Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Orthopädie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Heiko Reichel

Synoviale und Serum-Bestimmung von Procalcitonin und anderen Inflammationsparametern bei elektiver Knieendoprothetik

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Britta Ellwanger

aus Buchen

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. Wolfram Käfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Florian Gebhard

Tag der Promotion: 20.04.2012

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis II

1 Einleitung 1
1.1. Problemstellung 1
1.2. Entzündungsparameter 1
1.3. Fragestellung und Zielsetzung 13

2 Material und Methoden 14
2.1. Patienten 14
2.2. Probenentnahme und –bestimmung 21
2.3. Statistik 25

3 Ergebnisse 27
3.1. Verläufe Serum gesamt 27
3.2. Drei Verläufe mit Komplikationen 45
3.3. Ergebnisse Synovia und Ergebnisse Serum intraoperativ 55

4 Diskussion 75
4.1. Verläufe Serum gesamt 75
4.2. Drei Verläufe mit Komplikationen 82
4.3. Ergebnisse Synovia und Ergebnisse Serum intraoperativ 86
4.4. Schlussfolgerung 90

5 Zusammenfassung 92

6 Literaturverzeichnis 94

7 Danksagung 105

8 Curriculum vitae 106

Abkürzungsverzeichnis

aFFP	Autologes Fresh Frozen Plasma
agEK	Autologes gewaschenes Erythrozytenkonzentrat
AS	Aminosäure/n
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
B-Zellen	“Bursa fabricii“-Zellen
ccc	Correlation Coefficient nach Lin
cDNA	Complementary Desoxyribonukleinsäure
CD4-Zellen	Cluster of Differentiation 4-Zellen
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
C-terminal	Carboxyl-terminal
Cyclo-AMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
C-Zellen	Calcitonin-Zellen
d	Tag/-e
DPC®	Diagnostic Products Corporation
E. coli	Escherichia coli
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
FEM	Femoralis Blockade
G-GT	Gammaglutaryltransferase
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde/-n
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hk	Hämatokrit
i.a.	intraartikulär
ICU	Intensive Care Unit
IL	Interleukin

ITN	Intubationsnarkose
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
Knie-TEP	Knie-Totalendoprothese
K-S Test	Kolmogorov-Smirnov Test
Leu	Leukozyten
ln	natürlicher Logarithmus
LPS	Lipopolysaccharide
m	männlich
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrome
n	(Proben-) Anzahl
NK- Zellen	Natürliche Killerzellen
N-PCT	Amino-Procalcitonin
N-terminal	Amino-terminal
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation/operativ
p	Signifikanzbereich
PCKI	Psoas Kompartment Block mit Psoas Kompartment Katheter
PCT	Procalcitonin
PHA	Phythämagglutinin
p.o.	per os
r	Korrelations- bzw. Regressionskoeffizient nach Pearson
RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
SAK	Spinalanästhesie mit Katheter
s.c.	subcutan
SD	Standard Deviation
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TNF	Tumornekrosefaktor
TRACE®	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
T-Zellen	Thymus abhängige Lymphozyten
V.a.	Verdacht auf
w	weiblich
XL665	Allophycocyanin

Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Auch heute noch sind septische Komplikationen als postoperatives Problem in der Endoprothetik gefürchtet. Der Nachweis spezifischer Laborparameter sowie die genaue Beobachtung des Patienten zur Früherkennung septischer Symptome helfen bei der Indikationsstellung einer rechtzeitigen therapeutischen Intervention. Es gibt viele verschiedene Inflammationsparameter, um entzündliche Veränderungen oder Prozesse zu diagnostizieren. In der Routinediagnostik und Verlaufskontrolle postoperativer Patienten werden jedoch nur einige wenige Laborparameter, deren Bestimmung auch klinisch praktikabel ist, herangezogen. Die klinische Bewertung wird durch eine geringe spezifische Aussagekraft der Parameter erschwert. Hinzu kommt, dass durch postoperative Maßnahmen wie z.B. Analgesie, welche die Schmerzwahrnehmung verändert, eventuelle Gesundheitsstörungen, vor allem auch septische Veränderungen, erst verzögert erkannt werden können. Des Weiteren wirken sich Begleit- und Grunderkrankungen, die Art der Operation und die Größe des Operationstraumas auf die Inzidenz und den Verlauf septischer Komplikationen aus. Somit wird die Bedeutung eines aussagekräftigen Indikators zur frühzeitigen Diagnostik septischer Komplikationen im postoperativen Verlauf neben der Erfassung klinischer Parameter deutlich. Bislang steht jedoch in der Routinediagnostik noch kein ausreichend spezifischer und zuverlässiger Indikator zur Beurteilung inflammatorischer Aktivitäten zur Verfügung [64].

1.2 Entzündungsparameter

1.2.1 Allgemein

Allgemeine Entzündungsparameter wie Körpertemperatur, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) können Hinweise auf Komplikationen geben, sind für sich betrachtet jedoch nicht ausreichend zuverlässig als frühzeitige

Indikatoren, da sie generell im postoperativen Verlauf aufgrund des Operationstraumas vom Normwert Abweichungen zeigen können und sehr unspezifische Meßgrößen darstellen, deren diagnostische Wertigkeit in der operativen Medizin oft eingeschränkt ist [37, 48, 88, 91].
Beispielsweise können Patienten mit schweren Infektionen normale, hohe oder niedrige Leukozytenzahlen zeigen [91].
Leukozyten sind kernhaltige Zellen. Sie stammen von den pluripotenten hämopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab. Sie werden in den sekundären lymphatischen Organen weiterentwickelt. Leukozyten besitzen die Fähigkeit der Emigration, d.h. Diapedese ist möglich. Es besteht eine Chemotaxis durch Bakterientoxine und Antigen-Antikörper-Komplexe. Leukozyten sind Phagozytose-fähig. Der Referenzbereich liegt im Allgemeinen zwischen 4-10 G/l [53]. Der laborspezifische Referenzbereich des RKU (Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm) beträgt 4,3-10,8 G/l. Eine Erhöhung der Leukozytenzahl >10 G/l, eine Leukozytose, tritt z.B. bei inflammatorischen Prozessen, Infektionen, metabolisch-endokrinen Erkrankungen oder myeloproliferativen Erkrankungen auf [106]. Die Bestimmung der Leukozyten in der Synovia bzw. Punktaten erfolgt im RKU in der Einheit Zellen/µl und wird mit einem Referenzbereich <200 Zellen/ µl angegeben.

1.2.2 PCT (Procalcitonin)

1.2.2.1 Überblick und Einführung

Intrazelluläre Calcitonin–Precursor–Moleküle, Präprocalcitonin und seine Spaltprodukte wurden im Jahre 1975 erstmals von Moya und Mitarbeitern [77] beschrieben. Die genaue Struktur des PCT ist seit 1981 bekannt. Zunächst verstand man die physiologische Rolle des PCT jedoch nicht genau.
1993 berichteten Assicot und Mitarbeiter über erhöhte PCT-Werte bei Patienten mit bakterieller Infektion und Sepsis [6]. So wurde PCT ein potentiell wichtiges Protein in der Erfassung und Differentialdiagnostik inflammatorischer Reaktionen. Seitdem spielt PCT eine zunehmende Rolle bei der Beurteilung systemischer Komplikationen bakterieller Erkrankungen und der Beurteilung von Verlauf,

Schweregrad, Prognose und Therpieerfolg septischer Erkrankungen. Zudem findet PCT im Bereich der postoperativen Überwachung und beim Monitoring Polytraumatisierter, vor allem von Risikopatienten und kritisch kranken Personen, immer mehr Anwendung [72].

1.2.2.2 Biochemie, Struktur, Synthese und Syntheseorte

PCT, das Prohormon des Calcitonin (32 Aminosäuren), ist ein Protein bestehend aus 116 Aminosäuren [60], welches unter normalen Stoffwechselbedingungen in den Calcitonin-Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse durch Proteinbiosynthese gebildet wird und dann durch spezifische Proteolyse zu Calcitonin umgewandelt und sezerniert wird. Der Syntheseweg von Calcitonin und Procalcitonin beginnt mit der Transkription von Präprocalcitonin, einem Vorläuferpeptid aus 141 Aminosäuren, woraus durch Proteolyse Procalcitonin (116 Aminosäuren) und auf dem hormonellen Syntheseweg Calcitonin (32 Aminosäuren) gebildet werden. Präprocalcitonin ist aus unterschiedlichen Signal-Sequenzen aufgebaut. Es besteht an der Amino-terminalen (N-terminalen) Region aus Amino-Procalcitonin (N-PCT), der mittregionalen Calcitonin-Sequenz, und an der Carboxyl-terminalen (C-terminalen) Region aus Katacalcin [93]. Die Signal-Sequenz (Aminosäuren (AS) 1-25) ist kein Bestandteil von PCT und dient zur Aufnahme in das endoplasmatische Reticulum, wo nach Aufnahme durch Abspaltung der Signalsequenz das PCT entsteht.

Die Aminosäuresequenz von Calcitonin befindet sich innerhalb des PCT-Polypeptids an AS-Position 60-91 und wird von basischen Aminosäuren flankiert, die als Signal für die Prohormon-Konvertase dienen, welche Procalcitonin in seine Hauptbruchstücke N-PCT, Calcitonin und Katacalcin spaltet. Diese Spaltung unterbleibt bei inflammatorisch induziertem PCT, so dass dann intaktes PCT ins Plasma gelangt. Bei Gesunden hingegen ist PCT mit einer Konzentration von <0,5 ng/ml im Serum nur mit speziellen Methoden nachweisbar [13, 60, 105, 116].

Bei systemischer Inflammation sowie bei Schock und Multiorganversagen finden sich hohe Konzentrationen von Calcitonin-Precursor-Peptiden im Blut, wovon PCT einer der Hauptvertreter ist, ohne Nachweis entsprechender Calcitonin-Sezernierung [116]. Dieses intakte PCT, das im Plasma auftritt, wird hauptsächlich

extrathyreoidal gebildet, denn auch bei Patienten mit schweren systemischen Infektionen nach totaler Thyreoidektomie konnten sehr hohe Serum-PCT-Konzentrationen nachgewiesen werden [6]. Als mögliche Syntheseorte für das inflammatorisch induzierte PCT werden Makrophagen und monozytäre Zellen unterschiedlicher Organe, wie z.B. der Leber, sowie Leukozyten oder neuroendokrine Zellen beispielsweise der Lunge und des Verdauungstraktes diskutiert [12, 24, 82, 87, 89, 112].

Induktionsmechanismen

Als wichtigster Induktor für PCT gilt die bakterielle Infektion. Bakterielle Endotoxine (Lipopolysaccharide (LPS)), Exotoxine und einige Zytokine induzieren die PCT-Synthese. Erhöhte PCT-Werte finden sich somit bei bakteriell bedingter Sepsis bzw. septischem Schock aber auch bei systemischer Inflammation z.B. bei Multiorganversagen. Bei Malaria-Patienten und Patienten mit systemischen Pilzinfektionen wurden ebenfalls PCT-Erhöhungen im Plasma festgestellt [4, 32, 41, 49]. Des weiteren können minimal erhöhte Konzentrationen an Calcitonin-Vorläufermolekülen bei Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) und chronischer Bronchitis oder als Spätfolge eines Inhalationstraumas auftreten [9, 12, 81].

Keine oder nur geringe Stimulation der PCT-Bildung erfolgt jedoch bei viralen Infektionen, neoplastischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, chronisch degenerativen Entzündungen und Allergien sowie bei lokal begrenzten Infektionen [36, 46]. Bei Human Immunodeficiency Virus (HIV)-positiven Patienten, auch in fortgeschrittenen Stadien, zeigten sich keine erhöhten PCT-Werte [3, 40]. Es gibt einzelne Tumoren, die selbst calcitoninähnliche Peptide und Vorläuferproteine bilden wie z.B. das medulläre C-Zell-Karzinom der Schilddrüse [8, 44, 104], das kleinzellige Bronchialkarzinom oder das Bronchial-Karzinoid [10, 11, 16, 17, 80], bei denen erhöhte Konzentrationen von PCT nachweisbar sein können.

Nach Injektion geringer Mengen bakterieller Endotoxine kann bereits nach zwei bis drei Stunden PCT im Plasma nachgewiesen werden. Die Werte steigen dann rasch an und erreichen nach sechs bis zwölf Stunden ein Plateau. Die PCT-Konzentrationserhöhung hält dann bis zu 48 Stunden an [31, 52, 93, 94]. Innerhalb der nachfolgenden zwei Tage fallen die Konzentrationen wieder auf das Ausgangsniveau ab. Die Halbwertszeit beträgt etwa 20 bis 24 Stunden [27, 31, 74,

75, 85]. Brunkhorst et al. beschreiben diesen zeitlichen Verlauf der PCT-Plasma-Konzentrationen bei einer Patientin, der akzidentiell mit Acintobacter baumanii kontaminierte Infusionslösung appliziert wurde, mit erstmaligem Nachweis von PCT nach drei Stunden, einem Spitzenwert nach 14 Stunden und einer Halbwertszeit von 22,5 Stunden [27].

Im in vitro-Modell zeigten sich ebenfalls mit Hilfe des Nachweises von PCT-Procalcitonin-Messenger Ribonukleinsäure (mRNA) in Zellkulturen oder Blutzellen mittels Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) bakterielle Endotoxine als stärkster Stimulus zur Induktion von PCT-mRNA [87]. In abnehmendem Maße stimulieren auch die Zytokine Tumornekrosefaktor (TNF)-α, Interleukin (IL)-6, IL-1β, IL-2 und Phythämagglutinin (PHA) die Induktion von PCT-mRNA [87].
In klinischen Untersuchungen ergaben sich Hinweise darauf, dass die PCT-Synthese durch TNF-α und IL-2 stimuliert werden kann [15, 93].
Des Weiteren fanden sich unabhängig von bakteriellen Endotoxinen Hinweise auf eine mögliche PCT-Induktion bei Hitzschlag [14], akuten Verbrennungen [28, 115], Polytraumata [48, 76, 117], Neugeborenen [29] und nach primär aseptischen Operationen [57, 68, 69, 70]. Bakterielle Endotoxine stellen jedoch den wichtigsten Induktionsstimulus für PCT dar.

Kinetik

Die Halbwertszeit von PCT im Plasma nach einem singulären und akuten Stimulus beträgt 20 bis 24 Stunden. Dies konnte man bei den Endotoxinexperimenten an gesunden Probanden [31, 52, 94] und nach akzidentieller Applikation einer bakteriell-kontaminierten Infusionslösung [27] beobachten. Sie kann unter klinischen Bedingungen jedoch noch höher sein [74, 75].
Eliminiert wird PCT vermutlich durch Proteolyse. Die renale Ausscheidung spielt nur eine untergeordnete Rolle. So unterscheidet sich die Abklingquote von PCT bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht signifikant von der bei Nierengesunden [74, 75]. Eine Ausnahme findet sich bei Patienten mit kontinuierlicher Peritonealdialyse, bei denen erhöhte PCT-Werte im Serum nachgewiesen werden konnten; bei Patienten, die eine Therapie mit Hämodialyse erhielten, waren die PCT-Werte im Referenzbereich für Gesunde [109].

Einerseits unterbleibt unter dem Einfluss von Zytokinen und Endotoxinen die gezielte proteolytische Spaltung von PCT im Golgi-Apparat [116], zum anderen wird durch inflammatorische Stimuli eine deutlich erhöhte Transkription der mRNA von PCT beobachtet [87].
Seine hohe Stabilität und die Induktionsmechanismen erklären das Auftreten hoher Konzentrationen von PCT im Plasma nach inflammatorischer Stimulation.

Selbst ex-vivo ist PCT bei Raumtemperatur nach Entnahme über mehrere Stunden stabil, es nimmt nur um etwa 12% in 24 Stunden ab und bei Lagerung bei 4°C sogar nur um 6% [66].

Referenzbereiche von Procalcitonin [64]:

Normalbereich	<0,5 ng/ml
Chronisch entzündliche Prozesse	< 0,5-1 ng/ml
Virale Infektionen (akute Hepatitis C)	< 0,5-2 ng/ml
Leichte oder lokal begrenzte bakterielle Infektionen	< 0,5-2 ng/ml
Pneumonie, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Polytrauma (ohne Infektion)	< 0,5-10 ng/ml
Polytrauma, Verbrennungen, Peritonitis	5-20 ng/ml
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis, Multi Organ Dysfunction Syndrome (MODS)	10-100 ng/ml

Werte >10ng/ml gelten bei vielen Autoren als sicherer Hinweis auf eine systemisch-bakterielle Infektion oder Sepsis.
Der Bereich leicht erhöhter PCT-Werte ist v.a. bei akuten Erkrankungen diagnostisch gut zu beurteilen. Jedoch muss z.B. bei intensivpflichtigen Patienten oder postoperativ bei einer leichten Erhöhung nicht gleich eine Infektion vorliegen. Hier empfiehlt sich die Verlaufsbeobachtung, wobei eine tägliche Kontrolle ausreicht. Weiterhin wichtig ist die Kenntnis von Erwartungsbereichen bei unterschiedlichen Patientengruppen, wie z.B. im postoperativen Verlauf, bei Verbrennungen, bei Neugeborenen oder polytraumatisierten Patienten.

Physiologische Funktion

Die physiologische Funktion sowie der biologische Wirkmechanismus von PCT sind bisher nur unzureichend geklärt. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass PCT eine Rolle in der Immunabwehr spielt.

Nylen und Mitarbeiter [83] konnten im Tiermodell zeigen, dass nach bakteriell-induziertem Schock am Hamster eine Neutralisation von PCT mit Hilfe spezifischer Antikörper die Letalität der Tiere drastisch senken konnte. Hieraus ergibt sich zumindest im Tiermodell ein Hinweis auf PCT als Letalfaktor.

Momentan fehlt allerdings der Nachweis einer spezifischen immunologischen Wirkung. Ex-vivo Studien zeigten eine Hemmung der arachidonsäureinduzierten Prostaglandin- und Thromboxanbildung in Lymphozyten und somit eine immunmodulierende Wirkung. Allerdings wird dieser Einfluß des PCT auf die Eicosanoide und cyclisches Adenosinmonophosphat (cyclo-AMP) geringer eingeschätzt als der von Lachs-Calcitonin [25, 64].

Synthetisches PCT moduliert in humanem Vollblut geringfügig aber signifikant die endotoxinstimulierte Produktion von TNF-α und IL-6. Die Hemmung der Zytokin-Sekretion beträgt im Vergleich zu nicht PCT-exponierten Kontrollen ca. 20-30%, und ist somit immunologisch in–vivo eher weniger bedeutend [25, 102].

Die Kenntnis über Bindungsstellen für Calcitonin an T- und B-Lymphozyten geben einen weiteren Hinweis auf die mögliche immunologische Funktion des PCT [63]. Calcitonin-Rezeptoren induzieren Guaninnucleotid-bindendes Protein (G-Protein) - vermittelt intrazelluläre Aktivierungen, welche wiederum eine Schlüsselrolle in der Aktivierung inflammatorischer Prozesse darstellen [39].

Bei einzelnen Studien ergaben sich bei gleichzeitig erhöhten PCT-Werten Veränderungen im Calcium- und Phosphat-Haushalt, so z.B. bei Pneumonie-Patienten, die einen leicht erniedrigten Calcium- und erhöhte Phosphatspiegel hatten [82]. Ähnliches fand sich bei Tierexperimenten mit Hamstern in einem Escherichia coli (E. coli)-Peritonitis-Modell [110]. Es ist jedoch noch unklar, ob diese Beobachtungen durch PCT oder andere Calcitonin-Vorläufermoleküle ausgelöst werden und auch, ob diese physiologisch von Bedeutung sind.

PCT in verschiedenen Körperflüssigkeiten

Brunkhorst und Mitarbeiter [26] untersuchten die PCT-Konzentration in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten. Es zeigte sich keine spezifische Produktion von PCT in den einzelnen Körperflüssigkeiten Liquor bei Meningitis, bronchoalveolärer Lavage bei Pneumonie, Aszites bei Peritonitis und Pleuraflüssigkeit bei Pleuraerguss. Abweichungen gab es allerdings bei den beiden letztgenannten. Hier zeigten sich z.T. deutlich erhöhte PCT-Konzentrationen bei gleichzeitig erhöhter Plasma-PCT-Konzentration, überstiegen diese jedoch nie [61].

Im Urin gibt es eine breite Streuung der PCT-Konzentrationen von deutlich unterhalb der Plasma-PCT-Konzentration bis nahe daran, je nach Konzentration des Urins selbst. Durchschnittlich finden sich ca. 25% der Plasma-PCT-Konzentration im Urin, wobei die Nierenfunktion darauf keinen Einfluss hat [74, 75].

Bestimmungen von PCT in der Synovialflüssigkeit wurden ebenfalls im Rahmen einer Untersuchung zu akuter Arthritis durchgeführt. Dort konnten keine signifikanten Levels von PCT in den Synovialzell-Kulturen nachgewiesen werden [62]. Daten bezüglich der synovialen Konzentration von PCT bei Gesunden oder bei Gonarthrose liegen bisher nicht vor.

1.2.2.3 PCT im postoperativen Verlauf

Je nach Ausmaß und Art der Operation kann es im postoperativen Verlauf zu einer Erhöhung der PCT-Werte in den ersten Tagen kommen. Dabei befinden sich die PCT-Konzentrationen nach kleineren oder primär aseptischen Operationen in der Regel im Normbereich oder sind nur geringfügig erhöht, nach größeren, vor allem viszeralchirurgischen Eingriffen hingegen lassen sich leicht bis mittelgradig erhöhte PCT-Konzentrationen messen, die den Wert von 2ng/ml allerdings nur selten überschreiten [57, 68, 69]. Die Ursachen für diese postoperativen PCT-Konzentrationserhöhungen sind noch nicht geklärt. Diskutiert werden vorübergehende intraoperative bakterielle Kontamination oder Endotoxin-

Freisetzung sowie das bekannte Auftreten proinflammatorischer Zytokine postoperativ wie z.B. TNF-α und IL-6, welche wiederum die Synthese von PCT induzieren könnten.
Die klinischen Beobachtungen von Reith und Mitarbeitern zeigten, dass ein PCT-Wert im Bereich >1,5 ng/ml am ersten oder zweiten postoperativen Tag ein Hinweis für spätere Komplikationen sein kann [97]. Es empfiehlt sich, nach Operationen frühzeitig ab dem 1. postoperativen Tag und im Verlauf eine PCT-Bestimmung durchzuführen, wenn dieses als Verlaufsparameter dienen soll.
Auch in neueren Arbeiten präsentierte sich PCT als guter Marker in der postoperativen Diagnostik zur Detektion postoperativer Komplikationen. Die Arbeit von Falcoz und Mitarbeitern untersuchte hierbei thoraxchirurgische Eingriffe. Die Arbeit von Uzzan und Mitarbeitern ist ein systemischer Review Artikel bzw. eine Metanalyse, die Procalcitonin als diagnostischen Marker für Sepsis analysierte [38, 114]. In beiden Arbeiten zeigte sich PCT bei der Diagnostik septischer bzw. infektiöser Zustände als guter und verlässlicher biologischer Marker und war dem C-reaktiven Protein (CRP) überlegen.

1.2.3 CRP

Entdeckt wurde das CRP 1930 aufgrund seiner Eigenschaft, in Gegenwart von Ca++ (Calcium) und Pneumokokken im Serum Polysaccharid C, welches Bestandteil der Kapsel von Pneumokokken ist, auszufällen [18, 113].
Das CRP ist ein Pentamer mit einem Molekulargewicht von 115 kDa, wobei jede Untereinheit einen Calcium–Bindungsort darstellt [42, 90]. Es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, welche vom Körper auf Traumata unterschiedlichster Genese als Antwort des physiologischen Abwehrsystems gebildet werden. Das CRP ist hepatischen Ursprungs und hat eine Halbwertszeit von 6-20 Stunden [58, 103, 58]. Es ist als Opsonin Bestandteil der „klassischen“ Komplementaktivierung [92] und kommt in Leukozyten und bei der Phagozytose-Stimulation vor. Seine Bildung ist sekundär, d.h. sie ist stimulierbar durch Zytokine wie z.B. IL-6 und TNF-α [47]. Erhöhte Werte können bei bakteriellen Infektionen, rheumatischen Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, bei akuten Myokardinfarkten, bei malignen Erkrankungen aber auch in Stresssituationen wie Traumata oder

Operationen gemessen werden [54, 100, 54]. Bei schweren Infektionen bzw. Sepsis erreichen die CRP-Werte rasch ihren Maximalbereich, d.h. sie übersteuern [72]. Somit ist keine quantitative Aussage und auch keine zuverlässige Verlaufsbeobachtung mehr möglich [67, 65, 84].
Neuere Studien bringen das CRP auch mit der Entstehung von Arteriosklerose und dem damit verbundenen Risiko für koronare Ereignisse in Verbindung [51, 98, 99].
Das CRP hat sich in den letzten Jahren als fester Routineparameter in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Entzündungsvorgängen, vor allem auch in der Chirurgie und Orthopädie, etabliert.
Der Normbereich für CRP bei der Bestimmung mit dem KRYPTOR®-Ultrasensitive-CRP-Test der Firma B.R.A.H.M.S wird mit <5µg/ml angegeben.

1.2.4 IL-6 und TNF-α

Zytokine, zu denen IL-6 und TNF-α gehören, sind Moleküle mit immunologischer Funktion. Sie besitzen eine geringe Halbwertszeit und Stabilität, wobei IL-6 stabiler ist als TNF-α, und können schnell auf Veränderungen reagieren. Tierexperimentelle Schockmodelle zeigten in den 80er Jahren, dass Zytokine wie TNF-α auf einen Infektionsreiz oder eine Verletzung hin (hierunter fallen auch Operationstraumata) exprimiert werden und in der Sepsiskaskade als erste Parameter auftreten [20, 43, 91, 95, 96].
IL-6 ist eine Mediatorsubstanz des Immunsystems, die viele biologische Aktivitäten aufweist. Die Complementary Desoxyribonukleinsäure (cDNA) von IL-6 kodiert für ein Polypeptid bestehend aus 212 Aminosäuren, welches in ein reifes, aus 184 Aminosäuren aufgebautes Protein aufgespaltet wird. Das Molekulargewicht von IL-6 liegt aufgrund unterschiedlicher Phosphorylierung und Glykolisierung zwischen 18 und 21,5 kDa.
Die Synthetisierung von IL-6 kann durch unterschiedliche Zellarten, darunter Monozyten/Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Mastzellen, Thymus abhängige Lymphozyten (T-Zellen) und viele Tumorzelllinien, erfolgen. Sowohl in-vitro als auch in-vivo dient IL-6 als Aktivierungsfaktor für T-Zellen und Differenzierungsfaktor für “Bursa fabricii“-Zellen (B-Zellen). IL-6 fungiert

auch als Wachstumsfaktor für verschiedene Myelome. In-vitro kann man für IL-6 auch synergistische Effekte bei der Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen beobachten [33].

Bei verschiedenen Erkrankungen wie Sepsis, Autoimmunerkrankungen, Lymphomen, AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), alkoholbedingten Leberschäden, viralen und bakteriellen Infektionen und Abstoßungsreaktionen können erhöhte IL-6 Serum- oder Plasmawerte möglich sein [33].

Der Referenzbereich für IL-6 bei der Bestimmung mit dem IMMULITE®- Test der Firma Diagnostic Products Corporation (DPC®) wird von nicht detektierbar bis 5,9 pg/ml (Pikogramm/Milliliter) angegeben.

TNF-α ist in denaturierter Form ein 17 kDa großes, nicht glykosiliertes Protein und liegt in biologisch aktiver Form als Trimer vor. Es gibt neben dieser löslichen Form noch eine membrangebundene Form mit 28 kDa, die möglicherweise der Pool für die lösliche Form sein könnte. Auch hier sind verschiedene Zellen zur Synthese nach Stimulation mit Lipopolysacchariden fähig, wie z.B. Makrophagen, Cluster of Differentiation 4-Zellen (CD4-Zellen), Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), Muskelzellen, polymorphe Neutrophile, Astrozyten und einige Tumorzelllinien. TNF-Rezeptoren finden sich auf fast allen Zellarten außer den Erythrozyten. TNF-α zeigt eine große Vielfalt von Wirkungen. Es werden chemotaktische Effekte auf Neutrophile und zytostatische und zytolytische Effekte auf Tumorzellen beobachtet. Des Weiteren dient TNF-α als Wachstumsfaktor für Fibroblasten und Stimulator in der Kollagen- und Prostaglandin E2-Synthese und kann durch Osteoklasten-Aktivierung die Knochenresorption induzieren. TNF-α stimuliert zusätzlich nach Stimulation durch IL-2 die T-Zellen und stimuliert ohne IL-2 die B-Zellen. TNF-α-Plasma- oder Serumkonzentrationen können bei den bei IL-6 schon genannten Erkrankungen erhöht sein [34]. Der Normbereich für TNF-α bei der Bestimmung mit dem IMMULITE ®-Test der Firma DPC® wird von nicht detektierbar bis 8,1 pg/ml angegeben. Sowohl IL-6 als auch TNF-α weisen zirkadiane Konzentrationsunterschiede auf und zeigen eine Downregulation in der Verlaufsbeobachtung [1, 7, 50].

1.2.5 PCT, CRP, IL-6 und TNF-α im Vergleich

Sowohl der zeitliche Ablauf als auch die Art der Induktion der PCT-Synthese zeigen einen engen Zusammenhang zwischen der Bildung von PCT und der inflammatorischen Aktivierung und somit der Induktion proinflammatorischer Zytokine [86]. Eine sekundäre Induktion von PCT durch proinflammatorische Zytokine scheint möglich, jedoch klinisch nicht hauptverantwortlich zu sein. Sowohl TNF-α als auch andere Zytokine können die mRNA von PCT induzieren. Hauptstimulus bleiben jedoch auch hier bakterielle Endotoxine [87].

In experimentellen Untersuchungen stieg der Plasma-PCT-Spiegel nach intravenöser Gabe von bakteriellem Endotoxin erst nach einer Latenzzeit von ca. zwei Stunden stark an, wobei Spitzenwerte nach 12 bis 48 Stunden in Form eines Plateaus gemessen wurden. Die Rückbildung erfolgte innerhalb von 48 bis 72 Stunden. TNF-α erreichte bereits 90 Minuten und IL-6 180 Minuten nach Endotoxinapplikation den jeweiligen Höchstwert. CRP-Plasmakonzentrationen waren nach sechs Stunden noch nicht nachweisbar, stiegen danach aber an [6]. Bei akuten Infektionsverläufen zeigen sich in klinischen Beobachtungen ähnliche zeitliche Verläufe der Parameter wie in den experimentellen Untersuchungen. Beim Anstieg der Werte folgt PCT TNF-α und IL-6 mit einiger Verzögerung, um dann auch wieder nach TNF-α und IL-6, allerdings vor CRP zurückzugehen [71]. Eine Korrelation von CRP, aber auch PCT mit TNF-α und IL-6 konnte Oberhoffer bestätigen [85, 86].

Bei der Verlaufsbetrachtung der Plasmakonzentrationen von Zytokinen und PCT lässt sich im Allgemeinen anders als bei den Zytokinen keine Downregulation für PCT finden. Auch bei länger andauernden Sepsisverläufen bleibt die PCT-Plasmakonzentration oberhalb des Normbereiches. In einigen wenigen Fällen konnte dies nicht bestätigt werden. Nach repetitiver Endotoxininjektion bei gesunden Probanden kam es 72 Stunden nach dem ersten Stimulus zu einem Rückgang der PCT-Konzentration, was als mögliche Downregulation zu werten ist. Eventuell sind hier TNF-α und IL-6, die beide eine starke Downregulation nach repetitiver Endotoxingabe zeigen, wichtige Faktoren im Sinne einer ausbleibenden Co-Stimulation der PCT-Induktion [1, 7, 50].

Neben der Downregulation zeigen die Zytokine TNF-α und IL-6 außerdem erhebliche zirkadiane Konzentrationsschwankungen und reagieren, wie CRP auch, sehr stark auf unspezifische Ereignisse. PCT hingegen weist eine relative Spezifität gegenüber bakteriell- und septisch-bedingten inflammatorischen Prozessen auf [73]. Ein weiterer Vorteil des PCT liegt darin, dass es sowohl durch Immunsuppression als auch durch Neutropenie im Wesentlichen unbeeinflußt bleibt. Unter hochdosierter Steroidtherapie zeigte sich z.B. eine unveränderte Induktion von PCT und TNF-α, bei IL-6 hingegen eine deutliche Suppression [45, 107, 108]. PCT zeigt mit seiner langen Halbwertszeit und der hohen Stabilität auch bei Raumtemperatur eine gute Kinetik und erweist sich somit in der Probengewinnung als äußerst praktikabel.
Weiterhin ermöglicht PCT eine Differenzierung zwischen infektiös- und nicht-infektiös-bedingten generalisierten Inflammationen und spiegelt zusätzlich mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität den Schweregrad entzündlicher Vorgänge wider [2, 5, 91, 96]. Eine Verlaufsbeobachtung anhand von PCT-Konzentrationen scheint somit der durch CRP oder TNF-α und IL-6 überlegen zu sein.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung sollen unterschiedliche Entzündungsparameter und deren Werteveränderungen im Verlauf nach elektiver Knie-Totalendoprothesen (Knie-TEP)-Implantation erfasst werden. Die Studie soll die unterschiedlichen Parameter und ihre postoperativen Veränderungen sowohl bei Verläufen ohne postoperative „Ereignisse“ als auch bei Verläufen, bei denen eine erneute postoperative Intervention im Operations (OP)-Gebiet nötig wurde, verfolgen. Des Weiteren wurden PCT, CRP, TNF-α und IL-6 und teilweise auch die Leukozytenzahlen in der Synovialflüssigkeit bestimmt, um einerseits zu zeigen, ob ein Nachweis der Parameter dort möglich ist und zum anderen, ob ein Zusammenhang der Werte zwischen Serum und Synovialflüssigkeit besteht.
Ziel der Untersuchungen soll sein, Referenzwerte der unterschiedlichen Parameter nach Knie-TEP-Implantation zu schaffen. Außerdem soll untersucht werden, ob ein Cut-off-point innerhalb der Parameter bezüglich Infektionen eruierbar ist.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

In einer prospektiven Studie wurden 44 Patienten und Patientinnen, denen zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, elektiv eine primäre Knie-TEP bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese (eine Patientin) implantiert wurde, untersucht. Dem Studienantrag wurde durch die Ethikkommission der Universität Ulm stattgegeben. Die Patienten sicherten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständis zur Teilnahme an der Studie schriftlich zu.
Die Untersuchungsgruppe umfasste 17 Männer und 27 Frauen. Das Alter der Patienten lag zwischen 48 und 87 Jahren und betrug durchschnittlich 69 Jahre.
35 Patienten litten an einer primären Gonarthrose und neun Patienten an einer sekundären Gonarthrose.

An allgemeinen Patientendaten wurden präoperativ die in Tab.1 und 2 aufgeführten Informationen erfasst.

Tab. 1: Präoperative Daten 1 mit Referenzbereichen der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
Body Mass Index (BMI), Gammaglutaryltransferase (G-GT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Hämoglobin (Hb), Hämatokrit (Hk), männlich (m), Standard Deviation (SD), weiblich (w).

Parameter	Patienten-anzahl	Minimal/ Maximal	Mittelwert	Median	SD
Alter (Jahre)	44	48-87	69	71	8,8
Größe (cm)	44	150-191	167	168	9,4
Gewicht (kg)	44	62-140	85	85	15
BMI (kg/m²)	44	27,6-38,4	30,3	29,2	5,2
G-GT (U/l) w:4-18 U/l, m: 6-28 U/l	44	4–71	17	13	12,2
GPT (U/l) w: 4-18 U/l, m: 6-28 U/l	44	3-28	13	12	5,1
Kreatinin (µmol/l) 50-110 µmol/l	44	54-145	85	80	22,9
Hb (g/l) w: 120-160 g/l, m: 130-180 g/l	44	113-173	142	140	13,9
Hk (l/l) w: 0,35-0,47 l/l, m: 0,40-0,52 l/l	44	0,35-0,50	0,41	0,41	0,04
Thrombozyten (G/l) 150-450 G/l	44	136-1064	248	237	133,8
Quick (%) 70-100%	44	72-100	97	100	5,7

Tab. 2: Präoperative Daten 2 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
American Society of Anaesthesiologists (ASA), Koronare Herzkrankheit (KHK), männlich (m), New York Heart Association (NYHA), weiblich (w).

Parameter		Patientenanzahl
Geschlecht	m	17
	w	27
Gonarthrose	primär	35
	sekundär	9
Betroffene Seite	rechts	25
	links	19
Vor-Operationen	nein	17
	ja	27
ASA –Wert	ASA II	26
	ASA III	18
Niereninsuffizienz	nein	33
	ja	11
Diabetes mellitus	nein	35
	ja	9
KHK	nein	36
	ja	8
Herzinsuffizienz	nein	31
	ja, NYHA I-II	13
Arterielle Hypertonie	nein	6
	ja	38
Nikotin	nein	40
	ja	4

Die intra- bzw. perioperativ dokumentierten Parameter finden sich in Tab. 3 und 4.

Tab. 3: Intra- bzw. perioperative Daten 1 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
Autologes Fresh Frozen Plasma (aFFP), Autologes gewaschenes Erythrozytenkonzentrat (agEK), Tag (d), Intensive Care Unit (ICU), Operation (OP), Standard Deviation (SD).

Parameter	Patienten -anzahl	Minimal- /Maximal	Mittelwert	Median	SD
Blutverlust intra-OP (ml)	44	50-1200	410,5	400	199,6
Volumenersatz intra-OP (ml)	44	400-1500	904,6	1000,0	296,5
aFFP (ml)	43	300-900	859,1	900,0	166,1
aGEK (ml)	29	230-1270	367,5	367,5	320,9
Hämodilution (ml)	1	1000	22,7	0	150,8
Blutverlust post-OP (ml)	41	300-2400	1122,1	1014,0	537,8
ICU-Dauer (d)	44	0-2	0,9	1,0	0,4
OP-Dauer (min)	44	55-150	93,7	90,0	20,0

Tab. 4: Intra- bzw. perioperative Daten 2 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
Femoralis Blockade (FEM), Intubationsnarkose (ITN), operativ (OP), Psoas Kompartment Block mit Psoas Kompartment Katheter (PCKI), Spinalanästhesie mit Katheter (SAK).

Parameter	Patientenanzahl
Anästhesieverfahren	
PCKI	40
SAK	2
ITN+PCKI	1
ITN+FEM	1
Eingesetzte Prothese	
Totalendoprothese	43
Unicondyläre Schlittenprothese	1
Antibiose intra-OP	
Cefuroxim 1,5g Single Shot	44

Bei allen Patienten kamen regionalanästhetische Verfahren zum Einsatz. Dies waren bei 42 Patienten periphere Verfahren und bei zwei Patienten eine Spinalanästhesie. Zwei Patienten wurden zusätzlich, auf Wunsch des Patienten bzw. wegen intraoperativer Komplikationen/Insuffizienz des Regionalverfahrens, mittels Intubationsnarkose versorgt.

Die Knie-TEP Implantation erfolgte jeweils unter standardisierten Bedingungen mit einer medianen ventralseitigen Hautinzision und einer parapatellar medialen Arthrotomie bzw. bei unikondylärer Prothese einer medialen Miniarthrotomie. Alle eingesetzten Endoprothesen wurden zementiert. Bei einem Patienten wurde zusätzlich in gleicher Sitzung eine Arthroskopie der Gegenseite durchgeführt. Alle Eingriffe erfolgten in Blutsperre.

Der perioperative Volumen-/Blutersatz erfolgte über Gelafusal® und durch autologes Fresh Frozen Plasma (aFFP).

Der postoperative Blutverlust (1.Tag), dessen Ausmaß bei drei Patienten nicht dokumentiert wurde, wurde durch unterschiedliche Kombination von aFFPs und

autologen gewaschenen Erythrozytenkonzentraten (agEK) und in einem Fall über präoperativ gewonnenes Hämodilutionsblut ausgeglichen.
Alle Patienten erhielten perioperativ eine Single-Shot-Dosis Cefuroxim 1,5 g intravenös (i.v.).
Die OP-Dauer reichte von 55 bis 150 Minuten und betrug im Durchschnitt 94 Minuten. Letztgenannte Zeitangabe entspricht auch der durchschnittlichen Dauer der Blutsperre. Es wurden jeweils bei allen Patienten, mit Ausnahme der Patientin mit unicondylärer Prothese, die nur eine Drainage erhielt, jeweils drei Drainagen eingelegt.

Postoperativ wurden außer den nachfolgend unter 2.2 ausführlicher beschriebenen Werten zusätzlich die in Tab. 5 und 6 aufgeführten Parameter erhoben.

Tab. 5: Postoperative Daten 1 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
Intraartikulär (i.a.), Intensive Care Unit (ICU), operativ (OP), subcutan (s.c.), Verdacht auf (V.a.).

Parameter	Patientenanzahl
Revisionen/Eingriffe post-OP	
Hämatomausräumung/Punktion s.c.	2
Hämatomausräumung/Punktion s.c.+i.a.	1
Hämatomausräumung/Punktion s.c.+Narkosemobilisation	1
Hämatomausräumung/Punktion i.a.+Narkosemobilisation	1
Narkosemobilisation	1
Offene Wundbehandlung	1
Offene Wundbehandlung+Vacuum Sealing+Mesh Graft	1
Arthrotomie+Septopalketteneinlage	1
Allgemeine Komplikationen post-OP	
Periprothetische Frühinfektion	2
Periprothetische FrühiInfektion (nach Entlassung)	1
Oberflächliche Wundheilungsstörung	2
Hämatom s.c.	6
Serom s.c.	1
Harnwegsinfekt	7
Pneumonie	1

Fieber	1
Herzrhythmusstörungen	2
Tiefe Venenthrombose	1
Bewegungseinschränkung	6
Cerebrale Minderperfusion	1
Erguss i.a./Hämarthros	5
Hypertoniespitzen	1
Hauteffloreszenzen	1
Unklare Erhöhung Entzündungswerte	1
Unklare Erhöhung Leberwerte	1
Re-Hämatom	1
Spannungsblasen	1
V.a. Tiefe Venenthrombose	1
V.a. allerg. Reaktion gegen Vancomycin mit Bronchospastik und Hypotonie	1
kardiopulmonale Dekompensation mit intubationspflichtiger Ateminsuffizienz	1
2. ICU-Aufenthalt post-OP	
ja	4
nein	40

Tab. 6: Postoperative Daten 2 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
Tag/-e (d), Standard Deviation (SD).

Parameter	Patienten-anzahl	Minimal-/Maximal	Mittelwert	Median	SD
Stationäre Aufenthaltsdauer (d)	44	16-53	20,5	18,0	7,6

Die präoperativ erfassten Daten wurden in der jeweiligen Patientenakte dokumentiert (Anamnese- und Untersuchungsbogen des aufnehmenden Arztes, Arztbriefe, Prämedikationsprotokoll der Anästhesie).

Das Anästhesieverlaufsprotokoll sowie der Operationsbericht dienten der Erfassung der perioperativen Daten. Die Dokumentation auf der Patientenkurve im Verlauf des Aufenthaltes sowohl auf Intensivstation direkt im Anschluss an den operativen Eingriff als auch danach auf der jeweiligen Normalstation, Überwachungsbögen, Ergebnisse des Routinelabors und mikrobiologische Befunde, röntgenologische und sonographische Befunde und Entlassungsbriefe wurden zur postoperativen Datenerhebung herangezogen.

2.2 Probenentnahme und -bestimmung

Für die Studie wurden präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ sowie am 1., 3., 7., und 14. Tag postoperativ bei jedem Patienten durch intravenöse Punktion Blutproben in 2,7 ml S-Monovetten® mit 1,6 mg Kalium- Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA)/ml der Firma Sarstedt im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, gewonnen. Zeitnah erfolgte bei 4000 Umdrehungen/Minute für die Dauer von fünf Minuten in einer HETTICH-Rotina 46S-Zentrifuge im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, das Zentrifugieren. Das dadurch gewonnene Plasma wurde abpipettiert, in 1,5 ml Micro Tubes der Firma Sarstedt umgefüllt und bei -30 °C bis zur Analyse der Parameter gelagert. Präoperativ, und ab dem 1. Tag postoperativ erfolgten die Blutabnahmen jeweils am Vormittag.

Zusätzlich konnte bei 38 Patienten intraoperativ Synovialflüssigkeit gewonnen und nach dem gleichen Procedere wie die Blutproben bearbeitet werden. Die gesammelten tiefgefrorenen Plasma- und Synovialflüssigkeitsproben wurden nach Abschluss aller Blutentnahmen in der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm (Safranberg) bzw. sofort im Labor des Universitätsklinikums Ulm, Klinik für Orthopädie, (Leukozyten) analysiert.

Sowohl in den Plasmaproben als auch in den Synovialflüssigkeitsproben wurden die Konzentrationen von PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten bestimmt.

In Tab. 7 ist die tatsächlich bestimmte Anzahl der Proben aufgelistet.

Tab. 7: Anzahl durchgeführter Serum- und Synovia-Labor-Probenbestimmungen der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, für die einzelnen Parameter PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), Leukozyten (Leu), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Probenanzahl	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leu** (G/l)
Serum prä-OP	44	44	44	43	44
Serum intra-OP	42	41	42	42	42
Serum 4h post-OP	44	44	44	44	44
Serum 1d post-OP	44	44	44	44	41
Serum 3d post-OP	41	41	41	41	40
Serum 7d post-OP	42	42	42	42	42
Serum 14d post-OP	40	40	40	40	40
Synovia intra-OP	36	38	33	32	19

2.2.1 PCT-Bestimmung

Für die Bestimmung der PCT-Konzentrationen im Plasma und in der Synovialflüssigkeit wurde der KRYPTOR® PCT Test der Firma B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH verwendet. Dies ist ein Immunofluoreszenztest, der die Time Resolved Amplified Cryptate Emission (TRACE®)-Technologie verwendet, welche auf einem nichtstrahlenden Energietransfer beruht. Dieser Transfer findet zwischen einem Donator (Europiumkryptat) und einem Akzeptor (Allophycocyanin (XL665)) statt; beides sind fluoreszierende Tracer, die in einer immunometrischen Assaysituation jeweils an Antikörper gebunden sind. Die in den Proben vorhandenen PCT-Moleküle werden schichtweise zwischen den Antikörpern angeordnet. Nach der Anregung emittiert das Kryptat ein langlebiges Fluoreszenzsignal im Bereich von 620 nm (Nanometer). XL665 emittiert ein Signal

bei 665 nm, das kurzlebig ist, außer wenn es durch einen Energietransfer von Kryptat angeregt wird. Dieser Transfer hängt von der Nähe des Donators zum Akzeptor im Immunkomplex sowie von der Regeneration des Emissionsspektrums des Donators und des Absorptionsspektrums des Akzeptors ab.

Das während der Bildung des Antigen-Antikörper-Komplexes gemessene Signal wird dabei verstärkt. Die spezifische Fluoreszenz, die proportional zur PCT-Konzentration ist, wird durch doppelte Auswahl erreicht: Eine spektrale (von der Wellenlänge abhängige Trennung) und eine temporale (zeitaufgelöste) Messung. Dies ermöglicht eine exklusive Messung des vom Immunkomplex emittierten Signals. Das Verhältnis zwischen den Wellenlängen (665/620 nm) gestattet eine Echtzeitkorrektur der Variationen der optischen Übertragung aus dem Medium. Der Test ist homogen und benötigt keine Trennung oder Waschung. Die Inkubationszeit beträgt 19 Minuten. Bilirubin, Hämoglobin oder Triglyceride können ungenaue Messungen verursachen. Falls dies auftritt, wird es jedoch signalisiert.
Bis zu einer Konzentration von 0 bis 50 ng/ml reicht der direkte Prüfbereich, bis 5000ng/ml werden die Proben automatisch verdünnt. Die Nachweisgrenze, berechnet anhand des Ungenauigkeitsprofils, wird mit 0,019 ng/ml bei einer Wahrscheinlichkeit von 95% angegeben. Die funktionelle Assaysensitivität (20% Variationskoeffizient) wurde auf 0,06 ng/ml mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% festgesetzt.
Bezüglich der Testspezifität besteht keine Kreuzreaktivität mit Humancalcitonin (bis zu 2,5 ng/ml), Humankatacalcin (bis zu 10 ng/ml), Human-α-Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) und β-CGRP (bis zu 4 µg/ml) [23].

2.2.2 CRP-Bestimmung

Die CRP-Konzentrationen im Plasma und in der Synoviaflüssigkeit wurden mit dem KRYPTOR® Ultrasensitive CRP Test der Firma B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH bestimmt. Der KRYPTOR® Ultrasensitive Test ist ein Immunfluoreszenztest, der, wie der oben beschriebene KRYPTOR® PCT Test, auf der TRACE®-Technolgie beruht. Die Inkubationszeit beträgt neun Minuten.

Bilirubin, Hämoglobin oder Triglyceride sollten keine Wechselwirkungen verursachen, da jede Probe vorverdünnt wird (1/25). Falls dies doch auftritt, wird es signalisiert.
Die Nachweisgrenze wurde anhand des Impräzisionsprofils ermittelt. Der Wert beträgt 0,06 µg/ml bei einem Vertrauensintervall von 95%. Die funktionelle Assaysensitivität (20% Variationskoeffizient) beträgt 0,15 µg/ml, bei einem Vertrauensintervall von 95%. Der direkte Messbereich reicht von 0,06 µg/ml bis 200 µg/ml [22].

2.2.3 IL-6- Bestimmung

Die IL-6-Konzentrationen im Plasma und in der Synovialflüssigkeit wurden mit dem IMMULITE® IL-6 Test der Firma DPC® bestimmt. Der IMMULITE® IL-6 Test ist ein sequentieller immunometrischer Assay.
Die analytische Sensitivität beträgt 5 pg/ml und der Messbereich reicht bis 1000pg/ml. Der Assay ist hochspezifisch für IL-6. Bilirubin und Hämolyse haben keinen signifikanten Effekt auf die Probenbestimmung [33].

2.2.4 TNF-α-Bestimmung

Die TNF-α-Konzentrationen im Plasma und in der Synovialflüssigkeit wurden mit dem IMMULITE® TNF-α Test der Firma DPC® bestimmt. Der IMMULITE® TNF-α Test ist ebenfalls ein immunometrischer Assay.
Die analytische Sensitivität beträgt 1,7pg/ml und der Messbereich reicht bis 1000pg/ml. Der Assay ist hochspezifisch für TNF-α. Bilirubin bis zu einer Konzentration von 200pg/ml, Hämoglobin bis zu einer Konzentration von 381pg/ml und Triglyceride bis zu einer Konzentration von 3000mg/dl haben keinen Einfluss auf die Probenbestimmung [34].

Alle Testverfahren wurden nach den Gebrauchsanweisungen der Hersteller durchgeführt.

Zusätzlich zu den oben genannten vier Parametern erfolgte die Erfassung der Leukozytenzahl im Plasma und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, d.h. etablierten plasmatischen Referenzwerten an den definierten Abnahmezeitpunkten, sowie die Bestimmung der Leukozytenzahl in 19 der 38 Synovialfüssigkeitsproben. Des weiteren wurde der Temperaturverlauf als klinischer Referenzparameter dokumentiert. Die Messung dieser Werte sowie der in 2.1 genannten Parameter wurden nach standardisierten Bestimmungsmethoden des Labors des Universitätsklinikums Ulm, Klinik für Orthopädie, durchgeführt.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2004 für MacIntosh (Microsoft Corporation, Redmond, USA), dem Statistikprogramm SPSS 13 für MacIntosh (SPSS, Chicago, USA) und dem Statistikprogramm SAS 8.6 (SAS Institute, Cary, USA)

Zunächst wurden alle Daten mit Excel Pivot-Tabellen gruppiert und deskriptiv dargestellt, wobei neben der Angabe der üblichen Kenngrößen wie Mittelwert, Median, Konfidenzintervalle, Minimal- und Maximalwert eine Testung auf Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test) vorgenommen wurde. Anschließend erfolgte eine graphische semilogarithmische Darstellung der Werteverläufe als Boxplot.

Die Serumwerte der unterschiedlichen untersuchten Variablen PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten und der einzelnen Variablen zu unterschiedlichen Zeitpunkten wurde mittels Dunn´s Multiple Comparison Test und dem Kruskal-Wallis Test, d.h. einer nicht-parametrischen Varianzanalyse statistisch aufgearbeitet. Hierbei fand – wie auch bei allen anderen vorgenommen Tests – ein Signifikanzniveau von Signifikanzbereich (p) < 0,05 Anwendung.

Anschließend erfolgte eine globale Korrelationsanalyse der untersuchten Variablen PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten mit dem nicht-parametrischen Korrelationskoeffizienten (oder Regressionskoeffizienten) nach Pearson (r). Dieser diente der Analyse der Übereinstimmung der unterschiedlichen Variablen und orientiert sich methodisch am Standard zur Beurteilung eines Interrater Agreements. Dafür misst der Regressionskoeffizient nach Pearson die Stärke

einer Assoziation zwischen zwei Werten. Der Wertebereich reicht von - 1 (perfekte negative Assoziation) bis + 1 (perfekte positive Assoziation). Ab Werten > 0,75 wird eine sehr hohe Assoziation angenommen.

Mit Hilfe eines sogenannten Backwards-Eliminationsverfahrens wurde der Einfluss der Kovariablen OP-Seite, Vor-Operationen (an gleicher Lokalisation), American Society of Anaesthesiologists (ASA)- Klassifikation, Geschlecht, postoperative Anitbiotika-Therapie, postoperativer Keimnachweis (Abstrich), Body Mass Index (BMI), OP-Dauer, Blutverlust 4h postoperativ und 1 Tag postoperativ auf die Maximalwerte des PCT und CRP im Serum bestimmt und das finale Modell nach Elimination nicht-signifikanter Einflussfaktoren angegeben.

Der Vergleich der Synovia- und der Serumwerte der Variablen PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten intraoperativ diente erneut der Untersuchung der Übereinstimmung der Werte. Er umfasst Korrelationsanalysen und Bland-Altman-Plots. Die Korrelationsanalyse beinhaltet Scattergrams (Verteilungsdiagramme) und die Berechnung des klassischen Pearson-Regressionskoeffizienten r. Dieser misst jedoch nicht die Übereinstimmung, sondern die Assoziation von Werten und könnte z.B. auch hohe Werte annehmen, wenn ein Messwert immer um 90% niedriger liegt als der andere, solange die Ordnung der Messwerte überwiegend erhalten bleibt. Demgegenüber misst der darüber hinaus verwendete Consensus Correlation Coefficient nach Lin (ccc) tatsächlich die Abweichungen von der Hauptdiagonalen, der sogenannten Line of Identity, und somit die Übereinstimmung von Werten.

Der Vergleich der synovial bestimmten Variablen untereinander erfolgte mit Scattergramms und dem Regressionskoeffizienten nach Pearson.

3 Ergebnisse

3.1 Verläufe Serum gesamt

Bei 22 der 44 untersuchten Patienten gestaltete sich der postoperative Verlauf komplikationslos. Bei 19 Patienten traten postoperativ Komplikationen auf, die nicht entzündungsbedingt waren und den langfristigen Erfolg der Knieendoprothese nicht gefährdeten. Bei drei der 44 untersuchten Patienten trat postoperativ eine relevante entzündliche Komplikation auf, welche einen erneuten Eingriff bzw. eine invasive Intervention nötig machte. Diese Komplikationen waren bei zwei Patienten eine tiefe Frühinfektion im Bereich des OP-Gebietes und bei einer Patientin eine tiefreichende und prolongierte Wundheilungsstörung. Bei sechs Patienten traten postoperativ weniger gravierende Komplikationen wie Hämatome und Bewegungseinschränkungen auf, welche jedoch auch einer Intervention wie etwa einer Punktion oder Narkosemobilisation bedurften. Weitere Komplikationen wie Harnwegsinfekte, tiefe Beinvenenthrombose und Pneumonie konnten konservativ behandelt werden. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, werden einerseits die postoperativen Verläufe aller Patienten (Anzahl (n)=44) nach Knie-TEP für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten im Serum dargestellt, andererseits die individuellen Verläufe der jeweiligen Entzündungsparameter im Verlauf bei den drei Patienten mit postoperativ aufgetretener Infektion.

Z.t. wurden bei Patienten an anderen als den definierten Zeitpunkten die Blutabnahmen durchgeführt (z.B. an Tag 8 anstelle von Tag 7) und z.T. fehlen Blutabnahmen bzw. Wertebestimmungen an den definierten Abnahmezeitpunkten. Aufgeführt sind nur die Werte an den definierten Zeitpunkten. In den Tabellen und Abbildungen ist jeweils die Anzahl der tatsächlich vorhandenen Proben erkennbar.

In Abb. 1-5 finden sich die CRP, PCT, TNF-α, IL-6 und Leukozyten-Werte im Serum des gesamten Kollektivs und hervorgehoben die drei Patienten mit schweren Komplikationen graphisch als Boxplot dargestellt. Bei logarithmischer Darstellung wurden die geometrischen Mittelwerte verwendet.

In Tab. 8, 10, 12, 14, 16 sind jeweils die Mittelwerte (arithmetrisch und geometrisch), Standardabweichungen, Standardfehler, Konfidenzintervalle,

Median, Minimal- und Maximalwerte sowie ein Normalverteilungstest der einzelnen Parameter an den definierten Zeitpunkten dargestellt.
Zusätzlich wurde ein Dunn's Multiple Comparisons Test der Werte an den jeweils definierten Abnahmezeitpunkten gegenüber den präoperativen Werten des gesamten Kollektivs durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 9, 11, 13, 15, 17 aufgeführt.

3.1.1 PCT

Die präoperativen Werte der 44 Patienten lagen mit einem Mittelwert von 0,11 ng/ml im Normbereich. Die intraoperativen Werte waren im Vergleich zu den präoperativen Werten leicht abgefallen und weiterhin im Normbereich. Vier Stunden postoperativ zeigte sich ein leichter Anstieg der PCT-Werte, allerdings lagen die Werte immer noch innerhalb des Normbereichs. Am 1. postoperativen Tag überstiegen die PCT-Werte im Mittel den Normbereich. Dieser Wert stellte zugleich den Maximalwert im Verlauf dar. Am 3. postoperativen Tag war bereits eine deutliche Regredienz der PCT- Werte zurück in den Normbereich erkennbar, allerdings war der Mittelwert im Vergleich zum Ausgangswert noch etwa auf das vierfache erhöht. Sieben Tage postoperativ war der Mittelwert des PCT fast wieder auf dem Ausgangsniveau. Nach 14 Tagen postoperativ befanden sich die PCT-Werte dann wieder auf Ausgangsniveau.

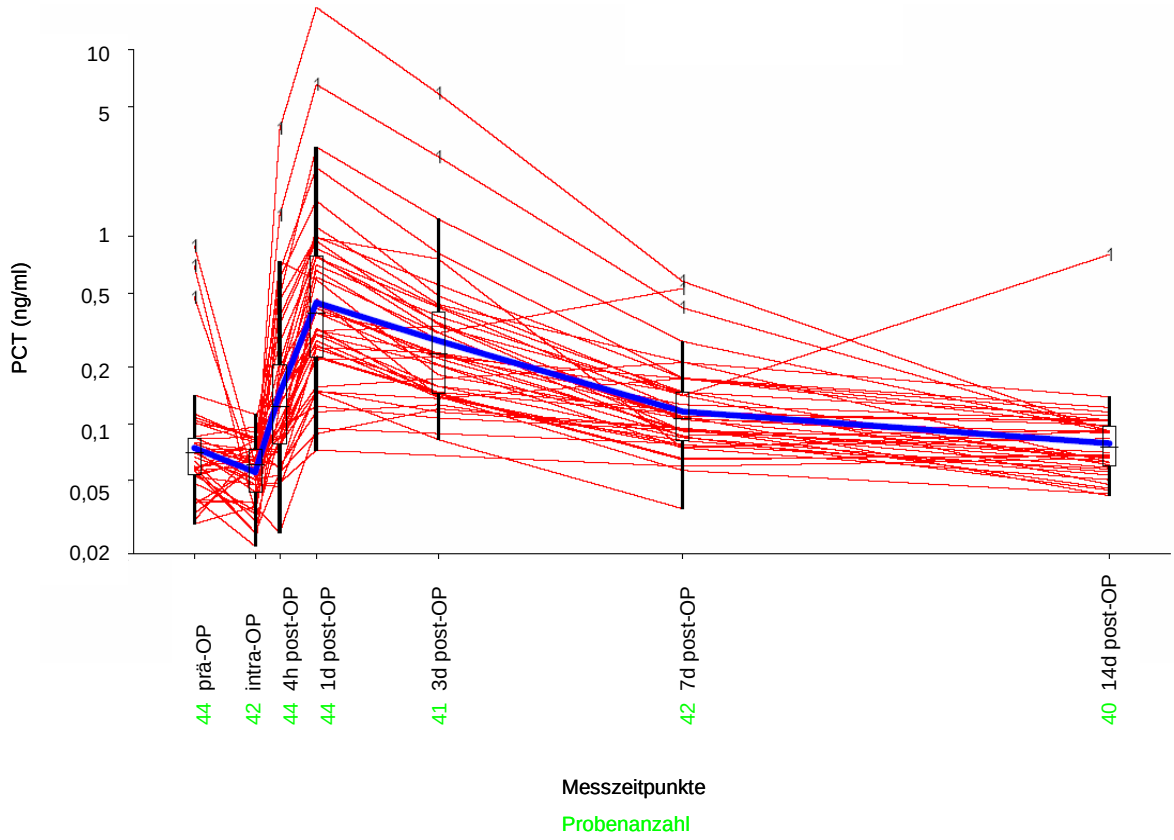


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der erfassten Serum-PCT-Werte der jeweiligen Anzahl der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten zu den definierten Abnahmezeitpunkten präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ, ein Tag postoperativ, drei Tage postoperativ, sieben Tage postoperativ und vierzehn Tage postoperativ (semilogarithmische Darstellung).
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Einzelwertdarstellung in rot. Mittelwerte in blau.

Tab. 8: Erfasste PCT-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Verlauf an den definierten Abnahmezeitpunkten mit statistischen Angaben.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Kolmogorov-Smirnov Test (K-S Test), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Signifikanzbereich (p).

PCT (ng/ml)	**prä-OP**	**intra-OP**	**4h post-OP**	**1d post-OP**	**3d post-OP**	**7d post-OP**	**14d post-OP**
Mittelwert	0,11	0,06	0,29	1,07	0,49	0,14	0,10
Geometrisches Mittel	0,07	0,05	0,15	0,44	0,28	0,12	0,08
Standardabweichung	0,17	0,02	0,59	2,67	0,96	0,11	0,12
Probenanzahl	44	42	44	44	41	42	40
Standardfehler des Mittelwertes	0,03	0,003	0,09	0,40	0,15	0,02	0,02
Unteres 95% Konfidenzintervall	0,06	0,05	0,11	0,26	0,19	0,10	0,06
Oberes 95% Konfidenzintervall	0,16	0,06	0,46	1,88	0,79	0,18	0,13
Minimum	0,03	0,02	0,03	0,07	0,08	0,04	0,04
Median (50. Perzentile)	0,07	0,06	0,12	0,39	0,24	0,11	0,07
Maximum	0,89	0,11	3,78	16,90	5,83	0,58	0,80
K-S Test auf Normalverteilung	0,40	0,11	0,32	0,38	0,36	0,26	0,36
Test auf Normalverteilung p-Wert	<0,0001	>0,10	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Der Vergleich der PCT-Werte mit dem Dunn's Multiple Comparisons Test (Signifikanzniveau von $p<0,05$) ergab für die Zeitpunkte 1. Tag und 3. Tag postoperativ vs. präoperativ einen hoch signifikanten Werteunterschied. Für die Zeitpunkte vier Stunden postoperativ und 7. Tag postoperativ zeigte sich ein signifikanter Unterschied gegenüber den Ausgangswerten. Die Unterschiede der intraoperativ und am 14. Tag postoperativ ermittelten Werte waren im Vergleich mit den präoperativen Werten nicht signifikant.

Tab. 9: Dunn's Multiple Comparisons Test der erfassten PCT-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, präoperativ im Vergleich zu PCT-Serumwerten an dem intra- bzw. den postoperativ definierten Abnahmezeitpunkten.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Signifikanzbereich (p).

PCT	p-Wert
prä-OP vs. intra-OP	>0,05
prä-OP vs. 4h post-OP	<0,01
prä-OP vs. 1d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 3d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 7d post-OP	<0,01
prä-OP vs. 14d post-OP	>0,05

3.1.2 CRP

Präoperativ zeigte sich ein Mittelwert von 3,19 µg/ml, der im Normbereich lag. Intraoperativ ließ sich ein leichtes Absinken des Mittelwertes im Vergleich zum Ausgangswert erkennen. Vier Stunden postoperativ kam es dann zu einem minimalen Anstieg des CRP-Wertes, zu einem deutlichen Peak über den Normbereich am 1. postoperativen Tag und zum maximalen Peak am 3. postoperativen Tag. Danach zeigte sich der Mittelwert am 7. und 14. Tag postoperativ wieder fallend, das Ausgangsniveau und auch der Normbereich wurden innerhalb dieser Zeit nicht erreicht.

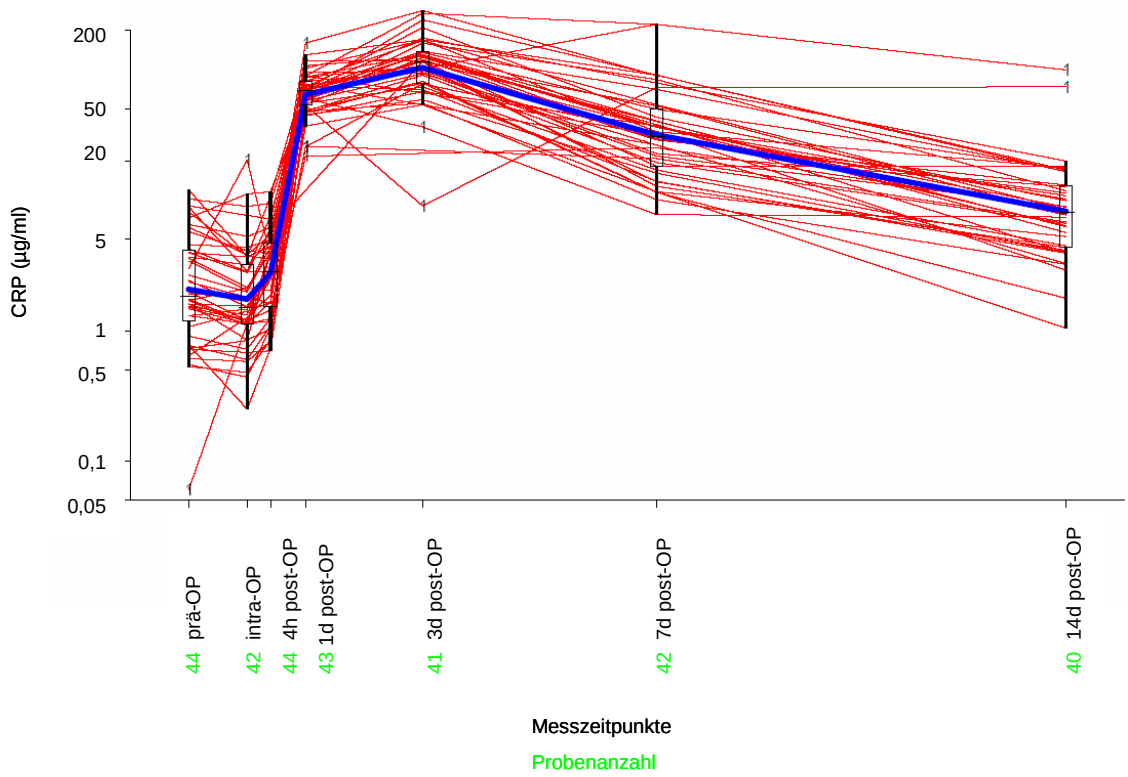


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der erfassten Serum-CRP-Werte der jeweiligen Anzahl der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, zu den definierten Abnahmezeitpunkten präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ, ein Tag postoperativ, drei Tage postoperativ, sieben Tage postoperativ und vierzehn Tage postoperativ (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP).
Einzelwertdarstellung in rot. Mittelwerte in blau.

Tab. 10: Erfasste CRP-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Verlauf an den definierten Abnahmezeitpunkten mit statistischen Angaben.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Kolmogorov-Smirnov Test (K-S Test), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

CRP (µg/ml)	**prä-OP**	**intra-OP**	**4h post-OP**	**1d post-OP**	**3d post-OP**	**7d post-OP**	**14d post-OP**
Mittelwert	3,19	2,78	3,57	69,17	118,80	44,09	12,71
Geometrisches Mittel	2,07	1,83	2,75	64,38	103,84	31,69	8,19
Standardabweichung	2,94	3,55	2,63	26,91	58,20	46,28	18,17
Probenanzahl	44	41	44	44	41	42	40
Standardfehler des Mittelwertes	0,44	0,56	0,40	4,06	9,09	7,14	2,87
Unteres 95% Konfidenzintervall	2,30	1,65	2,77	60,98	100,43	29,67	6,90
Oberes 95% Konfidenzintervall	4,08	3,90	4,37	77,36	137,17	58,52	18,53
Minimum	0,10	0,40	0,70	21,80	9,10	7,70	1,00
Median (50. Perzentile)	1,85	1,50	2,80	68,00	114,90	30,45	8,15
Maximum	12,05	20,40	11,60	160,00	284,00	223,00	99,59
K-S Test auf Normalverteilung	0,20	0,24	0,14	0,11	0,15	0,25	0,31
Test auf Normalverteilung p-Wert	<0,0001	<0,0001	0,0357	>0,10	0,0220	<0,0001	<0,0001

Der Dunn's Multiple Comparisons Test (Signifikanzniveau von $p<0,05$), der die CRP-Werte an den definierten Abnahmezeitpunkten mit den präoperativen Werten verglich, ergab für die Zeitpunkte 1. Tag postoperativ, 3. Tag postoperativ und 7. Tag postoperativ jeweils hoch signifikante Unterschiede und am 14. Tag postoperativ einen signifikanten Unterschied. Intraoperativ und vier Stunden postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten.

Tab. 11: Dunn's Multiple Comparisons Test der erfassten CRP-Serumwerte präoperativ der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Vergleich zu CRP-Serumwerten an dem intra- bzw. den postoperativ definierten Abnahmezeitpunkten.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

CRP	p-Wert
prä-OP vs. intra-OP	> 0,05
prä-OP vs. 4h post-OP	> 0,05
prä-OP vs. 1d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 3d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 7d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 14d post-OP	<0,01

3.1.3 IL-6

Präoperativ war der Mittelwert für IL-6 mit 3,93 pg/ml im Normbereich. Intraoperativ kam es zu einem minimalen Anstieg der Werte. Vier Stunden postoperativ stiegen die Werte dann deutlich über den Normbereich hinaus an und erreichten am 1. postoperativen Tag ihr Maximum. Danach fiel der Mittelwert bis zum 3. postoperativen Tag wieder relativ rasch ab, blieb aber über dem Normwert und fiel dann weniger steil bis zum 7. bzw. 14 .Tag ab, ab dem die Mittelwerte wieder im Normbereich bzw. minimal darüber lagen.

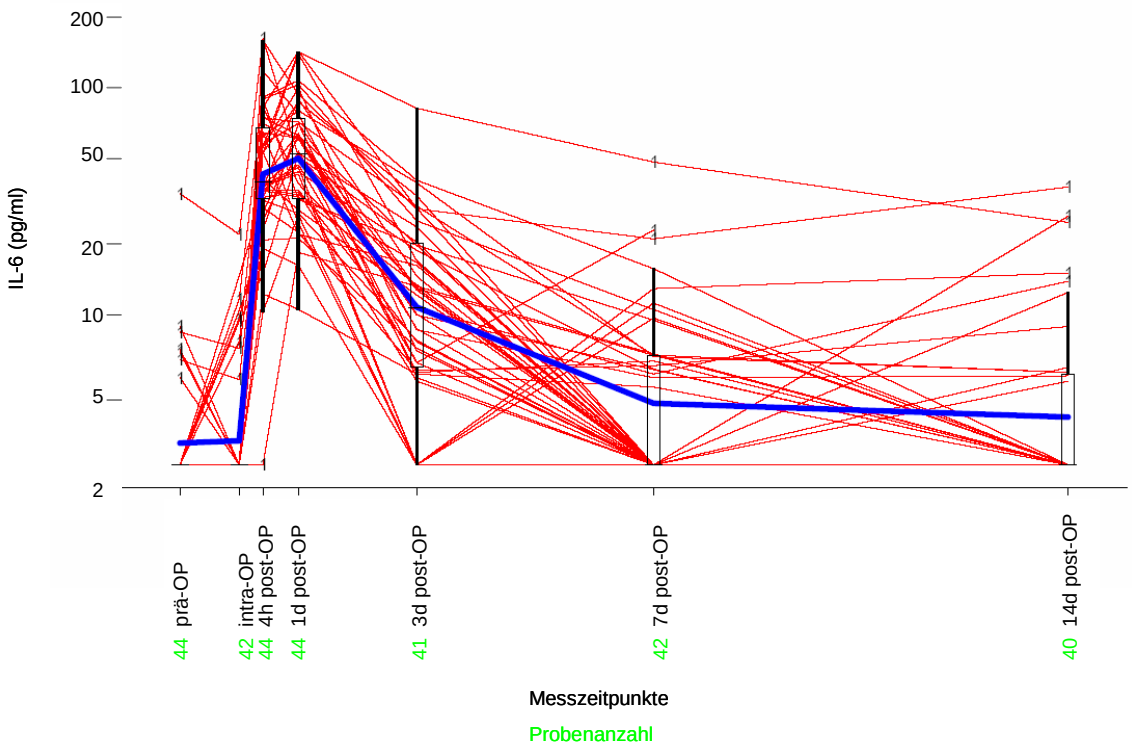


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der erfassten Serum-IL-6-Werte der jeweiligen Anzahl der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, zu den definierten Abnahmezeitpunkten präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ, ein Tag postoperativ, drei Tage postoperativ, sieben Tage postoperativ und vierzehn Tage postoperativ (semilogarithmische Darstellung).
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP).
Einzelwertdarstellung in rot. Mittelwerte in blau.

Tab. 12: Erfasste IL-6-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Verlauf an den definierten Abnahmezeitpunkten mit statistischen Angaben.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), Kolmogorov-Smirnov Test (K-S Test), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

IL-6 (pg/ml)	**prä-OP**	**intra-OP**	**4h post-OP**	**1d post-OP**	**3d post-OP**	**7d post-OP**	**14d post-OP**
Mittelwert	3,93	4,14	50,77	56,16	15,92	6,68	6,08
Geometrisches Mittel	3,09	3,18	41,31	48,15	11,44	4,52	3,96
Standardabweichung	5,03	5,06	32,15	31,36	14,17	8,18	7,79
Probenanzahl	44	42	44	44	41	42	40
Standardfehler des Mittelwertes	0,76	0,78	4,85	4,73	2,21	1,26	1,23
Unteres 95% Konfidenzintervall	2,40	2,56	40,99	46,62	11,45	4,13	3,59
Oberes 95% Konfidenzintervall	5,46	5,72	60,55	65,70	20,40	9,23	8,58
Minimum	2,50	2,50	2,50	11,20	2,50	2,50	2,50
Median (50. Perzentile)	2,50	2,50	38,45	50,10	11,40	2,50	2,50
Maximum	34,20	32,10	153,00	135,00	78,00	46,40	36,50
K-S Test auf Normalverteilung	0,45	0,46	0,18	0,12	0,16	0,28	0,38
Test auf Normalverteilung p-Wert	<0,0001	<0,0001	0,0007	>0,10	0,0115	<0,0001	<0,0001

Der Dunn's Multiple Comparisons Test (Signifikanzniveau von p<0,05), der die IL-6-Werte an den definierten Abnahmezeitpunkten mit den präoperativen Werten verglich, ergab für die Zeitpunkte vier Stunden postoperativ, 1. Tag und 3. Tag postoperativ hoch signifikant differierende Werte. Intraoperativ, am 7. Tag sowie 14. Tag postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zu den Ausgangswerten.

Tab. 13: Dunn's Multiple Comparisons Test der erfassten IL-6-Serumwerte präoperativ der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Vergleich zu PCT-Serumwerten an dem intra- bzw. den postoperativ definierten Abnahmezeitpunkten.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

IL-6	p-Wert
prä-OP vs. intra-OP	>0,05
prä-OP vs. 4h post-OP	<0,001
prä-OP vs. 1d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 3d post-OP	<0,001
prä-OP vs. 7d post-OP	>0,05
prä-OP vs. 14d post-OP	>0,05

3.1.4 TNF-α

Präoperativ war der TNF-α-Mittelwert im Normbereich. Intraoperativ zeigte sich ein leichter Anstieg mit einem Mittelwert knapp über dem Normbereich. Es schloss sich ein steiler Anstieg zum Maximalwert vier Stunden postoperativ an. Daran schloss sich eine Regredienz der Werte am 1. Tag postoperativ auf ein Niveau knapp oberhalb des Normbereichs an, das bis zum 14. Tag postoperativ beibehalten wurde.

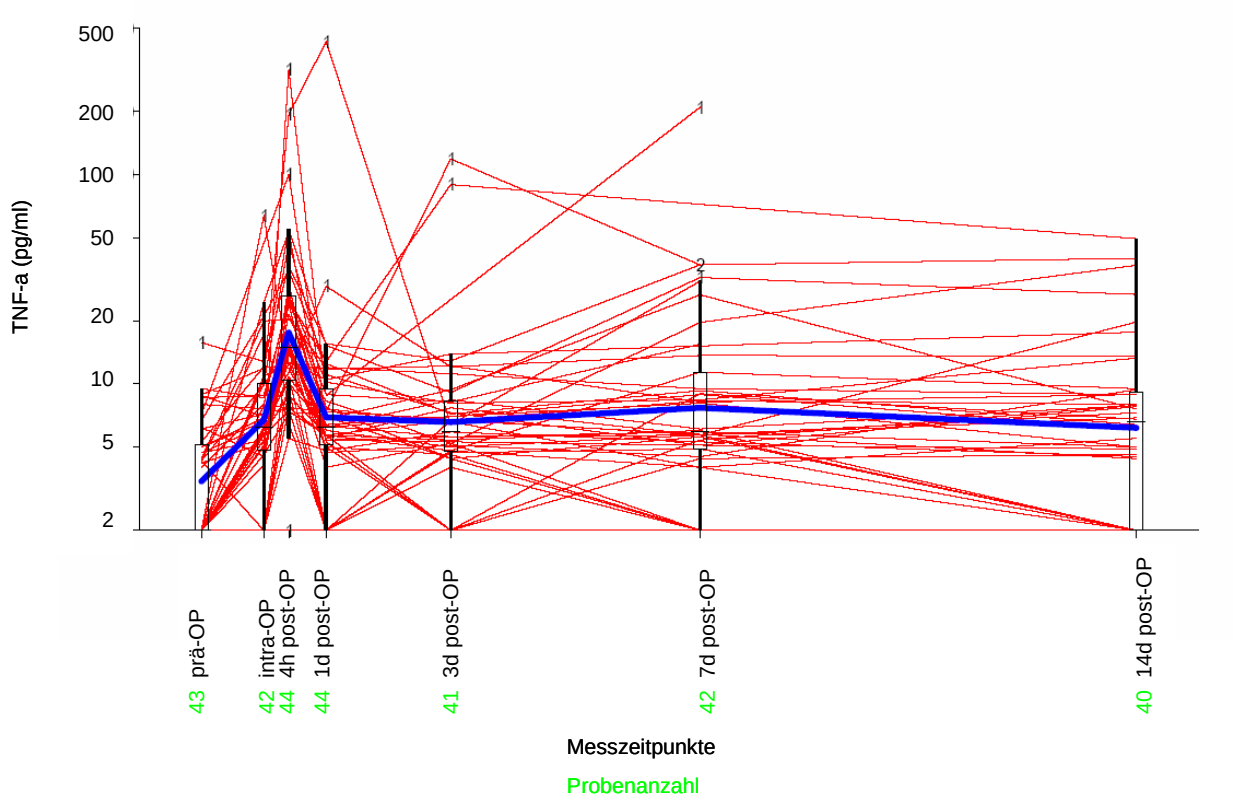


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf der erfassten Serum-TNF-α-Werte der jeweiligen Anzahl der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, zu den definierten Abnahmezeitpunkten präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ, ein Tag postoperativ, drei Tage postoperativ, sieben Tage postoperativ und vierzehn Tage postoperativ (semilogarithmische Darstellung).
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Einzelwertdarstellung in rot, Mittelwerte in blau.

Tab. 14: Erfasste TNF-α-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Verlauf an den definierten Abnahmezeitpunkten mit statistischen Angaben.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Kolmogorov-Smirnov Test (K-S Test), operativ (OP), Signifikanzbereich (p), Tumornekrosefaktor (TNF).

TNF-α (pg/ml)	**prä-OP**	**intra-OP**	**4h post-OP**	**1d post-OP**	**3d post-OP**	**7d post-OP**	**14d post-OP**
Mittelwert	4,65	9,12	30,94	17,14	11,21	14,77	9,57
Geometrisches Mittel	3,62	6,73	17,61	6,93	6,59	7,70	6,18
Standardabweichung	4,01	10,07	54,27	64,18	21,80	32,27	10,87
Probenanzahl	43	42	44	44	41	42	40
Standardfehler des Mittelwertes	0,61	1,55	8,18	9,68	3,40	4,98	1,72
Unteres 95% Konfidenzintervall	3,42	5,98	14,43	2,39	4,33	4,72	6,09
Oberes 95% Konfidenzintervall	5,89	12,25	47,45	36,66	18,09	24,83	13,05
Minimum	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Median (50. Perzentile)	4,00	6,25	14,95	6,25	5,90	5,95	6,60
Maximum	22,00	63,80	318,00	432,00	119,00	210,00	49,50
K-S Test auf Normalverteilung	0,23	0,24	0,33	0,46	0,40	0,32	0,30
Test auf Normalverteilung p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Der Wertevergleich für TNF- α mit Hilfe des Dunn's Multiple Comparisons Test (Signifikanzniveau von p<0,05) ergab für den Zeitpunkt vier Stunden postoperativ einen hoch signifikanten Werteunterschied. Für die Zeitpunkte intraoperativ, 1. Tag und 7. Tag postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Ausgangswerten. Am 3. und 14. Tag postoperativ fand sich keine signifikante Differenz.

Tab. 15: Dunn's Multiple Comparisons Test der erfassten TNF-α-Serumwerte präoperativ der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Vergleich zu TNF-α-Serumwerten an dem intra- bzw. den postoperativ definierten Abnahmezeitpunkten.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Signifikanzbereich (p), Tumornekrosefaktor (TNF).

TNF-α	p-Wert
prä-OP vs. intra-OP	<0,05
prä-OP vs. 4h post-OP	<0,001
prä-OP vs. 1d post-OP	<0,01
prä-OP vs. 3d post-OP	>0,05
prä-OP vs. 7d post-OP	<0,01
prä-OP vs. 14d post-OP	>0,05

3.1.5 Leukozyten

Präoperativ zeigte sich der Mittelwert der Leukozyten von 6,95 g/l innerhalb des Normbereiches. Der intraoperative Mittelwert von 4,67 g/l zeigte ein leichtes Absinken der Leukozytenzahl. Vier Stunden postoperativ fand sich ein leichter Anstieg und zugleich der Maximalwert der Leukozyten im Verlauf. Danach waren die Werte wieder regredient und pendelten sich im Bereich des Ausgangsniveaus ein. Die Mittelwerte befanden sich zu allen Abnahmezeitpunkten im Normbereich.

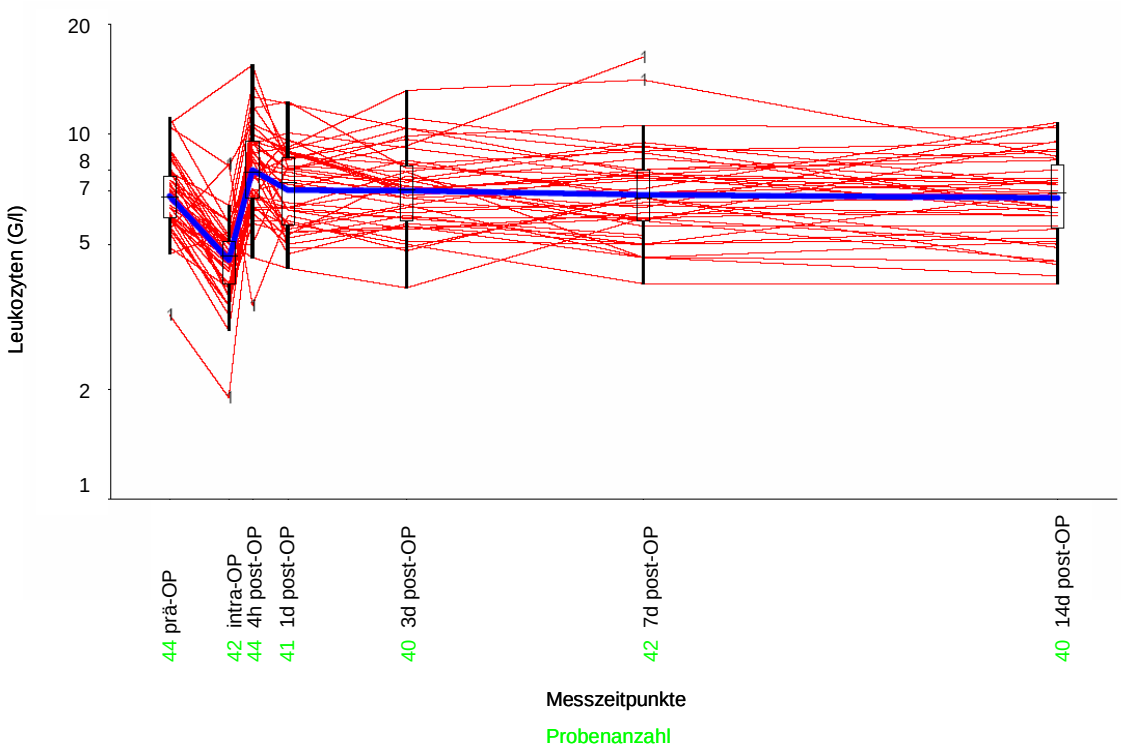


Abb. 5: Zeitlicher Verlauf der erfassten Serum-Leukozyten-Werte der jeweiligen Anzahl der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, zu den definierten Abnahmezeitpunkten präoperativ, intraoperativ, vier Stunden postoperativ, ein Tag postoperativ, drei Tage postoperativ, sieben Tage postoperativ und vierzehn Tage postoperativ (semilogarithmische Darstellung).
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP).
Einzelwertdarstellung in rot, Mittelwerte in blau.

Tab. 16: Erfasste Leukozyten-Serumwerte der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Verlauf an den definierten Abnahmezeitpunkten mit statistischen Angaben.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Kolmogorov-Smirnov Test (K-S Test), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

Leukozyten (G/l)	**prä-OP**	**intra-OP**	**4h post-OP**	**1d post-OP**	**3d post-OP**	**7d post-OP**	**14d post-OP**
Mittelwert	6,95	4,67	8,33	7,25	7,26	7,15	6,94
Geometrisches Mittel	6,77	4,53	7,99	7,04	7,02	6,84	6,70
Standardabweichung	1,58	1,18	2,43	1,79	1,95	2,40	1,84
Probenanzahl	44	42	44	41	40	42	40
Standardfehler des Mittelwertes	0,24	0,18	0,37	0,28	0,31	0,37	0,29
Unteres 95% Konfidenzintervall	6,46	4,30	7,59	6,68	6,63	6,40	6,35
Oberes 95% Konfidenzintervall	7,43	5,04	9,07	7,82	7,88	7,90	7,53
Minimum	3,20	1,90	3,40	4,30	3,80	3,90	3,90
Median (50. Perzentile)	6,75	4,65	7,90	7,40	7,05	6,70	6,90
Maximum	11,10	8,30	15,50	12,30	13,20	16,30	10,80
K-S Test auf Normalverteilung	0,11	0,14	0,09	0,14	0,10	0,15	0,09
Test auf Normalverteilung p-Wert	>0,10	0,03	>0,10	0,04	>0,10	0,02	>0,10

Der Dunn's Multiple Comparisons Test (Signifikanzniveau von p<0,05), der die Leukozyten-Werte an den Abnahmezeitpunkten mit den präoperativen Werten verglich, ergab für den Zeitpunkt intraoperativ einen hoch signifikanten Unterschied der Werte. Dies ergab sich aus einem deutlichen Abfall der Leukozyten-Werte intraoperativ und nicht aus einem Anstieg. Am 1. Tag postoperativ, 3. Tag postoperativ, 7. Tag postoperativ und 14. Tag postoperativ zeigten sich keine signifikanten Differenzen.

Tab. 17: Dunn's Multiple Comparisons Test der erfassten Leukozyten-Serumwerte präoperativ der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten, im Vergleich zu Leukozyten-Serumwerten an dem intra- bzw. den postoperativ definierten Abnahmezeitpunkten.
Tag/-e (d), Stunde/-n (h), operativ (OP), Signifikanzbereich (p).

Leukozyten	p-Wert
prä-OP vs. intra-OP	<0,001
prä-OP vs. 4h post-OP	>0,05
prä-OP vs. 1d post-OP	>0,05
prä-OP vs. 3d post-OP	>0,05
prä-OP vs. 7d post-OP	>0,05
prä-OP vs. 14d post-OP	>0,05

3.1.6 Korrelationen der Parameter im Serum untereinander

Bei der Korrelationsanalyse nach Pearson der Parameter PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten im Serum zeigte sich eine mässige Assoziation von PCT mit CRP (r=0,46) und IL-6 (r=0,53), daneben das Fehlen einer Assoziation von PCT mit TNF-α (r=0,07) und eine sehr geringfügige Assoziation mit Leukozyten (r=0,24).
Die Ergebnisse sind in Tab. 18 dargestellt.

Tab. 18: Korrelationsanalyse nach Pearson der einzelnen Parameter PCT, CRP, TNF-α, IL-6 und Leukozyten im Serum der 44 Patienten, die eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondyläre Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten.
C- reaktives Protein (CRP), Interleukin (IL), Leukozyten (Leu), Probenanzahl (n), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Korrelationsanalyse		PCT	CRP	TNF-α	IL-6	Leu
PCT	Korrelation nach Pearson	1	0,46	0,07	0,53	0,24
	n	339	337	337	338	334
CRP	Korrelation nach Pearson	0,46	1	0,06	0,36	0,26
	n	337	338	336	337	333
TNF-α	Korrelation nach Pearson	0,07	0,06	1	0,29	0,08
	n	337	336	338	338	333
IL-6	Korrelation nach Pearson	0,53	0,36	0,29	1	0,43
	n	338	337	338	339	334
Leu	Korrelation nach Pearson	0,24	0,26	0,08	0,43	1
	n	334	333	333	334	335

3.1.7 Einflussgrössen auf Maximalwerte des PCT und CRP im Serum

Mit einem Backwards-Eliminationsverfahren wurde der Zusammenhang von Einflussgrössen auf den Maximalwert von PCT und CRP bzw. den natürlichen Logarithmus (ln) PCT und ln CRP im Serum untersucht. Die Einflussgrössen beinhalteten: OP-Seite, Vor-Operationen (an gleicher Lokalisation), ASA-Klassifikation, Geschlecht, postoperative Antibiotika-Therapie, postoperativer Keimnachweis (Abstrich), BMI, OP-Dauer, Blutverlust vier Stunden postoperativ und 1 Tag postoperativ.
Für PCT ergab sich lediglich für die Einflussgrösse BMI mit p= 0,004 ein signifikantes Ergebnis im Sinne eines sinkenden Maximalwerts des PCT bei steigendem BMI.
Für CRP zeigte sich mit p= 0,026 ein signifikantes Ergebnis für die Einflussgrösse Geschlecht, mit höherem Maximalwert des CRP bei Frauen im Vergleich zu Männern. Alle anderen Analysen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

3.2 Drei Verläufe mit Komplikationen

Exemplarisch sollen nun drei Krankheitsverläufe, die eine relevante entzündliche Komplikation mit der Notwendigkeit einer oder mehrerer Interventionen beinhalteten, beschrieben werden.

3.2.1 Kasuistik 1

Bei einer 78-jährigen Patientin wurde aufgrund einer primären Gonarthrose links eine unicondyläre Schlittenprothese implantiert. Die Patientin hatte im Bereich des OP-Gebietes keine Vor-Operationen. Die Einstufung gemäss der ASA-Klassifikation betrug ASA III. Bei der Patientin waren eine kompensierte Niereninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) I, eine medikamentös therapierte arterielle Hypertonie, eine Varicosis sowie der Zustand nach Mamma-Karzinom bekannt. Der BMI betrug 23,3 kg/m². Die OP-Dauer betrug 80 Minuten. Zur Anästhesie wurde ein Psoas Kompartment Block mit Psoas Kompartment Katheter durchgeführt.
Postoperativ entwickelte die Patientin eine Wundheilungsstörung mit Nekrose, die ab dem 5. postoperativen Tag offen mit Caltostat® und einer antibiotischen Therapie mit Levofloxacin per os (p.o.) behandelt wurde. Im Verlauf erfolgte ein Wechsel der Wundversorgung auf Nu-Gel Hydrogel und Steri-Strips. Die initial geplante Wundrevision mit Sekundärnaht konnte aufgrund einer kardialen Dekompensation mit intubationspflichtiger Ateminsuffizienz am 8. Tag postoperativ, welche eine 11-tägige Betreuung auf der Intensivstation notwendig machte, nicht erfolgen. Im weiteren Verlauf bevorzugte die Patientin die Fortsetzung einer offenen Wundbehandlung gegenüber einer Sekundärnaht. Unter dieser Therapie zeigte sich eine sehr gute Granulationstendenz. Weiterhin wurde bei der Patientin postoperativ ein Harnwegsinfekt antibiotisch mit Trimethoprim+Sulfamethoxazin p.o. behandelt. Die Keime, die mikrobiologisch aus dem Urin nachgewiesen werden konnten, waren Staphylococcus sciuri und Enterococcus faecalis. Der Keimnachweis des Wundabstriches zeigte Staphylococcus epidermidis. Blutkulturen wurden nicht abgenommen. Die

antibiotische Therapie mit Levofloxacin erfolgte über 2 Tage und die Therapie mit Trimethoprim+Sulfamethoxazin über 11 Tage. Die stationäre Aufenthaltsdauer der Patientin betrug insgesamt 50 Tage. Bei Entlassung in die Anschlussheilbehandlung gab es klinisch keine Hinweise mehr für eine Wundinfektion.
Blutentnahmen erfolgten an den definierten Zeitpunkten, nicht jedoch am 3. Tag postoperativ. Blutentnahmen ausserhalb der definierten Zeitpunkte fanden am 2. Tag postoperativ, 8. Tag postoperativ, 19. Tag postoperativ und am 28. Tag postoperativ statt. Intraoperativ wurde Synovia entnommen.

Präoperativ befanden sich alle Inflammationsparameter mit Ausnahme des IL-6, welches leicht erhöht war, im Normbereich. Der postoperative Verlauf des PCT zeigte am 7. Tag postoperativ einen ersten Peak und dann nach zunächst folgender Regredienz einen erneuten wesentlich deutlicheren Peak am 19. Tag postoperativ, der zugleich den Maximalwert der vorliegenden Werte darstellte.
Beim CRP fand sich am 2. postoperativen Tag das Maximum, welches danach rückläufig war, jedoch ebenfalls wie das PCT am 19. postoperativen Tag einen erneuten Peak, wenn auch geringer als der Maximalwert, aufwies.
Das IL-6 zeigte nach vier Stunden postoperativ den Maximalwert an. Auch hier erschien nach initialer Regredienz ein erneuter Peak, allerdings schon um den 8. und bis zum 19. postoperativenTag ansteigend.
Bei TNF-α zeigte sich vier Stunden postoperativ der Maximalwert, der dann rückläufig war und am 7. und 8. sowie am 28. Tag nochmals leicht anstieg, sich dann jedoch stets im hochnormalen Referenzbereich bewegte.
Die Leukozyten wiesen einen minimalen Anstieg am 2. postoperativen Tag auf und einen zweiten Anstieg am 14. postoperativen Tag, der zugleich den Maximalwert bildete. Alle erfassten Leukozyten-Werte lagen im Normbereich.
Die intraoperativ bestimmten Synovia-Werte lagen für CRP mit 0,26 µg/ml und TNF-α 7,9 pg/ml im Serum-Normbereich, für PCT 0,098 ng/ml darüber und für IL-6 92,4 pg/ml deutlich darüber. Die Leukozyten wurden nicht erfasst.

Tab. 19: Erfasste Serummesswerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 1 (78-jährige Patientin, die eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postperativer entzündlicher Komplikation) an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Kasuistik 1 Serum	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leukozyten** (G/l)
prä-OP	0,101	0,77	6,9	5,0	6,7
intra-OP	0,079	0,60	5,7	6,6	4,4
4h post-OP	0,083	1,09	39,3	10,1	7,7
1d post-OP	0,157	25,94	29,2	6,2	7,5
2d post-OP	0,155	62,47	25,4	6,9	8,7
7d post-OP	0,212	20,82	2,5	8,9	6,3
8d post-OP	0,179	12,86	15,1	9,2	7,1
14d post-OP	0,139	6,79	27,5	6,1	10,6
19d post-OP	2,334	21,55	8,2	5,0	8,9
28d post-OP	0,104	19,24	12,0	8,8	5,9

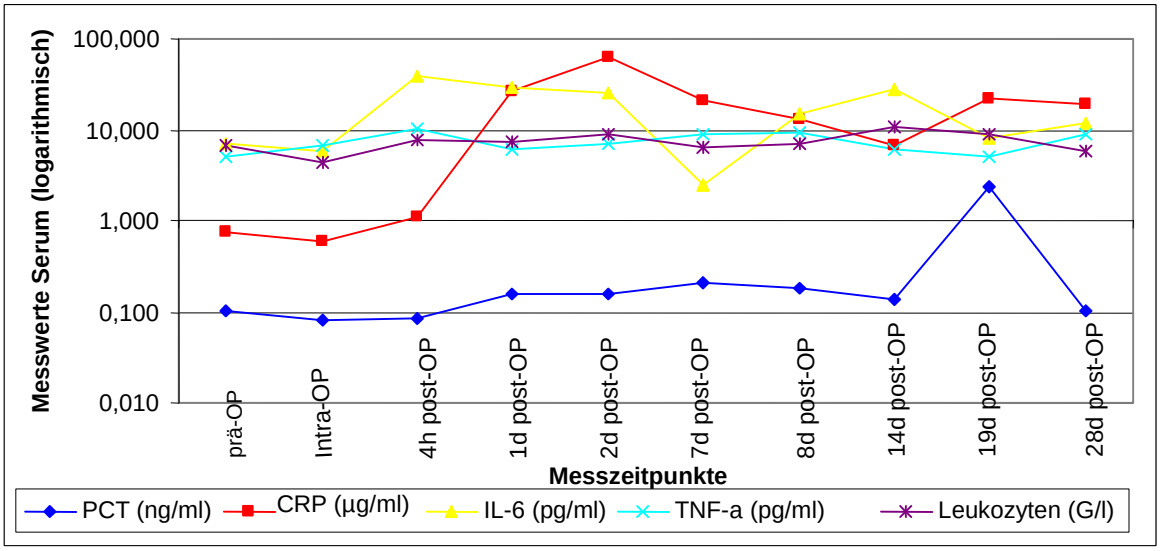


Abb. 6: Zeitliche Verlaufsdarstellung der Serumwerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 1 (78-jährige Patientin, die eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postperativer entzündlicher Komplikation) (logarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

3.2.2 Kasuistik 2

Aufgrund einer posttraumatischen Gonarthrose rechts wurde einem 61-jährigen Patienten eine zementierte Knie-TEP implantiert. Im Bereich des rechten Kniegelenkes war zuvor eine Tibiakopfumstellung durchgeführt worden. Die ASA-Klassifikation entsprach ASA III. An Vorerkrankungen bekannt waren eine kompensierte Niereninsuffizienz, eine medikamentös therapierte arterielle Hypertonie. Der BMI des Patienten betrug 33 kg/m². Die OP-Dauer betrug 135 min. Zur Anästhesie wurde ein Psoas Kompartment Block mit Psoas Kompartment Katheter (PCKI) durchgeführt.

Postoperativ entwickelte der Patient eine tiefe Wundinfektion, die mit einer intraartikulären Wundrevision und Vaccu-Seal-Anlage am 34. Tag postoperativ und sechsfachem Coldex-Wechsel im Anschluss und schliesslich mit einer Mesh Graft-Deckung am 54. Tag postoperativ versorgt wurde. Zusätzlich erfolgte die antibiotische Therapie mit Levofloxacin p.o., Clindamycin p.o., Rifampicin p.o. und

Vancomycin i.v. über 19, 7, 20 bzw. 10 Tage. Die Prothese konnte belassen werden. Eine ambulante Nachkontrolle drei Monate post-operativ ergab keine wesentlichen Auffälligkeiten.

Im Wundabstrich zeigte sich ein Keimwachstum von Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus simulans. Urin-Status und Blutkultur waren jeweils negativ.

Die akut-stationäre Aufenthaltsdauer betrug insgesamt 53 Tage, während dieser Zeit erfolgte bereits ein kurzer Rehabilitationsabschnitt, der jedoch aufgrund der Wundinfektion eine Rückverlegung in den akut-stationären Bereich erforderlich machte. An den gesamten Akut-Aufenthalt schloss sich erneut eine vierwöchige Anschlussheilbehandlung an, in deren Zeitraum keine weitere Verlaufskontrolle mittels Laborkontrollen durch uns erfolgte. Blutentnahmen erfolgten an den definierten Zeitpunkten. Blutentnahmen ausserhalb der definierten Zeitpunkte fanden am 6., 8., 9., 12., 15., 16., 19., 22., 23., 26., 43., und 53. Tag postoperativ statt. Intraoperativ wurde Synovia entnommen.

Präoperativ befanden sich IL-6, TNF-α und die Leukozyten im Normbereich. PCT und CRP lagen hingegen über dem Normbereich. Bei PCT trat der Maximalwert am 3. Tag postoperativ auf, fiel dann wieder etwas ab und wies am 12. Tag postoperativ einen erneuten Gipfel auf. Danach zeigten die Werte einen regredienten Verlauf mit kleineren Schwankungen bis auf Ausgangsniveau, jedoch nicht bis in den Normbereich. Für das CRP fand sich der Maximalwert ebenfalls am 3. Tag postoperativ. Im Anschluss fielen die Werte konstant bis auf eine kleine Schwankung am 22. und 53. Tag postoperativ, allerdings nicht komplett auf Ausgangsniveau und auch nicht in den Normbereich. Der Maximalwert des IL-6 trat am 1. Tag postoperativ auf. Dann sanken die Werte im weiteren Verlauf mit kleinen Schwankungen am 12. und 26. Tag postoperativ, jedoch nicht bis auf Ausgangsniveau und auch nicht in den Normbereich. TNF-α zeigte den Maximalwert am 19. Tag postoperativ an. Bis dahin kam es zu einem progredienten Anstieg der Werte. Nach Erreichen des Maximalwertes sanken die Werte nur geringfügig und schwankten um den Bereich des Maximalwertes bis zum 53. Tag postoperativ. Das Ausgangsniveau und auch der Normbereich wurden nicht erreicht, vielmehr lagen die Werte auch am 53. Tag noch deutlich darüber. Die Leukozyten wiesen am 6. Tag postoperativ einen Peak auf. Im Zeitraum vom 3. bis 7. Tag postoperativ kamen Werte gering über dem Normbereich vor. Davor und danach befanden sich die Werte alle im

Normbereich. In der Intraoperativ entnommenen Synoviaprobe konnten alle Parameter mit Ausnahme der Leukozyten bestimmt werden. Das IL-6 befand sich mit 141,0 pg/ml dabei deutlich über dem Serum-Normbereich. Auch TNF-α lag mit 13,7 pg/ml, wenn auch weniger deutlich, darüber. Das PCT überschritt mit 0,055 ng/ml knapp den Serum-Normbereich. Der CRP-Wert war innerhalb des Serum-Normbereiches mit 2,46 µg/ml.

Tab. 20: Erfasste Serummesswerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 2 (61-jähriger Patient, der eine primäre Knie-TEP Implantation zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postoperativer entzündlicher Komplikation), an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Kasuistik 2 Serum	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leukozyten** (G/l)
prä-OP	0,083	12,05	2,5	5,3	9,1
intra-OP	kein Wert	3,69	2,5	12,1	5,3
4h post-OP	0,085	10,67	53,6	11,9	8,9
1d post-OP	0,219	89,69	134,0	5,5	9,2
3d post-OP	0,227	270,80	78,0	7,7	13,2
6d post-OP	0,198	257,90	48,1	6,4	16,9
7d post-OP	0,174	222,50	46,4	5,7	14,1
8d post-OP	0,200	187,00	25,6	15,8	9,9
9d post-OP	0,128	164,80	22,3	11,9	8,8
12d post-OP	0,191	131,60	27,6	17,3	10,0
14d post-OP	0,115	99,59	25,9	19,8	8,7
15d post-OP	0,104	86,76	16,2	17,9	9,3
16d post-OP	0,116	81,30	16,7	20,1	9,0
19d post-OP	0,102	55,32	12,1	23,8	8,6
22d post-OP	0,132	80,00	9,5	20,5	5,4
23d post-OP	0,089	46,20	2,5	18,2	5,2
26d post-OP	0,082	27,95	14,7	18,7	5,0
43d post-OP	0,055	11,58	9,1	17,6	5,1
53d post-OP	0,083	21,15	7,7	21,1	3,6

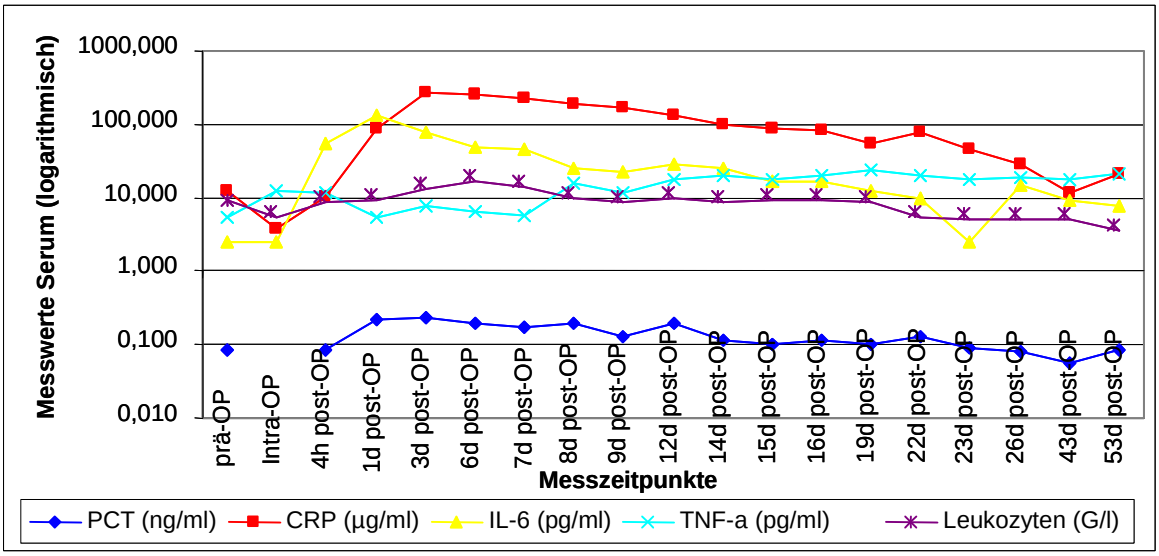


Abb. 7: Zeitliche Verlaufsdarstellung der Serumwerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 2 (61-jähriger Patient, der eine primäre Knie-TEP Implantation zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postoperativer entzündlicher Komplikation) (logarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

3.2.3 Kasuistik 3

Infolge einer primären Gonarthrose erfolgte bei einem 65-jährigem Patienten eine zementierte Knie-TEP-Implantation links. Am linken Kniegelenk war bereits eine Arthroskopie durchgeführt worden. Die ASA-Klassifizierung betrug ASA III. Bekannte Vorerkrankungen waren eine Herzinsuffizienz NYHA II, eine medikamentös therapierte arterielle Hypertonie und eine Varicosis. Der BMI betrug 38 kg/m². Die OP dauerte 105 min. Zur Anästhesie wurde ein PCKI durchgeführt.
Postoperativ entwickelte der Patient eine tiefe Frühinfektion. Diese wurde mit einer Arthrotomie und offenem Debridement mit Lavage sowie Septopalketteneinlage am 10. Tag postoperativ behandelt. Des Weiteren erfolgte eine antibiotische Therapie mit Levofloxacin und Clindamycin p.o. über je sechs Tage bzw. i.v. über 13 Tage.
Der Wundabstrich ebenso wie das am 10. Tag postoperativ gewonnene Kniegelenks-Punktat zeigten ein Keimwachstum von Staphylococcus epidermidis. Der postoperative Urin-Status war negativ. Eine Blutkultur erfolgte nicht. Die

stationäre Aufenthaltsdauer betrug insgesamt 30 Tage. Bei Entlassung in die Anschlussheilbehandlung zeigten sich reizfreie Wundverhältnisse.

Blutentnahmen erfolgten an den definierten Zeitpunkten außer am 14. Tag postoperativ. Blutentnahmen ausserhalb der definierten Zeitpunkte fanden am 10., 11., 13., 20., 27. und 29.Tag postoperativ statt. Intraoperativ wurde Synovia entnommen. Zusätzlich erfolgte am 10. Tag postoperativ eine Kniegelenkspunktion.

Präoperativ befanden sich alle fünf Marker im Normbereich.

Die PCT-Werte erreichten ihr Maximum am 1. Tag postoperativ und zeigten einen weiteren Peak leicht über dem Normbereich am 10. bzw 11. Tag postoperativ, um dann in den Normbereich zurückzukehren.

Beim CRP liessen sich ebenfalls zwei Gipfel erkennen. Der erste zeigte sich am 3. Tag postoperativ und der zweite am 10. Tag postoperativ, wo er zugleich das Maximum bildete. Im weiteren Verlauf sanken die Werte, allerdings nicht bis in den Normbereich.

Das IL-6 zeigte den Maximalwert am 1. Tag postoperativ und erreichte dann am 10. Tag postoperativ einen weiteren Gipfel, der jedoch deutlich unter dem Maximalwert lag. Im Anschluss fielen die Werte bis in den Normbereich.

Für TNF-α liess sich ein dreigipfliger Verlauf beschreiben mit dem ersten Peak am 3. Tag postoperativ, einem erneuten höheren Peak am 11. Tag postoperativ und dem Maximal-Peak am 20. Tag postoperativ, der ebenfalls am 27. Tag postoperativ noch zu erkennen war. Bis zum 29. Tag postoperativ sank der TNF-α- Wert jedoch bis in den Normbereich.

Die Leukozyten, welche sich während des gesamten Verlaufs im Normbereich bewegten, wiesen einen relativ gleichmässigen Verlauf ohne deutliche Anstiege auf.

Intraoperativ konnten nur Synovia-Werte für PCT und CRP bestimmt werden, welche mit 0,049 ng/ml bzw. 0,42 µg/ml im Serum-Normbereich lagen.

Am 10. postoperativen Tag wurden Parameter in dem zu diesem Zeitpunkt entnommenen Kniegelenkspunktats bestimmt. CRP mit 65,54 µg/ml, IL-6 mit >1000 pg/ml, TNF-α mit 48,4pg/ml und Leukozyten mit 39500 Zellen/µl lagen deutlich über den Serum-Normbereichen bzw. für Leukozyten über dem Normbereich für Punktate. PCT wurde nicht bestimmt.

Tab. 21: Serummesswerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 3 (65-jähriger Patient, der eine primäre Knie-TEP Implantation zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postoperativer entzündlicher Komplikation) an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten.
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Kasuistik 3 Serum	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leukozyten** (G/l)
Serum prä-OP	0,030	1,30	2,5	2,0	5,9
Serum intra-OP	0,075	1,13	2,5	7,9	4,2
Serum 4h post-OP	0,057	1,23	28,4	7,7	6,9
Serum 1d post-OP	0,147	69,22	59,9	7,4	4,7
Serum 3d post-OP	0,082	130,10	10,7	119,0	5,7
Serum 7d post-OP	0,035	29,23	2,5	37,1	5,2
Serum 10d post-OP	0,087	179,00	18,2	62,9	6,0
Serum 11d post-OP	0,096	150,10	12,6	142,0	5,3
Serum 13d post-OP	0,053	66,15	9,4	6,0	5,0
Serum 20d post-OP	0,050	14,48	2,5	200,0	4,9
Serum 27d post-OP	0,055	12,84	2,5	177,0	4,6
Serum 29d post-OP	0,042	15,90	5,4	4,4	5,0

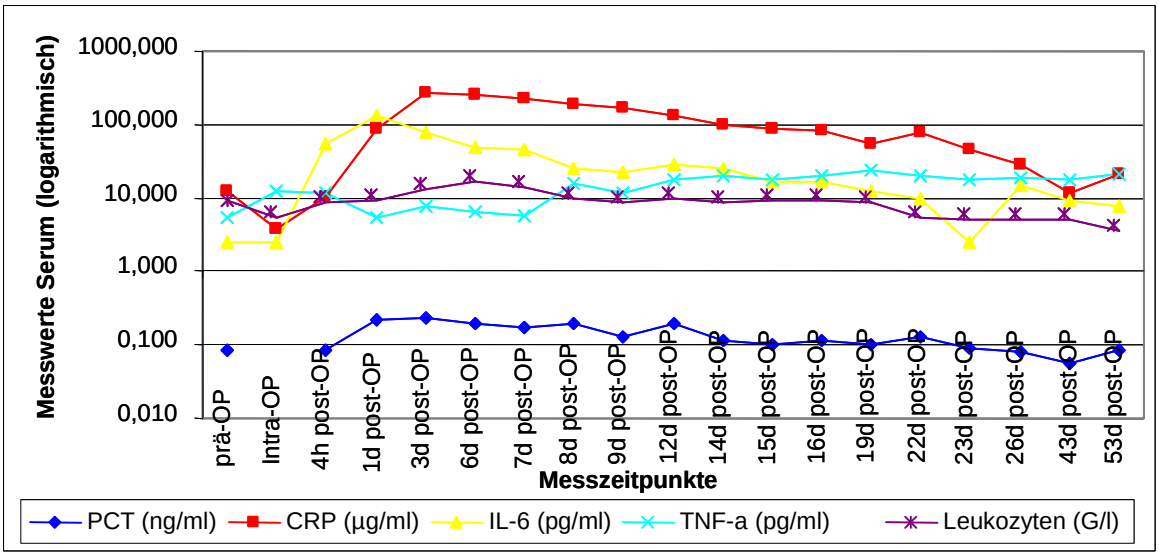


Abb. 8: Zeitliche Verlaufsdarstellung der Serumwerte für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten für Kasuistik 3 (65-jähriger Patient, der eine primäre Knie-TEP Implantation zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielt, mit postoperativer entzündlicher Komplikation) (logarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Stunde/-n (h), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

3.3 Ergebnisse Synovia und Ergebnisse Serum intraoperativ

Für PCT wurden bei 36 der Patienten des Gesamtkollektivs intraoperativ Synoviaproben entnommen und analysiert. Mit einem Mittelwert von 0,10 ng/ml lagen diese in dem für Serum angegebenen Normbereich.

Für CRP wurden bei 38 Patienten intraoperativ Synoviaproben entnommen. Der Mittelwert von 0,76 µg/ml befand sich gleichfalls in dem für Serum angegebenen Normbereich.

33 intraoperativ entnommene Synoviaproben wurden hinsichtlich IL-6 untersucht. Im Mittel lagen die Werte mit 107,89 pg/ml deutlich über dem für Serum angegebenen Normbereich.

Die 32 intraoperativ gewonnenen Synoviaproben, die hinsichtlich TNF-α untersucht wurden, lagen im Mittel mit 11,64 pg/ml ebenfalls, wenn auch weniger deutlich als IL-6, über dem für Serum angegebenen Normbereich.

Da die bestimmte Probenanzahl für die Leukozytenzahl nur 19 betrug, verzichteten wir bei unter Umständen nicht repräsentitiver Aussagekraft auf eine weitere Auswertung bzw. Darstellung der Werte.

Tab. 22: Erfasste Synovia-Messwerte intraoperativ für PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten mit statistischen Angaben.
C-reaktives Protein (CRP), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Synovia intra-OP	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leukozyten** (Zellen/µl)
Probenanzahl	36	38	33	32	19
Mittelwert	0,10	0,76	107,89	11,64	533,68
Geometrisches Mittel	0,07	0,53	52,97	10,64	192,98
Standardabweichung	0,14	0,78	114,96	5,21	1099,984
Median	0,07	0,50	77,20	10,30	206,00
Minimum	0,034	0,12	2,5	4,3	2,0
Maximum	0,833	2,46	425,0	25,8	4930

Zusätzlich konnten bei zwei Patienten Synoviabestimmungen von Proben durchgeführt werden, die jeweils im Rahmen von Kniegelenkspunktionen am 8. bzw. 10. postoperativen Tag gewonnen wurden. Für CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten, nicht jedoch für PCT, konnten Werte bestimmt werden. Mit Ausnahme des Synoviawerts für TNF-α am 8.Tag postoperativ lagen alle bestimmten Werte zum Teil deutlich über dem jeweiligen Normbereich, der für Serum gilt. Die Ergebnisse sind in Tab. 23 dargestellt.

Tab. 23: Erfasste Synovia-Messwerte postoperativ von zwei der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhieltenfür PCT, CRP, IL-6, TNF-α und Leukozyten. C-reaktives Protein (CRP), Tag/-e (d), Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).

Synovia post-OP	**PCT** (ng/ml)	**CRP** (µg/ml)	**IL-6** (pg/ml)	**TNF-α** (pg/ml)	**Leukozyten** (Zellen/µl)
8.d post-OP Probenanzahl=1	kein Wert	17,8	>1000	<4,0	1760
10.d post-OP Probenanzahl=1	kein Wert	65,5	1000	48,4	39500

3.3.1 Vergleich der einzelnen Inflammationsparameter in der Synovia intraoperativ versus im Serum intraoperativ

In Abb. 9-12 finden sich die jeweiligen Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs für die einzelnen Parameter in den Korrelationsanalysen als Scattergrams und mit Berechnung des Pearson-Regressionskoeffizienten sowie des Correlation Coefficient nach Lin Synovia vs. Serum intraoperativ dargestellt.
Es wurde das gesamte Patientenkollektiv unabhängig von entzündlichen postoperativen Ereignissen miteinbezogen.

3.3.1.1 PCT

Die PCT-Werte in beiden Kompartimenten befanden sich intraoperativ in ähnlicher Größenordnung. Die Assoziation jedoch war mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,35 bzw. die Übereinstimmung mit einem Korrelationskoeffizienten von ccc=0,26 nicht sehr hoch.

Der p-Wert war 0,01.

Untersucht wurden die Proben von 35 Patienten.

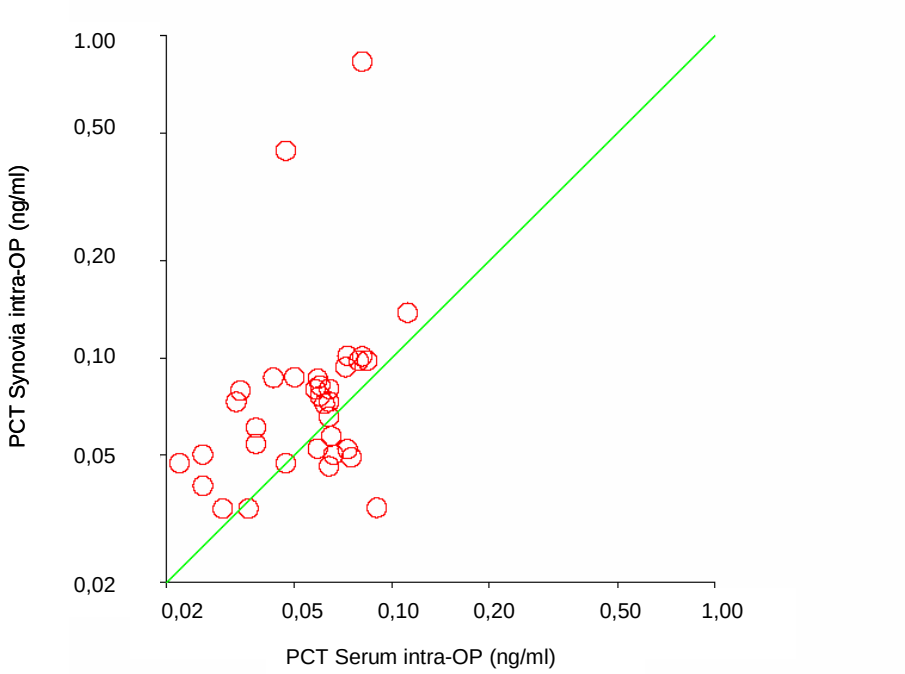


Abb. 9: Erfasste PCT-Serummesswerte intraoperativ vs. PCT-Synoviamesswerte intraoperativ von 35 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Operativ (OP), Procalcitonin (PCT).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.1.2 CRP

Die Proben von 37 Patienten konnten zur Untersuchung herangezogen werden. Die intraoperativen CRP-Werte beider Kompartimente wiesen eine enge Assoziation auf mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,80; die Übereinstimmung hingegen war geringer mit einem Korrelationskoeffizienten von ccc=0,39. Dabei waren die Synovia-Werte des CRP niedriger als im Serum.
Der p-Wert war <0,05.

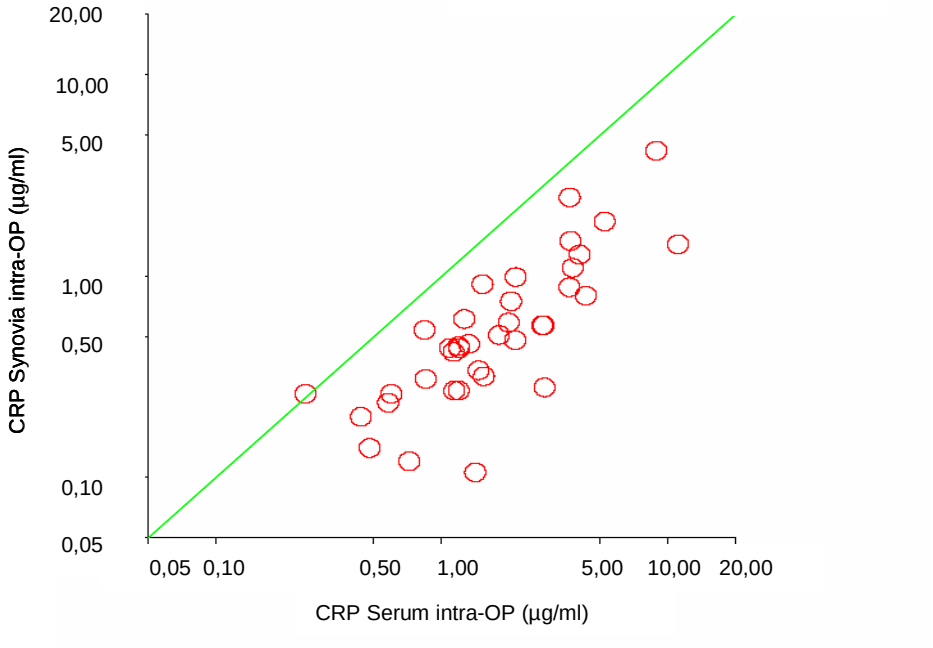


Abb. 10: Erfasste CRP-Serummesswerte intraoperativ vs. CRP-Synoviamesswerte intraoperativ von 37 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), operativ (OP).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.1.3 IL-6

Die Proben von 33 Patienten gingen in die Untersuchung ein. In der Synovia zeigten sich deutlich höhere IL-6 Werte als im Serum. Zwischen den beiden Kompartimenten zeigte sich mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,07 bzw. Korrelationskoeffizienten von ccc=0,01 keine Assoziation bzw. Übereinstimmung. Der p-Wert betrug 0,17.

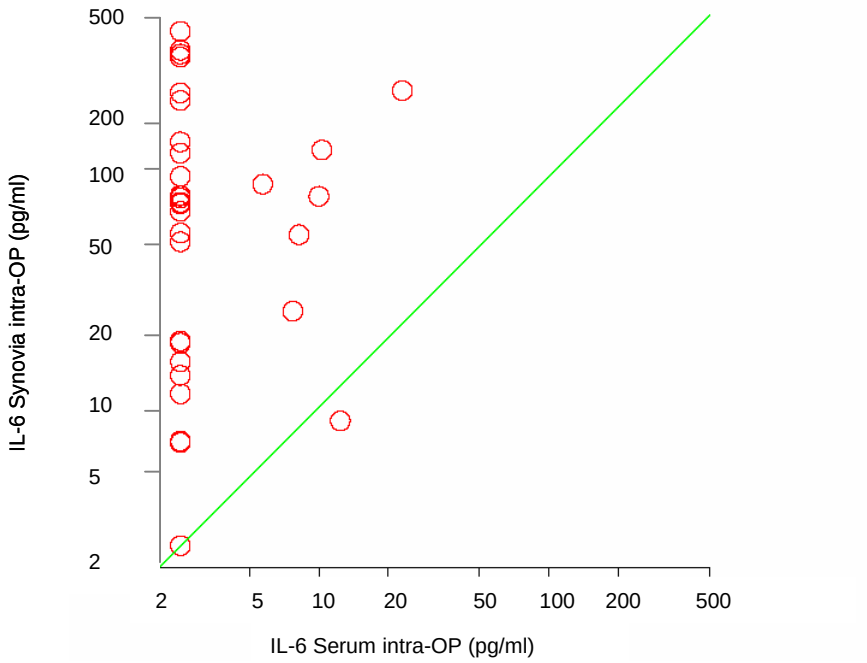


Abb. 11: Erfasste IL-6-Serummesswerte intraoperativ vs. IL-6-Synoviamesswerte intraoperativ von 33 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielte (semilogarithmische Darstellung).
Interleukin (IL), operativ (OP).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.1.4 TNF-α

TNF-α zeigte intraoperativ von 32 erfassten Patienten in beiden Kompartimenten einen Anstieg, dabei in der Synovia etwas höhere Werte. Bei einem Regressionskoeffizienten von r=-0,02 bzw. Korrelationskoeffizienten von ccc=-0,01 fand sich keine Assoziation bzw. Übereinstimmung der Werte.
Der p-Wert betrug 0,23.

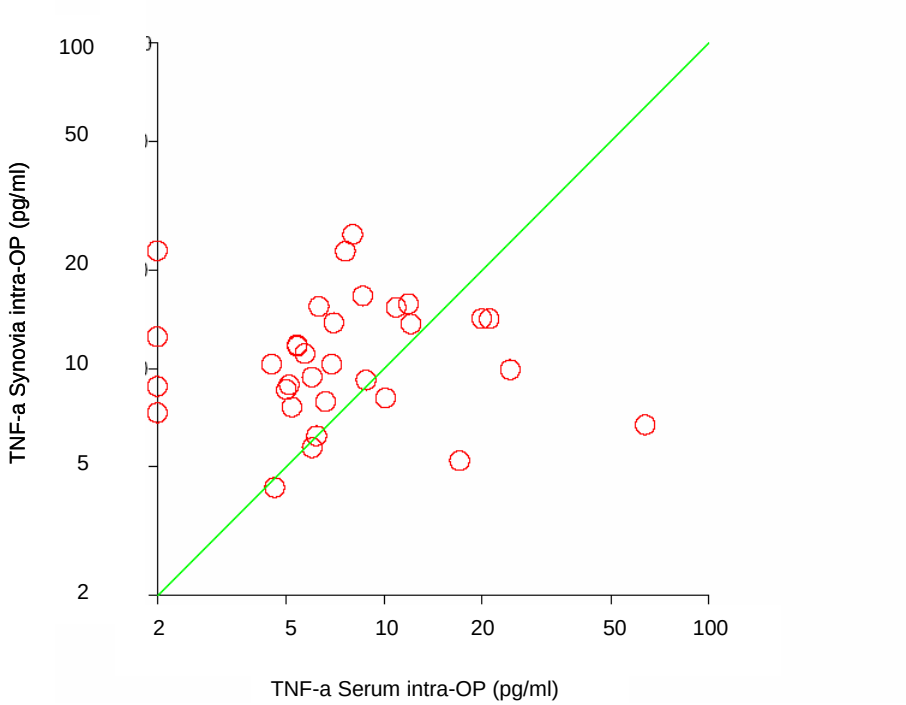


Abb. 12: Erfasste TNF-α-Serummesswerte intraoperativ vs. TNF-α-Synoviamesswerte intraoperativ von 32 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2 Vergleich der einzelnen Inflammationsparameter in der Synovia intraoperativ gegeneinander

In den Abb. 13-18 finden sich die jeweiligen Ergebnisse der Vergleiche der Inflammationsparameter in der Synovia intraoperativ gegeneinander mittels Korrelationsanalysen als Scattergrams und durch Berechnung des Pearson-Regressionskoeffizienten.

3.3.2.1 PCT vs. CRP Synovia intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,38 zeigte sich eine fehlende Assoziation der intraoperativen Synovia-Werte von PCT und CRP. Der p-Wert war <0,01. In die Analyse waren die Proben von 36 Patienten eingegangen.

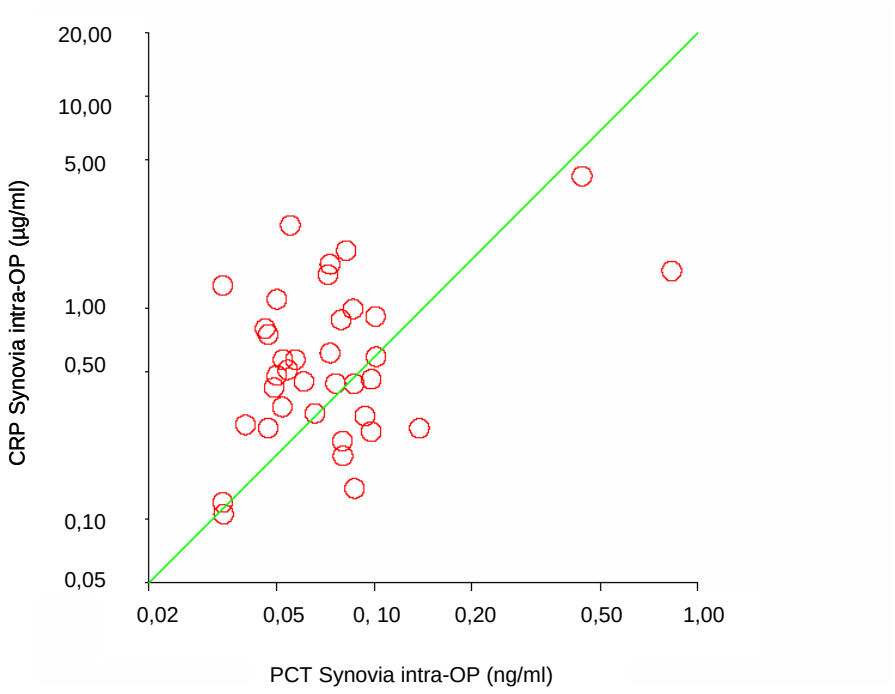


Abb. 13: Erfasste PCT-Synoviamesswerte intraoperativ vs. CRP-Synoviamesswerte intraoperativ von 36 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), operativ (OP), Procalcitonin (PCT).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2.2 PCT vs. IL-6 Synovia intraoperativ

Der Regressionskoeffizient von r=0,06 zeigte die fehlende Assoziation zwischen den Synoviawerten von PCT und IL-6. Der p-Wert war 0,19. Die Analyse umfasste die Proben von 32 Patienten.

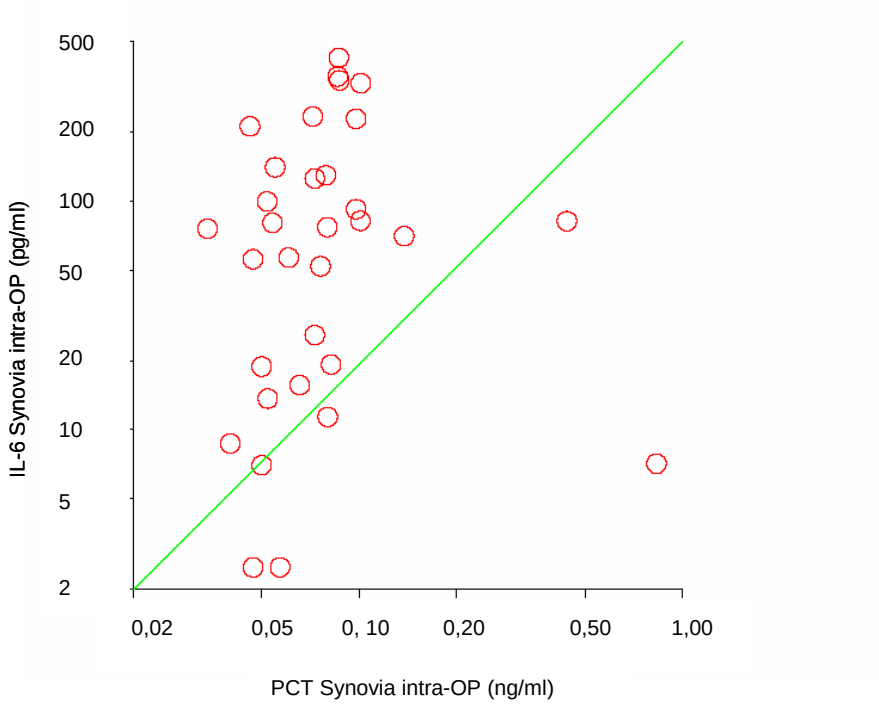


Abb. 14: Erfasste PCT-Synoviamesswerte intraoperativ vs. IL-6--Synoviamesswerte intraoperativ von 32 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2.3 PCT vs. TNF-α Synovia intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,13 zeigte sich die fehlende Assoziation zwischen den intraoperativen Synoviawerten von PCT und TNF-α. Der p-Wert betrug 0,12. Die Analyse umfasste die Proben von 31 Patienten.

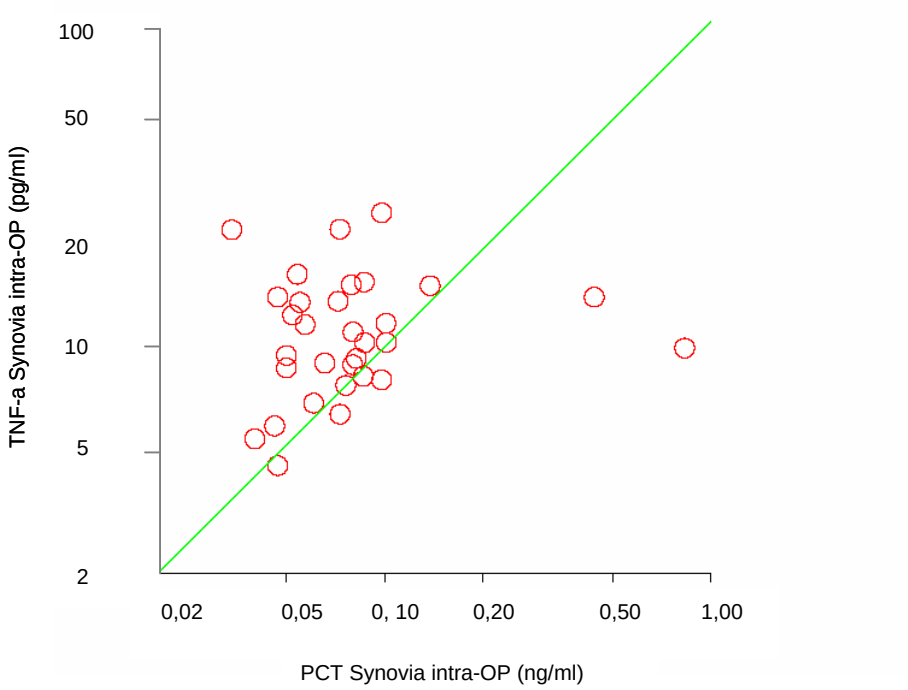


Abb. 15: Erfasste PCT-Synoviamesswerte intraoperativ vs. TNF-α-Synoviamesswerte intraoperativ von 31 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2.4 IL-6 vs. CRP Synovia intraoperativ

Der Regressionskoeffizient von r=0,03 ließ keine Assoziation zwischen den intraoperativen Synoviawerten von IL-6 und CRP erkennen. Der p-Wert betrug 0,22. Die Analyse umfasste die Proben von 33 Patienten.

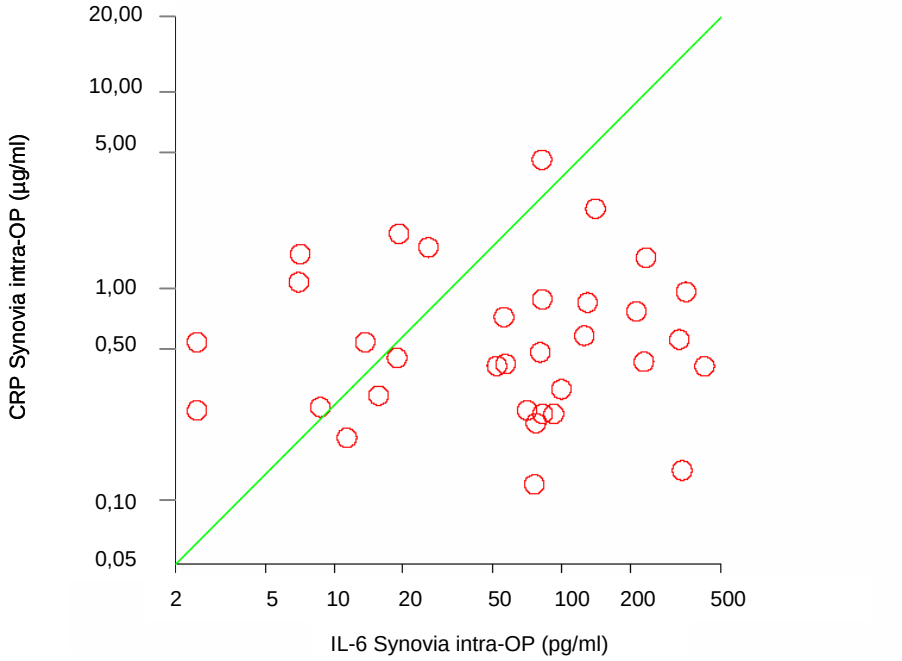


Abb. 16: Erfasste IL-6-Synoviamesswerte intraoperativ vs. CRP-Synoviamesswerte intraoperativ von 33 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Interleukin (IL), operativ (OP).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2.5 TNF-α vs. CRP Synovia intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,18 war keine Assoziation zwischen den intraoperativen Synovia-Werten von TNF-α und CRP gegeben. Der p-Wert betrug 0,08. Die Analyse umfasste die Proben von 32 Patienten.

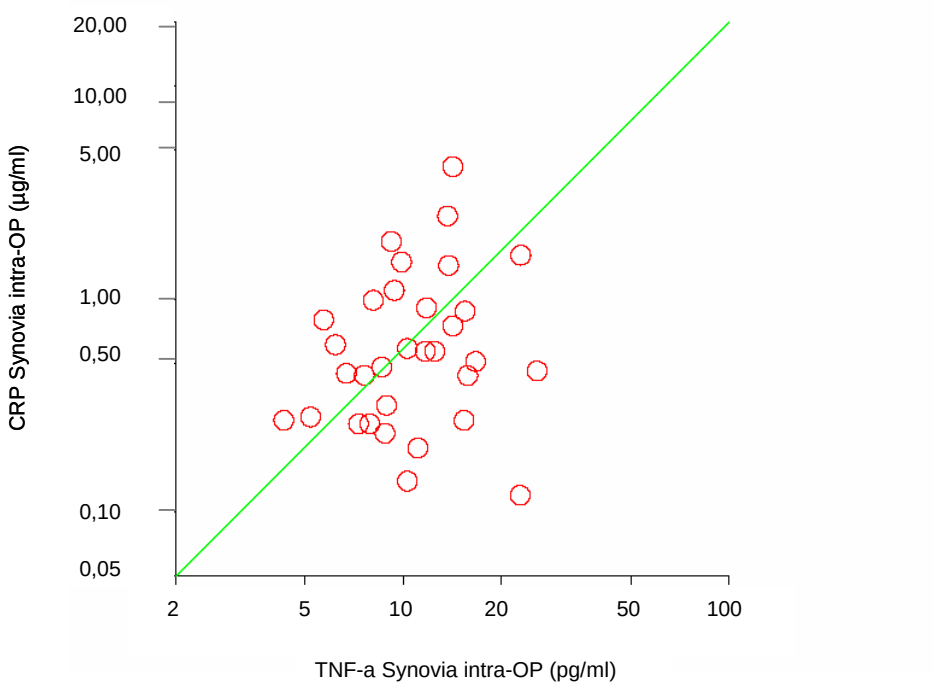


Abb. 17: Erfasste TNF-α-Synoviamesswerte intraoperativ vs. CRP-Synoviamesswerte intraoperativ von 32 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.2.6 TNF-α vs. IL-6 Synovia intraoperativ

Der Regressionskoeffizient r=0,28 gab nur eine sehr schwache Assoziation der intraoperativem Synovia-Werte von TNF-α und IL-6 an. Der p-Wert betrug 0,03. Die Analyse umfasste die Proben von 32 Patienten.

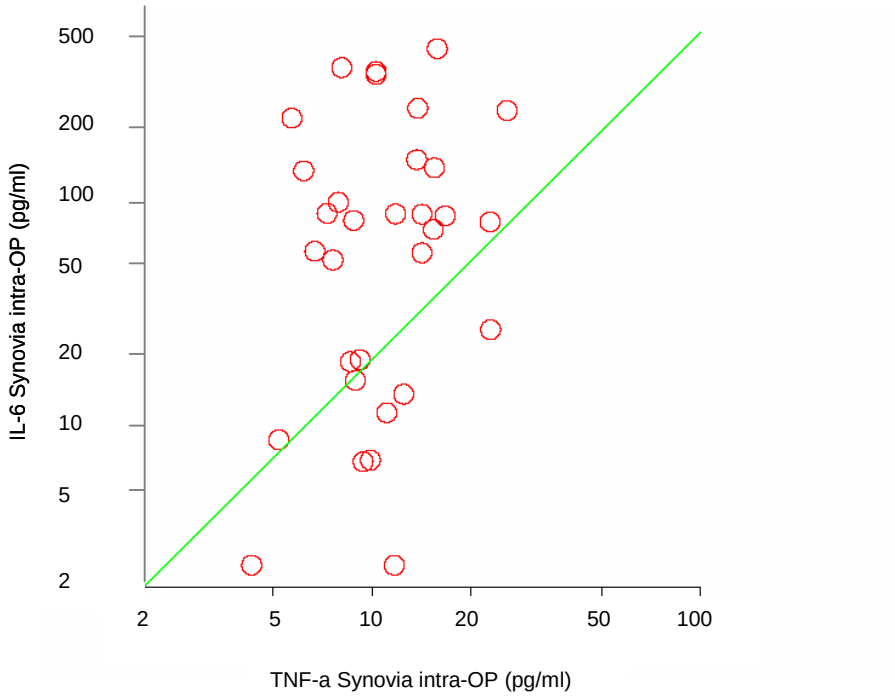


Abb. 18: Erfasste TNF-α-Synoviamesswerte intraoperativ vs. IL-6-Synoviamesswerte intraoperativ von 32 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Interleukin (IL), operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3 Vergleich der einzelnen Inflammationsparameter im Serum intraoperativ gegeneinander

In den Abb. 19-24 finden sich die Vergleiche der Inflammationsparameter im Serum intraoperativ gegeneinander im Sinne von Korrelationsanalysen als Scattergrams und durch Berechnung des Pearson-Regressionskoeffizienten.

3.3.3.1 PCT vs. CRP Serum intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r= -0,13 zeigte sich für die intraoperativen Werte von PCT und CRP eine marginale negative Assoziation. Der p-Wert betrug 0,11. Die Analyse umfasste 41 Patienten.

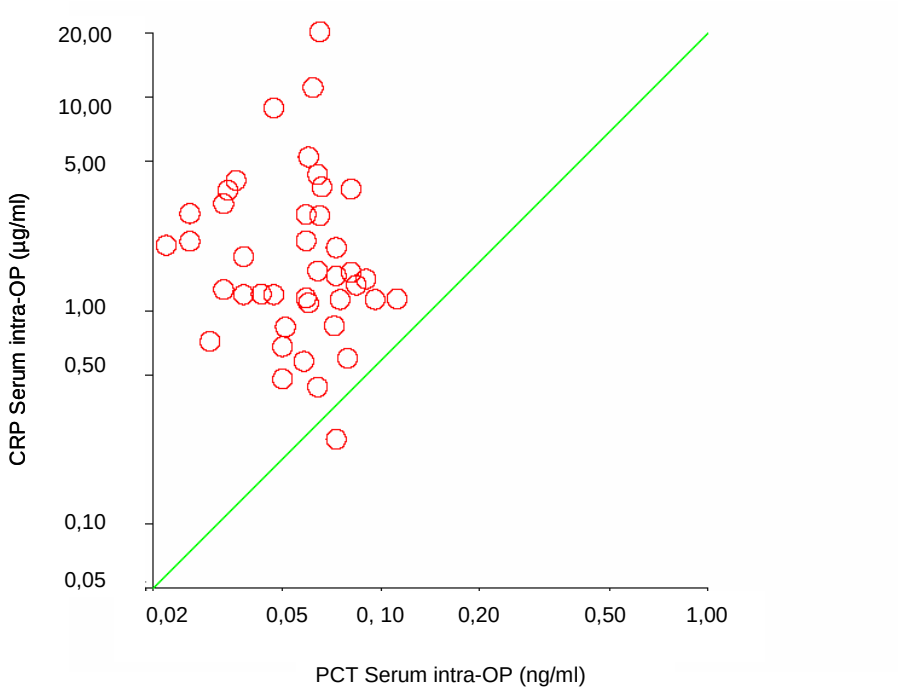


Abb. 19: Erfasste PCT-Serummesswerte intraoperativ vs. CRP-Serummesswerte intraoperativ von 41 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), operativ (OP), Procalcitonin (PCT).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3.2 PCT vs. IL-6 Serum intraoperativ

Der Regressionskoeffizient von r=-0,30 zeigte eine geringe negative Assoziation von PCT mit IL-6 bezüglich der intraoperativen Serumwerte. Der p-Wert betrug 0,01. Die Analyse umfasste die Proben von 41 Patienten.

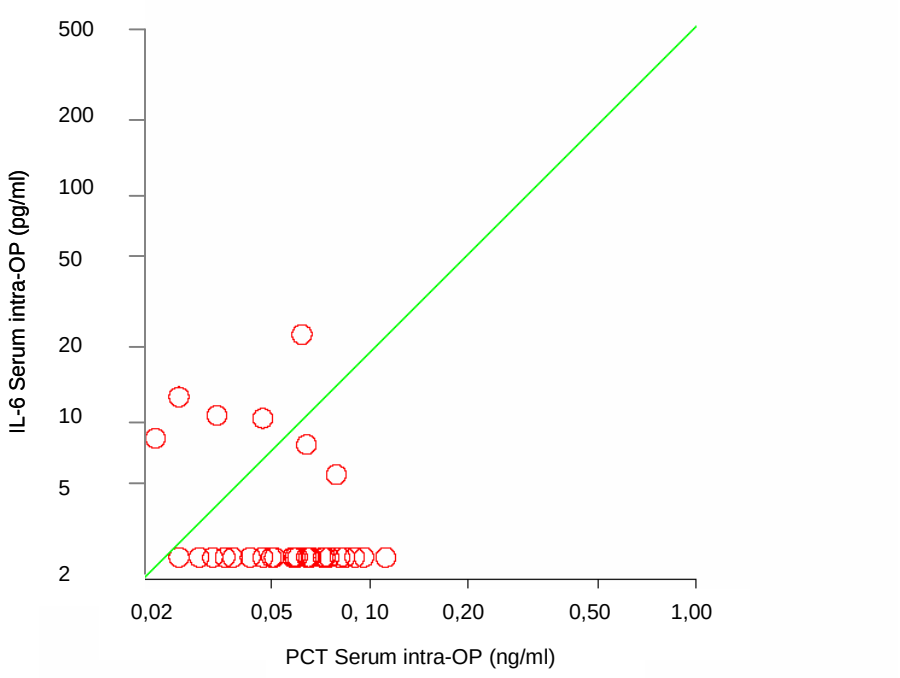


Abb. 20: Erfasste PCT-Serummesswerte intraoperativ vs. IL-6-Serummesswerte intraoperativ von 41 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Interleukin (IL), operativ (OP), Procalcitonin (PCT).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3.3 PCT vs. TNF-α Serum intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r=-0,25 fand sich eine geringe negative Assoziation der intraoperativen Serumwerte von PCT mit TNF-α weniger stark als mit IL-6. Der p-Wert betrug 0,03. Die Analyse umfasste die Proben von 41 Patienten.

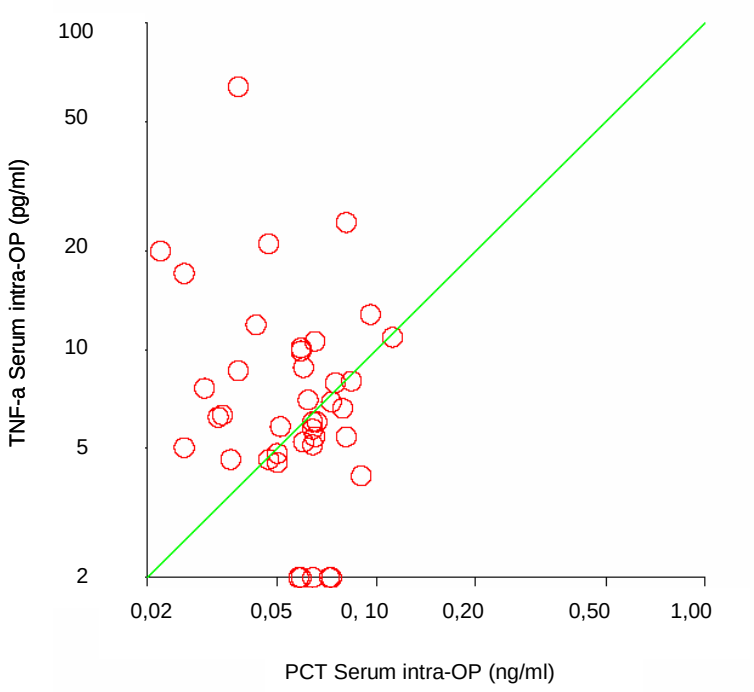


Abb. 21: Erfasste PCT-Serummesswerte intraoperativ vs. TNF-α-Serummesswerte intraoperativ von 41 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Operativ (OP), Procalcitonin (PCT), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3.4 IL-6 vs. CRP Serum intraoperativ

Mit einem Regressionskoeffizienten von r=0,40 bestand eine geringfügige Assoziation der intraoperativen Serumwerte von IL-6 und CRP. Der p-Wert betrug 0,003. Die Analyse umfasste die Proben von 41 Patienten.

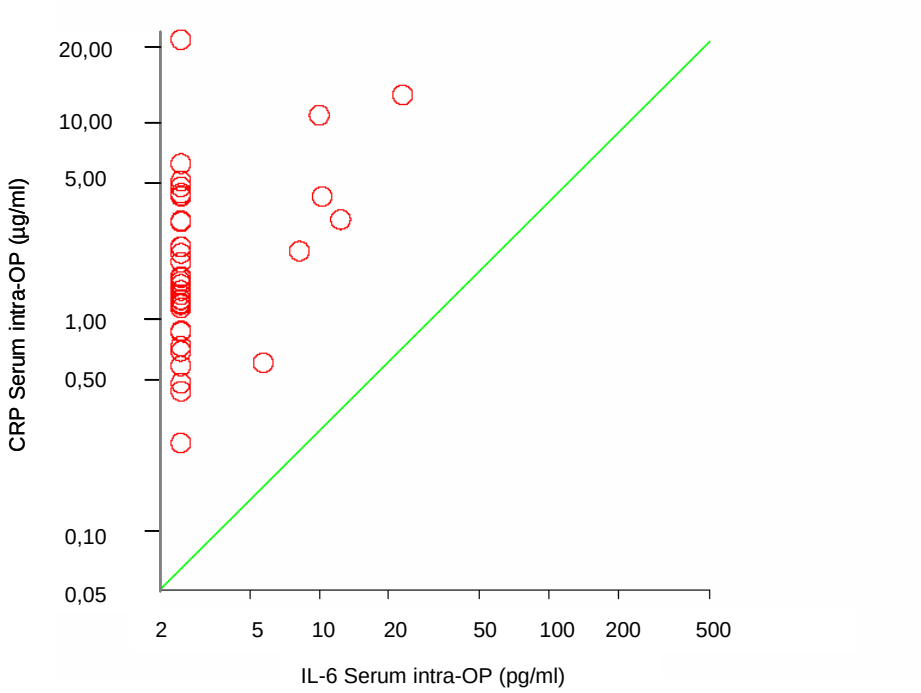


Abb. 22: Erfasste IL-6-Serummesswerte intraoperativ vs. CRP-Serummesswerte intraoperativ von 41 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), Interleukin (IL), operativ (OP).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3.5 TNF-α vs. CRP Serum intraoperativ

Der Regressionskoeffizient r=0,34 wies auf eine geringfügige Assoziation der intraoperativen Serumwerte von TNF-α und CRP hin. Der p-Wert betrug 0,008. Die Analyse umfasste die Proben von 41 Patienten.

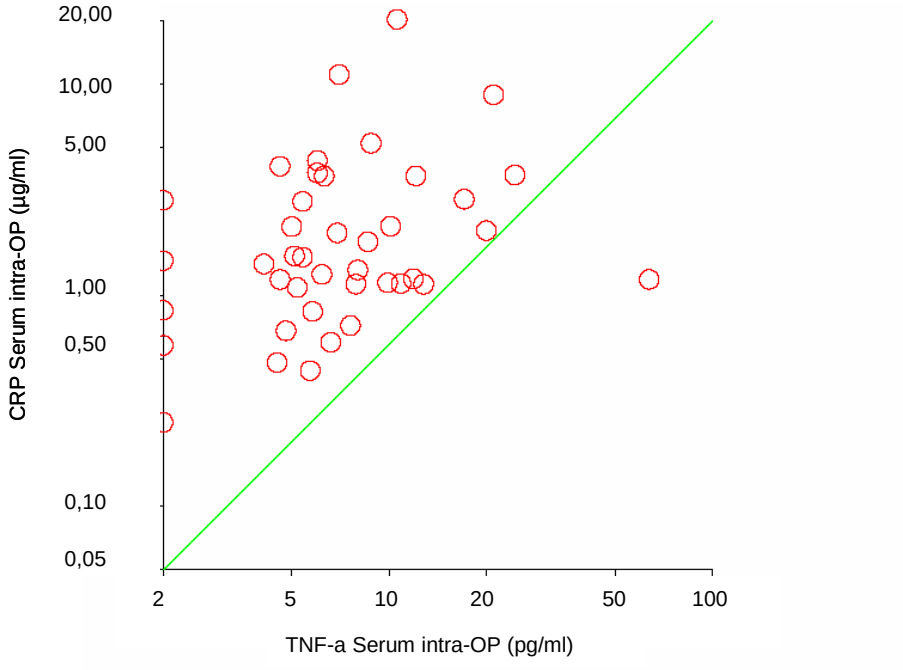


Abb. 23: Erfasste TNF-α-Serummesswerte intraoperativ vs. CRP-Serummesswerte intraoperativ von 41 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
C-reaktives Protein (CRP), operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.3.6 TNF-α vs. IL-6 Serum intraoperativ

Der Regressionskoeffizient von r=0,18 zeigte die marginale Assoziation der intraoperativen Serumwerte von TNF-α und IL-6. Der p-Wert betrug 0,06. Die Analyse umfasste die Proben von 42 Patienten.

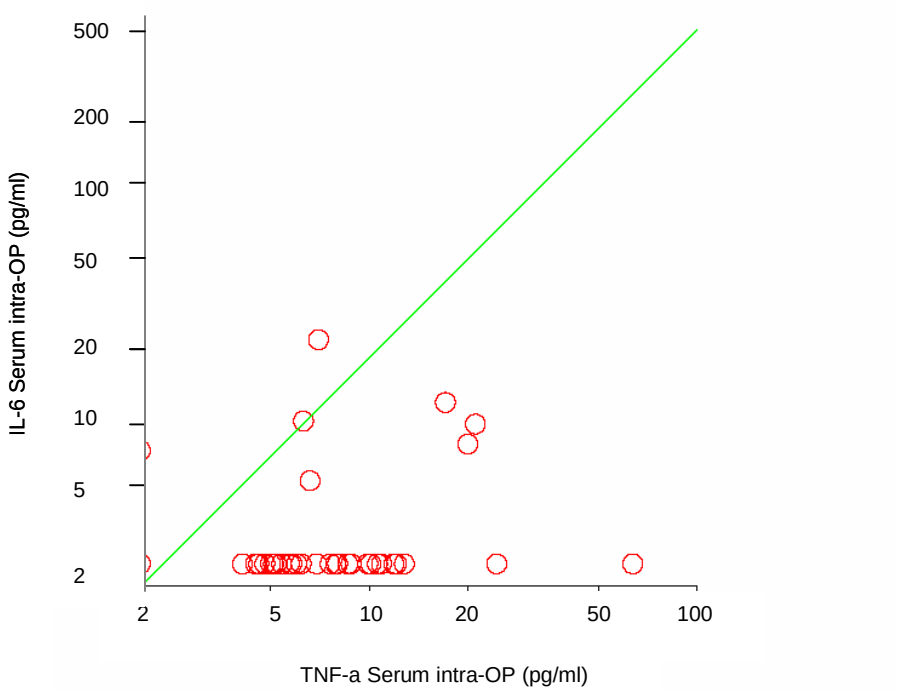


Abb. 24: Erfasste TNF-α-Serummesswerte intraoperativ vs. IL-6-Serummesswerte intraoperativ von 42 der 44 Patienten, die jeweils eine primäre Knie-TEP Implantation bzw. eine unicondylären Schlittenprothese zwischen Februar und Mai 2002 im Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Orthopädie, erhielten (semilogarithmische Darstellung).
Interleukin (IL), operativ (OP), Tumornekrosefaktor (TNF).
Punkte: Einzelmesswerte.

3.3.4 Einflussgrössen auf Maximalwerte des PCT und CRP in der Synovia

Mit einem Backwards-Eliminationsverfahren wurde der Zusammenhang von unterschiedlichen Einflussgrössen auf den Maximalwert von PCT und CRP bzw. lnPCT und lnCRP in der Synovia untersucht. Die Einflussgrössen beinhalteten: OP-Seite, Vor-Operationen, ASA- Klassifikation, Geschlecht, postoperative Antibiotika Therapie, postoperativer Keimnachweis (Abstrich), BMI, OP-Dauer, Blutverlust vier Stunden postoperativ und einen Tag postoperativ.Für den Maximalwert des CRP in der Synovia zeigte sich lediglich für die OP-Seite ein signifikanter Einfluss mit p=0,048. Die Werte waren links höher als rechts. Hinsichtlich des PCT-Maximalwertes in der Synovia ergaben sich keine signifikanten Einflussfaktoren.

4 Diskussion

Die Fragestellungen bzw. Ziele, die der prospektiven Untersuchung zugrunde lagen, waren zum einen, den Verlauf einzelner Serumlaborparameter als Referenzwerte nach elektiver Knie-TEP zu verfolgen, und zum anderen die Bestimmung der Parameter in der Synovialflüssigkeit bei dem vorliegenden Patientengut. Dabei sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Höhe der Serumwerte und der Synoviawerte analysiert, und die Frage, ob ein Cut-off-point im Falle postoperativer infektiöser Komplikationen eruierbar ist, geklärt werden.

4.1 Verläufe Serum gesamt

Bisher gab es Studien, die postoperative Verläufe unterschiedlicher Serum-Parameter verfolgt haben [54, 69]. Dabei wurden häufig Verläufe postoperativ nach viszeralchirurgischen und thoraxchirurgischen Eingriffen [48, 68, 70, 97] aber auch nach orthopädisch-endoprothetischen Operationen (Hüftgelenksersatz) verfolgt. Allerdings gibt es nur wenige Daten zu Verläufen nach elektiven Eingriffen in der Orthopädie. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lassen sich für die einzelnen untersuchten Parameter Referenzverläufe nach elektiver Knie-TEP nachvollziehen und das Verhalten dieser Parameter bei Komplikationen verfolgen. Da Komplikationen mit unterschiedlichem Schweregrad auftraten, analysierten wir den Verlauf der Parameter im Gesamtkollektiv und zeigten anhand von Kasuistiken diesen Verlauf exemplarisch. Dem unterschiedlichen Schweregrad der Komplikationen konnte aufgrund der jeweils geringen Fallzahl allerdings nicht statistisch belastbar Rechnung getragen werden. Ebenso konnten nicht alle prä-, intra- und postoperativ erfassten Daten jeweils in Korrelation mit den Verläufen bzw. den Parametern gesetzt werden, da sonst die Fallzahl je Gruppe zu klein gewesen wäre.

4.1.1 PCT

Der Verlauf des PCT im Gesamtkollektiv entsprach den Angaben in der Literatur zu postoperativen Verläufen mit dem häufigsten Maximum am ersten postoperativen Tag [69]. Die Höhe des Maximalwertes lag in einem Bereich, der für das spezifische Ausmass des OP-Traumas adäquat ist [69]. Der rasche Rückgang des PCT auf Ausgangsniveau bzw. in den Referenzbereich ist ebenfalls in der Literatur vorbeschrieben. Nach Gabe bakterieller Endotoxine fand sich ein Plateau des PCT nach 6-12h, welches bis 48 Stunden anhielt und dann innerhalb von zwei Tagen wieder auf Ausgangsniveau absank [31, 52, 93, 94]. In der vorliegenden Arbeit konnte der Maximalwert am 1. Tag postoperativ bestimmt werden, am 3. Tag postoperativ zeigte sich bereits eine deutliche Regredienz der Werte, am 7.Tag postoperativ befanden sich die Werte fast auf Ausgangsniveau und am 14. Tag postoperativ auf Ausgangsniveau. Das Ausgangsniveau lag im Normbereich. Diese Aussagen spiegelten sich auch in den Aussagen des Dunn´s Multiple Comparison Tests wider, bei dem sich hochsignifikante Werteunterschiede am 1. und 3. Tag postoperativ im Vergleich zu den Ausgangswerten ergaben und signifikante Werteunterschiede an den Zeitpunkten vier Stunden postoperativ und 7 Tage postoperativ sowie einem nicht signifikanten Ergebnis an den Zeitpunkten intraoperativ und 14 Tage postoperativ.
Somit kann PCT in unseren Untersuchungen durchaus als sensitiver Parameter in der postoperativen Verlaufskontrolle bezeichnet werden. Der Verlauf der Serumwerte entsprach im Wesentlichen dem bereits in der Literatur vorbeschriebener postoperativer Verläufe.

4.1.2 CRP

In der Literatur sind bereits mehrfach postoperative CRP-Verläufe für diverse operative Eingriffe beschrieben, so auch für elektive Knie-TEPs mit komplikationslosen Verläufen [19, 59]. Im Wesentlichen befanden sich unsere gemessenen Werte in ähnlichen Bereichen. Ein Maximum war bei unseren Untersuchungen am 3. Tag postoperativ zu ersehen, im Vergleich zu einem Maximum am 2. Tag postoperativ bei den oben genannten Arbeiten. Am 2. Tag postoperativ erfolgten bei unseren Patienten keine Blutentnahmen, so dass nicht eindeutig eine Aussage darüber gemacht werden kann, ob auch zu diesem Zeitpunkt das Maximum des CRP-Wertes erreicht worden wäre statt am 3. postoperativen Tag. Wenn man die Aussagen zu Hüft-TEPs heranzieht [59], wo ein CRP-Maximum am 3. postoperativen Tag beschrieben ist und wo es sich um einen vergleichbaren operativen Eingriff handelt, der jedoch insgesamt mit etwas weniger erhöhten CRP-Werten einhergeht, kann man sicher sagen, dass unsere Ergebnisse denen bisheriger Arbeiten entsprachen. Das Erreichen der CRP-Ausgangswerte im weiteren postoperativen Verlauf wird in den zitierten Arbeiten einmal für den 2. Monat postoperativ [19] und in der anderen Arbeit 21 Tage postoperativ [59] angegeben. Da wir uns nicht zum Ziel gesetzt hatten, die Werte zu verfolgen, bis sie auf das Ausgangsniveau zurückkehrten, sondern im Vorfeld Abnahmezeitpunkte definiert hatten, die nicht über den 14. Tag postoperativ hinausreichten, ist es uns nicht möglich zu sagen, ob wir, verglichen mit den zitierten Arbeiten, ähnliche Aussagen hätten treffen können. Den bisherigen Literaturangaben entspricht allerdings, dass es auch bei uns innerhalb weniger Tage nach dem Maximum bereits zu einem deutlichen Absinken der CRP-Werte kam.

4.1.3 IL-6

In der Literatur wurden IL-6 Verläufe postoperativ nach Knie-TEP Implantation ohne Komplikationen beschrieben. In einer Arbeit wurde ein Peak der Werte 12h postoperativ angegeben und ein Rückgang der Werte auf unter 50pg/ml nach 48h [118]. In unseren Untersuchungen zeigte sich ein Maximum der Werte am 1. Tag postoperativ. Eine Bestimmung 12h postoperativ ist nicht erfolgt. Ein deutlicher Rückgang der IL-6 Werte erfolgte bis zum 3. Tag postoperativ und erreichte das Ausgangsniveau am 14.Tag postoperativ. Im Wesentlichen stimmte der postoperative Verlauf des IL-6 somit mit vorbeschriebenen Verläufen in der Literatur überein.

4.1.4 TNF-α

In der Literatur finden sich keine spezifischen Arbeiten, welche den postoperativen Verlauf von TNF-α nach Knie-TEP Implantation über mehr als einen Tag postoperativ verfolgt haben, sodass ein konkreter Vergleich unserer Ergebnisse mit vorliegenden Daten nur teilweise möglich war. Eine Arbeit untersuchte TNF-α in den ersten sechs Stunden nach einem größeren orthopädischem Eingriff im Thoraxbereich. Dabei konnte eine signifikante Erhöhung des Parameters bei Wundverschluss festgestellt werden, ansonsten lagen die Werte, die im arteriellen Blut bestimmt wurden, nicht ausserhalb des Referenzbereiches [56]. Bei einer weiteren Arbeit, die TNF-α Werte nach verschiedenen operativen Eingriffen inkl. Gelenkersatz-Operationen untersuchte, befanden sich alle Werte in einem niedrigen Bereich [54].
In unseren Untersuchungen erreichten die TNF-α Werte ein Maximum vier Stunden postoperativ und lagen ansonsten nahe dem Normbereich, d.h. sie überstiegen diesen nur knapp. Somit fand sich ein ähnliches Verhalten wie in den oben beschriebenen Arbeiten, wobei sich die Art der operativen Eingriffe jedoch teilweise deutlich von denen in unserer Arbeit unterschied.

4.1.5 Leukozyten

Die Bestimmung der Leukozytenzahl zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten erfolgte parallel zu den Bestimmungen der anderen Parameter. Insgesamt zeigten sich durchschnittlich keine über den Referenzbereich hinausgehenden Werte. Die vorliegenden und bereits diskutierten Arbeiten untersuchten den perioperativen Verlauf der Leukozyten im Hinblick auf orthopädische Eingriffe nicht. Die Leukozytenbestimmung ist aktuell in der klinischen postoperativen Verlaufsbeobachtung sicher immer noch ein konventioneller Parameter, der standardmässig bestimmt wird, jedoch in seiner Bedeutung der ebenfalls Routine-Bestimmung des CRP unterlegen ist und eine geringere Sensitivität hat bezüglich möglicher Komplikationen, da bei schweren Infektionen oder Sepsis sowohl eine Leukopenie als auch eine Leukozytose beobachtet werden können [86, 91].

Teilweise wurde in den genannten Arbeiten die BSG als Vergleichsparameter bestimmt. In unseren Untersuchungen erfolgte die Bestimmung der BSG nur sporadisch, so dass eine Aussage bezüglich des perioperativen Verlaufes für das Gesamtkollektiv nicht möglich war. Bekanntermassen ist die BSG nur sehr unspezifisch [88] und daher für eine Verlaufsbeobachtung ebenso wie die Leukozytenzahl im postoperativen Bereich nur wenig geeignet

4.1.6 Korrelationen der Parameter untereinander

Es zeigte sich in der Korrelationsanalyse nach Pearson der einzelnen Parameter untereinander eine mässige Assoziation von PCT mit CRP und IL-6. Zwischen PCT und TNF-α sowie den Leukozyten fehlte eine Assoziation der Werte. So kann von ähnlichen Verläufen bei PCT, CRP und IL-6 ausgegangen werden. Es gibt eine Arbeit, die die Korrelation von PCT, CRP, TNF-α und IL-6 untersuchte, allerdings bei Patienten mit Sepsis, dabei stellte sich heraus, dass CRP und PCT signifikant sowohl mit TNF-α als auch mit IL-6 korrelierten wobei PCT höhere Koeffizienten aufwies [86]. Diese Ergebnisse decken sich nur teilweise mit unseren. In einer anderen Arbeit konnte eine Korrelation von IL-6 und CRP nach

dem 2. postoperativen Tag nach Knie-TEP und Hüft-TEP festgestellt werden, andere Parameter wurden nicht untersucht [118]. Dieses Ergebnis unterstützt unsere Ergebnisse und scheint besser geeignet zum Vergleich, da in der ersten zitierten Arbeit keine postoperativen Verläufe untersucht wurden.

4.1.7 Einflussgrössen auf Maximalwerte des PCT und CRP im Serum

Für einen Teil der prä-, intra- und postoperativ erfassten Daten wurde der Zusammenhang mit den Maximalwerten von CRP und PCT im Serum untersucht. Dabei wurde eine der analysierten Einflussgrössen (OP-Seite, Vor-Operationen, ASA-Klassifikation, Geschlecht, postoperative Antibiotika Therapie, postoperativer Keimnachweis, BMI, OP-Dauer, Blutverlust 4h postoperativ und einen Tag postoperativ), nämlich der BMI, für PCT als signifikant berechnet und eine weitere Einflussgrösse, das Geschlecht, für CRP.

Eine Arbeit, die Zytokinkonzentrationen (PCT, IL-6, TNF-α u.a.) nach grossen viszeralchirurgischen Eingriffen untersuchte, fand keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Zytokinausschüttung bis zu einer Woche postoperativ; CRP wurde in dieser Arbeit allerdings nicht erfasst [101]. In einer anderen Arbeit zum postoperativen Verlauf von CRP nach elektiver Knie-TEP wurden die Einflussgrössen Anästhesiemethode, Blutverlust, Transfusion, OP-Zeit, Medikation perioperativ, Alter und Geschlecht untersucht. Bei keiner der Grössen fand sich allerdings eine Korrelation mit der Höhe des CRP [59].

In einer aktuellen Arbeit, die CRP- und PCT-Konzentrationen nach neurochirurgischen Eingriffen untersuchte, fand sich für PCT keine Korrelation für die Faktoren Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, BMI, OP-Dauer, OP-Gebiet und Instrumentation. Für CRP hingegen zeigten sich signifikant höhere Werte bei höherem Alter, männlichem Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, längerer OP-Dauer, cervikalen Operationen und Instrumentation [30].

Fraglich bleibt, ob andere erfasste, jedoch nicht in die Korrelationsanalysen eingegangene, Parameter möglicherweise einen signifikanten Einfluss darstellen. Eine solche Variable, deren Korrelation mit den Ergebnissen nicht untersucht wurde, die aber möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte,

ist die Gabe von Blutprodukten, die fast alle der erfassten Patienten erhalten haben. Eine Arbeit, die den Effekt autologer Bluttransfusionen im Vergleich zu gewaschener Cell-Saver-Blut-Gabe auf die Zytokinkonzentration nach Knie-TEP untersuchte, schrieb die postoperative IL-6 Erhöhung dem OP-Trauma und nicht der Blutproduktgabe zu, da es keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen bezüglich der postoperativ erhöhten IL-6 Werte gab. Das gewaschene Blut selbst enthielt jedoch im Vergleich zu den autologen Blutspenden höhere Konzentrationen von IL-6, nicht aber von TNF-α. Aussagen zu CRP und PCT wurden nicht gemacht [21]. Weitere Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass nicht die Retransfusion von Wundblut bei Knie-TEP, sondern das operative Trauma selbst für die postoperative Zytokinerhöhung verantwortlich ist [78, 79]. Aussagen zu PCT wurden jedoch auch hier nicht gemacht, so dass zumindest für PCT nicht geklärt ist, ob nicht vielleicht doch die Gabe von Blutprodukten einen Einfluss auf die Konzentrationen postoperativ hat.

Des weiteren haben wir das Alter der Patienten nicht näher als mögliche Einflussgrösse auf die untersuchten Laborparameter beleuchtet. Unsere Patienten wiesen eine grosse Altersverteilung von 48 bis 87 Jahre auf. In einer Arbeit wurde herausgestellt, dass bei älteren Menschen (75 Jahre und älter) PCT zwar zur Identifizierung schwer Kranker herangezogen werden kann, aber nicht zwischen denen mit Infekt bzw. ohne Infekt unterscheiden kann. In dieser Arbeit wurden allerdings keine postoperativen Verläufe untersucht [111]. In einer anderen Arbeit jedoch zeigte sich, dass PCT auch bei älteren Menschen ein vergleichbares Verhalten wie bei Kindern und jüngeren Erwachsenen aufwies [35]. Andere Arbeiten, die den postoperativen Verlauf des CRP und des IL-6 nach Knie-TEP untersuchten, wiesen eine ähnliche Altersverteilung und Parameterverläufe wie in unserer Arbeit auf [118].

Vor-Erkrankungen wurden nicht als Einflussgrösse untersucht. Hinsichtlich einer Niereninsuffizienz ist bekannt, dass diese, sofern keine Peritonealdialyse durchgeführt wird, keinen Einfluss auf die PCT-Konzentration hat; beim CRP finden sich jedoch erhöhte Werte ohne inflammatorische Ursache [109], sodass hier eventuell auch in unseren Untersuchungen ein möglicher Zusammenhang bestehen könnte.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Untersuchung von Einflussgrössen auf Maximalwerte des CRP und PCT in unserer Arbeit nur eingeschränkt anwendbar,

da eine Reihe der erfassten Faktoren nicht in die Auswertung eingegangen ist. Die Faktoren, die sich als signifikant erwiesen, wurden in anderen Arbeiten als nicht sinifikant evaluiert. Des weiteren beschränkten wir die Untersuchung der Einflussgrössen auf CRP und PCT und können somit keine Aussagen zu TNF-α und IL-6 treffen. Ein Vergleich aller Parameter untereinander hinsichtlich der unabhängigen Einflussgrössen ist daher nicht möglich.

4.2 Drei Verläufe mit Komplikationen

Die drei beschriebenen Verläufe stellen Einzelfälle mit unterschiedlichen, jedoch jeweils relevanten entzündlichen Komplikationen im postoperativen Verlauf dar. Diese Ergebnisse wurden zum einen isoliert betrachtet, andererseits flossen diese Verläufe bzw. Werte auch in die Gesamtstatistik mit ein, so dass dem Einfluss auf das Ergebnis des Gesamtkollektivs ebenfalls Rechnung getragen wurde. Aussagen bezüglich der Komplikationsrate waren nicht Ziel dieser Arbeit, jedoch ergab sich in der untersuchten Kohorte eine extrem hohe Rate von 6,8% entzündlichen postoperativen Komplikationen. Dies muss als eine zufällige Häufung betrachtet werden, da die jährliche Frühinfektionsrate der Klinik ansonsten stabil zwischen 1-2% lag.

4.2.1 Kasuistik 1

Bei der geschilderten Kasuistik trat nach Einsetzen einer unicondylären Schlittenprothese zum einen eine Wundheilungsstörung auf, zum anderen kam es mit einem Harnwegsinfekt zu einer weiteren infektiösen Komplikation postoperativ. Daneben kam es im postoperativen Verlauf zu kardio-pulmonalen Komplikationen mit einer intubationspflichtigen Ateminsuffizienz. Bezug nehmend auf den zeitlichen Verlauf der Inflammationsparameter und ihrer Korrelation mit dem Auftreten der Komplikationen lassen sich folgende Aussagen treffen. Die Wundinfektion (Nachweis von Staphylococcus epidermidis im Abstrich) wurde ab dem 5.Tag postoperativ intensiv behandelt, zu diesem Zeitpunkt befand sich keiner der Werte über dem Referenzbereich, wobei anzumerken ist, dass die Blutentnahme, die am zeitnähesten lag, am 7.Tag postoperativ erfolgte und zu

diesem Zeitpunkt bereits seit über zwei Tagen eine spezifische Therapie eingeleitet worden war. Davor war eine deutliche CRP-Erhöhung mit einem Maximum am 2.Tag postoperativ zu beobachten; IL-6 und TNF-α zeigten ihr Maximum jeweils vier Stunden postoperativ, PCT am 19.Tag postoperativ und die Leukozyten am 10. Tag postoperativ. Etwas problematisch stellt sich die Einordnung der Werte in die Gesamtbeurteilung dar, da die Zeitpunkte der Blutentnahmen teilweise nicht mit den festgesetzten Standardabnahmezeitpunkten übereinstimmten. Die erreichten Maximalwerte für CRP, IL-6 und TNF-α lagen jeweils unter den Mittelwerten des Gesamtkollektivs an den definierten Abahmezeitpunkten. Die PCT und Leukozyten-Maximalwerte lagen darüber.

Insbesondere für PCT scheint es hier also keine frühzeitige prädiktive Aussage bezüglich möglicher inflammatorischer Komplikationen im postoperativen Verlauf zu geben. Auch für die anderen Werte trifft dies nicht zu. Zu bedenken ist, dass es im Rahmen der unicondylären Schlittenprothesenimplantation gegebenenfalls zu anderen Werteverläufen als bei Implantation einer Knie-TEP kommt.

Die für die Synovialflüssigkeit bestimmten Werte von PCT, CRP, IL-6 und TNF-α befanden sich unter den Durchschnittswerten des Gesamtkollektivs, sodass sich auch hier keine frühzeitigen Hinweise für eventuell postoperative Komplikationen ableiten lassen. Die Leukozyten-Zahl wurde bei zu geringer Materialmenge nicht bestimmt.

4.2.2 Kasuistik 2

Bei dieser Kasuistik kam es im Rahmen der Implantation einer zementierten Knie-TEP bei an gleicher Stelle voroperiertem Patienten zu einer tiefen Wundinfektion, die eine Wundrevision, eine Vakuumversiegelung sowie einen mehrfachen Wechsel derselben nebst oraler antibiotischer Therapie erforderlich machte. Die Maximalwerte von PCT, CRP und IL-6 wurden jeweils am 3. Tag postoperativ, einem Standardabnahmezeitpunkt, bestimmt, die Maximalwerte von TNF-α und Leukozyten hingegen am 6. bzw. 19. Tag postoperativ und somit an anderen als den standardisierten Zeitpunkten. Der PCT-Maximalwert befand sich nicht über dem Mittelwert des Gesamtkollektivs für den 3. postoperativen Tag. CRP und IL-6

hingegen lagen beide deutlich über den jeweiligen Mittelwerten des Gesamtkollektivs für den 3. postoperativen Tag, wobei der IL-6 Wert gleichzeitig den Maximalwert des Gesamtkollektivs bildete und der CRP-Wert knapp unter dem Maximalwert lag. Der TNF-α-Maximalwert befand sich über den Mittelwerten des Geamtkollektivs, jedoch deutlich unter dem absolut ermittelten Maximalwert des Gesamtkollektivs zu den festgelegten Abnahmezeitpunkten. Der Leukozyten-Maximalwert lag deutlich über den Mittelwerten des Gesamtkollektivs an allen definierten Abnahmezeitpunkten. So scheint sich, wenn man die Parameter CRP und IL-6 betrachtet, am 3. postoperativen Tag eine deutliche Werteerhöhung abzuzeichnen, die möglicherweise prädiktiv für die spätere postoperative Komplikation sein könnte. PCT scheint in dem geschilderten Fall diesbezüglich in der frühen postoperativen Phase keine prädiktive Funktion einzunehmen.
Für die in der Synovialflüssigkeit bestimmten Werte ergab sich für PCT ein Ergebnis, das unterhalb des Durchschnittswertes des Gesamtkollektivs lag. Für CRP hingegen lag der Wert über dem Durchschnittswert und stellte gleichzeitig den Maximalwert dar. Die IL-6- und TNF-α-Werte lagen jeweils über den Duchschnittswerten des Gesamtkollektivs, jedoch unter den Maximalwerten. Die Leukozytenzahl konnte bei zu geringer Materialmenge nicht bestimmt werden. Somit könnten die über den Durchschnittswerten liegenden Konzentrationen von CRP, IL-6 und TNF-α möglicherweise einen Frühhinweis für postoperative Komplikationen im Verlauf darstellen.

4.2.3 Kasuistik 3

Bei dem Patienten, der im Rahmen einer primären Gonarthrose eine zementierte Knie-TEP erhielt, war am gleichen Kniegelenk bereits eine Arthroskopie durchgeführt worden. Im postoperativen Verlauf kam es zu einer tiefen Wundinfektion, die am 10. postoperativen Tag mit einer Arthrotomie mit offenem Debridement und Lavage sowie Septopalketteneinlage behandelt wurde. Zusätzlich erfolgte eine antibiotische Therapie sowohl p.o. als auch i.v.. Die Maximalwerte von PCT und IL-6 wurden jeweils am 1. Tag postoperativ ermittelt, wobei der PCT-Wert unter dem Mittelwert des Gesamtkollektives lag; der IL-6 Wert hingegen lag über dem Durchschnittswert des Gesamtkollektives zu diesem

Abnahmezeitpunkt, jedoch unterhalb des Maximalwertes des Gesamtkollektives an diesem Tag. Der CRP-Maximalwert wurde am 10. Tag postoperativ, der von TNF-α am 20. Tag postoperativ, also ausserhalb der Standardbestimmungszeitpunkte bestimmt. Der CRP Maximalwert lag über dem Durchschnittswert des Gesamtkollektives am 7. Tag postoperativ, dem Standardabnahmezeitpunkt, welcher zeitlich dem 10. Tag postoperativ am nächsten liegt; der CRP-Maximalwert lag jedoch unter dem am 7. Tag postoperativ bestimmten Maximalwert des Kollektivs. Der TNF-α-Maximalwert lag über dem Mittelwert des Gesamtkollektivs am 14. Tag postoperativ und auch über dem Maximalwert des Gesamtkollektivs zu diesem Standardzeitpunkt, welcher dem 20. Tag postoperativ am nächsten liegt. Insgesamt überstieg der TNF-α-Maximalwert des Patienten aus Kasuistik 3 den absoluten TNF-α-Maximalwert des Gesamtkollektives zu sämtlichen Bestimmungszeitpunkten nicht.

Der Leukozyten-Maximalwert wurde vier Stunden postoperativ gemessen und lag unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektives zu diesem Standardabnahmezeitpunkt.

In dieser Kasuistik scheint IL-6 der einzige Parameter zu sein, der zu einem frühen Zeitpunkt durch eine deutliche Werteerhöhung prädiktiv für die geschilderte postoperative Komplikation sein könnte. Die anderen Maximalwerte lagen unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektives oder wurden zu einem Zeitpunkt bestimmt, als die Komplikation bereits diagnostiziert war und behandelt wurde.

Werte in der Synovialflüssigkeit konnten für PCT und CRP intraoperativ bestimmt werden, für IL-6, TNF-α und Leukozyten aufgrund zu geringer Materialmenge nicht. Der PCT- und CRP-Wert lagen hier jeweils unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektives. Zusätzlich wurden bei diesem Patienten am 10. Tag postoperativ CRP, IL-6, TNF-α und Leukozytenzahl im Gelenkspunktat bestimmt. Hier ist nun kein Vergleich mit dem Gesamtkollektiv möglich, da dies eine von zwei Punktatbestimmungen postoperativ war. Im Vergleich zu den intraoperativ bestimmten Synovialwerten fällt auf, dass die Werte postoperativ deutlich darüber lagen. Zum Zeitpunkt der Intervention am 10.Tag postoperativ lag ein Wundinfekt vor, der die Erhöhung der Werte zu diesem Zeitpunkt erklären kann.

Die intraoperativen Synovialwerte liefern in dieser Kasuistik allerdings keine Hinweise für die postoperative Komplikation.

4.3 Ergebnisse Synovia und Ergebnisse Serum intraoperativ

In der Literatur wurde die Bestimmung von PCT, IL-6 und TNF-α in der Synovia bei akuter Arthritis bereits beschrieben. Der Arbeit lag zugrunde, dass jeweils die Bestimmung im Rahmen eines entzündlichen Prozesses stattfand. Es zeigte sich, dass man keine Unterscheidung zwischen einer bakteriellen und einer abakteriellen Arthritis anhand des PCT in der Synovia treffen konnte, dass der Serum-PCT-Wert jedoch recht gut geeignet war, zwischen bakterieller und abakterieller Arthritis zu differenzieren. Außerdem sollte diese Arbeit dazu dienen, den zellulären Bildungsort von PCT zu klären, was jedoch nicht abschließend möglich war. Eine Hypothese war, dass eine lokale Synthese durch synoviale Leukozyten unter dem Einfluß pro-inflammatorischer Enzyme wie IL-6 und TNF-α erfolgt [62].

Wir haben versucht, bei möglichst vielen Patienten intraoperativ Synovialflüssgkeit zu erhalten, ohne dass Hinweise für eine Arthritis vorlagen. Es ging vielmehr um ein „Screening“ der Patienten, die elektiv eine Knie-TEP, meist aufgrund der Diagnose einer degenerativ bedingten Gonarthrose erhielten, bzw. um den Nachweis von Zytokinen in der Synovialflüssigkeit und deren Konzentrationen. In unserer Arbeit zeigte sich, dass die untersuchten Proben der Synovia, die intraoperativ entnommen wurden, für PCT und CRP jeweils im Referenzbereich der Serumwerte lagen. Die synovialen Werte für IL-6, TNF-α und Leukozyten lagen jedoch über dem für Serum angegebenen Referenzbereich. Auch bei den beiden postoperativen Synovia-Proben, die im Rahmen von Kniegelenkspunktionen entnommen wurden, lagen die bestimmten Parameter - ausser bei einem der TNF-α-Werte - deutlich über den Referenzwerten des Serums. Leider konnte die Bestimmung des PCT aus diesen beiden Proben nicht erfolgen, sodass hierüber keine Aussage getroffen werden kann. Ob die erhöhten Werte der anderen Parameter im Rahmen der arthrotischen Veränderungen auftraten, welche die Indikation für den operativen Eingriff darstellten, oder bereits durch das Operationstrauma mitverursacht wurden, kann nicht geklärt werden. Des weiteren stellt sich die Frage, ob es nicht andere Referenzbereiche für die Synovialflüssigkeit im Vergleich zum Serum geben sollte. Es scheint keine Arbeiten zu geben, die ein ähnliches Patientengut untersucht haben.

So wäre es nötig, weitere Gruppen mit Gonarthrose und Vergleichsgruppen ohne Gonarthrose und ohne eine entzündliche Gelenkserkrankung hinsichtlich der Zytokinwerte in der Synovialflüssigkeit zu untersuchen, um so beantworten zu können, ob im Rahmen einer Gonarthrose erhöhte Zytokinwerte vorliegen oder ob generell die synovialen Zytokinwerte im Vergleich zum Serum in einem erhöhten Bereich liegen, das heisst, ein höheres Referenzniveau aufweisen. Das Operationstrauma als Erklärung für die z.T. erhöhten Zytokinwerte heranzuziehen, scheint eine Möglichkeit zu sein. In einer Arbeit wurden nach orthopädischen Operationen erhöhte IL-6 Werte im arteriellen Blut gemessen bei 1000-fach erhöhten Werten in drainiertem, das heisst aus dem OP Bereich gewonnen Wundblut. Man erklärte die sehr deutlich erhöhten Werte im drainierten Wundblut durch die lokale Zytokinfreisetzung, ausgelöst durch Gewebezellen, die dem operativen Trauma ausgesetzt sind. Daneben vermutete man einen spezifischen Mechanismus basierend nicht nur auf mononukleären Zellen, da nur IL-6 und nicht TNF-α, wie dies jedoch bei der mononukleär ausgelösten Zytokinfreisetzung der Fall ist, erhöht waren [55]. Der Vergleich der Synovia mit drainiertem Wundblut könnte im Rahmen der direkten räumlichen Zuordnung zum OP-Feld somit möglich sein, ist aber aufgrund der unterschiedlichen Charakteristiken von Körperflüssigkeiten rein spekulativ.

Bei den erhöhten synovialen Zytokinwerten, die postoperativ im Rahmen von Kniegelenkspunktionen gewonnen wurden, könnte ebenfalls das lokale OP-Trauma eine Ursache sein, wobei systemisch zu diesen Zeitpunkten auch im Serum noch erhöhte Zytokinwerte nachgewiesen werden konnten. Eine weitere Erklärung für diese erhöhten synovialen Zytokinwerte könnten lokale Enzündungsreaktionen z.B. durch Hämatombildung oder Ergussbildung sein, welche dann eher einen erneuten, vom OP-Trauma unabhängigen Anstieg der Zytokinkonzentrationen auslösen könnten. Arbeiten, die die lokale Zytokinkonzentration im Wundblut oder in der Synovia postoperativ über einen längeren Zeitraum als einige Stunden postoperativ untersuchten, liegen nicht vor. So liegen auch keine entsprechenden Referenzwerte vor.

4.3.1 Vergleich der einzelnen Inflammationsparameter in der Synovia intraoperativ und im Serum intraoperativ

Wir untersuchten ausserdem die Korrelation der Konzentrationen in den jeweiligen Kompartimenten Serum versus Synovia intraoperativ für die einzelnen Parameter. Für PCT ergab sich eine geringe. Bei CRP zeigt sich eine enge Korrelation trotz niedrigerer Zahlenwerte des CRP in der Synovia im Vergleich zum Serum. Für IL-6 zeigte sich bei in der Synovia deutlich höheren Werten als im Serum keine Assoziation. Für TNF-α, welches etwas höhere Werte in der Synovia aufwies, gab es keine Assoziation der Werte.

4.3.2 Vergleich der einzelnen Inflammationsparameter in der Synovia intraoperativ gegeneinander und im Serum intraoperativ gegeneinander

Die Analysen zum Vergleich der Zytokine in der Synovia intraoperativ untereinander zeigten eine schwache Assoziation von PCT und CRP, eine fehlende Assoziaton von PCT und IL-6 und ebenso von PCT und TNF-α. Zugleich fand sich keine Assoziation zwischen IL-6 und CRP und zwischen TNF-α und CRP. Zwischen TNF-α und IL-6 wiesen die Ergebnisse auf eine schwache Assoziation hin.

Die Analysen zum Vergleich der Zytokine im Serum intraoperativ gegeneinander ergaben eine marginale negative Assoziation von PCT und CRP, eine geringe negative Assoziation von PCT und IL-6 ebenso wie bei PCT und TNF-α. IL-6 und CRP wiesen eine geringfügige Assoziation auf, TNF-α und CRP ebenso. TNF-α und IL-6 wiesen nur eine marginale Assoziation auf. Somit lässt sich keine substantielle Aussage bezüglich der Assoziation der Inflammationsparamter zum intraoperativen Zeitpunkt treffen.

In der bereits zu Beginn des Kapitels zitierten Arbeit [62], welche Synovia- und Serumwerte von PCT, IL-6, TNF-α und CRP (nur Bestimmung im Serum für CRP) bei unterschiedlichen Arthritiden untersuchte, fand sich für PCT und IL-6 nur eine

schwache positive Korrelation im Serum und keine Korrelation in der Synovia. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen PCT und TNF-α im Serum oder der Synovia. Die Serumwerte von CRP und IL-6 korrelierten, nicht jedoch die von CRP und TNF-α. Da diese Arbeit primär entzündliche Prozesse und nicht operative bzw. postoperative Verläufe untersucht, scheint es schwierig, unsere Ergebnisse hiermit abzugleichen.
Um unsere Ergebnisse besser einordnen zu können, bedarf es sicher weiterer Untersuchungen der entsprechenden Parameter insbesondere in der Synovia bei operativen Verläufen.

4.3.3 Einflussgrössen auf Maximalwerte des PCT und CRP in der Synovia

Für einen Teil der prä-, intra- und postoperativ erfassten Daten wurde der Zusammenhang mit den Maximalwerten von CRP und PCT in der Synovia untersucht. Dabei wurde lediglich eine der sieben untersuchten Einflussvariablen für CRP als signifikant berechnet. Dies war die OP-Seite, wobei dies ein zufälliges Ereignis zu sein scheint. Fraglich bleibt, ob andere erfasste, aber nicht analysierte Parameter wie auch bei den entsprechenden Serum-Untersuchungen möglicherweise einen signifikanten Einfluss gehabt hätten. Vergleichsarbeiten für die Synoviawerte und mögliche Einflussgrössen gibt es nicht, so dass es schwierig scheint, eine eindeutige Aussage hinsichtlich der tatsächlichen Signifikanz der untersuchten Einflussgrössen zu treffen.

Da die Testkits prinzipiell für Serumbestimmungen ausgelegt sind, ist es möglich, dass bei der Bestimmung der Parameter in der Synovialflüssigkeit Fehler auftraten, da Synovialflüssigkeit und Serum nicht identisch sind. Beispielsweise ist die Konsistenz der Synovialflüssigkeit meist deutlich zäher als die des Serums, sodass es dadurch möglicherweise zu Messfehlern kam. Eine weitere mögliche Fehlerquelle in den Aussagen unserer Arbeit liegt darin, dass wir Aussagen über Werte der Zytokine in der Synovialflüssigkeit anhand des Vergleichs zu den Referenzwerten im Serum trafen. Möglicherweise sind die Referenzbereiche der Zytokine in der Synovialflüssigkeit jedoch andere.

4.4 Schlußfolgerung

Zusammenfassend stimmen unsere Ergebnisse bezüglich der einzelnen Parameter in der postoperativen Verlaufsbeobachtung mit denen vorheriger Arbeiten im Wesentlichen überein, wenn auch nicht für alle Parameter vergleichbare operative Eingriffe vorliegen. Die Zielsetzung einer spezifischen postoperativen Verlaufsbeobachtung für die einzelnen Parameter nach der Intervention einer Knie-TEP als Referenz ist somit in dieser Arbeit erreicht worden. Was die Zielsetzung der Ermittlung eines Cut-off-point der einzelnen Parameter für das Auftreten einer Komplikation angeht, konnten wir in unserer Arbeit keine klaren Grenzwerte definieren. Insbesondere wenn man die drei näher ausgeführten Kasuistiken mit relevanten postoperativen Komplikationen betrachtet, zeigte sich, dass es andere Verläufe mit höheren Werten gab, die ohne oder mit weniger ausgeprägten Komplikationen einhergingen.

Bei den synovialen Probenbestimmungen fällt es schwer, eine einheitliche Aussage zu treffen. Ob es sich bei den Werten, die über dem Normbereich für Serumwerte lagen, um Erhöhungen im Rahmen der zugrunde liegenden Grunderkrankung des Gelenkes handelt oder ob das OP-Trauma bereits dazu geführt hat, bleibt unklar. Auch hinsichtlich der postoperativen Komplikationen ist eine Aussage nur schwierig möglich. In nur einer der drei Kasuistiken war ein Teil der intraoperativ bestimmten Parameter in der Synovia bezogen auf die Serumnormwerte erhöht. Daher scheint es nicht möglich, eine allgemeingültige Aussage über potentielle postoperative Komplikationen aufgrund intraoperativ bestimmter Parameter in der Synovia zu treffen.

Sicher bedürfte es weiterer Untersuchungen, um eventuell doch eine Korrelation herstellen zu können und eine Basis für Referenzwerte zu schaffen.

Generelle Einschränkungen unserer Arbeit sind möglicherweise noch in der beschränkten Frequenz zur Bestimmung der einzelnen Parameter zu sehen. Im klinischen Alltag wäre jedoch eine beispielsweise tägliche Bestimmung allein aufgrund der anfallenden Kosten nicht durchführbar.

Auch die begrenzte Fallzahl limitiert die Aussagekraft unserer Arbeit, ebenso die doch relative Inhomogenität der Gruppe (z.B. Alter, Begleiterkrankungen).

So konnte in unserer Arbeit zwar eine Verlaufsbeobachtung der unterschiedlichen Parameter postoperativ aufgezeigt werden und auch eine Bestimmung der Parameter in der Synovia, was bisher in dieser Form nicht erfolgte. Die Zielsetzung oder Fragestellung zur Bestimmung eines Cut-off-point im Falle postoperativer Komplikationen insbesondere in der Frühphase gelang nicht aufgrund der begrenzten Fallzahl. Ein eindeutiger Zusammenhang der Serum- und Synoviawerte konnte ebenfalls nicht klar dargestellt werden.

5 Zusammenfassung

Postoperative septische Komplikationen sind massgebliche Faktoren für den postoperativen Verlauf in der Endoprothetik. Standardmäßig werden einige Entzündungsparameter laborchemisch erfasst, die häufig jedoch nur eine gering spezifische Aussagekraft besitzen.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Serum postoperative Verläufe der Parameter Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP), Interleukin (IL)-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-α und teilweise auch Leukozyten nach elektiver Implantation von Knieendoprothesen untersucht. Die Zielsetzung der prospektiven Untersuchung war es, zum einen Verläufe der einzelnen Parameter bei Patienten mit und ohne postoperative (insbesondere entzündliche) „Ereignisse“ und mögliche Korrelationen der Parameter untereinander darzustellen. Zum anderen sollte untersucht werden, ob jeweils ein Cut-off-point der unterschiedlichen Parameter beim Eintreten eines entzündlichen „Ereignisses“ eruiert werden kann. Des weiteren sollte in der klinischen Studie die Bestimmung der oben genannten Parameter in der Synovialflüssigkeit erfolgen um festzustellen, ob die Parameter dort nachweisbar sind und ob ein Zusammenhang mit den Serumwerten besteht.

Insgesamt wurden 44 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, von denen drei eine relevante entzündliche Komplikation mit einem erneuten Eingriff bzw. einer invasiven Intervention aufwiesen. Diese drei Kasuistiken fanden eine ausführliche separate Darstellung.

Für PCT im Serum ließ sich ein Verlauf darstellen, der im Wesentlichen dem in bereits vorliegenden Arbeiten entspricht, mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag und dem Maximalwert in einem Bereich, der dem Ausmass des Operations (OP)-Traumas im Vergleich zu vorherigen Arbeiten entspricht.

Für CRP im Serum konnte ein Maximum am 3. Tag postoperativ festgestellt werden in einem Bereich, der auch in früheren Arbeiten für ähnliche Eingriffe beschrieben wurde. Aufgrund der zeitlich begrenzten postoperativen Bestimmung können klare Aussagen zum weiteren Verlauf jedoch nur bedingt gemacht werden, da in anderen Arbeiten längere Verlaufszeiträume untersucht wurden.

Auch für IL-6 und TNF-α im Serum konnten Verläufe dargestellt werden, die im Wesentlichen denen vorheriger Arbeiten gleichen.

Zur Leukozytenbestimmung im Serum fanden sich keine repräsentativen Vergleichsarbeiten, sodass der Verlauf hier nur bedingt beurteilt werden konnte.
In der Synovialflüssigkeit konnten die unterschiedlichen Parameter bestimmt werden und wurden auch in Korrelation zu den Werten im Serum intraoperativ gesetzt, wobei nur für PCT eine geringe Assoziation und für CRP eine enge Korrelation festgestellt werden konnte.
Es gelang im Wesentlichen, eine Verlaufsbeobachtung - gewissermassen eine Referenz - der einzelnen Parameter im postoperativen Verlauf aufzustellen. Ein Cut-off-point zur Vorhersage entzündlicher Komplikationen liess sich jedoch nicht darstellen. Die Bestimmung der unterschiedlichen Parameter in der Synovialflüssigkeit war möglich, wobei angesichs des Patientenkollektivs mit der Grundkrankheit Gonarthrose eine synoviale Normwertreferenzierung nicht möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

[1] Abramowicz D, Schandene, Godman M, Crusiaux A, Vereerstraeten P, De Pauw L, Wybran J, Kinnaert P, Dupont R, Toussaint C: Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoconal antibody in kidney transplant recipients. Transplantation, 47: 606-608 (1989)

[2] Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections. Eur J Med Res, 1: 331-333 (1996)

[3] Al-Nawas B, Shah PM: Procalcitonin in Patients with and without Immunosuppression and Sepsis. Infection, 24: 434-436 (1996)

[4] Al-Nawas B, Shah PM: Procalcitonin in acute malaria. Eur J Med Res, 2: 206-208 (1997)

[5] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med, 20: 864-874 (1992)

[6] Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet, 341: 515-518 (1993)

[7] Beaune G, Bienvenu F, Pondarre C, Monneret G, Bienvenu J, Souillet: Serum procalcitonin rise is only slight in two cases of disseminated aspergillosis. Infection, 26: 168-169 (1998)

[8] Becker KL, Snider RH, Silva OL, Moore CF: Calcitonin heterogenity in lung cancer and medullary thyroid cancer. Acta Endocrinol, 89: 89-99 (1978)

[9] Becker KL, Nash D, Silva OL, Snider RH, Moore CF: Increased serum and unrinary calcitonin levels in patients with pulmonary disease. Chest, 79: 211-216 (1981)

[10] Becker KL, Gazdar AF, Carney DN, Snider RH, Moore CF, Silva OL: Calcitonin secretion by continuous cultures of small cell carcinoma of the lung: Incidence and immunoheterogeniety studies. Cancer Lett, 18: 179-185 (1983)

[11] Becker KL, Gazdar AF: What can the biology of small cell cancer of the lung teach us about the endocrine lung? Biochem Pharmacol, 34: 155-159 (1985)

[12] Becker KL, O'Neill WJ, Snider RH, Nylen ES, Moore CF, Jeng J, Silva OL, Lewis MS, Jordan MH: Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? Anat Rec, 236: 136-138 (1993)

[13] Becker KL, Nylen ES, Snider RH: La procalcitonine circule chez les sujets normaux. Ann Endocrinol, (Suppl. 1): 59 (1996)

[14] Becker KL, Nylen ES, Arifi AA, Thompson KA, Snider RH, Alzeer A: Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin. Crit Care Med, 25: 1362-1365 (1997)

[15] Bensousan TA, Vincent F, Assicot M, Morin JF, Leclerq B, Escudier B, Nitenberg G: Monokines, procalcitonin (ProCT) and opioid peptides course during a model of SIRS. Shock, 8 (Suppl.): 47-48 (1997)

[16] Bernard AR, Huber MB, Birnbaum AS, Aron DC, Lindall AW, Lips K, Baylin SB: Medullary thyroid carcinomas secrete a noncalcitonin peptide corresponding to the carboxyl-terminal region of preprocalcitonin. J Clin Endocrinol Metab, 56: 802-807 (1983)

[17] Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorenson GD, Mount CD, Orth DN: Ectopic production of high molecular weight calcitonin and corticotropin by human small cells in tissue culture: evidence for separate precursors. J Clin Endocrinol Metab, 47: 1390-1393 (1978)

[18] Bienvenu J, Bienvenu F, Sahn L: Neonatale Infektion: Akute-Phase-Proteine. Laboratoriumsblätter, 33: 121-130 (1983)

[19] Bilgen Ö, Atici T, Durak K, Karaeminogullari O, Bilgen MS: C-Reactive Protein Values and Erythrocyte Sedimentation Rates after Total Hip and Total Knee Arthroplasty. J Int Med Res, 29: 7-12 (2001)

[20] Bone RC: The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med, 115: 457-469 (1991)

[21] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C: Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. J Bone Joint Surg Br, 89: 94-99 (2007)

[22] B.R.A.H.M.S. Aktiengesellschaft, 2001: KRYPTOR ® Ultrasensitive CRP. 17-23

[23] B.R.A.H.M.S. Aktiengesellschaft, 2001: KRYPTOR ® PCT. 17-23

[24] Braq S, Machairas M, Clement B, Pidoux E, Andreoletti M, Moukhtar MS, Jullienne A: Calcitonin gene expression in normal human liver. FEBS Lett, 331: 15-18 (1993)

[25] Brucker A: Procalcitonin – Ein Modulator der Immunantwort? Med Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (2002)

[26] Brunkhorst FM, Forycki ZF, Wagnder J: Identification of immunactivation of infectious origin by procalcitonin-immunoreactivity in different body fluids. Clin Intensive Care, 7 (Abstract): 41 (1997)

[27] Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF: Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. Intensive Care Med, 24: 888-889 (1998)

[28] Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, LeBever H, Ainaud P, Bohuon C: Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF-alpha and endotoxin levels early after thermal injury. Burns, 23: 218-224 (1997)

[29] Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifio L: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. Clin Infect Dis, 26: 664-672 (1998)

[30] Chung YG, Won YS, Kwon YJ, Shin HC, Choi CS, Yeom JS: Comparison of Serum CRP and Procalcitonin in Patients after Spine Surgery. J Korean Neurosurg Soc, 49: 43-48 (2011)

[31] Dandona P, Nix D, Wilson MF, Ajada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab, 79: 1605-1608 (1994)

[32] Davis TME, Assicot M, Bohuon C, St. John A: Serum Procalcitonin concentrations in acute malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg, 88: 670-671 (1994)

[33] DPC®, 2000: IMMULITE® IL-6. 6-8

[34] DPC®, 2000: IMMULITE® TNF-α. 6-9

[35] Dwolatzky T, Olshtain-Pops K, Yinnon AM, Rogowski O, Shapira I, Rotstein R, Berliner S, Rudensky B: Procalcitonin in the elderly: normal plasma concentrations and response to bacterial infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24: 763-765 (2005)

[36] Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R: Usefulness of Procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (Systemic Lupus erythematodes/Systemic antineutrophil cytoplasmatic antibody-associated Vasculitis) and invasive bacterial infection. Arthritis Rheum, 40: 1250-1256 (1997)

[37] Fabel H, Schulz A: Parameter zur Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Infektionen in der Intensivmedizin. Intensivmed, 34: 466-471 (1997)

[38] Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, Chocron S, Etievent JP : Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg, 27: 1074-1078 (2005)

[39] Findlay DM, Martin TJ: Receptors of calciotropic hormones. Horm Metab Res, 29: 128-134 (1997)

[40] Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C, Mouton Y, Bohuon C, Wattre P: Procalcitonin as a marker of bacteria sepsis in patients infected with HIV-1. J Infect 35: 41-46 (1997)

[41] Gerard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattré P: High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. Infection (Letter), 23: 310-311 (1995)

[42] Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B: C-reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med, 27: 345-372 (1982)

[43] Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrere JS: Multi-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? Arch Surg, 120: 1109-1115 (1985)

[44] Ham J, Ellison ML, Lumsden J: Tumor calcitonin. Interaction with specific calcitonin receptors. Biochem J, 190: 545-550 (1980)

[45] Hammer C, Staehler M, Reichart B, Schildberg FW: Differentialdiagnositk der akuten Abstossungsreaktion von Infektionen mit Procalcitonin und Zytokinen. Acta Chirurgica Austriaca (Suppl.1): 334 (1997)

[46] Hatherill M, Jones G, Lim E, Tibby M, Murdoch IA: Procalcitonin aids diagnosis of adrenocortical failure. Lancet, 350: 1749-1750 (1997)

[47] Heinrich PC, Castell JV, Andus T: Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J, 265: 621-636 (1990)

[48] Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, Lestin: Procalcitonin in Patients with Sepsis and Polytrauma. Clin Lab, 44: 659-670 (1998)

[49] Hollenstein U, Looareesuwan S, Aichelburg A, Thalhammer F, Stoiser B, Amradee S, Chullawichit S, El Menyawi I, Burgman H: Serum procalcitonin leves in severe Plasmodium falciparum malaria. Am J Trop Med Hyg, 59: 860-863 (1998)

[50] Kelley MJ, Snider RH, Becker KL, Johnson BE: Small cell lung carcinoma line express mRNA for calcitonin and alpha- and beta-gene related peptide. Cancer Lett, 81: 19-25 (1994)

[51] Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-ages men: results from the MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Sudy, 1984-1992. Circulation, 99: 237-242 (1999)

[52] Kormos R, Murali S, Dew MA, Armitage JM, Hardesty RL, Borovetz HS, Griffith BP: Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity and superior survival. Ann Thorac Surg, 57: 57-58 (1994)

[53] Korupp A: über Blut und Immunsystem. In: Hick C, Hick A (Hrsg) Physiologie, Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1. 2. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart Jena Lübeck, 27 (1998)

[54] Kragsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T: Serum concentration of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. Eur J Surg, 161: 17-22 (1995)

[55] Krohn CD, Reikeras O, Mollnes TE, Aasen AO: Complement activation and release of interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. Eur J Surg, 164: 103-108 (1998)

[56] Krohn CD, Reikeras O, Aasen AO: The cytokines IL-1beta and IL-1 receptor antagonist, IL-2 and IL-2 soluble receptor-alpha, IL-6 and IL-6 soluble receptor, TNF-alpha and TNF soluble receptor I, and IL10 in drained and systemic blood after major orthopaedic surgery. Eur J Surg, 165: 101-109 (1999)

[57] Kuse ER, Langefeld I, Jaeger K, Külpmann WR: Procalcitonin in fever of unknown origin after liver transplantation: a variable to differentiate acute rejection from infection. Crit Care Med, 28: 555-559 (2000)

[58] Kushner I, Gewurz H, Benson MA: C-reactive protein and the acute phase response. J Lab Clin Med, 97: 739-749 (1981)

[59] Larsson S, Thelander U, Friberg S: C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. Clin Orthop Relat Res, 275: 237-242 (1992)

[60] Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS: The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS Lett, 167: 93-97 (1984)

[61] Leon A, Lepouse C, Cousson J, Raclot P, Suinat JL, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin concentrations in pleural effusion as a marker of human septic response. Shock, 3 (Suppl.,Abstract): 56-57 (1995)

[62] Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puéchal X, Saraux A, Lioté F, Guggenbuhl P, Lègre V, Jaulhac B, Maillefert JF, Zeisel M, Coumaros G, Sibilia J: Diagnostic value of serum and synovial porcalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. Clin Exp Rheumatol, 23: 303-310 (2005)

[63] Marx SJ, Aurbach GD, Gavin JR, Buell DW: Calcitonin receptors on cultured human lymphocytes. J Biol Chem, 249: 6812-6816 (1974)

[64] Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, Schüttler J: Procalcitonin (PCT) - ein neuer Parameter zur Diagnose und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis. Anästhesiologie&Intensivmedizin, 10: 529-539 (1996 a)

[65] Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Prudlo U, Höfig J, Schüttler J: Procalcitonin und CRP bei Sepsis und Multiorganversagen: Korrelation zu APACHE II und SOFA-Score? Anaesthesist, 45 (Suppl. 2): 170 (1996 b)

[66] Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J: Procalcitonin: Influence of Temperature, Storage, Anticoagulation and Arterial or Venous Asservation of Blood Samples on Procalcitonin Concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 35: 597-601 (1997 a)

[67] Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Spegel K: Procalcitonin (PCT) and CRP: Comparison of plasma concentrations at different SOFA-scores during the course of sepsis and MODS. Shock, 8 (Abstract): 47 (1997 b)

[68] Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, Harig F, von der Emde J: Postoperative plasma concentration of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. Cardiovasc Eng, 3: 174-178 (1998)

[69] Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intensive Care Med, 24: 680-684 (1998 a)

[70] Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schmidt J, Harig F,von der Emde J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin and C-reactive protein after cardiothoracic surgery with and without extracorporal circulation. Br J Anaesth, 80 (Suppl.1): 79 (1998 b)

[71] Meisner M: Procalcitonin: Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation. J Lab Med, 23: 263-272 (1999)

[72] Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. Crit Care, 3: 45-50 (1999)

[73] Meisner M: Procalcitonin (PCT). Thieme, Stuttgart New York, S. 75 (2000)

[74] Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K: The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Intensive Care Med, 26 (Suppl. 2): S212-S216 (2000)

[75] Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K: The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Eur J Anaesthesiol, 18: 79-87 (2001)

[76] Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. Intensive Care Med, 24: 185-188 (1998)

[77] Moya F, Nieto A, Candela JL: Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. Eur J Biochem, 55: 407-413 (1975)

[78] Muñoz M, Cobos A, Campos A, Ariza D, Muñoz E, Gómez A: Impact of postoperative shed blood transfusion, with or without leucocyte reduction, on acute-phase response to surgery for total knee replacement. Acta Anaesthesiol Scand, 49: 1182-1190 (2005)

[79] Muñoz M, Cobos A, Campos A, Ariza D, Muñoz E, Gómez A: Postoperative unwashed shed blood transfusion does not modify the cellular immune response to surgery for total knee replacement. Acta Anaesthesiol Scand, 50: 443-450 (2006)

[80] Nylen ES, Linnoila RI, Snider RH, Tabassian AR, Becker KL: Comparative studies of hamster calcitonin from pulmonary endocrine cells in vitro. Peptides, 8: 977-982 (1987)

[81] Nylen ES, Jeng J, Jordan MH, Snider RH, Thompson KA, Lewis MS, O'Neill WJ, Becker KL: Late pulmonary sequela following burns: persistence of hyperprocalcitonemia using a 1-57 acid N-terminal flanking peptide assay. Respir Med, 89: 41-46 (1995)

[82] Nylen ES, Snider RH Jr, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL: Penumonitis-associated hyperprocalcitonemia. Am J Med Sci, 312: 12-18 (1996)

[83] Nylen ES, Whang KT, Snider RH, Steinwald PM, White JC, Becker KL: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med, 26: 1001-1006 (1998)

[84] Oberhoffer M, Bitterlich A, Hentschel T, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K: Procalcitonin (ProCT) correlates better with the ACCP/SCCM consensus conference definitions than other specific markers of inflammatory response. Clin Intensive Care, 7 (Suppl. 1): 46 (1996)

[85] Oberhoffer M, Bögel D, Meier-Hellmann A, Vogelsang H, Reinhart K: Procalcitonin is higher in non-survivors during the clinical course of sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med, 22: A245 (1996)

[86] Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Faßbinder J, Reinhart K: Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med, 27: 1814-1818 (1999)

[87] Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. J Lab Clin Med, 134: 49-55 (1999)

[88] Oberhoffer M Vogelsang H, Rußwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome Prediction by Traditional and New Markers of Inflammation in Patients with Sepsis. Clin Chem Lab Med, 37: 363-368 (1999 a)

[89] Oberhoffer M, Vogelsang H, Jäger L, Reinhart K: Katacalcin und calcitonin immunoreactivity in different types of leukocytes indicate intracellular procalcitonin content. J Crit Care, 14: 29-33 (1999 b)

[90] Osmand AP, Friedenson B, Gewurz H, Painter RH, Hofmann T, Shelton E: Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1t as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). Porc Natl Acad Sci USA, 74: 739-743 (1977)

[91] Pahlke K, Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Reinhart K: Procalcitonin - Eigenschaften eines neuen Parameters bei schweren bakteriellen Infektionen und Sepsis. Intensivmedizin, 34: 381-187 (1997)

[92] Pannen BH, Robotham JL: The acute-phase response. New Horiz, 3: 183-197 (1995)

[93] Petitjean S, Assicot M: Etude de l'immunoreactivite calcitonin-like au cours des processus infectieux. Diplome d'etudes approfondies de biotechnologie, Université Paris (1993)

[94] Petitjean S, Mackensen A, Engelhardt R, Bohuon C: Induction de la procalcitonin circulante après administration intraveneuse d'endotoxine chez l'homme. Act Pharm Biol Clin: 265-268 (1994)

[95] Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, Kaul M, Withington S, Treacher D, Eckart J, Willatts S, Bouza C, Krausch D, Stockenhuber F, Eiselstein J, Daum L, Kempeni J: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal antitumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. Crit Care Med, 24: 733-742 (1996)

[96] Reith HB, Lehmkuhl P, Beier W, Högy B: Procalcitonin - ein prognostischer Infektionsparameter bei Peritonitis. Chir Gastroenterol, 11 (Suppl. 2): 47-50 (1995)

[97] Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Küssner C, Thiede A: Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. Dig Surg, 15: 260-265 (1998)

[98] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Treacy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in in apparently healthy men. N Engl J Med, 336: 973-979 (1997)

[99] Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA: the journal of the American Medical Association, 285: 2481-2485 (2001)

[100] Rintala E, Pulkki K, Mertsola J, Nevalainen T, Nikoskelainen J: Endotoxin, interleukin-6 and phospholipase-A2 as markers of sepsis in patients with hematological malignancies. Scand J Infect Dis, 27: 39-43 (1995)

[101] Scheingraber S, Dobbert D, Schmiedel P, Seliger E, Dralle H: Gender-specific differences in sex hormones and cytokines in patients undergoing major abdominal surgery. Surg Today, 35: 846-854 (2005)

[102] Schmidt J, Meisner M, Tschaikowsky K, Schüttler J: Procalcitonin moduliert die proinflammatorische Zytokinfreisetzung in vitro. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 32 (Abstract): 171 (1997)

[103] Schmidt-Matthiesen A, Oremek G: C-reaktives Protein zur Erkennung postoperativer infektiöser Komplikationen. Chirurg, 61: 895-899 (1990)

[104] Snider RH, Silva OL, Moore CF, Becker KL: Immunochemical heterogenity of calcitonin in man: effect on radio-immunoassay. Clin Chim Acta, 76: 1-14 (1977)

[105] Snider RH, Nylen ES, Becker KL: Procalcitonin and its Component Peptides in Systemic Inflammation: Immunochemical Characterization. J Investig Med, 45: 552-560 (1997)

[106] Sönnichsen A: Veränderungen des weissen Blutbilds und Erkrankungen des granulozytären Systems. In: Buchta M, Höper DW, Sönnichsen A (Hrsg) Das zweite Stex, Basiswissen klinische Medizin für Examen und Praxis. 1. Aufl, Springer, Berlin Heidelberg New York, 52-53 (2002)

[107] Staehler M, Hammer C, Meiser B, Fürst H, Reichart B, Schildberg FW: Differential diagnostic of acute rejection and infection with procalcitonin and cytokines. Langenbecks Arch Chir (Forumband), 1: 205-209 (1997)

[108] Staehler M, Überfuhr P, Reichart B, Hammer C: Differentialdiagnostik der Abstossungsreaktion und Infektion bei herztransplantierten Patienten: neue Wege mit Zytokinen und Procalcitonin als Marker. Transplantationsmedizin, 9: 44-50 (1997)

[109] Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Störck M, Orth K: Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. Wien Klin Wochenschr, 116: 849-853 (2004)

[110] Steinwald PM, Becker KL, Nylen ES, Snider RH, White JC: Hyperprocalcitonemia of e.coli sepsis in a hamster model: association with hypocalcemia and hyperphosphatemia. Abstract on the 10th Internat Congress of Endocrinology, June 1996, San Francisco, CA (1998)

[111] Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Frause KH, Gavazzi G: Procalcitonin and infection in elderly patients. J Am Geriatr Soc, 53: 1392-1395 (2005)

[112] Tabassian AR, Nylen E, Giron AE, Snider R, Cassidy MM, Becker KL: Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster. Life Sci, 42: 2323-2329 (1988)

[113] Tillet WS, Francis T jr.: Serologic reaction in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. J Exp Med, 52: 561-571 (1930)

[114] Uzzan B, Cohen R, Nicholas P, Cucherat M, Perret GY: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med, 34: 679-680 (2006)

[115] von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N: Procalcitonin - a sepsis parameter in severe burn injuries. Burns, 24: 745-750 (1998)

[116] Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL: Serum Calcitonin Precursors in Sepsis and Systemic Inflammation. J Clin Endocrinol Metab, 83: 3296-3301 (1998)

[117] Wildling E, Pusch F, Aichelburg A, Zimpfer M, Weinstabl C: Procalcitonin is elevated in patients after severe injury. Intensive Care Med, 23 (Abstract): S62 (1997)

[118] Wirtz DC, Heller KD, Miltner O, Zilkens KW, Wolff JM: Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. Int Orthop, 24: 194-196 (2000)

7 Danksagung

Ich danke dem gegenwärtigen und dem ehemaligen Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Heiko Reichel und Herrn Prof. Dr. med. Wolfhart Puhl für die Möglichkeit, die Arbeit in Ihrer Abteilung durchführen zu dürfen.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. med. Wolfram Käfer, meinem Doktorvater, für die Überlassung des Themas und für die kontinuierliche Betreuung und Motivation von Beginn bis zur endgültigen Fertigstellung der Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Huch für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung.

Danken möchte ich den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Labors des Universitätsklinikums Ulm, Klinik für Orthopädie, und der Abteilung für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm (Safranberg) für ihre Unterstützung.

Der Firma B.R.A.H.M.S. danke ich für die zur Verfügungstellung der Test-Kits.

Herrn Prof. Dr. Karl Wegscheider danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt danke ich meinem Mann für sein Verständnis und seine Unterstützung.

8 Curriculum vitae

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Version entfernt.