitet. Häufig entwickelt sich ein Ödem, das die noch intakten Gefäße komprimiert und damit die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen weiter verschlechtert. Begleitend und als Folge entsteht eine entzündliche Reaktion durch einwandernde Leukozyten, vor allem Makrophagen, wodurch einerseits das Trauma verstärkt wird,

andererseits aber bereits Regenerationsprozesse in Gang gesetzt werden. Ohne Zweifel führt die Beeinträchtigung der Gewebepерfusion im Gewebe zu einem Sauerstoffmangel, einer Hypoxie. Dieser Hypoxie muss durch das Gewebe effektiv begegnet werden, um eine weitere Schädigung durch Energiemangel zu verhindern.

Von zentraler Bedeutung für die Sauerstoffhomöostase im Gewebe ist die Fähigkeit, die Sauerstoffaufnahme, den Sauerstofftransport und insgesamt das Sauerstoffangebot an die Gewebe zu koordinieren. Während ein vermindertes Sauerstoffangebot, zum Beispiel bei Aufenthalt in den Bergen in großer Höhe, durch eine Steigerung von Atemfrequenz und Atemtiefe erfolgt, ist eine verbesserte Sauerstoffversorgung im hypoxischen Gewebe zunächst nur durch eine Weitstellung der Gefäße zu erreichen. Mittel- und langfristig jedoch ist es erforderlich, die Expression von Genen zu verändern, deren Genprodukte die Sauerstoffkapazität des Blutes, die Entwicklung neuer Gefäße sowie den Tonus der Gefäße steuern oder den Glukose- und Energiestoffwechsel von Zellen an Sauerstoffmangel adaptieren können. In der Abbildung 4 ist die Antwort der Gewebe auf Sauerstoffmangel beispielhaft dargestellt.

Für eine derartige Antwort müssen die Zellen über eine Struktur verfügen, die Veränderungen im Partialdruck für Sauerstoff (pO_2) registriert und ein entsprechendes Signal generiert, das die Expression sauerstoffregulierter Gene verändert. Vor allem Untersuchungen zur Bildung des Hormons Erythropoietin, das die Bildung roter Blutzellen steuert, haben zur Entschlüsselung der Hypoxie-induzierten Genexpression beigetragen¹³. Detaillierte Untersuchungen der regulatorischen Elemente in der DNA des Erythropoietingens erlaubten die Isolation eines Transkriptionsfaktorkomplexes, der entsprechend seinem Verhalten als Hypoxie-induzierbarer Faktor-1 (HIF-1) bezeichnet



(4) Zentrale Koordination der Zellantwort auf Hypoxie durch den Transkriptionsfaktor-komplex Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1).

wurde¹⁴. Untersuchungen, die sich zunächst auf das Erythropoietin konzentrierten, ergaben, dass HIF-1 zwingend Voraussetzung ist für die Hypoxie-induzierte Expression dieses Gens, während kooperativ weitere Transkriptionsfaktoren die gewebespezifische Expression kontrollieren¹³. Weitere Studien zur Hypoxie-induzierten Genexpression ergaben jedoch, dass HIF-1 in der Lage ist, weit mehr Gene als das von Erythropoietin zu kontrollieren¹⁵. So werden wesentliche Gene der in Abbildung 4 gezeigten Antworten auf Sauerstoffmangel HIF-abhängig exprimiert. Dies betrifft vor allem auch die Antwort der Gefäße auf Sauerstoffmangel: Die Enzyme NO-Synthase und Hämoxygenase produzieren Stickstoffmonoxid (NO) und Kohlendioxid (CO), zwei wirkungsvolle gefäßerweiternde Mediatoren. Beide Enzyme sowie die für die Bildung neuer Gefäße verantwortlichen Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel der vasculäre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) oder das Angiopoietin-2, werden unter Hypoxie durch Aktivierung von HIF-1 exprimiert. Auch

der Gefäßwandumbau erfolgt durch das HIF-regulierte Gen Endothelin. Reicht eine Gefäßweitstellung für eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff nicht mehr aus, ist die Zelle auf eine anaerobe ATP-Gewinnung durch Glykolyse angewiesen. Auch hier induziert HIF-1 durch eine vermehrte Expression von Glukosetransportern und den Enzymen der Glykolyse die anaerobe Energiegewinnung unter Sauerstoffmangel. Schließlich lässt sich aus Abbildung 4 auch erkennen, dass diese physiologischen Antworten der Zelle auf Energiemangel von besonderer Bedeutung für das Verständnis der Tumorbologie sind. Viele Tumorzellen nutzen die physiologischen Mechanismen der Anpassung an O₂-Mangel, um sich gegenüber dem umgebenden Gewebe einen Selektionsvorteil für ihr ungehindertes invasives Wachstum zu verschaffen¹⁶.

Der HIF-1-Komplex wird aus einer Hypoxie-induzierbaren, sauerstofflabilen α -Untereinheit und einer konstitutiv im Kern nachzuweisenden β -Untereinheit zusammengesetzt. Die hypoxische Induzierbarkeit des HIF-1-Komple-

xes hängt also entscheidend von der Akkumulation der α -Untereinheit im Kern hypoxischer Zellen ab. Diese vermehrte Akkumulation von HIF-1 α unter Hypoxie könnte prinzipiell durch eine vermehrte Synthese oder einen verminderten Abbau erfolgen. In den vergangenen Jahren haben zahlreiche Gruppen überzeugende Befunde geliefert, dass die O₂-abhängige Kontrolle des Gehalts an HIF-1 α auf der Hemmung des Abbaus unter Hypoxie beruht¹⁷. Unter hohem pO₂ wird HIF-1 α kontinuierlich synthetisiert, hat jedoch nur eine Halbwertszeit von zwei bis fünf Minuten. Die Ursache dieser kurzen Lebensdauer des HIF-1 α -Proteins ist die sauerstoffabhängige Hydroxylierung und Polyubiquitinierung mit anschließendem Abbau in den Proteasomen¹⁷. Auslösendes Signal für den Abbau von HIF-1 α ist die Hydroxylierung der Aminosäuren Prolin 402 und Prolin 564 durch bisher drei bekannte Prolinhydroxylasen, die auf Grund ihrer sauerstoffabhängigen Aktivität derzeit als Sauerstoffsensoren angesehen werden¹⁸. Bei hohem pO₂ wird hydroxyliertes HIF-1 α durch das von Hippel-Lindau Protein, ein Tumorsuppressorgenprodukt, erkannt, und nach Aktivierung einer Ubiquitinligase polyubiquitiniert. Polyubiquitiniertes HIF-1 α wird über Proteasomen abgebaut. Durch die sauerstoffabhängige Aktivität der Prolinhydroxylasen ist der Gehalt an HIF-1 α in der Zelle abhängig vom Sauerstoffpartialdruck. Zusätzlich wird das C-terminale Ende von HIF-1 α durch Hydroxylierung der Aminosäure Asparagin an der Position 803 durch eine Asparagylhydroxylase hydroxyliert. Diese Asparagylhydroxylase weist eine hohe Ähnlichkeit zu den oben genannten Prolinhydroxylasen auf. Auch ihre Aktivität ist sauerstoffabhängig, so dass bei hohem pO₂ nicht nur der Gehalt an HIF-1 α reduziert wird, sondern zugleich in der Zelle vorhandenes HIF-1 α inaktiviert wird¹⁹. Hydroxylierung des Asparagin 803 verhindert nämlich die Bindung des

Koaktivatorproteins p300, das als eine Art Gerüst weitere Transkriptionsfaktoren zur Aktivierung des HIF-Komplexes rekrutiert. Aus diesem Grunde hat die Asparagylhydroxylase initial den Namen Factor Inhibiting HIF-1 (FIH-1) erhalten.

Zusammengefasst verstehen wir derzeit als zelluläre O₂-Sensoren der HIF-abhängigen Genexpression die Enzyme Prolyl- und Asparagylhydroxylase. Die Aktivität von HIF-1 wird durch diese Sensoren in zweifacher Hinsicht reguliert: Durch den Gehalt an HIF-1 α Protein, der über Hydroxylierung der Proline und proteasomalen Abbau unter hohem pO₂ kontrolliert wird, und die Transkriptionsaktivität, die vom Hydroxylierungszustand des Asparagins 803 abhängt und unter hohem pO₂ die Rekrutierung wichtiger Kofaktoren verhindert.

Zu den Kofaktoren, die über p300 an den HIF-1-Komplex binden, gehören auch Proteine, die die gewebespezifische Expression kontrollieren, zum Beispiel der hepatische nukleäre Faktor 4 (HNF-4), der für die Erythropoietinexpression in fetalen Leberzellen verantwortlich zu sein scheint¹³. Die Signalwege dagegen, die für die Feststellung eines veränderten Sauerstoffpartialdrucks und entsprechende Antworten notwendig sind, sind in allen Zellen des menschlichen Körpers zu finden.

Interessanterweise ist seit einiger Zeit jedoch auch bekannt, dass unter nichthyperoxischen Bedingungen durch Mediatoren einer Entzündungsreaktion, wie zum Beispiel Zytokinen oder NO, der HIF-1 Komplex aktiviert werden kann und entsprechend HIF-1-abhängige Zielgene vermehrt exprimiert werden²⁰. Da zudem HIF-1 in myeloiden Zellen entscheidend für die Energiegewinnung und damit die Funktion dieser Zellen verantwortlich ist, stellt HIF-1 nach heutigem Verständnis die Schnittstelle zwischen der Antwort der traumatisierten Gewebe auf die Hypoxie einerseits und andererseits auf die Entzündungs-

reaktion dar. Durch Koordinierung der Expression der oben genannten Gene ist HIF-1 von zentraler Bedeutung, um die gestörte Gewebshomöostase nach einem Trauma wiederherzustellen.

Trauma und Complement

Lange Zeit schon lag der Verdacht vor, dass das Complementsystem beim entzündlichen Geschehen nach Ischämie/Reperfusion von Bedeutung ist. Das Complement stellt ein komplexes System von Serumproteinen dar, welches aktiviert wird, wenn im Serum vorhandene Antikörper – in der Regel körperfremdes Material, beispielsweise Bakterien und andere Mikroorganismen binden. Dadurch werden die einzelnen Complementproteine verändert, sodass sie sich zusammenlagern können und zum Beispiel Mikroorganismen „opsonieren“, das heißt besonders geeignet machen für die Aufnahme und Elimination durch Phagozyten. Darüber hinaus bilden Complementproteine einen so genannten „membrane attack complex“, mit dem Mikroorganismen direkt zerstört werden können. In dem Falle, dass Antikörper gegen körpereigene Bestandteile vorhanden sind, wird sich die zerstörerische Aktivität des Complement allerdings gegen letztere richten, welches auch bei vielen Autoimmunerkrankungen tatsächlich der Fall ist. Jüngere Befunde aus experimentellen Studien ergaben gute Hinweise darauf, dass Complement für die entzündliche Reaktion nach Trauma wichtig ist²¹. Demnach wird während der Sauerstoffmangelphase auf Endothelien ein Neoantigen exprimiert, also ein Protein, welches unter normalen Bedingungen nicht vorkommt. Dieses bindet einen im Blut natürlich vorkommenden Antikörper und durch diesen Immunkomplex wird Complement aktiviert, welches nunmehr die Endothelien attackiert. Kürzlich wurde ein solcher Antikörper identifiziert²² und es ist absehbar, dass mit Hilfe dieses Antikörpers

auch bald das Neoantigen selbst identifiziert werden kann.

Die oben dargestellten Befunde, die zeigen, dass natürlich vorkommende Antikörper durch die Aktivierung von Complement für das entzündliche Geschehen nach Blutmangel und Wiederdurchblutung von Bedeutung sind, deutet auf eine Beteiligung des adaptiven Immunsystems in der frühen Phase nach schwerem Trauma hin. Es gibt aber schon seit längerer Zeit Hinweise darauf, dass auch T-Zellen in dieser Phase eingreifen (Übersicht in Anmerkung 23). Es konnte nämlich gezeigt werden, dass sich T-Zellen, die aus Mäusen mit Verbrennungstrauma isoliert wurden, offensichtlich in einem angeregten Zustand befinden, denn sie produzierten kurze Zeit nach Trauma große Mengen hoch entzündliches TNF und Interferon gamma. Wie dieser angeregte Zustand allerdings zustande kommt, ist gegenwärtig nicht klar. Es wäre jedoch denkbar, dass dieses durch Neoantigene, ähnlich den oben beschriebenen, welche charakteristisch sind für den Zustand nach Trauma, erreicht wird. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit wurde gefunden, dass eine bestimmte Subpopulation von T-Zellen, die so genannten regulatorischen T-Zellen dabei eine wichtige Rolle spielen²⁴.

Trauma und antientzündliche Reaktionen

Es gibt schon seit längerer Zeit Hinweise darauf, dass T-Zellen einen erheblichen Anteil an der antientzündlichen Phase nach Trauma haben (Übersicht in Anmerkung 23). Es wurde nämlich schon 1967 beschrieben, dass nach Operationstrauma isolierte menschliche T-Zellen nur unzureichend proliferieren, wenn man sie mit geeigneten Mitogenen stimulierte. Dieser Befund wurde von anderen bestätigt und gilt als gut gesichert. Obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht geklärt werden konnte, zeigt es sich, dass diese Suppression der T-Zellen

statistisch gesehen mit einer höheren Bereitschaft der Patienten eine Sepsis zu entwickeln assoziiert ist. Weitere Untersuchungen der T-Zellen traumatisierter Patienten zeigten, dass eine geringere Synthese von Interleukin 2 und Interferon gamma mit einer höheren Synthese von Interleukin 4 und Interleukin 10 einhergeht. Offensichtlich schalten die T-Zellen unter dem Eindruck des Traumas ihr Repertoire der Zytokinbildung von proinflammatorisch wirkenden Substanzen auf antiinflammatorische um. Auch dafür wurde eine Assoziation mit der Entwicklung einer Sepsis gefunden. Diese Hypothese wird durch Befunde aus experimentellen Studien in der Maus unterstützt, die zeigen, dass T-Zellen, die bis zu sieben Tagen nach Trauma aus Mäusen isoliert wurden, eine erhöhte Aktivität aufweisen mit bestimmten Antigenen zu reagieren. Zu einem späteren Zeitpunkt ist dies jedoch nicht mehr der Fall. Im Gegenteil, die Zellen zeigten eine deutlich verminderte Proliferation²⁵. Diese Unterdrückung kommt nur nach einem vorangegangenen SIRS zustande, eine Tatsache, welche die Bezeichnung Kompensatorisches Antiinflammatorisches Syndrom zu rechtfertigen scheint.

Das oben beschriebene Bild des Paradigmas von SIRS und CARS legt nahe, dass eine zeitliche Abfolge besteht von zunächst proinflammatorischen Zuständen, die von einer antiinflammatorischen Phase abgelöst werden, welche den Weg in ein Multiorganversagen „bahnt“. Obwohl diese Vorstellung dem klinischen Geschehen abgeleitet wurde, gibt es aus unserer und anderen Arbeitsgruppen Hinweise darauf, dass eine solche streng zeitliche Sequenz nicht haltbar zu sein scheint. In Untersuchungen, bei denen die Fähigkeit des Blutes von Unfallpatienten auf bakterielle Stimuli zu reagieren analysiert wurde, stellte es sich heraus, dass schon sehr kurz nach dem Unfall (bis 60 Minuten) eine deutlich verminderte Reaktion festzustellen war⁴. Offensicht-

lich sind daher schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt antiinflammatorische und möglicherweise kompensatorisch wirkende Prinzipien aktiv. Dieses wird auch dadurch nahegelegt, dass bestimmte Oberflächenantigene zum Beispiel auf Monozyten, das so genannte HLA-DR, welches für die Antigenpräsentation wichtig ist, durch schweres Trauma schnell herabreguliert wird⁴. Allerdings scheinen solche Aktivitäten in individuell unterschiedlichem Maße bei den Patienten aufzutreten. Dies legt nahe, dass individuelle Prägungen möglicherweise entscheidende Determinanten für den klinischen Verlauf nach schwerem Trauma darstellen. Die Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Zuständen wäre demzufolge nach einem Trauma vorwiegend individuell und daher möglicherweise durch genetische Faktoren festgelegt, wofür einige Hinweise im Folgenden dargestellt werden.

Genetische Disposition

Wie oben ausgeführt, tragen pro- und antiinflammatorische Reaktionen eines Unfallopfers in hohem Masse zum klinischen Bild nach Trauma bei. Der stark individuell ausgeprägte Krankheitsverlauf legt die Annahme nahe, dass hierfür der persönliche, genetische Hintergrund verantwortlich sein könnte. Da das Krankheitsbild nach einer schweren Verletzung sicherlich nicht monokausal auf ein einzelnes Gen zurückgeführt werden kann, kommen dafür Kandidatengene in Frage, deren Produkte bei der Aktivierung oder Inaktivierung des Immunsystems von Bedeutung sind²⁶. Es wurden in diesem Zusammenhang einzelne Gene untersucht, die in verschiedenen Variationen auftreten und es zeigte sich, dass Patienten mit einem bestimmten Genotyp für das Gen für TNF β (TNFB2) in seiner homozygoten Form nach Trauma ein deutlich gesteigertes Risiko aufwiesen eine Sepsis zu akquirieren als Patienten mit unterschiedli-

chem Genotyp²⁷. Dieses Ergebnis stellt keinen Beweis für die kausale Rolle des Gens in diesem Zusammenhang dar, es sollte jedoch als ein Hinweis darauf verstanden werden, dass bestimmte genetische Konstellationen in Assoziation mit einem bestimmten Krankheitsverlauf stehen können. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde für eine Genvariation im Plasminogen-Activator-Inhibitor-1 (PAI1) gefunden, wobei Patienten mit einem bestimmten Genotyp (4G/SG) eine deutlich schlechtere Prognose nach schwerem Trauma hatten²⁸. Eine ganze Reihe anderer Studien zeigte, dass andere Faktoren nicht an den Folgeerscheinungen schweren Traumas beteiligt sind²⁶. In allen Studien, die bisher die Fragestellung der genetischen Disposition bei Traumafolgen untersuchten, wurden nur relativ kleine Patientenkollektive untersucht und meist nur einzelne Gene. Die Ergebnisse sind daher noch nicht sehr aussagekräftig. In gegenwärtig laufenden Studien werden jedoch eine Vielzahl von Kandidatengenen in einem großen Kollektiv von Trauma-Patienten auf ihre Assoziation mit dem Krankheitsverlauf geprüft. Es kann erwartet werden, dass solche Untersuchungen einen Aufschluss darüber erbringen, ob möglicherweise die Entwicklung nach einem schweren Unfall zu einem Teil durch individuelle genetisch festgelegte Komponenten bestimmt wird.

Summary

Mankind has been beset by accidental trauma since the dawn of time and to date, it is the chief cause of death in young people. While in the immediate post-traumatic period, mortality is principally related to hemorrhage, shock, and impairment of one or more vital organ systems, in the later stages the seriously injured patient often becomes septic. It has been recognized that trauma induces severe disturbances in the physiological hemostasis of vital

systems. In particular, the immune system seems to contribute to the specific consequences of severe trauma. Components of the innate immune system, namely phagocytes are induced by the trauma to synthesize highly inflammatory mediators that initiate the „Systemic Inflammatory Response Syndrome“. Through interaction of phagocytes with cells of the adaptive immune system, T-cells get involved and break ground for the „Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome“, which in numerous cases results in fatal multi-organ failure. At present, our knowledge of the factors controlling immune reactions following trauma is limited. However, there is some evidence that specific genetic dispositions contribute to the fate of a trauma victim.

Anmerkungen

- 1) Majno, G.: The healing hand: Man and wound in the ancient world. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 1975.
- 2) Hunter, J.: A treatise of blood, inflammation and gunshot wounds, London 1794.
- 3) Lister, J.: On the effects of the antiseptic system of treatment upon the salubrity of a surgical hospital, in Lancet 1/1870, 4.
- 4) Majetschak, M., Flach, R., Heukamp, T., Gana-Dresen, I., Obertacke, U., Neudeck, F., Schmit-Neuerburg, K.P., Schade, F.U.: Pro- und antiinflammatorische Prinzipien bei Polytrauma: Mediatorregulation in der initialen posttraumatischen Reaktion, in Intensivmed. 33/1996, 366-374.
- 5) Gallucci, S., Lolkema, M., Matzinger, P.: Natural adjuvants: endogenous activators of dendritic cells, in Nat Med 5/1999, 1249-1255.
- 6) Ohashi, K., Burkart, V., Flohe, S., Kolb, H.: Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex, in J Immunol 164/2000, 558-561.
- 7) de Groot, H.: Die Pathobiochemie der Gewebeschädigung bei der Transplantation. In Essener Unikate, Essen 1998. 62-75.
- 8) Halliwell, B., Gutteridge, J.: Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press, Oxford 1999.
- 9) Landry, D.W., Oliver, J.A.: Neue Therapie bei Kreislaufschock, in Spektrum der Wissenschaft August/2004, 42-47.
- 10) Hierholzer, C., Billiar, T.R.: Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock, in Langenbecks Arch Surg 386/2001, 302-308.
- 11) de Groot, H.: Die Schädigung viszeraler Organe durch Ischämie und Reperfusion.





Joachim Fandrey. Foto: Timo Bobert

- Abläufe in pathogenetischen Netzwerken, in Zentralblatt Chirurgie 130/2005, 202-212.
- 12) Dehne, N., Li, T., Petrat, F., Rauen, U., de Groot, H.: Critical O₂ and NO concentrations in NO-induced cell death in a rat liver sinusoidal endothelial cell line, in Biol Chem 385/2004, 341-349.
- 13) Fandrey, J.: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression, in Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286/2004, R977-988.
- 14) Wang, G.L., Jiang, B.H., Rue, E.A., Semenza, G.L.: Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension, in Proc Natl Acad Sci U S A 92/1995, 5510-5514.
- 15) Semenza, G.L.: Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1, in Annu Rev Cell Dev Biol 15/1999, 551-578.
- 16) Pugh, C.W., Ratcliffe, P.J.: The von Hippel-Lindau tumor suppressor, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) degradation, and cancer pathogenesis, in Semin Cancer Biol 13/2003, 83-89.
- 17) Metzen, E., Ratcliffe, P.J.: HIF hydroxylation and cellular oxygen sensing, in Biol Chem 385/2004, 223-230.
- 18) Epstein, A.C., Gleadle, J.M., McNeill, L.A., Hewitson, K.S., O'Rourke, J., Mole, D.R., Mukherji, M., Metzen, E., Wilson, M.I., Dhanda, A., Tian, Y.M., Masson, N., Hamilton, D.L., Jaakkola, P., Barstead, R., Hodgkin, J., Maxwell, P.H., Pugh, C.W., Schofield, C.J., Ratcliffe, P.J.: C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation, in Cell 107/2001, 43-54.
- 19) Metzen, E., Berchner-Pfannschmidt, U., Stengel, P., Marxsen, J.H., Stolze, I., Klinger, M., Huang, W.Q., Wotzlaw, C., Hellwig-Burgel, T., Jelkmann, W., Acker, H., Fandrey, J.: Intracellular localisation of human HIF-1 alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing, in J Cell Sci 116/2003, 1319-1326.
- 20) Frede, S., Freitag, P., Otto, T., Heilmaier, C., Fandrey, J.: The proinflammatory cytokine interleukin 1beta and hypoxia cooperatively induce the expression of adrenomedullin in ovarian carcinoma cells through hypoxia inducible factor 1 activation. in Cancer Res 65/2005, 4690-4697.
- 21) Chan, R.K., Ibrahim, S.I., Verna, N., Carroll, M., Moore, F.D., Jr., and Hechtman, H.B. Ischaemia-reperfusion is an event triggered by immune complexes and complement. in Br J Surg 90/2003, 1470-1478.
- 22) Zhang, M., Austen, W.G., Jr., Chiu, I., Alicot, E.M., Hung, R., Ma, M., Verna, N., Xu, M., Hechtman, H.B., Moore, F.D., Jr., and Carroll, M.C. Identification of a specific self-reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/reperfusion injury. in Proc Natl Acad Sci U S A 101/2004, 3886-3891.
- 23) Mannick, J.A., Rodrick, M.L., and Lederer, J.A. The immunological response to injury. in Journal of American College of Surgery 193/2001, 237-244.
- 24) Murphy, T.J., Choileain, N.N., Zang, Y., Mannick, J.A., and Lederer, J.A. CD4+CD25+ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury. in J Immunol 174/2005, 2957-2963.

25) Goebel, A., Kavanagh, E., Lyons, A., Saporoschetz, I.B., Soberg, C., Lederer, J.A., Mannick, J.A., and Rodrick, M.L. Injury induces deficient interleukin-12 production, but interleukin-12 therapy after injury restores resistance to infection, in *Ann Surg* 231/2000, 253-261.

26) Stüber, F.: Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? in *Journal of The American Society of Nephrology* 12/2001, 60-64.

27) Majetschak, M., Flohe, S., Obertacke, U., Schroder, J., Staubach, K., Nast-Kolb, D., Schade, F.U., Stuber, F.: Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients, in *Ann Surg* 230/1999, 207-214.

28) Menges, T., Hermans, P.W., Little, S.G., Langefeld, T., Boning, O., Engel, J., Sluijter, M., de Groot, R., Hempelmann, G.: Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients, in *Lancet* 357/2001, 1096-1097.

Die Autoren

F. Ulrich Schade, Jahrgang 1950, studierte von 1968 bis 1974 Biologie an der Universität in Tübingen. Nach der Promotion am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg 1979 war er Stipendiat der Max-Planck-Gesellschaft und übernahm 1981 am Forschungszentrum Borstel die Stelle eines Laborleiters. 1990 habilitierte er sich an der Medizinischen Universität zu Lübeck für das Fach Immunchemie und chemische Mikrobiologie. 1992 folgte er dem Ruf auf eine C-3 Professur für Schock und Multiorganversagen am Zentrum für Chirurgie des Universitätsklinikums Essen, welche mit der Leitung der Klinischen Forschergruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft „Schock und Multiorganversagen“ verbunden war. Im Mittelpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit stehen Untersuchungen zu Reaktionen von Immunzellen nach Trauma, welche in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Unfallchirurgie durchgeführt werden. Daneben werden in seinem Labor Untersuchungen an isolierten Zellen aus Versuchstieren durchgeführt, die sich mit den Folgen von Trauma und Sepsis beschäftigen und die zelluläre Differenzierung und Veränderungen intrazellulärer Signalwege zum Gegenstand haben. Schade ist Koordinator des Schwerpunktsprogrammes „Immun- und Stoffwechselmodulation durch schweres Gewebstrauma“ (SPP 1151) der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Joachim Fandrey, Jahrgang 1960, studierte von 1981 bis 1988 an den Universitäten Kiel, Lübeck, Wien, London und Zürich Medizin. Von 1986 bis 1988 war er Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Nach seiner Promotion zum Dr. med. 1989 war er von 1990 bis 1991 als Postdoctoral Fellow an der Harvard Medical School in Boston. Von 1991 bis 1996 war er wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität in Bonn, wo er sich 1995 für das Fach Physiologie mit der

Schrift „Physiologie und Pathophysiologie der sauerstoffabhängigen Bildung des Hormons Erythropoietin“ habilitierte. 1996 bis 1999 war er Hochschuldozent am Institut für Physiologie der Medizinischen Universität zu Lübeck, von wo aus er 1999 auf den Lehrstuhl für Physiologie an der Universität Duisburg-Essen berufen wurde. Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeit ist die Adaptation von Zellen und Gewebe an Sauerstoffmangel, insbesondere die sauerstoffabhängige Genexpression. Neben molekularbiologischen Methoden, mit denen sowohl Zellen in Kultur als auch Organproben untersucht werden, sind in den vergangenen Jahren im Institut für Physiologie zahlreiche Methoden zur hochauflösenden Mikroskopie, vor allem unter Verwendung von 2-Photonen Lasern, etabliert worden. Folgerichtig ist ein derzeitiger Schwerpunkt am Institut für Physiologie die Visualisierung des zellulären O₂-Sensors sowie die Aufklärung seiner Funktion durch den Nachweis von Protein-Protein-Wechselwirkungen in lebenden Zellen. Fandrey ist mit einem Projekt am Schwerpunktsprogramm (SPP 1151) „Immun- und Stoffwechselmodulation“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft beteiligt.

Herbert de Groot, Jahrgang 1950, studierte Biologie und Medizin an der RWTH-Aachen und der Universität Düsseldorf. Er promovierte 1982 zum Dr. rer. nat. und 1987 zum Dr. med. Von 1982 bis 1988 arbeitete er in Düsseldorf bei Prof. Dr. H. Sies am Institut für Physiologische Chemie I. Diese Tätigkeit wurde 1986 durch einen Forschungsaufenthalt am Tumorzentrum der Universität Rochester, New York, unterbrochen und 1988 mit der Habilitation für das Fach Physiologische Chemie (Medizinische Biochemie) abgeschlossen. Von 1989 bis 1992 leitete er als Heisenberg-Stipendiat eine von zwei Arbeitsgruppen der Klinischen Forschergruppe Leberschädigung am Institut für Physiologische Chemie und der Abteilung für Gastroenterologie der Universität Düsseldorf. In diese Zeit fiel auch eine sechsmonatige klinische Tätigkeit an der Abteilung für Allgemeine Chirurgie der Universität Tübingen bei Prof. Dr. H. D. Becker. 1992 nahm de Groot den Ruf auf den Lehrstuhl für Physiologische Chemie am Universitätsklinikum Essen an. Sein Arbeitsgebiet ist die Biochemie der Zell- und Gewebeschädigung. Im Vordergrund stehen hierbei Prozesse, die durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies („freie Radikale“), durch Sauerstoffmangel (Hypoxie) sowie durch die Kaltlagerung von Organen bei der Transplantation ausgelöst werden. De Groot ist mit einem Projekt am Schwerpunktsprogramm (SPP 1151) „Immun- und Stoffwechselmodulation“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft beteiligt.

Schwierige Traumabehandlung

Schade, Fritz Ulrich; Fandrey, Joachim Kurt; de Groot, Herbert

In: UNIKATE: Berichte aus Forschung und Lehre / Heft 27 (2006)

Dieser Text wird über DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt.

Die hier veröffentlichte Version der E-Publikation kann von einer eventuell ebenfalls veröffentlichten Verlagsversion abweichen.

URN: [urn:nbn:de:hbz:464-20190314-142115-0](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:464-20190314-142115-0)

Link: <https://duepublico.uni-duisburg-essen.de:443/servlets/DocumentServlet?id=48362>

Rechtliche Vermerke:

Sofern nicht im Inhalt ausdrücklich anders gekennzeichnet, liegen alle Nutzungsrechte bei den Urhebern bzw. Herausgebern. Nutzung - ausgenommen anwendbare Schrankenregelungen des Urheberrechts - nur mit deren Genehmigung.

Quelle: Druckausg. erschienen bei ESSENER UNIKATE 27, 2006, ISBN 3934359272