

Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, SWI,
Eberhard Karls Universität

**Bestimmung immunologischer und klinisch-
laborchemischer Parameter an einem Kollektiv von 124
Patienten der septischen Unfallchirurgie mit
Schwerpunkt Rauchen und Malnutrition**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**Der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**Vorgelegt von
Fabienne Michelle Albrecht**

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. K. Nüssler
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Fritsche

Tag der Disputation: 23.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Endstation Septische UWCH: von fünf Minuten Genuss zum chronischen Infekt	1
1.1 Ziele der Studie	3
1.2 Definitionen	4
1.2.1 Zytokin	4
1.2.2 Interleukine	4
1.2.3 Chemokine	5
1.2.4 Interferone	5
1.2.5 Koloniestimulierende Faktoren	6
1.2.6 Tumornekrosefaktoren	6
1.2.7 Surgical Site Infection und Periprosthetic Joint Infection	7
1.2.8 Risiko für Mangelernährung	9
1.3 Einfluss des Rauchens auf das Immunsystem	11
1.3.1 Wirkung der Radikale im Rauch	12
1.3.2 Immunsupprimierende Hormone	12
1.3.3 Beeinflussung der Immunzellen	12
1.4 Einfluss der Mangelernährung auf das Immunsystem	14
1.5 Funktion und Charakteristika der untersuchten Zytokine	16
1.5.1 Leptin	16
1.5.2 IL-1 α und β	16
1.5.3 IL-6	17
1.5.4 IL-10	18
1.5.5 IL-12 (p40/70)	18
1.5.6 IL-13	18
1.5.7 TNF α	19
1.5.8 Interferon γ	19
1.6 Fragestellung	20
2 Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign und ethische Belange	20
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs	22
2.3 Erfassung durch Fragebogen	22
2.3.1 Präoperativ (Exam 1)	22

2.3.2	Postoperativ (Exam 2)	25
2.4	Blutproben	25
2.4.1	Entnahme.....	25
2.4.2	Zentrifugation und Lagerung.....	25
2.4.3	Parameteranalyse des Routinelabors	26
2.4.4	Zytokin Antikörperarray.....	27
2.4.5	Humaner ELISA	29
2.5	Urinuntersuchungen	32
2.6	Statistische Auswertung	33
3	Ergebnisse	36
3.1	Beschreibung Patientenkollektiv allgemein	36
3.1.1	Alle Patienten.....	36
3.1.2	Raucher	37
3.1.3	Risiko für Mangelernährung.....	40
3.2	Lebensumstände.....	43
3.2.1	Gesamtkollektiv.....	43
3.2.2	Raucher	45
3.2.3	Risiko für Mangelernährung.....	48
3.3	Schmerz und stationäre Behandlung.....	51
3.3.1	Gesamtkollektiv.....	51
3.3.2	Raucher	53
3.3.3	Risiko für Mangelernährung.....	55
3.4	Komplikationen.....	59
3.4.1	Gesamtkollektiv.....	59
3.4.2	Raucher	61
3.4.3	Risiko für Mangelernährung.....	61
3.5	Keimnachweis	62
3.5.1	Gesamtkollektiv.....	62
3.5.2	Raucher	63
3.5.3	Risiko für Mangelernährung.....	64
3.6	Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum	67
3.6.1	Gesamtkollektiv.....	67
3.6.2	Raucher	67
3.6.3	Risiko für Mangelernährung.....	69
3.7	Allgemeinbefinden der letzten vier Wochen	69

3.7.1	Gesamtkollektiv.....	69
3.7.2	Raucher	70
3.7.3	Risiko für Mangelernährung.....	70
3.8	Komorbidität	71
3.8.1	Gesamtkollektiv.....	71
3.8.2	Raucher	72
3.8.3	Risiko für Mangelernährung.....	72
3.9	Laborparameter	75
3.9.1	Gesamtkollektiv.....	75
3.9.2	Raucher	80
3.9.3	Risiko für Mangelernährung.....	82
3.10	Vergleich septischer und aseptischer Patienten.....	85
3.10.1	Vergleich septischer und aseptischer Raucher.....	85
3.10.2	Vergleich septischer und aseptischer Nichtraucher	86
3.11	Urinparameter	88
3.11.1	Gesamtkollektiv	88
3.12	Humane Zytokin-ELISAs	88
3.12.1	Vergleich der septischen Raucher und Nichtraucher.....	90
3.12.2	Vergleich der nicht septischen Raucher und Nichtraucher°	91
3.12.3	Vergleich der septischen Patienten mit Risiko für Mangelernährung und Normalernährten	92
3.12.4	Vergleich der septischen Patienten mit aseptischen Patienten	93
3.12.5	Vergleich der septischen Raucher mit aseptischen Rauchern°	94
3.12.6	Vergleich der septischen und aseptischen Nichtraucher	94
3.13	Würzburger-Wund-Score	96
3.13.1	Gesamtkollektiv prä- zu postoperativ.....	96
3.13.2	Raucher.....	97
3.13.3	Risiko für Mangelernährung.....	98
4	Diskussion.....	99
4.1	Studienkollektiv.....	99
4.2	Allgemeine Parameter	100
4.3	Diagnosen, Behandlung und Komplikationen	103
4.3.1	Rauchen.....	103
4.3.2	Risiko für Mangelernährung.....	105
4.4	Intra-/postoperativer Keimnachweis im Wundgebiet.....	106
4.4.1	Rauchen.....	107

4.4.2	Risiko für Mangelernährung.....	107
4.5	Medikamente und Sucht.....	107
4.6	Allgemeinbefinden.....	109
4.7	Komorbiditäten.....	109
4.7.1	Rauchen.....	109
4.7.2	Risiko für Mangelernährung.....	110
4.8	Laborparameter septisch-unfallchirurgischer Patienten.....	111
4.9	Laborparametervergleich mit aseptischem Kollektiv.....	113
4.10	Urinparameter.....	114
4.11	Zytokinexpression.....	114
4.11.1	Einfluss des septischen Zustandes.....	114
4.11.2	Einfluss des Rauchens auf unfallchirurgische Patienten.....	115
4.11.3	Einfluss des Rauchens bei vorliegendem septischen Zustand.....	115
4.11.4	Einfluss des Risikos für Mangelernährung.....	116
4.12	Würzburger-Wund-Score.....	117
5	Limitationen.....	117
6	Zusammenfassung.....	119
7	Ausblick.....	121
8	Literaturverzeichnis.....	123
9	Anhang.....	132
9.1	Screeningbogen.....	132
9.2	Fragebogen.....	132
9.3	Anordnung der Patientenproben auf den ELISA-Wells.....	146
9.3.1	Septische Patienten.....	146
9.3.2	Aseptisches Vergleichskollektiv von Markus Trost.....	147
9.4	Weitere Tabellen.....	147
9.5	Zytokinarray Ergebnisse der Gruppendifferenzen.....	156
10	Erklärungen zum Eigenanteil.....	165
11	Danksagung.....	166
12	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitstrahl der Studie.....	21
Tabelle 2: Ablauf der Studie	22
Tabelle 3: Darstellung der Laborparameter	27
Tabelle 4: Differenz der Zytokinwerte verschiedener Gruppen.....	29
Tabelle 5: Substanzen und deren Abkürzung bzw. Zusammensetzung	30
Tabelle 6: Durchführung des ELISA	30
Tabelle 7: Körpermaße nach Rauchstatus	39
Tabelle 8: Körpermaße nach Ernährungszustand.	41
Tabelle 9: Ausgewählte häufigste Diagnosen des Gesamtkollektivs	52
Tabelle 10: Art des Eingriffs im Gesamtkollektiv.....	53
Tabelle 11: Ausgewählte unterschiedliche Diagnosen nach Rauchstatus.....	54
Tabelle 12: Art des Eingriffs nach Rauchstatus	55
Tabelle 13: Ausgewählte unterschiedliche Diagnosen nach Ernährungsstatus	58
Tabelle 14: Art des Eingriffs nach Ernährungsstatus.....	59
Tabelle 15: Komplikationen des Gesamtkollektivs.....	60
Tabelle 16: Komplikationen nach Ernährungsstatus.....	62
Tabelle 17: Körperregion des Keimnachweises nach Ernährungsstatus.....	65
Tabelle 18: Keimanzahl nach Ernährungsstatus	65
Tabelle 19: Keimart nach Ernährungsstatus.....	65
Tabelle 20: Antibiotikatherapie nach Ernährungsstatus.....	66
Tabelle 21: Medikamentenzahl.....	67
Tabelle 22: Komorbiditäten des Gesamtkollektivs	71
Tabelle 23: Komorbiditäten nach Ernährungsstatus.	74
Tabelle 24: Zytokinspiegel septischer und aseptischer Patienten	89
Tabelle 25: Signifikante Unterschiede der Zytokinexpression	90
Tabelle 26: Zytokinspiegel septischer Mangel- bzw. Normalernährten.....	92
Tabelle 27: Auswertung WWS des Gesamtkollektivs	96
Tabelle 28: Häufigkeitsangaben im WWS des Gesamtkollektivs.....	96
Tabelle 29: Auswertung WWS nach Rauchstatus	97
Tabelle 30: Häufigkeitsangaben im WWS nach Rauchstatus.....	98
Tabelle 31: Auswertung WWS nach Ernährungsstatus	98
Tabelle 32: Häufigkeitsangaben im WWS nach Ernährungsstatus.....	99

Tabelle 33: Sortierung der Proben auf den Wells	146
Tabelle 34: Sortierung der Proben auf den Wells).....	147
Tabelle 35: Komplikationen nach Rauchstatus.....	147
Tabelle 36: Keimzahl des Gesamtkollektivs.	148
Tabelle 37: Körperregion des Keimnachweises im Gesamtkollektiv.....	148
Tabelle 38: Häufigkeit der Keime im Gesamtkollektiv.....	149
Tabelle 39: Antibiotikatherapie des Gesamtkollektivs.....	149
Tabelle 40: Körperregion des Keimnachweises nach Rauchstatus	150
Tabelle 41: Keimanzahl nach Rauchstatus.....	150
Tabelle 42:Keimart nach Rauchstatus	150
Tabelle 43: Antibiotikatherapie nach Rauchstatus.....	151
Tabelle 44: Gewichtsverlust.....	151
Tabelle 45: Komorbiditäten nach Rauchstatus	152
Tabelle 46: Laborparameter des Gesamtkollektivs.....	152
Tabelle 47: Signifikante Unterschiede der Laborparameter nach Ernährungsstatus	154
Tabelle 48: Vergleich der Laborparameter (a)septischer Patienten nach Rauchstatus	155
Tabelle 49: Urinparameter des Gesamtkollektivs	156
Tabelle 50: Arraydifferenzergebnisse	156
Tabelle 51: Arraydifferenzergebnisse	158
Tabelle 52: Arraydifferenzergebnisse	160
Tabelle 53: Arraydifferenzergebnisse	161
Tabelle 54: Arraydifferenzergebnisse	163

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kriterien für die Diagnose von postoperativen Wundinfektionen gemäß dem KISS.....	8
Abbildung 2: Immunstimulatorische/-suppressive Komponenten des Rauches.....	11
Abbildung 3: Einfluss von Rauchen auf die Zellreihen.....	14
Abbildung 4: Verfahren mit den Blutproben	26
Abbildung 5: Gruppeneinteilung für die Zytokinarrays	27

Abbildung 6: Waschen der Wells	31
Abbildung 7: FLUOstar Omega multi-mode Microplate Reader.....	32
Abbildung 8: Ablauf der Urinuntersuchung	33
Abbildung 9: Flowchart der Stichprobengröße im Verlauf.....	36
Abbildung 10: Geschlechteranteil des Gesamtkollektivs (N = 124).	36
Abbildung 11: Altersverteilung Gesamtkollektiv (N = 124).....	37
Abbildung 12: Altersverteilung nach Rauchstatus	38
Abbildung 13: NRS-Kategorie nach Rauchstatus	39
Abbildung 14: NRS-Kategorien des Gesamtkollektivs (N = 124)	40
Abbildung 15: NRS-Verteilung ohne Alterspunkt im Gesamtkollektiv	42
Abbildung 16: NRS-Verteilung ohne Alterspunkt im Vergleich nach Rauchstatus....	42
Abbildung 17: Nahrungszugang des Gesamtkollektivs (N = 124).....	43
Abbildung 18: Lebensumstände des Gesamtkollektivs (N = 124)	44
Abbildung 19: Mobilität des Gesamtkollektivs (N = 124).....	44
Abbildung 20: Körperliche Anforderungen im Alltag des Gesamtkollektivs (N = 124)	45
Abbildung 21: Nahrungszugang nach Rauchstatus (N = 119).....	46
Abbildung 22: Lebensumstände nach Rauchstatus (N = 119).....	46
Abbildung 23: Mobilität nach Rauchstatus (N = 119).....	47
Abbildung 24: Körperliche Anforderungen im Alltag nach Rauchstatus (N = 119)....	47
Abbildung 25: Nahrungszugang nach Ernährungsstatus (N = 116).....	49
Abbildung 26: Lebensumstände nach Ernährungsstatus (N = 116)	49
Abbildung 27: Mobilität nach Ernährungsstatus (N = 116).....	50
Abbildung 28: Körperliche Anforderungen im Alltag nach Ernährungsstatus (N = 116)	51
Abbildung 29: Schmerzstärke nach Ernährungszustand	56
Abbildung 30: Stationäre Aufenthaltsdauer nach Ernährungszustand.....	57
Abbildung 31: Zeitraum bis zur Operation nach Ernährungsstatus.....	58
Abbildung 32: Poststationäre Versorgung nach Ernährungszustand.....	59
Abbildung 33: Postoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs mit (a) und ohne (b) Folgeoperation	60
Abbildung 34: Packyears des Konsums der Raucher.....	69
Abbildung 35 (a) - (o): Laborparameter des Gesamtkollektivs im Verlauf.	79
Abbildung 36 (a) - (h): Unterschiedliche Laborparameter nach Rauchstatus	81

Abbildung 37: HbA1c-Wert in Abhängigkeit des Rauchstatus	82
Abbildung 38 (a) - (k): Veränderte Laborparameter nach Ernährungsstatus	85
Abbildung 39 (a) – (c): signifikante Unterschiede zwischen septischen und aseptischen Rauchern	86
Abbildung 40 (a) - (d): Signifikante Unterschiede zwischen septischen und aseptischen Nichtrauchern.	87
Abbildung 41: Leptinspiegel der septischen Patienten nach Rauchstatus.....	91
Abbildung 42: (a) - (b) Vergleich der Zytokinspiegel nicht septischer Raucher und Nichtraucher	92
Abbildung 43: (a) - (d) Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Raucher.	93
Abbildung 44: (a) - (b) Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Raucher	94
Abbildung 45: (a) - (c): Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Nichtraucher	95

Abkürzungsverzeichnis

Tübinger <u>RADAR</u>	Ernährung, <u>A</u> dipositas, <u>D</u> iabetes, <u>A</u> lkoholabusus, <u>R</u> auchen
UWCH	Unfallchirurgie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
SSI	Surgical Site Infection
PJI	Periprosthetic Joint Infection
(N)ROM	(no) Risk of Malnutrition
IL	Interleukin
TH-Zelle	T-Helfer-Zelle
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
TNF	Tumor Nekrose Faktor
IFN	Interferon
WWS	Würzburger Wund Score

FLQA-wk	Fragebogen zur Lebensqualität bei Wunden
NRS	Nutritional Risk Screening 2002
MNA	Mini Nutritional Assessment
R	Raucher
NR	Nichtraucher
VAS	Visuelle Analogskala
VAC	Vacuum assisted closure-therapy (Vakuumversiegelung)
KHK	Koronare Herzkrankheit
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
Hb	Hämoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
CRP	C-reaktives Protein
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
γ-GT	γ-Glutamyltransferase
AP	Alkalische Phosphatase
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
fT3 und 4	Freies Trijodthyronin/Tetraiodthyronin
HbA1c	Glukosyliertes Hämoglobin A
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay

1 Endstation Septische UWCH: von fünf Minuten Genuss zum chronischen Infekt

Allen Warnungen über die Risiken und Folgen des Rauchens zum Trotz konnte weltweit eine Zunahme der rauchenden Bevölkerung von 870 Millionen (1990) auf 933 Millionen (2015) (7 %-ige Steigerung) verzeichnet werden [1]. Erschreckend hoch ist der Anteil an Rauchern in Deutschland mit knapp einem Viertel der Bevölkerung (22,4 %; berechnet aus [2]), obwohl zahlreiche Belege für den gesundheitsschädigenden Aspekt in der Literatur zu finden sind. Die über 4500 Inhaltsstoffe des Zigarettenrauches, darunter Kohlenstoffmonoxid, Ammonium und Nikotin, aber auch die humanen Karzinogene Acrolein, Aceton, Benzopyren, Hydroquin und Nitroxigen [3], sollten den Verbraucher bereits beim Kauf in Alarmbereitschaft versetzen. Denn so zahlreich die Inhaltsstoffe, so zahlreich sind auch die negativen Auswirkungen für den Körper: aus fünf Minuten „Genuss“, über den wenig bis gar nicht nachgedacht wird, könnte schnell ein Leben mit multipler Morbidität werden. Häufige Komplikationen eines Zigarettenabusus sind neben kardiovaskulären Folgen, wie Herz-Kreislauferkrankungen [4] und Schlaganfällen, auch Atemwegs- und Gastrointestinalerkrankungen bis hin zu Malignomen [5, 6] – der Rauch affektiert alle Körpersysteme und fordert laut Deutschem Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) jährlich über 110 000 Todesopfer [6]. Daher ist es nicht überraschend, dass auch der Heilungsverlauf verschiedener Operationen negativ beeinflusst wird [7, 8]. In vorangegangenen Untersuchungen von Ehnert *et al.* konnte gezeigt werden, dass Rauchen mit verzögerter Knochenheilung assoziiert war, wobei ein dosisabhängiger Effekt festgestellt wurde [8, 9]. Darüberhinaus sind Wundkomplikationen (Infekte, Nekrosen, Untergang von Lappenplastiken, Wundheilungsstörungen u.a.) mit einem Zigarettenabusus vergesellschaftet [10-12]. Chronische Infekte, Wundheilungsstörungen, periprothetische Infektionen und andere Komplikationen in der UWCH sind mit hohen Kosten sowie einer erhöhten Mortalität verbunden. Ein erhöhter Bedarf (intensiv-) stationärer Behandlungen, sezernierende Wunden mit häufigen Verbandswechseln, aber auch ein erhöhter pflegerischer Aufwand treiben die Kosten in die Höhe. Des Weiteren führen die verlängerte Liegedauer, die

erweiterten Reha-Maßnahmen, der Bedarf an Unterstützung im Alltag über den Krankenhausaufenthalt hinaus sowie ein größeres Risiko erneuter Krankenhausbehandlungen und Revisionen zu höheren Kosten [13, 14]. So verursachen Wundinfekte 614.000 zusätzliche Krankenhausbehandlungstage jährlich in Deutschland und kosten die Versicherungssysteme 300 Mio. Euro zusätzlich pro Jahr [13, 15]. Dies führt nicht selten zu einer chronischen Morbidität mit dauerhafter Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung [16]. Neben dieser gesellschaftlichen Belastung besteht nicht zuletzt ein immenser Leidensdruck für die Patienten. Die Abhängigkeit von Hilfe, die körperlichen Einschränkungen, der Schmerz, die Stigmatisierung und Ängste mindern die Lebensqualität [17]. Solche Fälle sind keine Seltenheit: die Komplikationsrate durch Infektionen bei primärem Gelenkersatz liegt immerhin zwischen 0,2-2 % [18-20]. Aber auch für die Unfallchirurgie sind Infektkomplikationen von großer Bedeutung. Offene, oft verschmutzte und schlecht durchblutete Verletzungen, sowie die Einlage von Fremdmaterial (unter anderem: Plattenosteosynthese, Zuggurtungen oder Prothesen) sind für eine Infektion prädestinierend [13, 21].

Wie diese Infekte und ihre negativen Auswirkungen in Zukunft vollständig vermieden oder zumindest reduziert werden können, ist somit von großem Interesse. Die Arbeitsgruppe Tübinger RADAR analysiert daher abhängige und unabhängige Einflussfaktoren, die das Outcome unfallchirurgischer Patienten an der BG Unfallklinik Tübingen, einem Level I Trauma Zentrum, negativ beeinflussen können.

Unsere Arbeitsgruppe konnte bereits das Risiko für Mangelernährung in der (Alters-)Traumatologie und septischen Unfallchirurgie (31 %) als solchen Risikofaktor aufzeigen [22, 23]. In einem 3-Jahres Follow-up in der septischen Unfallchirurgie konnten wir mittlerweile die gravierenden Einflüsse auf die Morbidität und Mortalität durch ein Risiko für Mangelernährung darlegen (unpublished data: Elke Maurer und Vera Wallmeier). Die Prävalenz der Mangelernährung in der septischen Unfallchirurgie liegt häufig über dem Durchschnitt von 27 %, welche Ellsworth *et al.* bei Patienten zu Prothesenimplantationen feststellen konnten [24]. Erschreckender Weise besteht

sogar eine Annäherung an die Prävalenz in der Geriatrie (40 %), wie sie sich in der German Hospital Nutrition Study zeigte [25].

Zum Anderen konnte unsere Arbeitsgruppe eine erhöhte Komplikationsrate bei Rauchern eines traumatologischen Kollektivs zeigen, wobei die Anzahl an gerauchten Zigaretten das Outcome maßgeblich beeinflusste [26]. Daten zum Einfluss des Rauchens und einem Risiko für Mangelernährung auf ein septisch-unfallchirurgisches Kollektiv liegen bislang gar nicht vor.

1.1 Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss eines Risikos für Mangelernährung und des Rauchens auf das Outcome in der septischen Unfallchirurgie zu analysieren. Betrachtet wurden postoperative Komplikationsentwicklungen, die Dauer des stationären Aufenthaltes und der Bedarf an einer poststationären Weiterversorgung sowie Veränderungen des Blutbildes und des Zytokinprofils. Hierdurch sollen Risikoprofile herausgehoben werden, welche bei unfallchirurgischen Patienten zur chronischen Wundentstehung beitragen könnten. Deshalb ist es das Ziel eine Früherkennung gefährdeter Patienten und ein rasches adaptiertes therapeutisches Vorgehen zu definieren. Es gibt bislang keine Literatur, die sich mit den direkten Auswirkungen eines Risikos für Mangelernährung bei Rauchern auf das Outcome in der septischen Unfallchirurgie befasst. Dabei stellt besonders dieses Patientengut ein vulnerables Kollektiv dar. Durch falsche Ernährung, unzureichende Nahrungszufuhr, Geschmacks-, Kau- oder Verdauungsstörungen entwickelt sich ein Energiemangelzustand, welcher auch die körpereigene Abwehr betrifft und so Infektionen begünstigt. Aus diesen Gründen ist die Untersuchung der Auswirkung von Malnutrition und Rauchen in der septischen Chirurgie von Bedeutung.

1.2 Definitionen

1.2.1 Zytokin

Zytokine sind Glykoproteine, die von verschiedenen Zellen produziert werden (u.a. Makrophagen, Lymphozyten, Fibroblasten) und der Zellkommunikation als Botenstoffe dienen. Sie steuern das Wachstum, die Teilung und die Differenzierung anderer Zellen über spezielle Rezeptoren und können von verschiedenen Zellen produziert werden. Es werden die Subgruppen Interleukine 1 bis 38 (IL), Chemokine (CK), Interferone (IFN), koloniestimulierende Faktoren (CSF) und Tumornekrosefaktoren (TNF) unterschieden [27]. Für die Definitionen der einzelnen Untergruppen im Folgenden dienen v.a. das Buch *Immunologie für Einsteiger* von Lothar Rink, Andrea Kruse und Hajo Haase (2015) [27], *The Cytokines of the Immune System* von Zlatko Dembic (2015) [28], sowie der *Zytokinindex* der Firma Peprotech (2014) [29].

1.2.2 Interleukine

Bei Interleukinen handelt es sich um interzelluläre Signalmoleküle, die im Rahmen der Immunantwort bei bakteriellen Infekten produziert werden. Dadurch induzieren sie zunächst eine Abwehrreaktion, gewährleisten jedoch auch deren Beendigung [27]. Es gibt sowohl pro- als auch antiinflammatorisch wirksame Interleukine, die teilweise als Wachstumsfaktoren für verschiedene Abwehrzellen dienen und so die Immunantwort modulieren können. Zu den proinflammatorischen Interleukinen gehören das IL-1 und -6 als Entzündungsinduktoren sowie das IL-12 und -18, welche über Aktivierung von T1-Helfer indirekt die Inflammation fördern [27]. Immunsupprimierend wirken das IL-10, -13 und -19 über Beendigung der Abwehrzellaktivität bzw. proinflammatorischen Zytokinausschüttung. Regulatorisch auf die Immunglobulinausschüttung wirken das IL-4 über einen Isotype-Switch von IgM zu IgG und IgE sowie IL-9 und -21. Die IL-2, -3, -5, -7 und -11, -14 wirken als Wachstumsfaktoren für verschiedene Lymphozyten (u.a. B-, T-Lymphozyten und Eosinophile) [29].

1.2.3 Chemokine

Es gibt sowohl homoöostatisch als auch immunologisch wirksame Chemokine. Erstere sind dauerhaft exprimiert und dienen der Kommunikation verschiedener Organsysteme. Letztere kommen nur im Falle einer Infektion oder eines Traumas zum Einsatz und dienen der Rekrutierung von Leukozyten hin zum Entzündungsort. Dies geschieht über die Ausbildung eines Konzentrationsgradient im Blut, welchem die Immunzellen folgen [27]. Auch für die anschließende Diapedese der Zellen sind die Chemokine essentiell, da sie die Verankerung am Endothel initiieren [28]. Am Ort des Geschehens werden Zellen wie Neutrophile oder Makrophagen dann aktiviert [27]. Es besteht eine weitere Unterteilung der Chemokine in vier Gruppen anhand der Anordnung der beiden N-terminalen Cysteinreste: CC, CXC, CX3C, XC. C steht hierbei für den Cysteinrest und X bzw. X3 für eine bzw. drei anderweitige Aminosäuren. Anschließend steht ein L für Ligand oder R für Rezeptor sowie eine fortlaufende Nummer. Nach diesem System erfolgt die Bezeichnung der Chemokine. Die einzelnen Moleküle sind dabei nicht spezifisch. Sie können selbst verschiedene Rezeptoren binden und ein Rezeptor kann mehrere Chemokine erkennen [27, 30].

1.2.4 Interferone

Interferone stimulieren Zellen antivirale und -tumorale Proteine zu bilden. In infizierten Zellen hemmen sie einerseits die Proteinbiosynthese, stimulieren andererseits die Degradierung viraler Nukleinsäuren und erhöhen die Expression der Proteasom- und MHC I-RNA [29]. So wird die Erkennung infizierter Zellen durch T-Zellen gewährleistet. Gebildet werden sie von Leukozyten, vor allem von Monozyten bzw. Makrophagen und T-Lymphozyten sowie Fibroblasten und virusinfizierten Zellen. Es gibt drei Typen der Interferone: I bis III. Zum ersten Typ zählen die IFN α , β , ω und τ . Zu Typ II gehören die IFN γ Familie und zu Typ III zählen die IFN λ , welche eine andere Bezeichnung für IL-28 und -29 darstellen [28].

1.2.5 Koloniestimulierende Faktoren

Hierzu gehören neben Granulozyten, Makrophagen/Monozyten stimulierenden Faktoren (G-, M- sowie GM-CSF) auch Thrombopoetin (Meg-CSF bzw. TPO) und der Stammzellfaktor (S-CSF bzw. SCF) sowie Erythropoetin (EPO). Diese sind essentiell für die Neubildung der verschiedenen hämatopoetischen Zellen entsprechend den jeweiligen Zellreihen. SCF ist hierbei für das Überleben, die Differenzierung und die Reproduktion des Stammzellvorrats notwendig [31]. Über die anderen Botenstoffe kann das jeweilige Gewebe kommunizieren, welcher Zelltyp aktuell gefordert wird, um den entsprechenden Nachschub aus Stammzellen zu generieren. Benannt werden die Faktoren nach der Zellgruppe, welche sich nach Stimulation aus der Stammzelle entwickelt. G-CSF stimuliert entsprechend die Differenzierung der Stammzellen zu neutrophilen Granulozyten, GM-CSF führt zu der Differenzierung in Neutrophile oder Makrophagen, aber auch zur Bildung von Megakaryozyten und Eosinophilen. Gebildet werden G/GM/M-CSF u.a. von Makrophagen, Fibroblasten, dem Endothel und im Knochenmarkstroma aber auch teilweise von Lymphozyten. M-CSF kann darüberhinaus auch von Myoblasten und Osteoblasten gebildet werden [32]. TPO, welches zur Bildung von Megakaryozyten führt, wird in der Leber, der Niere und der Skelettmuskulatur produziert [31]. Auch EPO wird von der Niere und embryonal v.a. der Leber freigesetzt. Neben der Hauptaufgabe der Erythrozytenregeneration spielt es auch eine Rolle für die Neubildung von Gefäßen inklusive der glatten Muskulatur und kann B-Zellen stimulieren [31].

1.2.6 Tumornekrosefaktoren

Hierzu gehören verschiedene Rezeptoren (Tumornekrosefaktor Rezeptoren: TNFR) und Liganden, die entweder membrangebunden (TNF α und β) oder löslich vorliegen und dann als soluble Factor bezeichnet werden (TNFSF1A und B). Sie besitzen eine proinflammatorische Wirkung und beeinflussen die Zellproliferation, Differenzierung, die Apoptose und den Zellmetabolismus. Sie wirken einerseits zytotoxisch auf Tumorzellen, können jedoch andererseits Autoimmunerkrankungen begünstigen. Ihre Produktion erfolgt z.B. im Fett-, lymphatischen oder Bindegewebe [32].

1.2.7 Surgical Site Infection und Periprosthetic Joint Infection

Die Definition einer postoperativen Komplikation unterliegt analog der Literatur verschiedenen Kriterien. Als zeitlicher Anhaltspunkt gilt eine innerhalb von 30 Tagen nach Operation aufgetretene Infektion als postoperativ; bis zu einem Jahr jedoch, wenn Material implantiert wurde. Die Einordnung in oberflächliche, tiefe und Organ- oder Hohlraumbetreffende Infekte erfolgt anhand des standardisierten Krankenhaus-Infektion-Surveillance-System (KISS) Algorithmus des Center for Disease Control (vgl. Abbildung 1). Das KISS dient der Überwachung von nosokomialen Infektionen verschiedener Fachdisziplinen, an dem Krankenhäuser freiwillig teilnehmen können.

Postoperative Wundinfektion		
Infektion nach einer Operation (anhand untenstehender Kriterien diagnostiziert)		
Vereinfachte Darstellung mit zusätzlich notwendiger Berücksichtigung der detaillierten Angaben der KISS-Definitionen		
An der Inzisionsstelle, die nur (Sub-)Kutis betrifft	An der Inzisionsstelle, die Faszie und Muskulatur mit einbezieht	Die Organe oder Körperhöhen betrifft, welche im Rahmen des Eingriffes eröffnet wurden oder an denen manipuliert wurde
Und mindestens ein Kriterium		
Eitrige Sekretion aus der oberflächlichen Inzision	Eitrige Sekretion aus der Tiefe	Eitrige Sekretion aus der Drainage mit Zugang zum OP-Gebiet
Erregernachweis aus aseptisch entnommener Probe von Inzisionsstelle oder subkutanem Gewebe	<i>Alle 3 Folgenden:</i> <ul style="list-style-type: none"> Fieber >38°C oder Schmerz-/ Berührungsempfindlichkeit Spontane Dehiszenz/bewusste Eröffnung Erregernachweis 	Erregernachweis aus aseptisch entnommener Probe
<i>Eines der Folgenden mit der Bedingung eines positiven Mikrobiologiebefundes:</i> <ul style="list-style-type: none"> Schmerz-/ Berührungsempfindlichkeit Lokalisierte Schwellung Rötung/Überwärmung Bewusste Eröffnung der Inzision 	Abszess oder andere Infektionszeichen (diagnostiziert durch OP, Untersuchung, Bildgebung)	
Diagnose Wundinfektion durch behandelnden Arzt		
A1 Oberflächliche postop. Wundinfektion	A2 Tiefe postop. Wundinfektion	A3 Postop. Körperhöhlen-/Organinfektion

Abbildung 1: Kriterien für die Diagnose von postoperativen Wundinfektionen gemäß dem KISS: Aus der Abbildung gehen die Untersuchungskriterien hervor, die zur Diagnose einer der drei Klassen von Wundinfekten erfüllt sein müssen. Sie wurde von mir anhand einer PDF-Datei der entsprechenden KISS-Definition von der Homepage des NRZ erstellt und modifiziert [33].

Eine Definition zur Periprosthetic Joint Infection wurde von Javad Parvizi und seiner Arbeitsgruppe der Musculoskeletal Infection Society 2011 publiziert [34]. Hierbei werden folgende Kriterien herangezogen, welche eine zuverlässige Diagnose gewährleisten sollen:

1. Es liegt eine eventuell eiternde Fistelbildung zur Prothese vor.

2. In zwei unterschiedlichen Gewebe- oder Synovialflüssigkeitsproben wurde ein Keim isoliert.
3. Vier von sechs folgenden Kriterien treffen zu: Die BSG und das CRP oder alternativ die Leukozytenzahl oder der Neutrophilenanteil ist erhöht. Es zeigt sich Eiter im Gelenk oder es kann nur in einer Probe wie unter 2. ein Keim nachgewiesen werden. Als letztes wird als histologisches Kriterium und 400-facher Vergrößerung bei Auftreten von >5 Neutrophilen in 5 HPFs von einer PJI ausgegangen.

Bisher waren die Definitionen in der Literatur uneinheitlich. Sowohl ein Keimnachweis als auch erhöhte Leukozytenzahlen, die zur Diagnose herangezogen wurden, erwiesen sich jedoch als unzureichend [21, 35].

1.2.8 Risiko für Mangelernährung

Mangelernährung beschreibt ein Ungleichgewicht von Energiezufuhr und –verbrauch. Dies kann einerseits bedingt sein durch zu wenig Nährstoffzufuhr als auch erhöhtem Bedarf sowie einer Kombination beider Faktoren, der zu einem Verlust an Zellmasse führt und sowohl mit Über- als auch Untergewicht einhergehen kann [36]. Dies betrifft Patienten mit hoher Morbidität durch Malignomleiden, chronischen Infekten oder kardiovaskuläre Erkrankungen, hohem Alter und Polypharmazie [25].

Es gibt verschiedene Messinstrumente zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Zum einen geben laborchemische Parameter, wie die Hypoalbuminämie, die Leukozytopenie aber auch der Harnstoff-Kreatinin-Quotient einen Hinweis auf Mangelernährung [37, 38]. Daneben können klinische Untersuchungen wie die Handkraftmessung aber auch der Wadenumfang zur Beurteilung herangezogen werden [37, 39]. Zum anderen gibt es Screeningtools, die anhand standardisierter Fragebögen auf ein Risiko für Mangelernährung hinweisen können. Einen Goldstandard gibt es bei den verschiedenen Screening Tools nicht. Das Malnutrition (Universal) Screening Tool (M(U)ST) wird in der Literatur für nicht hospitalisierte Erwachsene empfohlen [40], der Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ) hingegen zur Früherkennung bei

hospitalisierten Patienten [41], der Mini Nutritional Assessment (MNA) speziell für Ältere und der Nutritional Risk Score beispielsweise für schwerkranke hospitalisierte Patienten (NRS) [42]. Letzterer eignet sich besonders gut dazu Patienten zu detektieren, welche von einer Mangelernährung gefährdet sind oder von einer Nährstoffsubstitution profitieren können. Er berücksichtigt außerdem die Komorbiditäten, welche einen erhöhten Energiebedarf oder –verlust verursachen können. Ein weiterer Vorteil ist die Zuverlässigkeit des NRS, welche retrospektiv aus fast 130 retrospektiven Randomised Clinical Trials abgeleitet werden konnte [40]. Eine gute Einschätzung des Ernährungszustandes erlaubt auch das Subjective Global Assessment (SGA) von Detsky *et al.*, da es schnell durchzuführen, zu erlernen sowie reproduzierbar und valide ist [25, 43]. Erfasst werden körperliche Anzeichen wie Verlust an Subkutanfett oder Muskelmasse sowie Vorliegen eines Ödems oder Aszites. Außerdem werden Patienten nach Gewichtsverlust, Nahrungszufuhr und Verdauungsbeschwerden sowie Komorbiditäten befragt. Die Einteilung erfolgt in SGA A (gut ernährt), B (leicht mangelernährt bzw. Risiko für Mangelernährung) und C (stark mangelernährt) [25, 43]. Auch der MNA und NRS erfragen subjektive Aspekte wie Nahrungszufuhr und –art sowie Komorbiditäten (nähere Beschreibung s. Material und Methoden). An objektiven Parametern haben sich Serummarker wie Albumin (<3,5 g/dl), Leukozytenzahlen (<1500 / μ l) und Transferrin (<200 mg/dl) sowie Messungen von Arm- oder Wadenumfang etabliert [24, 44]. Auch das Körpergewicht geht in die Definitionen mit ein. So definiert die World Health Organisation einen BMI <18,5 kg/m² als Grenze zum Untergewicht [45]. Die European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) kam 2015 zu folgendem Konsensus, was die Gewichtsgrenzen der Mangelernährung betrifft. Drei verschiedene Möglichkeiten werden hier differenziert [46]:

1. Vorliegen eines BMI <18,5 kg/m²
2. Ungewollter Gewichtsverlust von >10 % innerhalb der letzten 3 bis 6 Monate
3. Die Kombination aus einem BMI <20 kg/m² (<70 Jahre) bzw. <22 kg/m² (>70 Jahre) und einem unbeabsichtigten Gewichtsverlust von >5 % im Zeitraum der letzten 3 bis 6 Monate

Sobald ein Kriterium erfüllt wird, liegt bei jeweiligem Patienten eine Malnutrition vor. Streitpunkt bleibt in dieser Definition das Vorliegen einer Mangelernährung trotz Adipositas, da Übergewicht trotzdem mit Proteinmangel einhergehen kann. Wegweisend ist daher vor allem ein Verlust an Muskel- oder Organmasse und Blut- bzw. Immunzellen [47].

1.3 Einfluss des Rauchens auf das Immunsystem

Die Wirkung des Rauches muss differenziert betrachtet werden, da verschiedene Inhaltsstoffe unterschiedliche Teile der Abwehr beeinflussen und oft eine Dosisabhängigkeit vorliegt. Abbildung 2 zeigt exemplarisch die diversen Einflüsse der Zigarette angelehnt an die Ergebnisse von Sopori *et al.* [48]. Die Grafik zeigt die teils pro- aber auch antiinflammatorischen Wirkungen des Rauches, sodass schwer vorauszusagen ist, welche Komponente für das jeweilige Individuum resultiert.

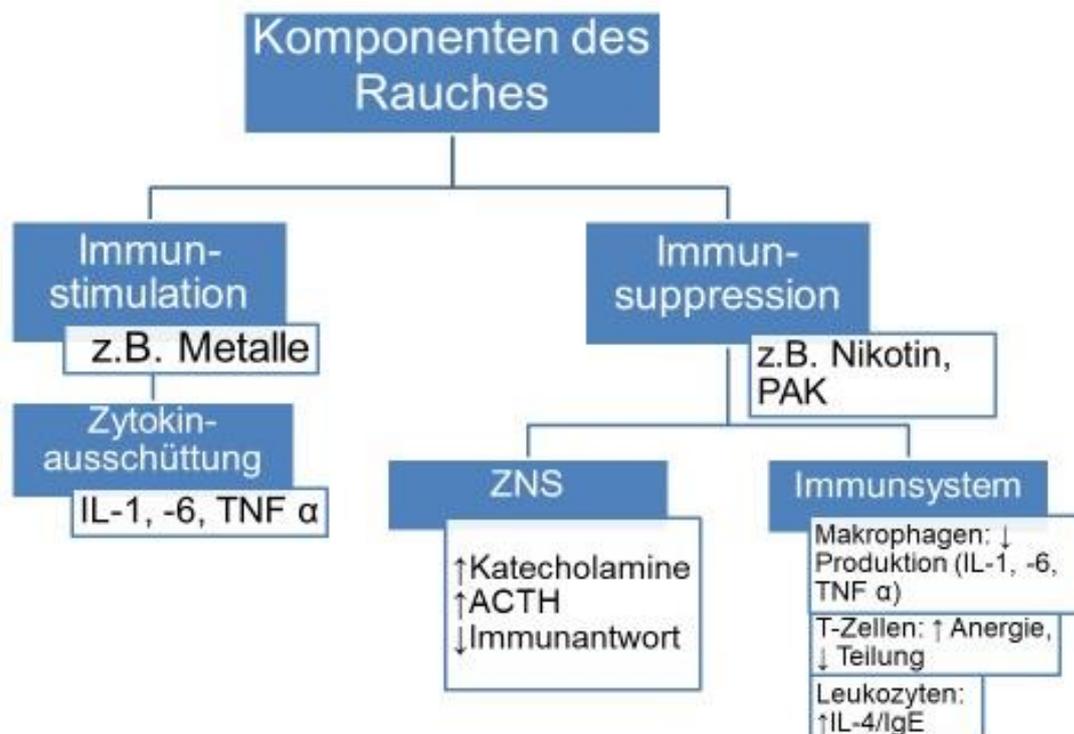


Abbildung 2: Immunstimulatorische/-suppressive Komponenten des Rauches: Hier sind die immunsuppressiven und –stimulatorischen Wirkungen der Zigarette dargestellt. Es wirkt über die Beeinträchtigung von Zellfunktion, Änderung der Zytokinproduktion und Hormonspiegel. PAK = polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzpyren, -anthracen), ZNS = Zentrales Nervensystem. Die Grafik wurde von mir angelehnt an Sopori *et al.* erstellt [48].

1.3.1 Wirkung der Radikale im Rauch

Die Radikale im Rauch hemmen einerseits direkt die Proliferation der Immunzellen; zum Beispiel stört Hydrochinon die T-Zellteilung und Benzpyren reduziert das lymphatische Gewebe [27, 49]. Andererseits induzieren die Radikale und die Metallionen im Zigarettenrauch direkt eine chronische Entzündungsreaktion, da sie zu Zellnekrosen führen. Diese bedingen wiederum eine Ausschüttung von TNF α , den IL-1, -6 und -8 sowie den Granulozyten-/Monozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (G-/M-CSF). Ebenfalls entzündungsfördernd wirkt die Supprimierung der antiinflammatorischen IL-10-Produktion [50].

1.3.2 Immunsupprimierende Hormone

Neben den direkten Auswirkungen auf zellulärer Ebene beeinflusst das Rauchen auch den Hormonhaushalt. Zentrale Effekte sind die Erhöhung von ACTH (adreno-cortikotropem Hormon) und Katecholaminen, die zur Immunsuppression und körperlichen Stressantwort führen. Daneben bewirkt das Nikotin seinerseits eine erhöhte Kortisolfreisetzung im Körper und wirkt auf diese Weise zusätzlich immunsuppressiv. Darüberhinaus ist ein höheres Osteoporoserisiko sowie eine verzögerte Wundheilung durch dieses Stresshormon beschrieben [50].

1.3.3 Beeinflussung der Immunzellen

Das Rauchen erhöht die Zahl von Makrophagen, Natürlichen-Killer-Zellen, zytotoxischen T-, B- und T-Helferzellen um etwa ein Drittel [50, 51].

1.) Neutrophile

Es konnten Erhöhungen der Neutrophilen um über 30 % gezeigt werden, wobei ursächlich die vermehrte Bildung, die Freisetzung aus dem Knochenmark und den lymphatischen Organen, aber auch die Ablösung randständiger Leukozyten vom Endothel sind [50, 52].

2.) Makrophagen

Durch das Rauchen nimmt die Zahl an Makrophagen zu. Gleichzeitig tritt eine gesteigerte Produktion von Abwehrenzymen (z.B. Sauerstoffradikale

und Myeloperoxidasen) auf [3]. Allerdings wird nach der Produktion die Freisetzung dieser Abwehrstoffe sowie die der proinflammatorischen Zytokine (IL-1, -6, TNF α) gehemmt. Auch deren Diapedese und Phagozytoseaktivität zeigt sich vermindert [48].

3.) T-Lymphozyten

Rauchen hat eine unterschiedlich starke Wirkung auf die Subgruppen der TH1 (CD8+) und TH2 (CD4+)-Zellen. Das führt dazu, dass zwar beide erhöht bei Rauchern vorliegen, sich jedoch das Verhältnis von CD4+ zu CD8+-Lymphozyten ändert. Geringer Zigarettenabusus erhöht den Quotienten aus beiden Zellzahlen ($\frac{CD4^+}{CD8^+}$). Starker Konsum senkt den Quotienten ab, sodass im Verhältnis mehr zytotoxische T-Zellen als T-Helferzellen vorliegen. Doch trotz erhöhter Zellzahl zeigt sich auch hier die Funktion beeinträchtigt. Die Stimulation durch dendritische Zellen ist gestört, da Rauchen die Signaltransduktion des Rezeptors verhindert. Durch fehlende Aktivierung der Zellen wird vermindert IFN γ in den TH1-Zellen produziert, welches rückkoppelnd zu einer Aktivierung der Lymphozyten benötigt wird. So kommt es zu einer Anergie der T-Zellen mit einer falschen Toleranz von Pathogenen, die anfällig für virale und bakterielle Infekte wie zum Beispiel Influenza macht [53].

4.) B-Lymphozyten

Rauchen stört die B-Zell-Funktion und führt so zu erniedrigten Immunglobulinspiegeln um 10 bis 20 % [27, 50, 51]. Die Ausnahme hiervon bildet das IgE. Die rauchinduzierte Erhöhung des IgE ist auf gesteigerte IL-4-Freisetzung zurückzuführen, welches isoliert dessen Produktion in B-Zellen stimuliert. Das IgE hemmt jedoch die T-Zell-Reaktion und die Bildung proinflammatorischer Zytokine [48].

Die Literatur zeigt insgesamt, dass Rauchen zu einer erhöhten Zahl an Abwehrzellen im gesunden Zustand im Sinne einer chronischen Entzündung führt; deren Funktionen jedoch im Falle einer Infektion beeinträchtigt sind. Dadurch werden die Zellen weniger aktiviert und können nur inadäquat auf den ebenfalls durch das Rauchen induzierten Zellschaden reagieren. Je nachdem,

ob nun die Erhöhung der Zellzahl und die Inflammation oder die Beeinträchtigung der Funktion überwiegt, kommt es zu einem inflammatorischen oder immunsuppressiven Effekt [48, 50].

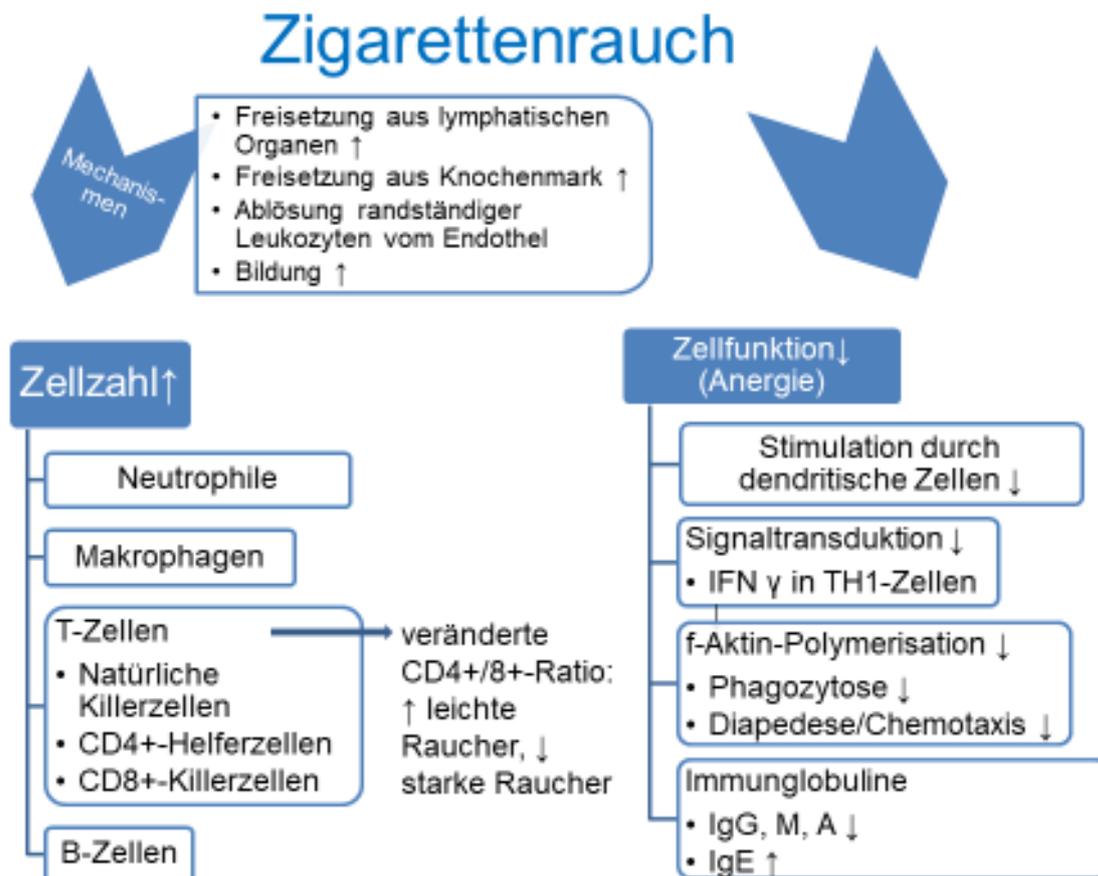


Abbildung 3: Einfluss von Rauchen auf die Zellreihen: Dargestellt sind die Wirkungen auf die Zellzahlen und –funktionen. Die Grafik wurde von mir angelehnt an folgende Quellen erstellt [3, 48, 50].

1.4 Einfluss der Mangelernährung auf das Immunsystem

Die intakte Immunabwehr fordert Energie, die unter einer vorliegenden Mangelernährung nicht bereitgestellt werden kann. Die Folge sind schwerste Infekte, die oft chronifizieren, da der Körper ihnen keinen Widerstand leisten kann. Chronische Infekte wiederum begünstigen eine Mangelernährung. Es entsteht so ein verheerender Teufelskreis, der ein ernst zu nehmendes Problem in Kliniken darstellt. Da für eine ausreichende Immunreaktion, die Aktivierung und Proliferation von Immunzellen und eine Steigerung der Proteinbiosynthese von

Nöten sind, beeinträchtigt ein Substratmangel im Rahmen der Mangelernährung die adäquate Infektabwehr. Der chronische Proteinmangel ist somit ursächlich für sekundäre Immundefizienz [54]. Beeinträchtigt ist dabei nicht nur die erworbene, sondern auch die angeborene Immunabwehr. Dazu gehören Barriere- und Darmfunktionsstörung, verminderte Zellzahlen und Komplementmangel [55].

Da auch Fettzellen eine Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen produzieren, führt eine Mangelernährung mit Verlust der Fettreserven zu einer Immunsuppression. Es wird weniger TNF α , IL-6 und vor allem Leptin gebildet. TNF α spielt als Akutphase Protein eine wichtige Rolle in der Induktion einer Immunantwort, während IL-6 die Proliferation der Entzündungszellen wie B- und T-Lymphozyten stimuliert [56] und deren Apoptose hemmt [57]. Da IL-6 und Leptin außerdem die Differenzierung zu TH1- und -17-Zellen fördern, führt eine Malnutrition zu Überwiegen der TH2-Zellen einhergehend mit Immunglobulinproduktion [55]. Der Mangel an TH1-Zellen führt hingegen zu Anfälligkeit für intrazelluläre Infekte [58, 59]. Außerdem ist durch Leptinmangel die Differenzierung, Phagozytenaktivität und Radikalbildung der Makrophagen vermindert [59, 60]. So beeinträchtigt Malnutrition das Immunsystem. Andersherum führt eine chronische Inflammation durch Erhöhung der fraktionellen katabolischen Rate zu einer negativen Energiebilanz und Minderung des Appetits. So fördert die Entzündung wiederum eine Mangelernährung, Kachexie und Anämie [61]. Beide Faktoren verstärken sich folglich gegenseitig [54, 55].

Auch ein chirurgischer Eingriff aktiviert die Abwehr und stört den Stoffwechselhaushalt eines Risikopatienten für Mangelernährung, sodass die Energiegewinnung noch ineffektiver wird. Dadurch kann es zum Hypermetabolismus, welcher körpereigene Reserven angegreift, kommen, um schnellstmöglich Bausteine für die Wundheilung und der Immunantwort bereitzustellen. Als schnelle Energiequelle fungiert hier die Skelettmuskulatur, welche eine Proteinquelle darstellt, sobald die Fettreserven aufgebraucht sind.

Der Verlust der Körperreserven und die fehlende adäquate Anpassungsreaktion postoperativ erhöhen die Anfälligkeit für Infekte [47].

Kurz: wenn also Energie an allen Ecken und Enden des Körpers fehlt, ist die Immunabwehr ein Luxus, der nicht mehr gewährleistet werden kann [55].

1.5 Funktion und Charakteristika der untersuchten Zytokine

1.5.1 *Leptin*

Leptin ist ein Adipokin der IL-6 Gruppe, dessen Spiegel mit der Menge an Körperfett korreliert [62, 63]. Dementsprechend gehen

1. Stress, Nikotinkonsum, das Hungern, ein Risiko für Mangelernährung und reduziertes Körperfett mit verminderten, dahingegen
2. Adipositas mit erhöhten Spiegeln einher [59, 63].

Leptin besitzt endokrinologische und homöostatische Funktion im Energiehaushalt, indem es das Sättigungsgefühl induziert und den Energieverbrauch steigert. Produziert wird es hauptsächlich von Adipozyten, aber auch im Skelettmuskel, endokrinen und lymphatischen Organen [64]. Leptin besitzt Rezeptoren auf Lymphozyten, Neutrophilen und Makrophagen, sodass es diese Zellen aktivieren kann [54]. So fördert es die TH-Zellantwort und Zytokinproduktion, darunter IL-12, IL-6 und TNF α [55, 64]. Untersuchungen der letzten Jahre machten die große Rolle des Leptins für die Immunfunktion deutlich. Ein Mangel an diesem Zytokin wie im Hungerzustand geht mit erheblicher Anfälligkeit für Infekte, nicht zuletzt wegen fehlender Lymphozyten, einher. Sein Einfluss ist jedoch nicht beschränkt auf die Immun- und zentralnervöse Funktion. Durch Beeinflussung von Hämatopoese, Angiogenese und Reproduktion sowie des Wärmehaushaltes hat es weitreichende Wirkung auf den Körper [59].

1.5.2 *IL-1 α und β*

IL-1 wirkt proinflammatorisch und gehört zu den Akute-Phase-Proteinen der frühen Entzündungsreaktion, die neben IL-1 auch durch bakterielle

Lipopolysaccharide und TNF α gefördert wird. Es aktiviert B-Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Makrophagen [65] und fördert deren Bildung sowie Freisetzung aus dem Knochenmark [66]. Die Unterscheidung in IL-1 α und β rührt von der unterschiedlichen Wirkorten her. IL-1 α wird im Gegensatz zu IL-1 β nicht sezerniert, jedoch werden die gleichen Kaskaden in Gang gesetzt. Freigesetzt wird IL-1 α von nekrotischen Zellen, während IL-1 β von Makrophagen, dendritischen Zellen und Mikroglia sezerniert wird. Es besitzt viele systemische Funktionen in allen Organen, wirkt im Hypothalamus pyrogen, appetithemmend und induziert die Cortisol- sowie Insulinfreisetzung, die Blutgerinnung und in der Leber die Bildung weiterer Akutphase-Proteine [65, 66]. Das macht es zu einem frühen Sepsismarker [67]. Zu hohe Spiegel können jedoch akut zu Hypotension, Schock und im schlimmsten Fall zum Tod führen. Längerfristig kann durch die oben angeführten katabolen Effekte, der dauerhaft erhöhten Kortisolspiegel und der Appetitminderung eine Kachexie entstehen und so die Entstehung einer Mangelernährung begünstigen [66]. Zigarettenrauch führt zu einer gesteigerten Freisetzung von IL-1 [68], jedoch kann die IL-1-Produktion vermindert sein, wenn der Zellschaden zu groß ist oder die Signalkaskade beeinträchtigt wird [50, 69].

1.5.3 IL-6

Als proinflammatorisches Zytokin induziert es in der Leber ebenfalls die Akutphase Protein-Produktion und spielt damit eine Schlüsselrolle als Frühmarker der Sepsis. Gebildet wird es von T-Lymphozyten, Endothelzellen, Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten und Keratinozyten [29]. Im Rahmen der Stressantwort stimuliert es die Freisetzung von Growth-Hormon-Releasing-Hormon, Cortisol, Glukagon und Adrenalin. Da es Entzündungszellen über einen Konzentrationsgradienten zum Infektgeschehen lockt, wird es oft auch zu den Chemokinen gezählt [70]. Rauchen führt zu einer vermehrten Freisetzung von IL-6-Speichern aus Immunzellen [68], jedoch ist gleichzeitig die Nachproduktion durch das Nikotin beeinträchtigt [71]. Bei chronisch leberkranken Patienten mit Risiko einer Mangelernährung konnten erhöhte IL-6 Spiegel festgestellt werden [72].

1.5.4 IL-10

Dieses antiinflammatorische Interleukin dient der Immunhomöostase, wird von B- und T-Zellen, Keratinozyten und Makrophagen freigesetzt und beinahe jede Abwehrzelle ist hierfür durch Rezeptoren empfänglich. So führt es zur Unterdrückung der TNF α und IL-1-Produktion sowie der Neutrophilenrekrutierung [29]. Einerseits beendet es dadurch eine überschießende Immunantwort und verhindert Gewebeschäden, andererseits führen zu hohe Spiegel zu einer unzureichenden Reaktion auf Infekte [73]. Bei überschießender immunsuppressiver Gegenregulation mit Apoptose von T-Lymphozyten kann es zu einem Mangel an funktionsfähigen Zellen bei erneuter Infektion kommen. Diese Immunparalyse oder CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) begünstigt nosokomiale Infekte postoperativ bei septischen Patienten [67]. Rauchen supprimiert die IL-10 Spiegel [50].

1.5.5 IL-12 (p40/70)

Dieses Zytokin wird von T- und B-Lymphozyten produziert [27]. Es spielt als proinflammatorischer Botenstoff eine zentrale Rolle bei Bekämpfung intrazellulärer Keime durch TH1-Zellen und Tumorbekämpfung durch natürliche Killerzellen über die Stimulation der IFN γ Produktion [29]. Es fördert die Funktion und Differenzierung von CD8+ und CD4+ T-, B- sowie NK-Zellen [29]. Eine wichtige Rolle spielt es auch in der Entstehung von Autoimmunreaktionen und chronischen Infekten, da es die Adaptation der T-Zellen an einen Reiz hindert. Diese schütten weiterhin proinflammatorische Zytokine aus und unterhalten damit die Entzündung [74].

1.5.6 IL-13

Dabei handelt es sich um ein immunregulatorisches Zytokin, das von aktivierten TH2-, Mast- und NK-Zellen gebildet wird. Seine antiinflammatorische Wirkung kann auf Hemmung von Makrophagen und Expression von IL-1 β , TNF α , IL-6 und 8 zurückgeführt werden [29].

1.5.7 TNF α

Tumor Nekrose Faktor Alpha ist essentiell für die Proliferation, Differenzierung und Apoptose im sekundären lymphatischen Gewebe und wird von B-, T-Lymphozyten, Makrophagen sowie dendritischen Zellen, Mastzellen, aber auch von Endothel-, Bindegewebs-, Herzmuskel- und Fettzellen freigesetzt [75, 76]. Da es die Phagozytoseaktivität, Endotheladhäsion und Zytokinausschüttung steigert, ist es grundlegend für die Keimabwehr [76]. Bei Cervical Neck Dissections konnte es von Candau-Alvarez *et al.* als Marker zur Entwicklung einer Surgical Site Infection festgestellt werden, da es sich bereits am ersten postoperativen Tag signifikant zwischen Patienten mit und ohne SSI unterschied [77]. Weitere Wirkungen beinhalten Verminderung des Appetits und Förderung der Insulinresistenz [75, 78]. Zu hohe Spiegel können akut Körperschäden durch Fieber, Thrombosen, Hypotension, Schock und Sepsis verursachen [76]. Nikotinabusus erhöht auch hier die Freisetzung von TNF α , mindert jedoch die Neuproduktion im Infektfall, sodass eine Immundefizienz entsteht [69, 79].

1.5.8 Interferon γ

Das IFN γ oder Immun-IFN wird gebildet von CD4+ und CD8+-T- und NK-Zellen und stimuliert die MHC-I-Expression in Immunzellen und die Antigenpräsentation. Außerdem fördert es die antimikrobielle und antitumorale Wirkung von Makrophagen, NK-Zellen und Neutrophilen [29], indem es die Bildung von Radikalen und Stickstoffmonoxid in Fresszellen fördert [80]. Rauchen führt zu einer Minderung der IFN γ -Spiegel [69]. Chronisches Rauchen kann die Zellfunktion soweit beeinträchtigen, dass proinflammatorische Zytokine weniger produziert werden [50]. Durch Störung der Immunzellfunktion wird es nicht nur vermindert gebildet, sondern zeigt auch weniger Effekt. Dies ist zurückzuführen auf eine rauchinduzierte Downregulation des IFN γ Rezeptors [81], sodass die Stimulation der Abwehrzellen fehlt [82].

1.6 Fragestellung

1. Welche Auswirkungen haben das Rauchen und das Risiko für Mangelernährung auf die laborchemischen Parameter und Zytokinspiegel septischer unfallchirurgischer Patienten?
2. Welche laborchemischen Parameter und Konstellationen zeigen sich bei der Betrachtung der Lebensumstände, Nebenerkrankungen, Ernährungszustand und Morbidität als Risikofaktoren?
3. Gibt es Risikokonstellationen bei der laborchemischen Analyse, Urinuntersuchung oder Zytokinmessung, die auf einen prolongierten Verlauf in unserem septisch-unfallchirurgischen Kollektiv schließen lassen?

2 Material und Methoden

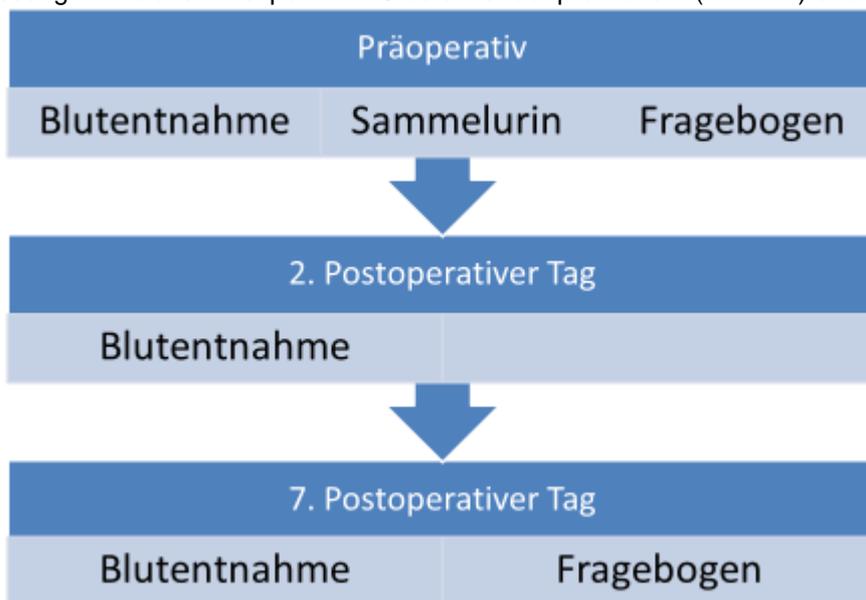
2.1 Studiendesign und ethische Belange

Vorliegende Studie wurde prospektiv und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das positive Ethikvotum (193/2014B02) lag vor Beginn der Studiendurchführung schriftlich vor. Der Studienzeitraum erstreckte sich von Oktober 2016 bis September 2017, wobei 124 septisch-unfallchirurgische Patienten eingeschlossen werden konnten. In Zusammenarbeit mit Sarina Kurz wurden prä- und postoperativ Blutentnahmen sowie präoperativ eine Sammelurinuntersuchung durchgeführt. Die Erhebung von patientenbezogenen Parametern hinsichtlich der Mobilität, der Lebensumstände und der Morbidität erfolgte durch Fragebögen. Anschließend erfolgte die Analyse der Zytokinprofile mittels Arrays und humanen ELISAs. Dabei wurden gesondert die Diabetiker von Sarina Kurz und die Raucher von mir gegen ein gesundes Kontrollkollektiv verglichen. Daher befasst sich die vorliegende Arbeit hauptsächlich mit dem Risikoprofil des Rauchens.

Tabelle 1: Zeitstrahl der Studie: Dargestellt ist jeweils der zeitliche Rahmen, in dem die in den Spalten angegebenen Erhebungen bzw. Versuche durchgeführt wurden

		Zeitablauf									
		Patienten- befragung	Sammlung der prä-/ postop. Blutproben	Sammlung der präöp. Urinproben	Übertragen der erhobenen Daten aus den Patientenakten	Erste Statistikberatung zur Auswertung mit SPSS	Durchführung der Zytokinarrays	Durchführung der ELISAs	Zweite Statistikberatung zur Auswertung mit SPSS	Abschließende Datenanalyse mit SPSS	
2016	Okt.-Nov.										
2016/ 2017	Dez.-Jan.										
2017	Feb.-Mär.										
	Apr.-Mai										
	Juni-Juli										
	Aug.-Sep.										
	Okt.-Nov.										
2017/ 2018	Dez.-Jan.										
2018	Feb.-Mär.										
	Apr.-Mai										
	Juni-Juli										
	Aug.-Sep.										
	Okt.-Nov.										
2018/ 2019	Dez.-Jan.										
2019	Feb.-Mär.										
	Apr.-Mai										
	Juni-Juli										
	Aug.-Sep.										

Tabelle 2: Ablauf der Studie: Das Flowchart zeigt welche Art der Datenerhebung oder Messung zu welchem Zeitpunkt im Studienverlauf pro Patient (N = 124) erfolgte.



2.2 Ein- und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

Eingeschlossen in unsere prospektive Studie wurden alle stationär in der septischen Unfallchirurgie behandelten Patienten, welche über mindestens eine Nacht therapiert wurden. Zur Erfassung der tatsächlich angefragten Patienten und derjenigen, die eine Teilnahme direkt abgelehnt haben, wurde ein Screening durchgeführt (vgl. Anhang 9.1). Ausgeschlossen wurden minderjährige Personen, schwerkranke, die eine intensivstationäre Behandlung benötigten sowie demente Patienten. Darüber hinaus konnten Patienten ohne ausreichende Sprachkenntnisse nicht eingeschlossen werden.

2.3 Erfassung durch Fragebogen

2.3.1 Präoperativ (Exam 1)

Die präoperative Datenerfassung nach Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens. Dieser umfasste folgende Angaben (vgl. Anhang 9.2):

- antropologische Daten wie Gewicht, Größe, BMI, Alter, Geschlecht auch den Hüft- und Taillenumfang sowie den Oberarm- und Wadenumfang.

- b) Zur Erfassung der vorbestehenden Morbidität wurden die Lebensumstände, die Mobilität vor der stationären Aufnahme sowie der Zugang zu Lebensmitteln, die aktuelle Medikation und Komorbiditäten dokumentiert.
- c) Der Abschnitt zu Krankheitsverlauf und Diagnose beinhaltete die Aufnahmediagnose, das Unfalldatum und -hergang. Ein erfolgter Keimnachweis und dessen medikamentöse Therapie wurde dokumentiert. Sowohl operatives Procedere (Implantatentfernung, Lappen- oder Spalthautdeckung) als auch Komplikationen (Thrombosen, Embolien, Wundheilungsstörungen, Folgeoperationen, Tod) wurden aus den Akten erfasst. Auch die poststationäre Versorgung wurde dokumentiert.
- d) Weiterhin wurde das Befinden innerhalb der letzten vier Wochen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gewichtsverlust, Kau-, Schluckstörungen, Husten nach dem Schlucken), das Tragen einer Zahnprothese und Zigaretten- und Alkoholkonsum erfragt. Als Raucher wurden dabei alle Personen gewertet, die entweder aktuell Tabak in verschiedener Form (Zigaretten, Zigarillos) konsumierten oder je in ihrem Leben konsumiert hatten (Exraucher).
- e) Zur Beurteilung der Lebensqualität diente der Würzburger Wund Score (WWS). Bei diesem handelt es sich um ein valides und praktikables Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Ulcus cruris. Der Würzburger Wund Score besteht aus einer Vorfrage, ob eine chronische Wunde vorlag oder -liegt sowie 17 Items, bei denen Werte von 1 bis 5 in aufsteigender Stärke von *nicht* bis *sehr* vergeben werden können. Diese sind in folgende Kategorien unterteilt:

Körper (Frage 1-5): Beeinträchtigung durch Schmerz, Verbandswechsel, Wundflüssigkeit, Geruch und Anblick

Alltag (Frage 6-10): Einschränkung in Nachtschlaf, Verdienstmöglichkeiten, Lebensführung, Mobilität und Sozialkontakte

Psyche (Frage 11-16): Krankheitsempfinden, Behinderungsgefühl, Leidensdruck, Depressivität, Amputationsangst

Frage 17: Dient der Einschätzung der Lebenserwartung. Außerdem soll der Patient Nutzung von Gehhilfen und Zeitaufwand für Wundversorgung angeben. Für diese spezielle Patientengruppe konnte der WWS in einer Studie von Engelhardt *et al.* eine *Überlegenheit in der Beurteilung des Heilungsverlaufs gegenüber den etablierten generischen Instrumenten* zeigen [83]. Im Fall vorliegender Studie wurde der Score jedoch nicht nur für Patienten mit chronisch offenen Beinen, sondern unabhängig der bestehenden Diagnose auf alle Teilnehmer angewendet.

- f) Ein weiterer Aspekt des standardisierten Fragebogens war das Screening auf das Risiko einer Mangelernährung (ROM). In vorliegender Studie erfolgte die Erfassung mittels des Nutritional Risk Screening 2002 (NRS) und des Mini Nutritional Assessments (MNA). Der NRS wurde prä- und postoperativ, der MNA nur präoperativ bestimmt. Zur Einteilung der Teilnehmer in die Gruppe Risk of Malnutrition bzw. normalem Ernährungszustand verwendeten wir den NRS, da er sich nach Kondrup *et al.* für stationäre und auch ältere Patienten gut eignet [40, 84]. Auch der MNA zeigte sich verlässlich für die Detektion des Risikos für Mangelernährung bei älteren Patienten der Orthopädie [85], findet aber vor allem in Pflegeheimen seine Anwendung [40].

Nutrition Risk Score

In vorliegender Studie wurde der NRS als am besten geeigneter Test zur Beurteilung eines Risikos für Mangelernährung angesehen, da er für hospitalisierte Patienten von Kondrup *et al.* [84] und der ESPEN-Leitlinie von 2002 [86] als Referenz empfohlen wird und andererseits der Einzige von der Krankenkasse anerkannte Test dazu ist. Hierbei wird in ein Vor- und Hauptscreening unterteilt, wobei zunächst BMI, (un)bewusster Gewichtsverlust, sowie Vorliegen einer schweren Erkrankung erfasst werden. Das Hauptscreening beinhaltet neben einer Punktbewertung von Ernährungszustand und Krankheitsschwere zwischen 0 und 3 auch einen zusätzlichen Punkt für ein Alter ab 70 Jahren. Liegt der Score bei mindestens 3 wird eine Mangelernährung diagnostiziert [40, 86].

Mini Nutritional Assessment

Auch der MNA ist für vorliegendes Kollektiv geeignet, da er sich bereits in früheren Studien bei älteren und orthopädischen Patienten als valide erwies [85, 87]. Er ist untergliedert in zwei Teile. Das Screening erfasst den Gesundheits- und Sozialstatus des Patienten und ergibt maximal 14 Punkte. Im zweiten Teil werden durch weitere krankheits- und ernährungsbezogene Fragen sowie Oberarm- und Wadenumfang maximal 16 Punkte erreicht werden. Bis zum Wert 16 liegt eine Mangelernährung vor, über 23,5 ein normaler Ernährungszustand und dazwischen besteht ein Risiko für Mangelernährung [85, 88].

2.3.2 Postoperativ (Exam 2)

Im Rahmen der Follow-Up Untersuchung wurde erneut der WWS am siebten postoperativen Tag erhoben. Trotz einer oft kürzeren Verweildauer und abnehmenden Compliance der Patienten konnten sieben Tage postoperativ noch 54 Follow-Ups erzielt werden.

2.4 Blutproben

2.4.1 Entnahme

Präoperativ sowie am zweiten und siebten postoperativen Tag wurde ein Routinelabor sowie zusätzlich ein Serum- und EDTA-Röhrchen mit insgesamt 10 ml Blut entnommen, um daraus die Zytokinaktivität zu bestimmen. Die erste Blutentnahme erfolgte im Rahmen der Prämedikation und die Folgenden stationär durch Sarina Kurz und mich. Im Falle einer Revision der Patienten oder erneutem stationären Aufenthalt erfolgte erneut am siebten postoperativen Tag eine Blutentnahme.

2.4.2 Zentrifugation und Lagerung

Die Aufarbeitung des Blutes erfolgte durch Sarina Kurz und mich entsprechend den Hygieneleitlinien nach Einarbeitung im Labor durch Sabrina Ehnert und anfänglicher Aufsicht von Elke Maurer. Die entnommenen Serum- und EDTA-

Röhrchen wurden bei 1000-facher Erdbeschleunigung für fünf Minuten bei 22 °C zentrifugiert.

Die Pipettierung des Plasma- oder Serumüberstandes erfolgte in jeweils drei Eppendorf Cups, grün für die EDTA- und gelb für die Serum-Probe. Die Beschriftung enthielt Patienten- sowie Entnahmenummer, Datum und ein E oder S für EDTA bzw. Serum. Bis zur weiteren Verwendung erfolgte die Aufbewahrung bei -80 °C (vgl. Abbildung 4).



Abbildung 4: Verfahren mit den Blutproben: Dargestellt ist die Verarbeitung des entnommenen Blutes. Im Gefrierschrank wurde es bis zur Durchführung der Zytokinarrays bzw. ELISAs gelagert [89].

2.4.3 Parameteranalyse des Routinelabors

Die aus dem Routinelabor entnommenen Parameter umfassen:

Korpuskuläre Blutbestandteile: Hämoglobinwert, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile

Nierenparameter: Kreatinin, Harnstoff

Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium

Leberparameter: GOT, γ -GT, AP, Gesamtbilirubin

Blutzucker: Glucose, HbA1c

Schilddrüsenparameter: fT3, fT4, TSH

Sonstige: Albumin, C-reaktives Protein, MCV, MCHC

Die Werte wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und anschließend mit der Statistiksoftware SPSS IBM 24 ausgewertet.

Tabelle 3: Darstellung der Laborparameter: Exemplarische Darstellung der Tabelle der Laborparameter. Für jeden ergaben sich drei Werte zu den Zeitpunkten prä- und am zweiten und siebten postoperativen Tag.

Patient	Leukozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$			Thrombozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$...
	prä	2	7	prä	2	7	
1							
...							

2.4.4 Zytokin Antikörperarray

Zur semiquantitativen Zytokinbestimmung diente der humane Zytokin Antikörperarray C5 der C-Serie von RayBio® [90]. Dazu wurden 16 Gruppen gebildet innerhalb welcher das Blut von 10 Patienten, auf die vorgegebene Parameter zutrafen (mit + gekennzeichnet), ausgewählt und vermischt wurde. Hierbei wurde auf Gruppenhomogenität geachtet (Geschlechterverteilung, Gewicht, Größe), um einen Bias hierdurch zu vermeiden. Die Altersgrenze für jung betrug <70 Jahre (vgl. Abbildung 5).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Raucher	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Diabetiker	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+
NRS <3	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
NRS ≥3	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+
prä-OP	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
post-OP	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
										alt	alt	jung	jung	alt	alt	alt

Abbildung 5: Gruppeneinteilung für die Zytokinarrays: Dargestellt ist die Unterteilung nach den Eigenschaften Raucher, Diabetiker, Ernährungszustand (gut = NRS <3; Mangelernährt =

NRS ≥ 3) und Alter (jung = <70 J.; alt = ≥ 70 J.) sowie Zeitpunkt (prä-/postoperativ). Das + bedeutet Vorhandensein, das – Fehlen der Eigenschaft. N = 10 pro Untergruppe 1-16.

Die Durchführung erfolgte nach Protokoll an folgenden 80 Zytokinen. Dabei wurde aus zwei Messungen der Mittelwert gebildet.

ENA-78	IL-4	MCP-1	SDF-1	VEGF	FGF 6	IGFBP 3	NT-3
G-CSF	IL-5	MCP-2	TARC	PDGF BB	FGF 7	IGFBP 4	NT-4
GM-CSF	IL-6	MCP-3	TGF β 1	Leptin	FGF 9	IL-16	OPN
GRO	IL-7	M-CSF	TNF α	BDNF	Flt-3 Ligand	IP-10	OPG
GRO α	IL-8	MDC	TNF β	BLC	Fractalkine	LIF	PARC
I-309	IL-10	MIG	EGF	CCL23	GCP-2	LIGHT	PLGF
IL-1 α	IL-12, p40/70	MIP-1 β	IGF-1	Eotaxin 1	GDNF	MCP-4	TGF β 2
IL-1 β	IL-13	MIP-1 δ	ANG	Eotaxin 2	HGF	MIF	TGF β 3
IL-2	IL-15	RANTES	OSM	Eotaxin 3	IGFBP 1	MIP-3 α	TIMP-1
IL-3	IFN γ	SCF	THPO	FGF 4	IGFBP 2	NAP-2	TIMP-2

Vorbereitung der Arrays

Zunächst wurde jedes Well mit Puffer für 30 min blockiert, anschließend die Proben inkubiert, dann aspiriert und dreimal mit Waschpuffer I (1:20) sowie zweimal mit Waschpuffer II (1:20) gewaschen. Dann erfolgte die Inkubation mit der Antikörpermischung, erneut die beschriebene Waschung und eine Inkubation mit HRP-Streptavidin (1:20). Vor der Detektion wurden die Wells ein drittes Mal gewaschen. Die Aktivitätsunterschiede der Zytokine wurde in Gruppenkonstellationen gegeneinander verglichen, welche in Tabelle 4 zur Darstellung kommen. Die Arrays dienten nur als Richtungsweiser, welche Zytokine zur quantitativen Messung mittels ELISA infrage kommen. Daher sind die Wertetabellen lediglich im Anhang angefügt (vgl. Anhang: 9.5 Tabelle 50 bis Tabelle 54).

Tabelle 4: Differenz der Zytokinwerte verschiedener Gruppen: Dargestellt ist die Auswertung der Zytokinarrays als Vergleich zwischen verschiedenen gebildeten Subgruppen sowie deren Anordnung auf den Wells (A-J).

Je 10 ausgewählte Proben entsprechender Parameter aus dem gesamten Patientenkollektiv (N = 124)	Differenz der Gruppen	Kodierung auf Membran
Raucher NRS>3 prä/post	2-1	A
Raucher NRS <3 prä/post	4-3	B
Raucher präoperativ NRS <3 /NRS>3	3-1	C
Raucher postoperativ NRS <3 /NRS>3	4-2	D
NRS <3 präoperativ Raucher/junge Nichtraucher	11-3	E
NRS <3 postoperativ Raucher/junge Nichtraucher	12-4	F
NRS <3 präoperativ Raucher/alte Nichtraucher	13-3	G
NRS <3 postoperativ Raucher/alte Nichtraucher	14-4	H
NRS>3 präoperativ Raucher/alte Nichtraucher	9-1	I
NRS>3 postoperativ Raucher/alte Nichtraucher	10-2	J

2.4.5 Humaner ELISA

Auf Grundlage der Ergebnisse in der Arraymessung erfolgte weitergehend die quantitative Bestimmung der wichtigen Zytokine IL-1 β , -6, -10, -12, -13, IFN γ , Leptin und TNF α mittels humanen Antikörper-ELISAs. Es wurden ABTS ELISAs (Standard ELISA Kits) der Firma PeproTech Inc. aus Hamburg für die präoperativen Proben septischer Patienten (N = 119) durchgeführt (vgl. Tabelle 6). Zum einen wurden die Serumproben unseres septischen Kollektives (N = 119) getestet und anschließend gruppiert nach Rauchstatus (Raucher N = 40; Nichtraucher N = 76) und dem Risiko für Mangelernährung (NRS \geq 3 N = 42; NRS <3 N = 69) ausgewertet. Zur Bestimmung des Einflusses einer septischen Komplikation bei Rauchern und Nichtrauchern dienten ein Vergleich durch die Kontrollgruppen nicht septischer Traumapatienten der BGU Tübingen. Die Blutproben wurden von Sabrina Ehnert und Markus Trost zur Verfügung gestellt, um die Zytokinspiegel von IL-1 β , -6, -10, -12, IFN γ , Leptin und TNF α von Rauchern und Nichtrauchern analog zu analysieren [9]. Die Anordnung der Serumproben nach Patientennummern auf den Wells ist im Anhang aufgeführt (vgl. Anhang 9.3.1: Tabelle 33). Auch die Anordnung der Kontrollgruppen von aseptischen Rauchern und Nichtrauchern findet sich im Anhang (vgl. Anhang 9.3.2: Tabelle 34).

Tabelle 5: Substanzen und deren Abkürzung bzw. Zusammensetzung

Verwendete Substanz	Abkürzung/Zusammensetzung
PBS	Phosphate-Buffered-Saline
BSA	Bovine Serum Albumin
Tween®-20	Polyoxyethylensorbitan Monolaurat der Firma Sigma-Aldrich
ABTS	2,2'-Azino-bis-3-Ethylbenzthiazolin-6-Sulfonsäure
• ABTS-Reaktionspuffer	0.1M Zitronensäurelösung (pH = 4.4)
• ABTS-Stammlösung	15 mg ABTS in 1 ml deionisiertes H ₂ O
• ABTS-Reaktionslösung	5 ml ABTS Reaktionspuffer + 100 µl ABTS-Stammlösung + 5µl 30 % H ₂ O ₂

Tabelle 6: Durchführung des ELISA: Aufgeführt sind die einzelnen Arbeitsschritte mit Dauer und verwendeten Substanzen. Die Darstellung orientiert sich an der Anleitung von Sabrina Ehnert, übernommen von den Herstellerinformationen der Firma PeproTech Inc. und modifiziert [91] (RT = Raumtemperatur).

Humaner ELISA		IFN-γ	IL-10	IL-12	IL-6	TNF α	IL-1β	Leptin	IL-13
Tag 1	Vorbereitung der Wells mit Fängerantikörper	1,0 µg/ml	1,0 µg/ml	1,0 µg/ml	1,0 µg/ml	1,0 µg/ml	0,5 µg/ml	1,0 µg/ml	2.0 µg/ml
	Diluent	PBS							
	Inkubation	50 µl/well über Nacht bei RT							
Tag 2	Sammlung Fängerantikörper	Neue Platten bestücken, Aufbewahren bei +4°C für ca. 3 Wochen							
	Waschen	3x waschen mit 150 µl/well Waschpuffer (0.05 % Tween®-20 in PBS)							
	Blockade unspezifischer Bindungsstellen	100 µl/well Blockpuffer (1 % BSA in PBS) für 1 h							
	Waschen	1x waschen mit 150 µl/well Waschpuffer (0.05 % Tween-20 in PBS)							
	Standardinkubation	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml	0-10 ng/ml
	Standard Serienverdünnung	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2	1:2
	Probeninkubation Verdünnung	1:20							
	Diluent	0,05 % Tween®-20 und 0,1 % BSA in PBS							
	Inkubation	50 µl/well für 2 h bei RT							
	Waschen	3x waschen mit 150 µl/well Waschpuffer (0.05 % Tween®-20 in PBS)							
	Detektionsantikörper	1 µg/ml	0,5 µg/ml	0,5 µg/ml	0,5 µg/ml	0,5 µg/ml	0,5 µg/ml	0,25 µg/ml	0,25 µg/ml
	Diluent	0,05 % Tween®-20 und 0,1 % BSA in PBS							
	Inkubation	50 µl/well für 2 h bei RT							
	Sammlung Detektionsantikörper	Aufbewahren bei +4°C für ca. 3 Wochen							
	Waschen	3x waschen mit 150µl/well Waschpuffer (0,05 % Tween®-20 in PBS)							
Avidin-HRP Konjugation	1:2000 Verdünnung (5,5 µl in 11 ml Diluent)								
Diluent	0,05 % Tween®-20 und 0,1 % BSA in PBS								
Inkubation	50 µl/well für 30 min bei RT								

Waschen	3x waschen mit 150 µl/well Waschpuffer (0,05 % Tween®-20 in PBS)
ABTS Farbreaktion	50 µl/well: Messung der Absorption bei 405 nm - 650 nm bis zu 2 h

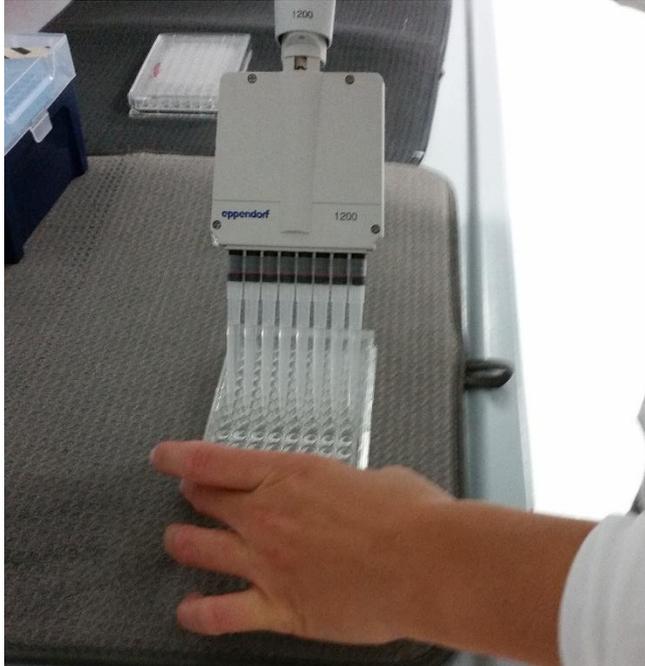


Abbildung 6: Waschen der Wells: Dargestellt ist beispielhaft das Waschen, wie es nach jeder Inkubation ein- oder dreimal mit 150 µl/well Waschpuffer (0,05 % Tween-20 in PBS) durchgeführt wurde. Foto: Fabienne Albrecht; Pippetierung: Sarina Kurz.

Die Farbreaktion wurde mit dem FLUOstar® Omega multi-mode Microplate Reader von BMG Labtech bei 405 - 650 nm gemessen. Zur photometrischen Bestimmung wurde 2,2'-Azino-bis-3-Ethylbenzthiazolin-6-Sulfonsäure (ABTS) verwendet, welches in wässrigem Milieu einen stabilen, grünen Radikal bildet, dessen Absorption bei 405 nm bestimmt werden kann.



Abbildung 7: FLUOstar Omega multi-mode Microplate Reader: Dieser ist Eigentum des Siegfried-Weller-Institutes und wurde zur Messung der Farbreaktion verwendet. Foto: Fabienne Albrecht.

Die Auswertung erfolgte innerhalb der Studienpatienten nach Rauchstatus sowie im Vergleich zu aseptischen Nichtrauchern und Rauchern eines Kollektives der Traumatologie von Markus Trost.

2.5 Urinuntersuchungen

Die Urinuntersuchung erfolgte als Sammelurinuntersuchung bei N = 58 Patienten. Über einen Zeitraum von 12 h wurde der Urin in einem bereitgestellten Behälter gesammelt. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf 24 h. Untersucht wurden vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen die Kreatinin-/Eiweiß-/Albumin-/Chlorid-/Ammoniak-/Harnsäure/A1- und A2-Mikroglobulin- und Harnstoffkonzentrationen sowie der kalkulierte Urin-Harnstoff und Chlorid. Auch Urin-Albumin und A1-Mikroglobulin/g Kreatinin und Harnsäure/mmol wurden erfasst. Die Urinsammlung wurde vom Patienten selbst oder der Pflege durchgeführt (vgl. Abbildung 8).

Urinproben

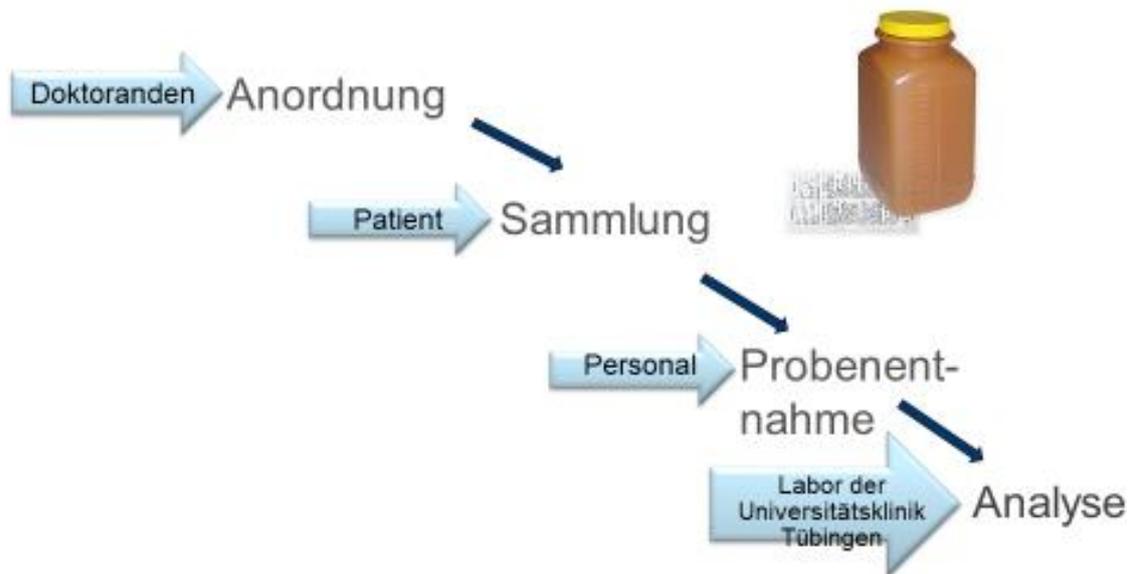


Abbildung 8: Ablauf der Urinuntersuchung: Die Sammlung erfolgte präoperativ über 12 Stunden (19 – 7 Uhr) durch den Patienten oder die Pflege in von uns bereitgestellten Gefäßen [92].

2.6 Statistische Auswertung

Die Datenübertragung erfolgte zunächst in Microsoft Excel 2013 mit einer Zeile pro Patient, die anschließend zur Auswertung in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24 übertragen wurde. Das Datenset wurde zunächst auf Vorliegen einer Normalverteilung mithilfe der Bestimmung von der Schiefe und Kurtosis sowie der Darstellung als Histogramm geprüft. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte auch innerhalb der Untergruppen (Raucher, Nichtraucher, Risikopatienten für Mangelernährung, Normalernährte). Es wurde bei einer Schiefe und Kurtosis im Bereich von -1 bis 1 von einer Normalverteilung ausgegangen. Im Bezug auf die Kurtosis wurden auch Wertebereiche bis -1,33 toleriert, wenn das Histogramm ausreichend einer Normalverteilung entsprach. Dieses Vorgehen sowie die korrekte Tabellendarstellung der Werte wurde durch Herrn Dr. Blumenstock von der Statistikberatung empfohlen. Normalverteilte Daten wurden daher mit *Mittelwert ± Standardabweichung* und nicht normalverteilte Daten mit *Median (1. Quartil – 3. Quartil)* angegeben. Die Kennzeichnung von Normalverteilung erfolgte mit einem Stern (*), während nicht

normalverteilte Werte mit einem Kreuz (≠) markiert wurden. An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Blumenstock für seine geduldige, ausführliche und kompetente Beratung bedanken.

Für die Auswertung galt, dass bei einer Normalverteilung der Daten der T-Test für unabhängige bzw. verbundene Stichproben angewendet werden konnte. Waren die Daten graphisch nicht der Glockenkurve einer Normalverteilung entsprechend oder lagen Schiefe und Kurtosis außerhalb der oben genannten Range wurde von nicht normalverteilten Daten ausgegangen. Demnach kamen an Signifikanztests der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bei verbundenen bzw. der Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben zur Anwendung. Betrug die erwarteten Gruppengrößen <5 Werten, wurde stattdessen der exakte Fisher-Test durchgeführt. Zur Gegenüberstellung nach Rauch- bzw. Ernährungsstatus der kategoriellen Variablen eigneten sich Kreuztabellen, welche anhand des Chi²-Tests auf Signifikanz geprüft wurden. Als Signifikanzniveau galt ein P-Wert von $p < 0,05$.

Nach Festlegung des statistisch anzuwendenden Tests erfolgte die Auswertung folgendermaßen:

- a) Die Fragebögen sowie Erhebungen zu den Diagnosen, der Behandlung und Komorbiditäten:
 - I. Zunächst wurden diese Ergebnisse beschreibend für das gesamte Kollektiv ausgewertet
 - II. Anschließend erfolgte die Testung der Raucher vs. den Nichtraucher
 - III. Gleichermaßen wurde mit Risikopatienten für Mangelernährung im Vergleich zu Normalernährten verfahren
- b) Die Laborparameter wurden zunächst beschreibend für das Gesamtkollektiv bestimmt:
 - I. Dann erfolgte der Vergleich von präoperativen zu den postoperativen Werten am zweiten bzw. siebten Tag für das Gesamtkollektiv.
 - II. Anschließend wurden rauchbedingte Veränderungen durch Gegenüberstellung der Raucher und Nichtraucher untersucht.
 - III. Der Einfluss des Ernährungsstatus erfolgte durch Testung der Werte von Patienten mit NRS ≥ 3 gegenüber Normalernährten

- IV. Zuletzt erfolgte ein Vergleich von septischen und aseptischen Rauchern. Die Daten der aseptischen Patienten wurden von Juliane Schmid bereitgestellt. Es handelte sich um N = 641 Nicht- und N = 484 Raucher [26]. Verglichen wurden prä- und postoperativ die Parameter Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten, Neutrophile, Kreatinin, Natrium- und Kaliumkonzentration, die GOT, das CRP sowie die Glucose.
- c) Die Urinparameter: Auch hier erfolgte zunächst eine beschreibende Darstellung für das Gesamtkollektiv:
- I. Dann wurde der Einfluss des Rauchstatus durch Gegenüberstellung von Rauchern und Nichtrauchern bestimmt.
 - II. Auch der Einfluss des Ernährungsstatus durch Gegenüberstellung von Patienten mit NRS ≥ 3 und Normalernährten wurde überprüft.
- d) Zytokinparameter:
- I. Bestimmung eines Raucheinflusses septischer Patienten: Vergleich septischer Raucher und Nichtraucher.
 - II. Bestimmung eines Raucheinflusses aseptischer Patienten: Vergleich aseptischer Raucher und Nichtraucher.
 - III. Bestimmung des Einflusses eines NRS ≥ 3 bei septischen Patienten: Vergleich septischer Risikopatienten für Mangelernährung und Normalernährter.
 - IV. Bestimmung der Auswirkung eines septischen Krankheitsbildes: Vergleich septischer Patienten und aseptischer Patienten.
 - i. Nur unter Rauchern: Vergleich septischer Raucher und aseptischer Raucher.
 - ii. Nur unter Nichtrauchern: Vergleich septischer Nichtraucher und aseptischer Nichtraucher.

Die Grafiken wurden ebenfalls in SPSS erstellt und mit dem Programm Paint 3D modifiziert. Die Anfertigung der Tabellen erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2013 und der Schaubilder mittels Microsoft Powerpoint 2013.

3 Ergebnisse

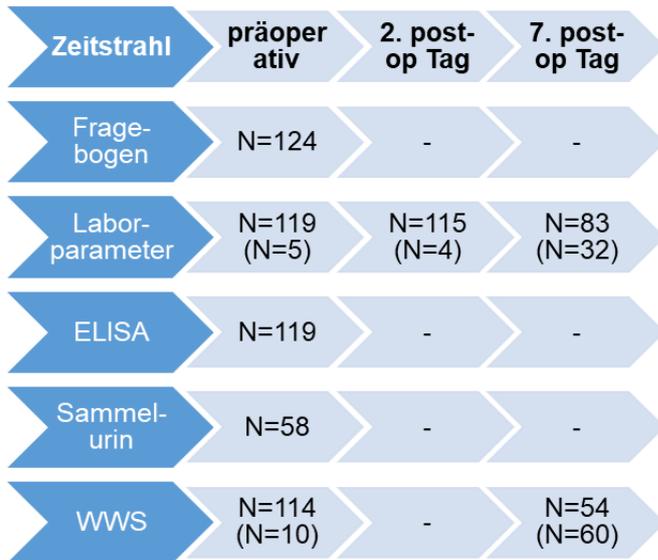


Abbildung 9: Flowchart der Stichprobengröße im Verlauf: Dargestellt ist die Anzahl N an Patienten, die zu den Zeitpunkten in der obersten Zeile jeweils noch rekrutiert werden konnten. Untereinander in der ersten Spalte aufgeführt sind die Untersuchungen, welche durchgeführt wurden. In Klammern angegeben ist die Zahl an Patienten, welche nicht erneut untersucht werden konnten. Gründe hierfür waren frühzeitige Entlassungen oder Nichtantreffen im Zimmer trotz mehrmaliger Versuche.

3.1 Beschreibung Patientenkollektiv allgemein

3.1.1 Alle Patienten

Wir konnten über einen Zeitraum von 12 Monaten 124 Patienten einschließen, unter denen 91 (73,4 %) männlich und 33 (26,6 %) weiblich waren.

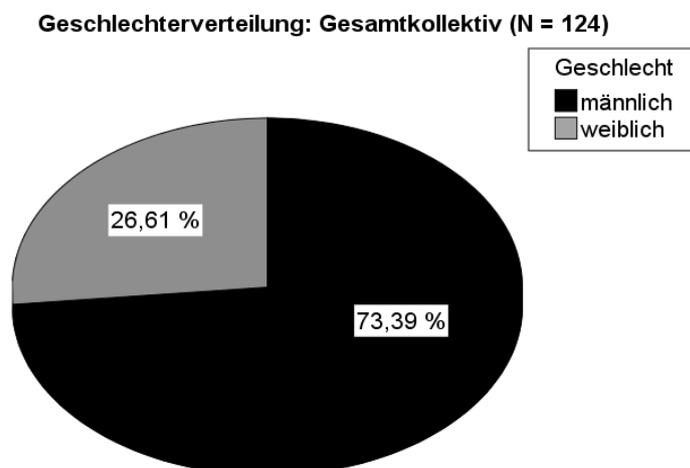
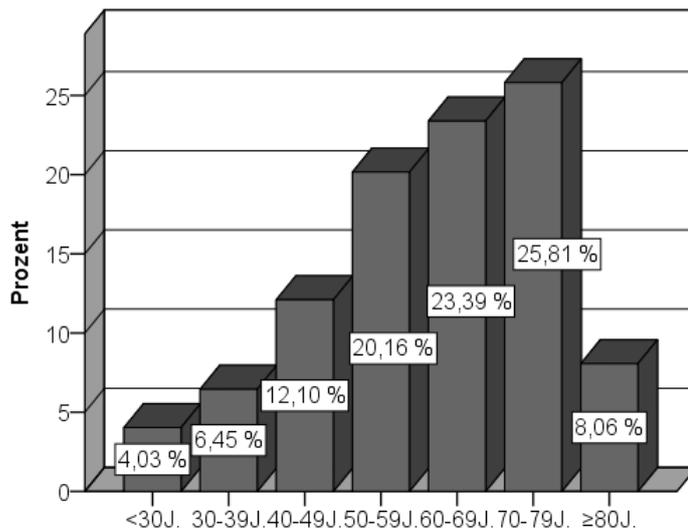


Abbildung 10: Geschlechteranteil des Gesamtkollektivs (N = 124).



Altersunterteilung des Gesamtkollektivs (N = 124)

Abbildung 11: Altersverteilung Gesamtkollektiv (N = 124): Dargestellt ist die Häufigkeit der Altersgruppen in Zehnerschritten.

Die Altersspanne reichte von 18 bis 89 Jahren. Im Durchschnitt waren die Patienten $61 \pm 15,6$ Jahre alt. Die Patientenzahl stieg mit zunehmendem Alter an, sodass knapp die Hälfte der Teilnehmer zwischen 60 und 80 Jahren alt war (60 - 70 Jahre: 23,4 % bzw. 70 - 80 Jahre: 25,8 %).

Das Körpergewicht lag zwischen 45 und 140 kg, im Mittel bei $87,1 \pm 19,4$ kg (N = 123). Die Größe der Patienten war minimal 152 cm und maximal 196 cm, mit einem Mittelwert von $175,5 \pm 10$ cm. Der BMI lag zwischen $17,8 \text{ kg/m}^2$ und 45 kg/m^2 bei einem Mittelwert von $28,1 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ (N = 123). Der Hüft- (N = 118) und Taillenumfang (N = 115) lagen um die $107,1 \pm 14,3$ cm bzw. $104,3 \pm 14,4$ cm. Die Werte reichten dabei von 71 cm bis 150 cm bei Erstem und 68 cm bis 139 cm bei Zweitem.

3.1.2 Raucher

Die Raucherprävalenz lag bei 32,2 % auf der septischen Station. Davon waren 28,23 % aktive und 4,03 % ehemalige Nikotinabuser. Der Geschlechteranteil war unter den Rauchern zugunsten der Frauen verschoben (weiblich 30 % R vs. 26,58 % NR). Raucher waren im Schnitt nur etwas jünger als Nichtraucher ($60,2$

$\pm 15,6$ vs. $61,9 \pm 15,9$). Dafür waren Raucher vornehmlich mittleren Alters (<70 Jahren: 70 % R vs. 62,03 % NR), während Nichtraucher im Kollektiv der mindestens 70-jährigen überwogen (38 % vs. 30 %) (vgl. Abbildung 12). Die Rate an einem Risiko für Mangelernährung betrug mit 27,5 % unter Rauchern viel weniger als unter Nichtrauchern (40,51 %) (vgl. Abbildung 13). Keines der Körpermaße unterschied sich signifikant nach Rauchstatus (vgl. Tabelle 7).

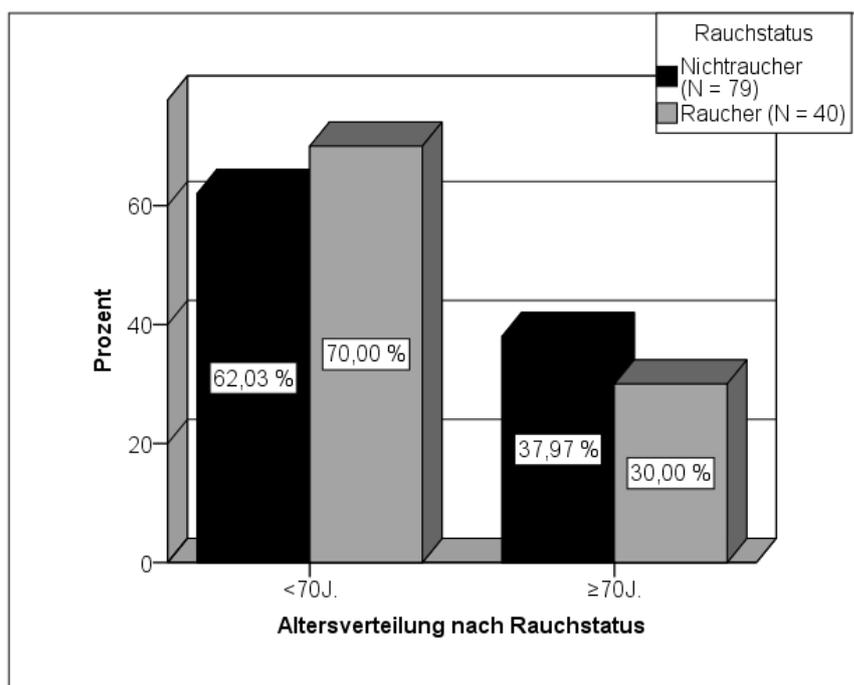


Abbildung 12: Altersverteilung nach Rauchstatus: Als Balkendiagramm dargestellt ist der prozentuale Anteil von Rauchern bzw. Nichtrauchern, welche jünger als 70 Jahre sind. Im Vergleich dazu die Patienten ab 70 Jahren. (N = 119).

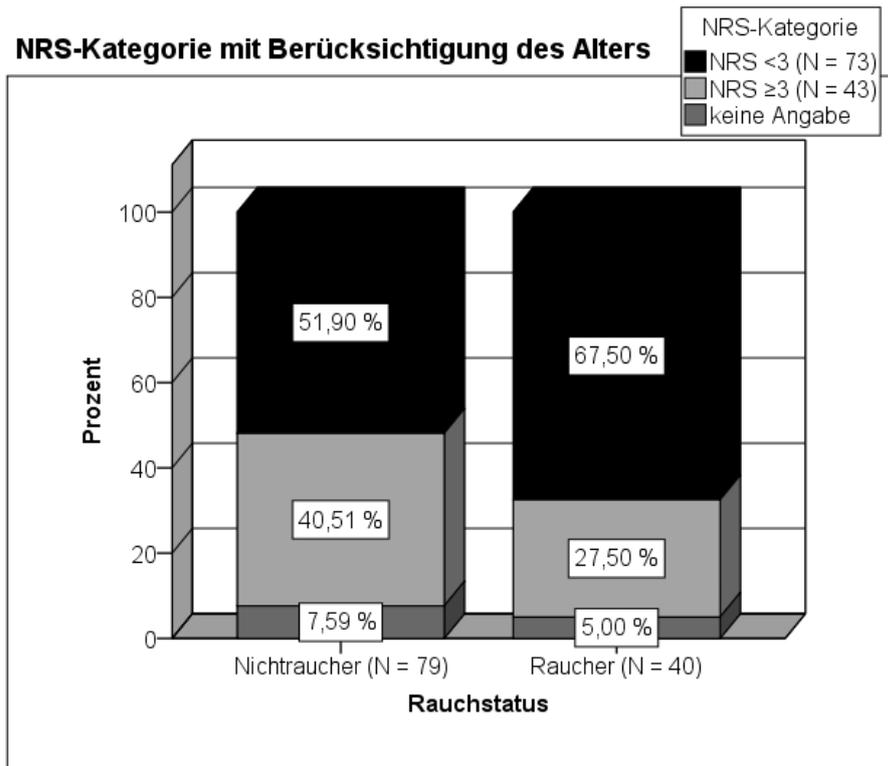


Abbildung 13: NRS-Kategorie nach Rauchstatus: Dargestellt sind die Anteile derjenigen mit einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥ 3) und Normalernährten (NRS < 3) in Prozent (y-Achse). Gegenüberegestellt wurden dabei die Unterschiede der Nichtraucher bzw. Raucher (x-Achse). Insgesamt N = 116, da 3 Angaben zum Ernährungsstatus fehlten.

Tabelle 7: Körpermaße nach Rauchstatus: Aufgelistet sind die anthropometrische Daten im Vergleich der Raucher (N = 40) zu den Nichtrauchern (N = 79). Bei Normalverteilung (*) erfolgte die Angabe als Mittelwert und Standardabweichung, andernfalls (≠) mithilfe der 1.-3. Quartile.

Körpermaße	Kollektiv der Nichtraucher/ Raucher	Anzahl N	Werte
Alter	Nichtraucher (N = 79)*	79	61,9 ± 15,86
	Raucher (N = 40)*	40	60,23 ± 15,6
Körpergewicht	Nichtraucher (N = 79)*	78	86,29 ± 21,22
	Raucher (N = 40)≠	40	84 (76-97,5)
Größe	Nichtraucher (N = 79)*	79	174,68 ± 10,383
	Raucher (N = 40)*	40	176,10 ± 9,27
BMI	Nichtraucher (N = 79)*	78	28,05 ± 5,80
	Raucher (N = 40)*	40	28,083 ± 3,95
Hüftumfang	Nichtraucher (N = 79)*	64	107,06 ± 15,42
	Raucher (N = 40)*	35	106,63 ± 12,06
Taillenumfang	Nichtraucher (N = 79)*	61	103,51 ± 15,67
	Raucher (N = 40)*	35	104,80 ± 12,13

3.1.3 Risiko für Mangelernährung

Der NRS lag bei 58,9 % der Teilnehmer im Bereich für Normalernährung, während bei 34,7 % ein NRS ≥ 3 vorlag. Der durchschnittliche Wert betrug 2 mit einer Range von 0 bis 5. 6,5 % der Teilnehmer haben zum NRS keine Angabe gemacht, weil sie die Fragen nicht ausreichend beantworten konnten.

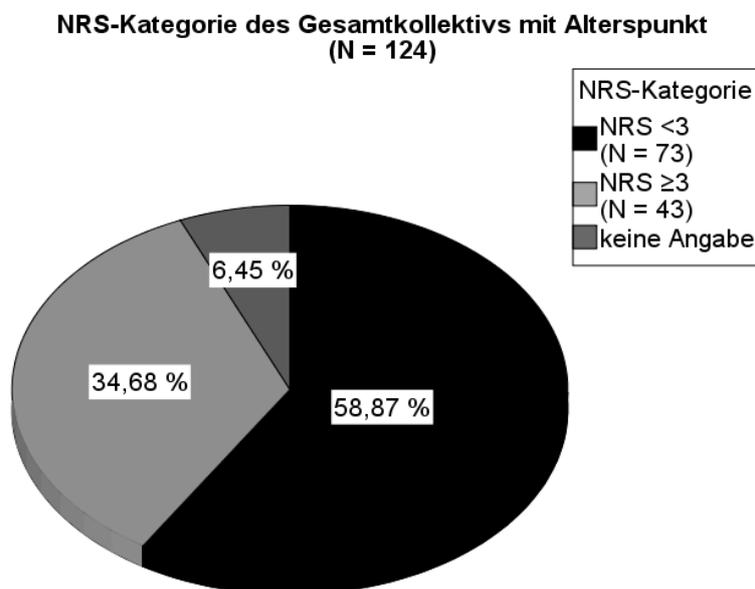


Abbildung 14: NRS-Kategorien des Gesamtkollektivs (N = 124): Zur Darstellung kommen die prozentualen Anteile der Mangel- (NRS ≥ 3) bzw. Normalernährten (NRS <3) an allen Studienteilnehmern.

Frauen zeigten ein höheres Risiko für Mangelernährung als Männer. Der Frauenanteil betrug bei Vorliegen eines NRS ≥ 3 34,9 %, bei normal Ernährten hingegen nur 23,3 % (Gesamtkollektiv 26,6 %). Patienten mit einem NRS ≥ 3 waren statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$) älter, kleiner ($p = 0,003$) und hatten einen größeren Hüftumfang ($p = 0,016$) (vgl. Tabelle 8) .

Tabelle 8: Körpermaße nach Ernährungszustand: Angeführt sind die anthropometrischen Maßzahlen differenziert nach einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥ 3) bzw. gutem Ernährungszustand (NRS < 3). Bei Normalverteilung (*) sind Mittelwert und Standardabweichung, ansonsten (‡) 1.-3. Quartil angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit ° markiert.

Körpermaße	NRS Kategorie	Anzahl N	Werte
Alter°	NRS < 3 (N = 73)*	73	55,44 \pm 14,45
	NRS ≥ 3 (N = 43)‡	43	75 (66-79)
Größe°	NRS < 3 (N = 73)*	73	177,52 \pm 9,66
	NRS ≥ 3 (N = 43)*	43	171,79 \pm 10,32
KG	NRS < 3 (N = 73)*	73	88,84 \pm 19,28
	NRS ≥ 3 (N = 43)*	42	84,86 \pm 19,89
BMI	NRS < 3 (N = 73)*	73	27,88 \pm 4,49
	NRS ≥ 3 (N = 43)*	42	28,72 \pm 6,24
Hüftumfang°	NRS < 3 (N = 73)*	64	104,53 \pm 12,77
	NRS ≥ 3 (N = 43)*	38	111,50 \pm 15,67
Taillenumfang	NRS < 3 (N = 73)*	63	102,41 \pm 13,80
	NRS ≥ 3 (N = 43)*	36	107,69 \pm 15,08

Bei Einteilung des Ernährungsstatus nach NRS ergibt das Alter über 70 Jahre schon einen Punkt. Da sich die Altersverteilung der Ernährungsgruppen signifikant unterschied, wurde die Einteilung nach einem Risiko für Mangelernährung zusätzlich ohne Berücksichtigung des Alters vorgenommen. Durch Abzug eines Punktes bei >70 -jährigen ergab sich eine signifikant geringere Prävalenz des Risikos für Mangelernährung ($p = 0,025$) von nur noch 20,2 % (vs. 34,7 %) im Gesamtkollektiv (vgl. Abbildung 15). Unter den Nichtrauchern sank die Prävalenz auf die Hälfte (21,5 % vs. 40,5 %), bei Rauchern lediglich um ein Drittel (27,5 % vs. 20,0 %) (vgl. Abbildung 16).

Wechsel der NRS-Kategorie unter Nichtberücksichtigung des Alters über 70 Jahre

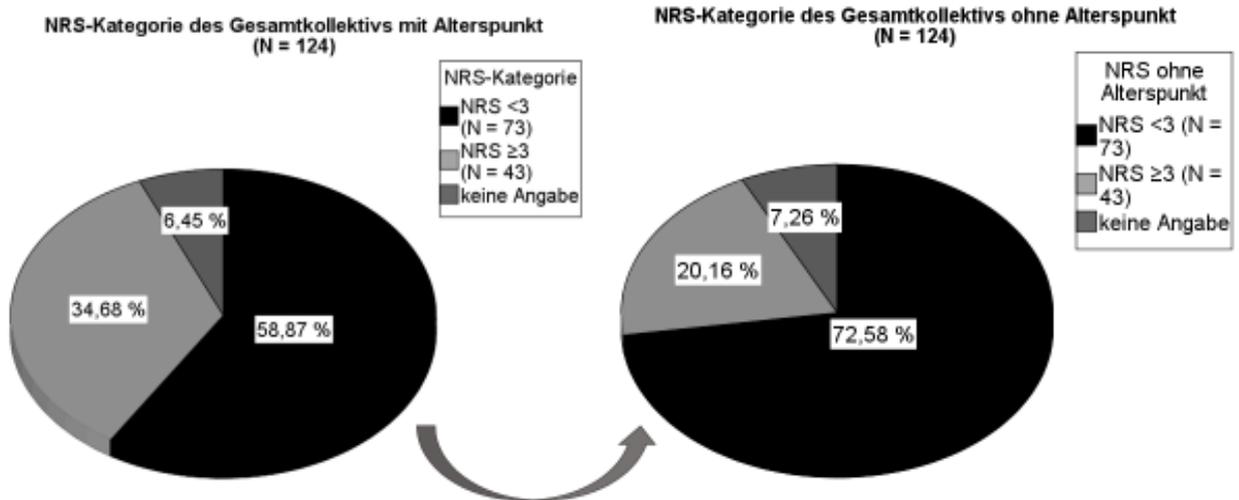


Abbildung 15: NRS-Verteilung ohne Alterspunkt im Gesamtkollektiv: Veranschaulicht wurde der Anteil derjenigen mit einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥3) in Abhängigkeit der Berücksichtigung eines Punktes bei einem Alter ≥70 Jahren bzw. nicht. Deutlich wird, dass die Prävalenz sinkt. (N = 124)

Wechsel der NRS-Kategorie unter Nichtberücksichtigung des Alters über 70 Jahre zwischen Rauchern und Nichtrauchern

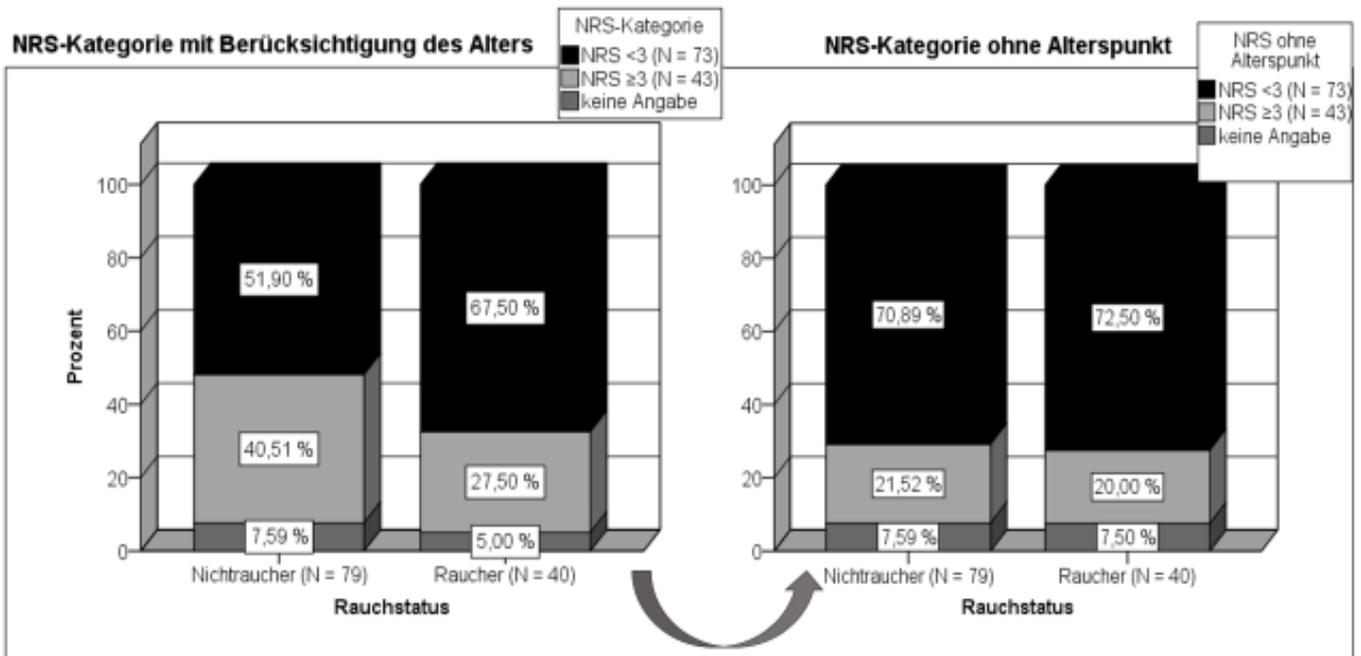


Abbildung 16: NRS-Verteilung ohne Alterspunkt im Vergleich nach Rauchstatus: Veranschaulicht wurde der Anteil derjenigen mit einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥3) in Abhängigkeit der Miteinberechnung eines Punktes bei einem Alter ≥70 Jahren bzw. nicht. Dabei wurden differenziert Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 79) betrachtet, bei N = 3 war keine Angabe zum NRS erfolgt. Sichtbar ist ein stärkerer Einfluss des Alters bei Nichtrauchern.

3.2 Lebensumstände

3.2.1 Gesamtkollektiv

Die eingeschlossenen Patienten waren meist Selbstversorger (70,2 %), die mit mindestens einer weiteren Person zusammen lebten (63,7 %) (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 18). Die meisten waren gehfähig ohne (45,2 %) oder mit (22,6 %) Gehstützen (vgl. Abbildung 19). Ein Drittel (32,3 %) ging einem Beruf nach, anteilig davon (38,7 %) meist in stehender/gehender Tätigkeit, während 49,2 % berentet waren (vgl. Abbildung 20). Jeder Zehnte (10,5 %) gab an aktuell nicht berufstätig zu sein. Nur 37,1 % betrieben Sport, davon 37 (29,8 %) Patienten gelegentlich und 9 (7,3 %) im Rahmen einer Vereinsmitgliedschaft. 55,6 % hingegen waren sportlich inaktiv.

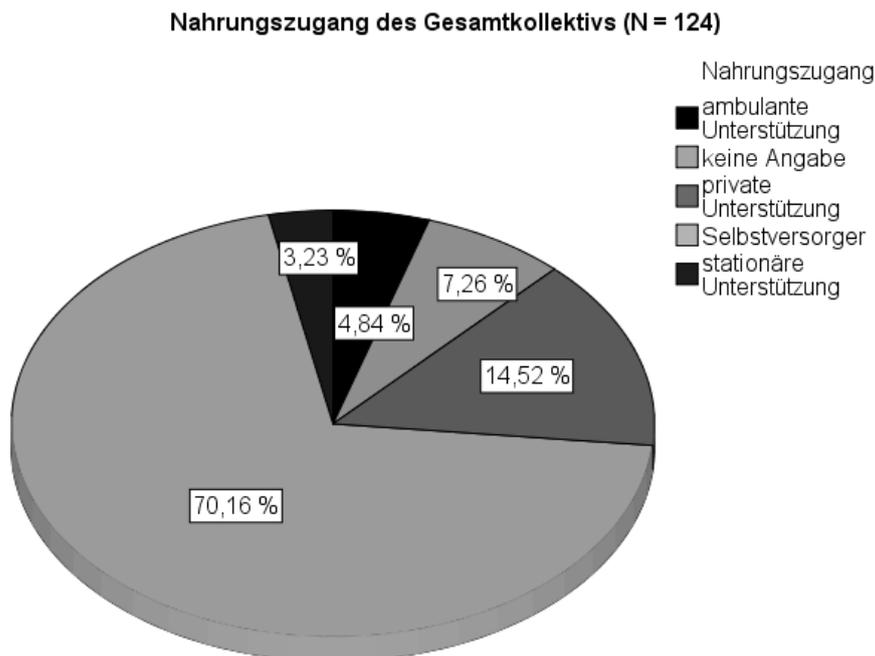


Abbildung 17: Nahrungszugang des Gesamtkollektivs (N = 124): Als Kreisdiagramm prozentual anteilig dargestellt ist die Art und Weise, in der die 124 Patienten zu ihrer täglichen Nahrung kommen. Dabei reicht das Spektrum von Personen, die selbst einkaufen können bis zu denen, die stationärer Hilfe bedürfen.

Lebensumstände des Gesamtkollektivs (N = 124)

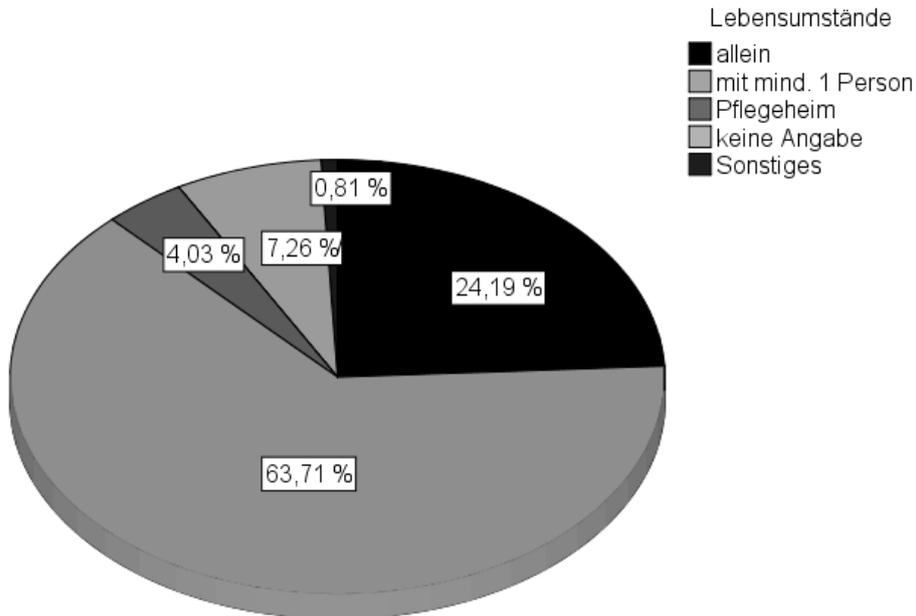


Abbildung 18: Lebensumstände des Gesamtkollektivs (N = 124): Als Kreisdiagramm prozentual anteilig dargestellt ist die Wohnsituation der 124 Patienten zum Erhebungszeitpunkt.

Mobilität des Gesamtkollektivs (N = 124)

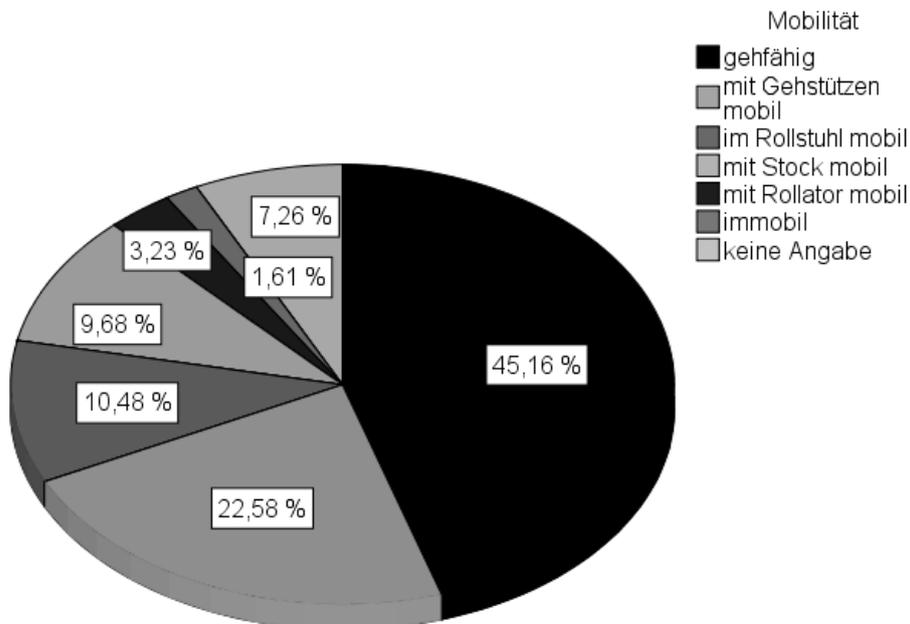


Abbildung 19: Mobilität des Gesamtkollektivs (N = 124): Als Kreisdiagramm prozentual anteilig dargestellt ist die zum Erhebungszeitpunkt mögliche Art der Fortbewegung der 124 Patienten. Im günstigsten Fall sind sie ohne Hilfsmittel gehfähig, im schlimmsten Fall überhaupt nicht mobilisierbar.

Körperliche Anforderungen im Alltag des Gesamtkollektivs (N = 124)

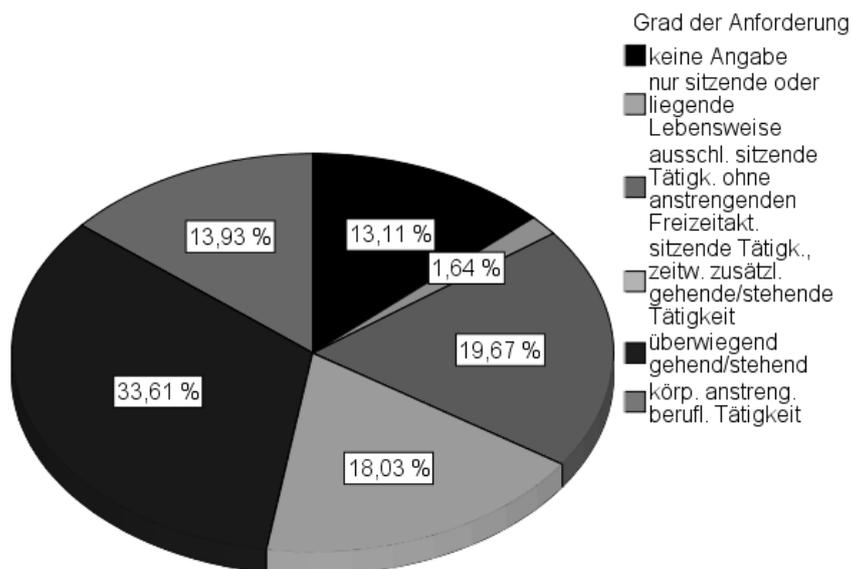


Abbildung 20: Körperliche Anforderungen im Alltag des Gesamtkollektivs (N = 124): Als Kreisdiagramm prozentual anteilig dargestellt sind die körperlichen Anforderungen aller Patienten. Diese berücksichtigen Beruf sowie Freizeit und reichen von liegend bis hin zu körperlich anstrengender beruflicher Tätigkeit.

3.2.2 Raucher

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede der Lebensumstände in Abhängigkeit vom Rauchstatus finden. Raucher waren öfter Selbstversorger (82,5 % vs. 63,3 %) mit Mehrpersonenhaushalt (67,5 % vs. 59,5 %) (vgl. Abbildung 21 und Abbildung 22). Außerdem waren sie häufiger gehfähig (55 % vs. 40,5 %) und berufstätig (37,5 % vs. 27,8 %), übten jedoch doppelt so oft sitzende Tätigkeiten wie Nichtraucher aus (30 % vs. 15,6 %) (vgl. Abbildung 23 und Abbildung 24). Der Renteranteil überwog bei Nichtrauchern mit 55,7 % noch stärker als unter Nikotinabusern (42,5 %). Raucher trieben etwas häufiger Gelegenheitssport (40 % vs. 25,3 %), während mit 59,5 % mehr der Nichtraucher inaktiv waren (vs. 47,5 %).

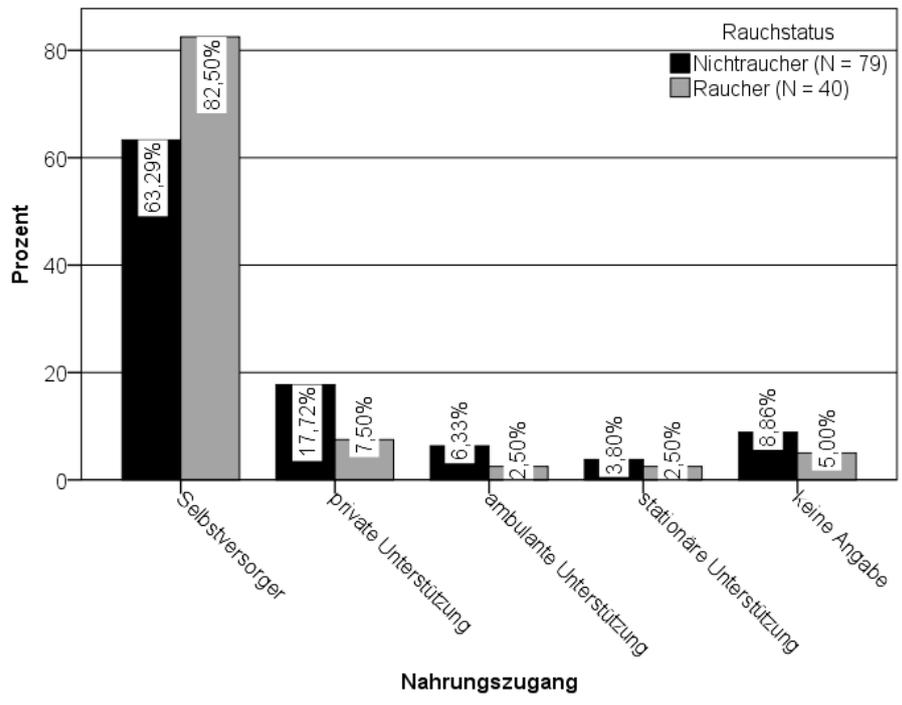


Abbildung 21: Nahrungszugang nach Rauchstatus (N = 119): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Versorgung der Teilnehmer mit Nahrung. Gegenübergestellt sind die Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 79).

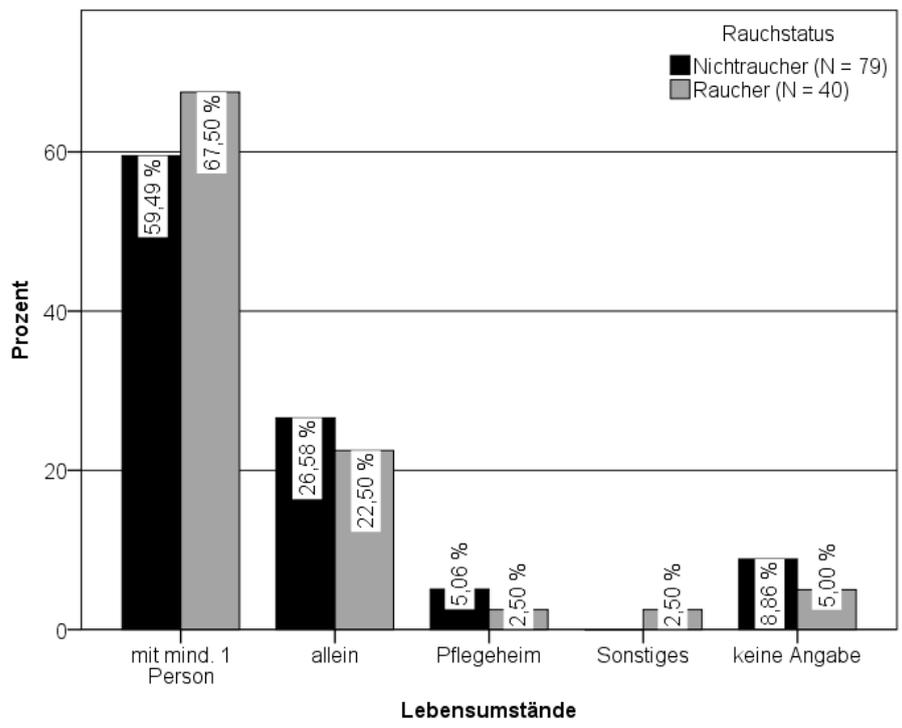


Abbildung 22: Lebensumstände nach Rauchstatus (N = 119): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Lebenssituation der Teilnehmer zum Befragungszeitpunkt. Gegenübergestellt sind die Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 79).

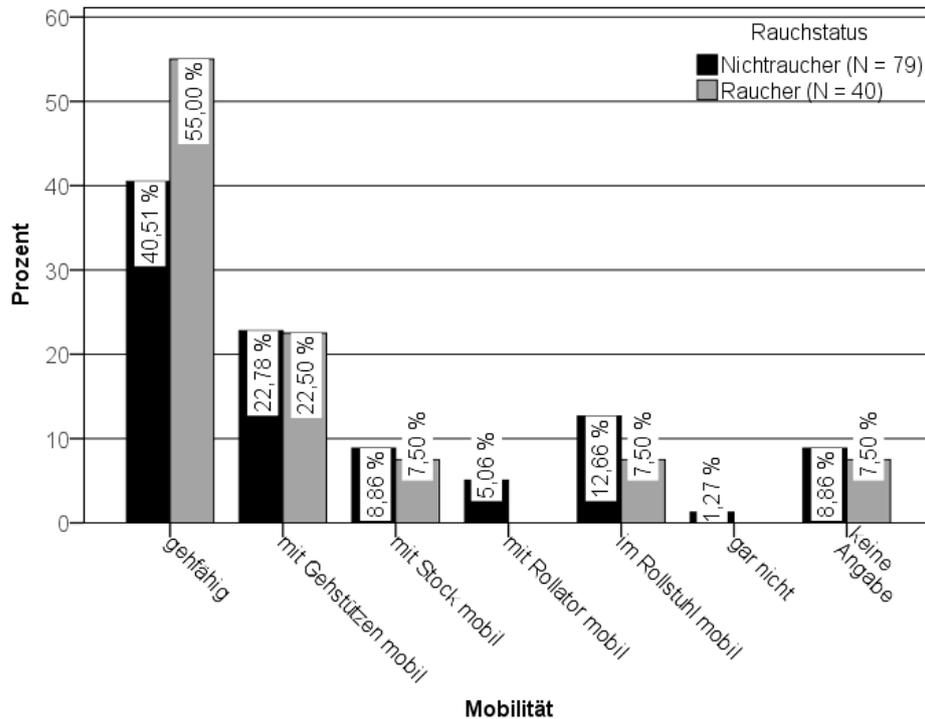


Abbildung 23: Mobilität nach Rauchstatus (N = 119): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Fortbewegungsfähigkeit der Teilnehmer zum Befragungszeitpunkt. Gegenübergestellt sind die Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 79).

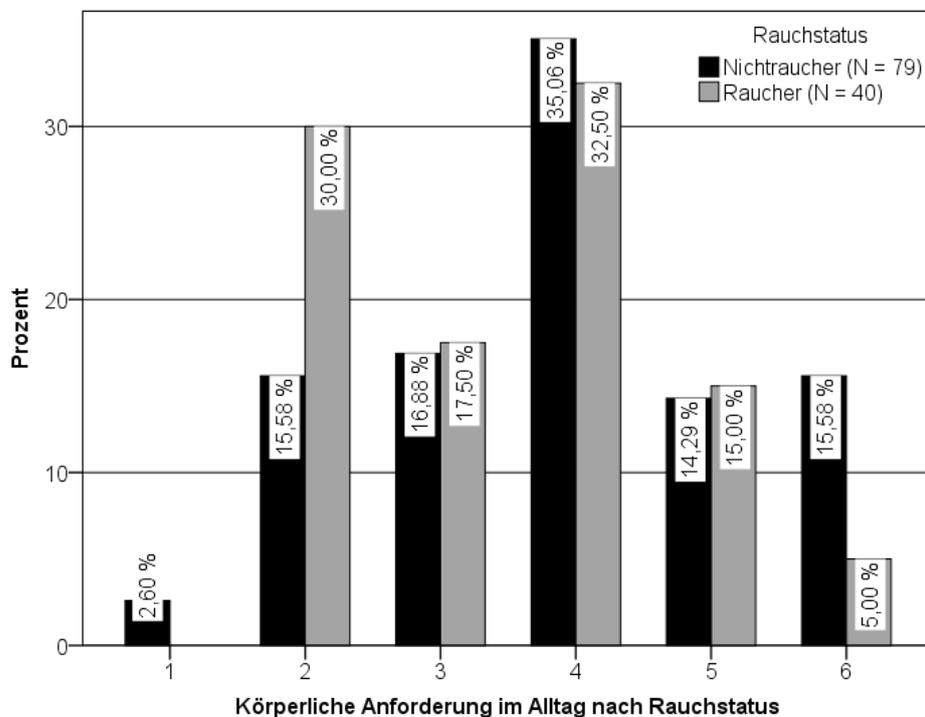


Abbildung 24: Körperliche Anforderungen im Alltag nach Rauchstatus (N = 119): Als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % dargestellt sind die körperlichen Anforderungen. Gegenübergestellt sind hierbei Raucher und Nichtraucher. Die Angaben

berücksichtigen Beruf sowie Freizeit und reichen von nur sitzender oder liegender Lebensweise (1), ausschließlich sitzender Tätigkeit ohne anstrengender Freizeitaktivität (2) über sitzender und zeitweise zusätzl. gehender/stehender Tätigkeit (3), überwiegend gehender/stehender Arbeit (4) zu körp. anstrengendem Beruf (5). (6) kennzeichnet keine Angabe.

3.2.3 Risiko für Mangelernährung

1. Signifikante Unterschiede:

Patienten mit NRS ≥ 3 waren hochsignifikant seltener in der Lage sich selbst zu versorgen (51,2 % vs. 89 %), öfter in Pflegeheimen (11,6 % vs. Keiner) untergebracht oder auf Unterstützung angewiesen ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 26). Dabei handelte es sich zu 25,6 % (vs. 9,6 %) um private, 11,6 % (vs. 1,4 %) um ambulante und 9,3 % (vs. Keiner) um stationäre Hilfe (vgl. Abbildung 25). Unter Patienten mit NRS ≥ 3 erreichte auch die Rentnerrate hochsignifikanten Unterschied mit 83,7 % zu 34,2 % ($p < 0,001$). Nur 7 % der Risikopatienten für Mangelernährung gingen noch einem Beruf nach (vs. 50 %), dabei überwog der Anteil ausschließlich sitzend Tätiger unter Risikopatienten für Mangelernährung (26,2 % vs. 18,1 %). Diejenigen mit zusätzlich stehender Arbeit betrug 23,6 % unter Patienten mit NRS < 3 und nur 11,9 % mit NRS ≥ 3 (vgl. Abbildung 28). Die Risikopatienten für Mangelernährung konnten hochsignifikant seltener zu Fuß (34,9 % vs. 56,2 %) oder an Gehstützen (30,1 % vs. 14 %) gehen, sondern waren häufiger an Rollstuhl (20,9 % vs. 5,5 %) bzw. Rollator (7 % vs. 1,4 %) gebunden ($p < 0,001$) (vgl. Abbildung 27).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Patienten mit NRS ≥ 3 waren sportlich inaktiver (72,1 % vs. 52,1 %). Gelegenheitssport übten fast doppelt so viel Normal- wie Risikopatienten für Mangelernährung aus (38,4 % vs. 20,9 %).

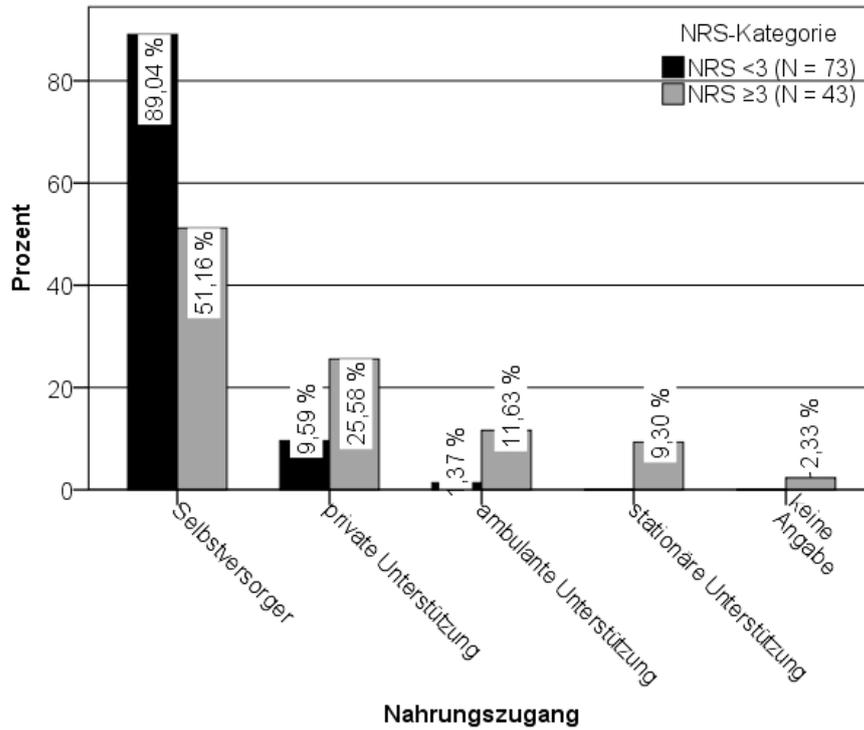


Abbildung 25: Nahrungszugang nach Ernährungsstatus (N = 116): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Versorgung der Teilnehmer mit Nahrung. Gegenübergestellt sind die Patienten mit NRS ≥ 3 (N = 43) und NRS < 3 (N = 73).

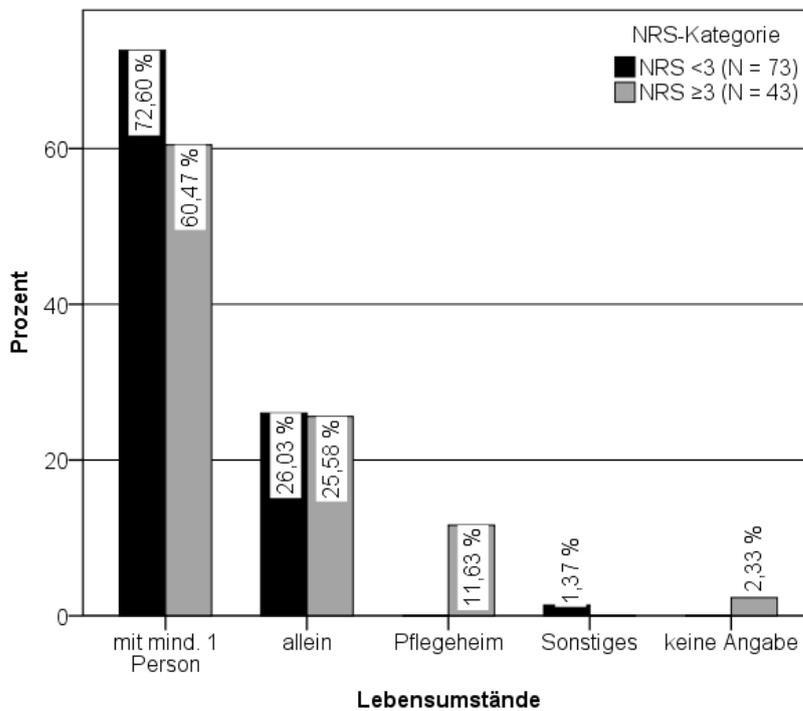


Abbildung 26: Lebensumstände nach Ernährungsstatus (N = 116): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Wohnsituation der Patienten zum

Erhebungszeitpunkt. Gegenübergestellt sind die Patienten mit NRS ≥ 3 (N = 43) und NRS < 3 (N = 73).

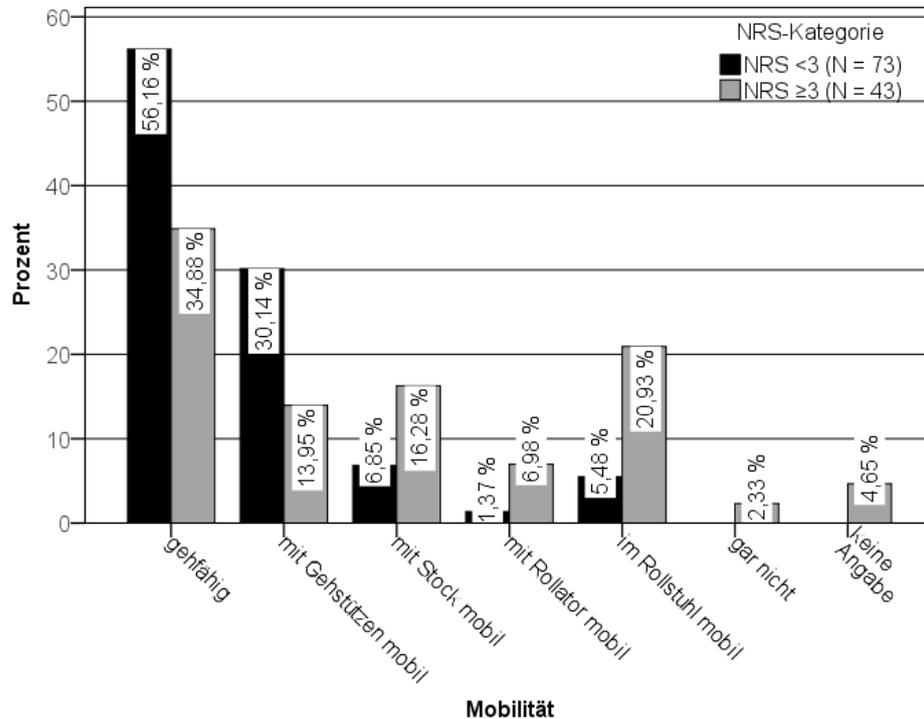


Abbildung 27: Mobilität nach Ernährungsstatus (N = 116): Dargestellt ist als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % die Fortbewegungsmöglichkeit der Patienten zum Erhebungszeitpunkt und auf welche Hilfsmittel sie angewiesen waren. Gegenübergestellt sind die Patienten mit NRS ≥ 3 (N = 43) und NRS < 3 (N = 73).

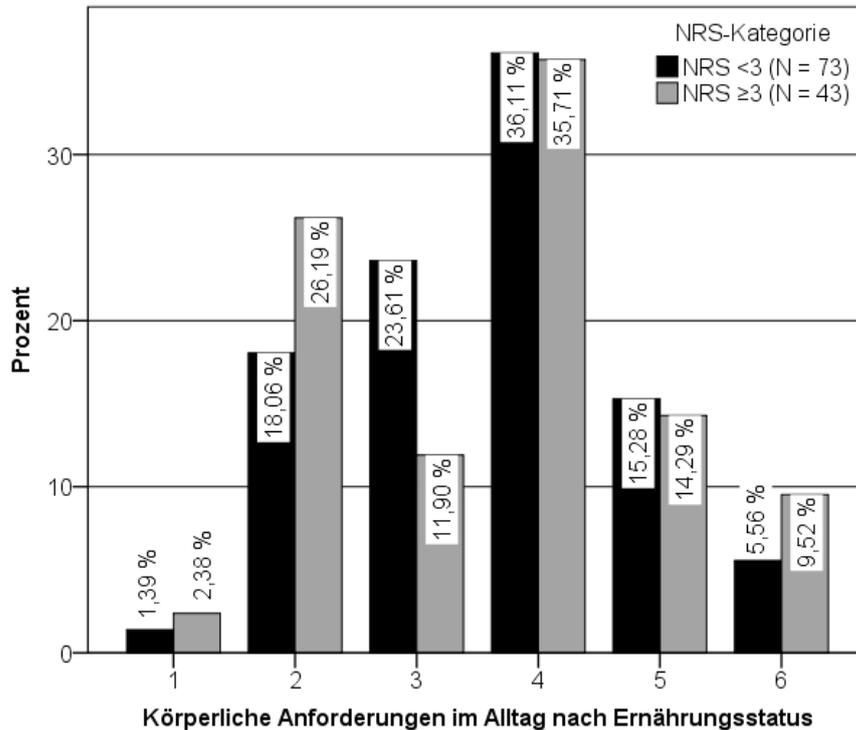


Abbildung 28: Körperliche Anforderungen im Alltag nach Ernährungsstatus (N = 116): Als Balkendiagramm prozentual anteilig von jeweils 100 % dargestellt sind die körperlichen Anforderungen. Gegenübergestellt sind hierbei Raucher und Nichtraucher. Die Angaben berücksichtigen Beruf sowie Freizeit und reichen von nur sitzender oder liegender Lebensweise (1), ausschließlich sitzender Tätigkeit ohne anstrengender Freizeitaktivität (2) über sitzender und zeitweise zusätzl. gehender/stehender Tätigkeit (3), überwiegend gehender/stehender Arbeit (4) zu körp. anstrengendem Beruf (5). (6) kennzeichnet keine Angabe.

3.3 Schmerz und stationäre Behandlung

3.3.1 Gesamtkollektiv

Auf der Visuellen Analogskala von 0 bis 10 (0 = kein Schmerz, 10 = maximaler Schmerz) gaben die Patienten meist einen Wert von 3 (1 - 6) an. Kumulativ gab die Hälfte einen Wert von höchstens 3 an. Ein Anteil von 66,1 % wurden bereits am Vortag des Eingriffs hospitalisiert, 22,6 % erst am OP-Tag selbst. Die restlichen 11,3 % wurden zwischen 2 und 10 Tagen vor dem Eingriff stationär aufgenommen. Die Patienten blieben insgesamt minimal 2 Tage und maximal 253, im Mittel 12 (7 - 20) Tage. Jeder Zweite (49,2 %) war vor der BGU Tübingen bereits in einem weiteren Klinikum stationär im Rahmen seiner Erkrankung behandelt worden. Jeweils 6 Patienten (4,8 %) wurden sogar in zwei bzw. mindestens drei vorhergehenden Häusern vorstellig. Hauptdiagnosen waren aktuell bei einem Drittel ein Implantat- bzw. Protheseninfekt (28,3 %), bei jedem

Vierten lokale bzw. infektiöse Veränderungen (Abszess/Serom/Fistel/Bursitis/Empyem). Chronische Wunden (18,5 %), Osteomyelitiden (16,9 %) und Pseudarthrosen bzw. Gängrän/Nekrosen (je 12,1 %) waren ebenfalls häufig (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Ausgewählte häufigste Diagnosen des Gesamtkollektivs: Dargestellt sind die häufigsten Diagnosen, die Aufnahmegrund der Patienten auf die septische Station waren. Sie wurden aus der Patientenakte übertragen. Mehrfachangaben waren möglich (N = 124).

Diagnose	Anzahl N	Prozent
Abszess/Serom/Fistel/Bursitis/Empyem	31	25
Chronische Wunde	23	18,5
Osteomyelitis	21	16,9
Ulcus/Malum Perforans	19	15,3
Pseudarthrose	15	12,1
Gängrän, Nekrose	15	12,1
KTP-Infekt	12	10,5
HTP-Infekt	11	8,9
Implantat-/Fremdkörperinfekt	11	8,9
Phlegmone/Erysipel	9	7,3
Spondylodiszitis	2	1,6
Sonstiges	4	3,2

In einem Drittel der Fälle lag eine offene Verletzung vor (32,3 %), nur bei jedem Zehnten war jedoch eine Lappen- (10,5 %), bei 4,8 % eine Spalthautdeckung des Defektes notwendig. Vergleicht man die durchgeführten Operationen, zeigt sich, dass der häufigste Eingriff ein Débridement war (30,6 %), gefolgt von einer Materialentfernung (22,6 %). Außerdem wurde bei 10,5 % der Patienten die Prothese aus- und dafür ein Spacer eingebaut. Bei jedem Fünften war eine Exzision, Resektion oder sogar Amputation nötig (21 % bzw 16,1 %) (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Art des Eingriffs im Gesamtkollektiv: Aufgelistet sind die häufigsten Eingriffe, die bei Betrachtung des Gesamtkollektivs durchgeführt wurden. Übertragen aus den Patientenakten waren Mehrfachangaben möglich. (N = 124).

Art des Eingriffs	Anzahl N	Prozent
Débridement	38	30,6
Materialentfernung	28	22,6
Exzision oder Resektion	26	21
Amputation	20	16,1
VAC-Anlage	20	16,1
Prothesenaus- & Spacereinbau	13	10,5
konservative Behandlung	12	9,7
Sonstiger Eingriff	9	7,3
Arthrodesse/Osteotomie	5	4

Insgesamt wurden 76,6 % im Anschluss an die stationäre Behandlung in der septischen Abteilung der BGU Tübingen nach Hause entlassen. Bei 8,1 % (N = 10) erfolgte eine Rehabilitation. Jeweils 3,2 % konnten in ein Pflegeheim oder ein Anschlusskrankenhaus entlassen werden (N = 4) und je 2,4 % waren nach ihrem Krankenhausaufenthalt auf ambulante Hilfe oder eine häusliche Pflegekraft angewiesen (N = 3).

3.3.2 *Raucher*

1. Signifikante Ergebnisse:

Raucher erhielten therapeutisch signifikant häufiger ($p = 0,028$) eine VAC-Anlage (25 % vs. 10,1 %). Ebenfalls signifikant differierten Exzisionen und Resektionen ($p = 0,042$), wobei diese vermehrt unter Nichtrauchern durchgeführt wurden (22,8 % vs. 12,5 %).

2. Nichtsignifikante Ergebnisse:

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Schmerzstärke zwischen Rauchern mit 3,5 (1 - 6) und Nichtrauchern mit 4 (1 - 6). Der Zeitraum bis zum Eingriff bzw. die Liegedauer waren ebenfalls gleich mit 12 (8 - 20) Tagen bei Rauchern und 13 (7 - 20) bei Nichtrauchern. Raucher wurden mit 20,3 % etwas seltener bereits am Vortag stationär aufgenommen als Nichtraucher 25 %, sondern eher am Tag des Eingriffes (70,9 % vs. 60 %). Die Zahl

vorbehandelnder Kliniken, Infektanamnese sowie offenen Verletzungen ergaben keinen Unterschied nach Rauchstatus.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Diagnosen in Abhängigkeit des Rauchstatus. Ein KTP-Infekt ließ sich mit 15 % der Raucher etwas häufiger als bei Nichtrauchern feststellen (8,9 %) ($p = 0,547$), während jedoch generelle Implantat-/Fremdkörperinfektionen unter Nichtrauchern mit 12,7 % öfter auftraten als unter Rauchern mit 2,5 % ($p = 0,173$). Von Erysipelen bzw. Phlegmonen waren doppelt so viele Raucher (10 %) wie Nichtrauchern (5,1 %) betroffen ($p = 0,204$) (vgl. Tabelle 11). Eine Lappendeckung war jedoch bei doppelt so vielen Rauchern (15 %) wie Nichtrauchern nötig (7,6 %) ($p = 0,230$), wo öfter eine Deckung mit Spalthaut ausreichte (6,3 % vs. 2,5 %) ($p = 0,738$). Bei Nichtrauchern wurden häufiger Amputationen (19 % vs. 12,5 %) ($p = 0,541$) und Débridements (34,2 % vs. 25 %) durchgeführt ($p = 0,559$) (vgl. Tabelle 12).

Im poststationären Verlauf ergaben sich ebenso keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,600$), je drei von vier Patienten konnten nach Hause entlassen werden (77,5 % R bzw. 75,9 % NR). Eine Anschlussklinik war bei 5 % der Raucher und 2,5 % der Nichtraucher vonnöten, während Erste öfter REHA-fähig waren (10 % vs. 7,6 %).

Tabelle 11: Ausgewählte unterschiedliche Diagnosen nach Rauchstatus: Dargestellt sind die häufigsten Diagnosen, die nach Rauchstatus verschieden anteilig vorlagen. Sie wurden aus der Patientenakte übertragen. Mehrfachangaben waren möglich. Raucher N = 40; Nichtraucher N = 79

Diagnose nach Rauchstatus	Raucher (N = 40)		Nichtraucher (N = 79)	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Phlegmone/Erysipel	4	10	4	5,1
KTP-Infekt	6	15	7	8,9
Implantat-/Fremdkörperinfekt	1	2,5	10	12,7
Osteomyelitis	6	15	15	19
Gangrän, Nekrose	3	7,5	10	12,7
Pseudarthrose	4	10	11	13,9

Tabelle 12: Art des Eingriffs nach Rauchstatus: Aufgelistet sind die häufigsten Eingriffe, die bei Betrachtung des Rauchstatus unterschiedlich oft durchgeführt wurden. Mit * markiert sind signifikante Unterschiede. Aus den Patientenakten übernommen waren Mehrfachangaben möglich. Raucher N = 40; Nichtraucher N = 79.

Art des Eingriffs nach Rauchstatus	Raucher (N = 40)		Nichtraucher (N = 79)	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
VAC-Anlage*	10	25	8	10,1
Exzision oder Resektion*	5	12,5	18	22,8
Débridement	10	25	27	34,2
Materialentfernung	8	20	20	25,3
Prothesenaus- & Spacereinbau	6	15	7	8,9
Amputation	5	12,5	15	19
Arthrodesese/Osteotomie	3	7,5	2	2,5

3.3.3 Risiko für Mangelernährung

1. Signifikante Ergebnisse:

Die Liegedauer war statistisch signifikant um 4 Tage länger ($p = 0,015$), wenn das Risiko einer Malnutrition vorlag (16 (8-23) NRS ≥ 3 vs. 12 (7-16) NRS < 3) (vgl. Abbildung 30).

Die poststationäre Versorgung zeigte bei der Differenzierung nach Malnutrition ebenfalls signifikante Unterschiede ($p = 0,042$) (vgl. Abbildung 32). So konnten von den Patienten mit NRS < 3 mehr direkt nach Hause entlassen werden (84,9 % vs. 67,4 %). Ein NRS ≥ 3 ging mit erhöhtem ambulanten und stationären Hilfsbedarf nach dem Aufenthalt in der BGU Tübingen einher (4,7 % vs. 1,4 %). Häusliche (4,7 % vs. 1,4 %) oder Pflege im Heim (7 % vs. 1,4 %) wurde ebenfalls von mehr Risikopatienten für Mangelernährung beansprucht. So ergab sich ein Anteil von 65,3 % gut Ernährter bei allen direkt nach Hause entlassenen Patienten. Dahingegen hatten von allen Pflegeheimbedürftigen 75 % einen NRS ≥ 3 .

2. Nichtsignifikante Ergebnisse:

Risikopatienten für Mangelernährung litten an stärkeren Schmerzen (5 (2-7) NRS ≥ 3 vs. 3 (1-6) NRS < 3) ($p = 0,064$) (vgl. Abbildung 29). Patienten mit NRS ≥ 3 waren häufiger in drei (9,3 % vs. 2,7 %) statt nur einer Klinik (41,9 % NRS ≥ 3 vs 53,4 % NRS < 3) vorbehandelt ($p = 0,538$). Außerdem mussten sie

im Großteil der Fälle (90,7 %) bereits am Vortag stationär aufgenommen werden (vs. 50,7 %). Nur 4,7 % konnten sich erst am OP-Tag selbst in der BGU einfinden (vs. 32,9 %) (vgl. Abbildung 31).

Es ergaben sich unter den Diagnosen und Eingriffen zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, Aufnahmegrund war jedoch bei NRS ≥ 3 öfter ein Gangrän/Nekrose (18,6 % vs. 8,2 %) ($p = 0,185$), eine Spondylodiszitis (4,7 % vs. Keiner) ($p = 0,244$) oder lokale Störung (Abszess/Serom/Fistel/Bursitis/Emphyem: 30,2 % vs. 21,9 %) ($p = 0,596$). Bei gutem Ernährungszustand lagen hingegen doppelt so viele Implantat-/Fremdkörperinfekte vor (11 % vs. 4,7 %) ($p = 0,423$) (vgl. Tabelle 13).

Risikopatienten für Mangelernährung wurden häufiger amputiert (23,3 % vs. 13,7 %) ($p = 0,202$), débridiert (39,5 % vs. 23,3 %) ($p = 0,075$) und mit einem VAC versorgt (20,9 % vs. 15,1 %) ($p = 0,374$). Passend zum Überwiegen der Implantatinfekte fand bei normalem Ernährungszustand häufiger eine Materialentfernung (26 % vs. 14 %) ($p = 0,180$) bzw. Prothesenaus- und Spacereinbau (15,1 % vs. 4,7 %) statt ($p = 0,162$) (vgl. Tabelle 14).

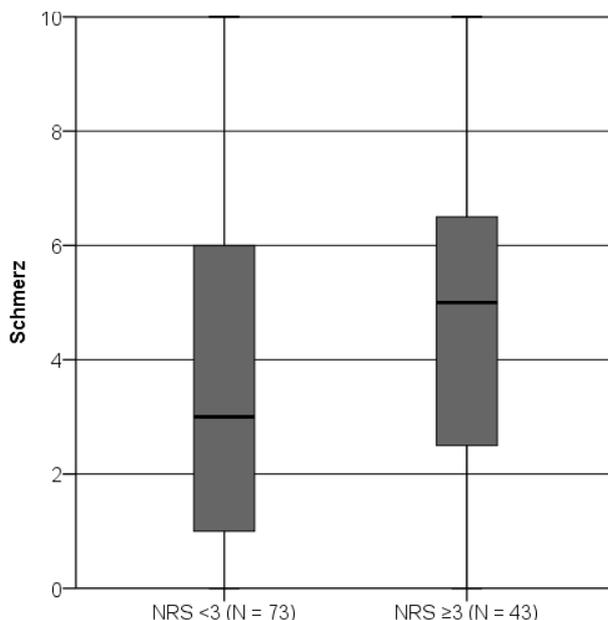


Abbildung 29: Schmerzstärke nach Ernährungszustand: Darstellung des vom Patienten auf einer Skala von 0 (gar kein) bis 10 (maximaler) subjektiv angegebenem Schmerz zum Aufnahmezeitpunkt. Es handelt sich um Boxplots, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache ($^{\circ}$) bzw. >3 -fache (*)

davon zeigen. Differenziert wurde nach einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥ 3) bzw. normalem Ernährungszustand (NRS < 3).

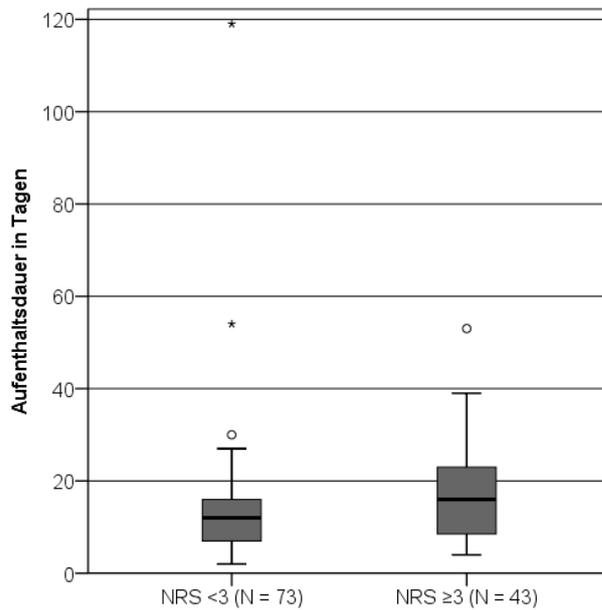


Abbildung 30: Stationäre Aufenthaltsdauer nach Ernährungszustand: Sichtbar ist der Zeitraum, welchen die Patienten in der BGU stationär blieben. Gewählt wurden Boxplots, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) davon zeigen. Dabei kamen im Vergleich Mangel- (NRS ≥ 3) und Normalernährte (NRS < 3) zur Darstellung.

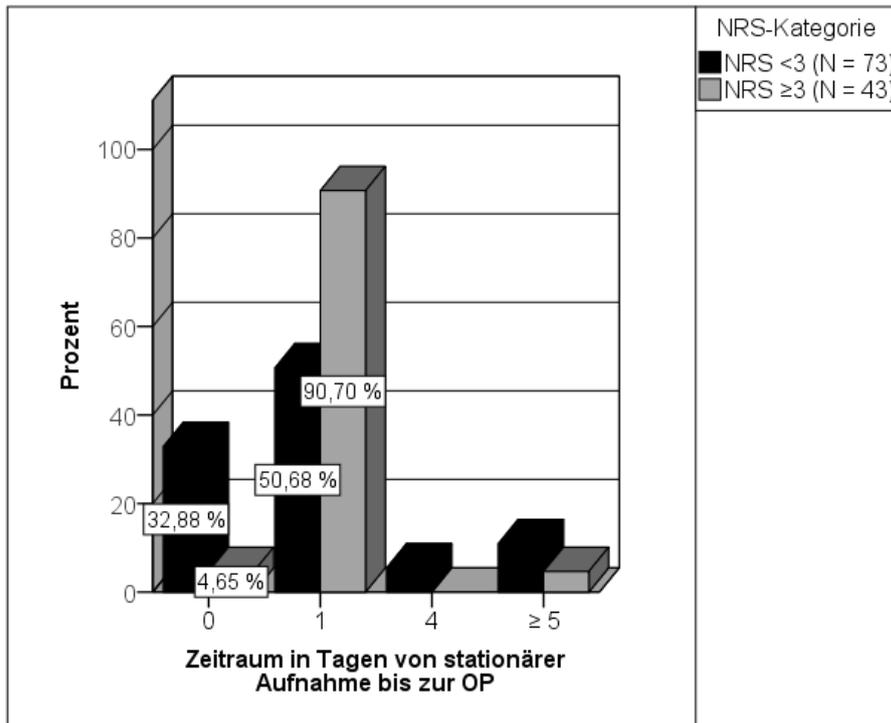


Abbildung 31: Zeitraum bis zur Operation nach Ernährungsstatus: Dargestellt sind die Anzahl an Tagen von der Aufnahme auf Station bis zum Eingriff (x-Achse) als Balkendiagramm. Die Anteile in Prozent (y-Achse) wurden differenziert nach einem Risiko für Mangelernährung (NRS ≥ 3) bzw. normalem Ernährungszustand (NRS < 3). (N = 116).

Tabelle 13: Ausgewählte unterschiedliche Diagnosen nach Ernährungsstatus: Dargestellt sind die häufigsten Diagnosen, die sich nach Ernährungsstatus unterschieden. Sie wurden aus der Patientenakte übertragen. Mehrfachangaben waren möglich. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43; Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

Diagnose nach Ernährungsstatus	NRS ≥ 3 (N = 43)		NRS < 3 (N = 73)	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Abszess/Serom/Fistel/Bursitis/Emphyem	13	30,2	16	21,9
Gangrän, Nekrose	8	18,6	6	8,2
Spondylodiszitis	2	4,7	0	0
Osteomyelitis	8	18,6	11	15,1
Implantat-/Fremdkörperinfekt	2	4,7	8	11
Pseudarthrose	3	7	10	13,7

Tabelle 14: Art des Eingriffs nach Ernährungsstatus: Aufgelistet sind die häufigsten Eingriffe, die bei Betrachtung des Ernährungsstatus unterschiedlich oft durchgeführt wurden. Übertragen aus den Patientenakten waren Mehrfachangaben möglich. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43; Normalernährte (NRS <3) N = 73.

Art des Eingriffs nach Ernährungsstatus	NRS ≥ 3 (N = 43)		NRS <3 (N = 73)	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Débridement	17	39,5	17	23,3
Amputation	10	23,3	10	13,7
VAC-Anlage	9	20	11	15,1
Prothesenaus- & Spacereinbau	2	4,7	11	15,1
Materialentfernung	6	14	19	26

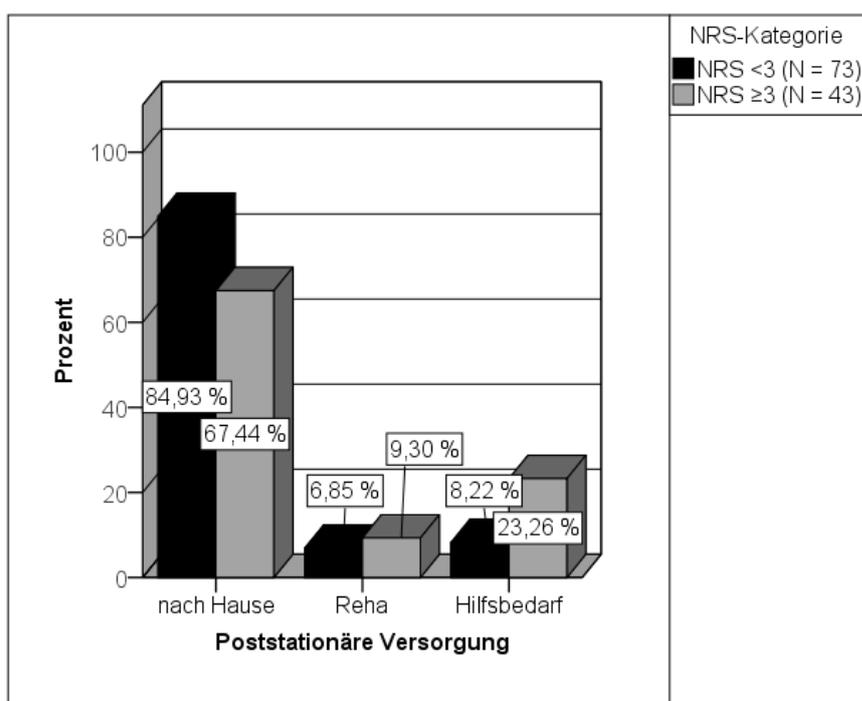


Abbildung 32: Poststationäre Versorgung nach Ernährungszustand: Die Grafik zeigt die verschiedenen poststationären Versorgungsmöglichkeiten. Sichtbar sind die prozentualen Anteile (y-Achse) Mangel- (NRS ≥ 3) gegenüber Normalernährter (NRS <3) als Balkendiagramm. Die x-Achse zeigt die verschiedenen postoperativen Weiterversorgungsmöglichkeiten. Zusammengefasst unter Hilfsbedarf sind sowohl stationäre, ambulante als auch private Unterstützung sowie Heimaufnahme. (N = 116).

3.4 Komplikationen

3.4.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt entwickelten 68,5 % verschiedene Komplikationen im Verlauf. Die Vulnerabilität unseres septisches Patientenkollektiv zeichnete sich durch eine hohe Rate an Revisionsoperationen (51,4 %) ab. Da ein Revisionseingriff so

häufig vorlag, sank die Komplikationsrate auf 54,8 %, wenn Folgeeingriffe nicht dazugezählt wurden (vgl. Abbildung 33). Ebenfalls häufige Komplikationen waren die postoperative Anämie (37 %) und die Wundheilungsstörung (18,5 %). Seltener Komplikationen der Organfunktion sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Vergleich der postoperativen Komplikationsrate in- (a) bzw. exklusive (b) Folgeeingriff

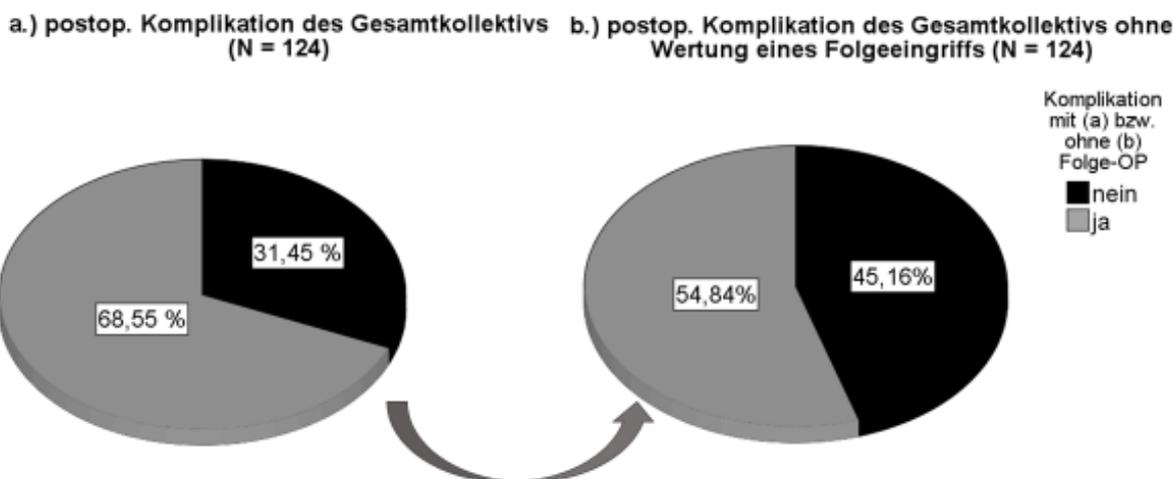


Abbildung 33: Postoperative Komplikationen des Gesamtkollektivs mit (a) und ohne (b) Folgeoperation: Sichtbar sind die Anteile der Patienten, die eine Komplikation im postoperativen Verlauf bis Entlassung entwickelten. Dazu zählten außerdem Anämie, Wundheilungsstörung, Thrombose, Elektrolytstörung, verzögerte Mobilisation, gastrointestinale Beschwerden, erneuter Keimnachweis, kardio-respiratorische, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Versterben. In (a) wurden Folgeoperationen ebenfalls als Komplikation gewertet, in (b) jedoch aufgrund deren häufigem Auftreten ausgeschlossen. Dies senkte die allgemeine Komplikationsrate.

Tabelle 15: Komplikationen des Gesamtkollektivs: Hier zeigen sich die häufigsten Komplikationen, die sich postoperativ im Gesamtkollektiv entwickelten. Mehrfachangaben waren möglich. N = 124

Komplikationen des Gesamtkollektivs	Anzahl N	Prozent
Gesamt	85	68,5
• Anämie	51	37
• Wundheilungsstörung	23	18,5
• Folgeoperation	64	51,6
• Thrombose	1	0,8
• Elektrolytstörung	3	2,4
• verzögerte Mobilisation	3	2,4

• gastrointestinale Beschwerden	1	0,8
• erneuter Keimnachweis	4	3,2
• kardio-respiratorische Störungen	6	4,8
• sonstige Organstörungen (Leber, Niere)	2	1,6
• Blutung, Gerinnungsstörung	6	4,8
• Tod	1	0,8
• Sonstige	3	2,2

3.4.2 Raucher

Wir konnten zeigen, dass der Rauchstatus die Komplikationsrate nicht signifikant beeinflusste. Revisionseingriffe waren nicht häufiger notwendig ($p = 0,061$). Andere Komplikationen betrafen sogar öfter Nichtraucher. Darunter die postoperative Anämie mit 41,8 % vs 27,5 % ($p = 0,271$) und die Wundheilungsstörung mit 20,3 % vs. 17,5 % ($p = 0,707$). Die Vergleiche der weiteren Komplikationen sind im Anhang angefügt (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 35).

3.4.3 Risiko für Mangelernährung

1. Signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate:

Postoperative Organfunktionsstörungen traten statistisch signifikant häufiger bei Patienten mit NRS ≥ 3 auf ($p = 0,026$). Auffällig waren deutlich mehr kardio-respiratorische (11,6 % vs. 1,4 %) sowie Elektrolyt- (4,7 % vs. 1,4 %), Leber- und Nierenfunktionsstörungen (4,7 % vs. Keiner) festzustellen.

2. Nichtsignifikante Unterschiede in der Komplikationsrate:

Ein NRS ≥ 3 ging generell mit einer erhöhten Komplikationsrate einher (74,4 % vs. 63 %) ($p = 0,226$), dazu zählten die postoperative Anämie mit 41,9 % vs. 31,5 % ($p = 0,361$) und Wundheilungsstörungen mit 25,6 % vs. 13,7 % ($p = 0,136$). Auch der Todesfall gehörte zur Gruppe mit NRS ≥ 3 (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Komplikationen nach Ernährungsstatus: Aufgelistet sind die Komplikationen, welche sich nach Ernährungsstatus unterschieden. Mehrfachangaben waren möglich. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

Komplikationen nach Ernährungsstatus	NRS ≥ 3		NRS < 3	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Gesamt	32	74,4	46	63
• Anämie	18	41,9	23	31,5
• Wundheilungsstörung	11	25,6	10	13,7
• Folgeoperation	22	51,2	37	50,7
• Thrombose	1	2,4	0	0
• Elektrolytstörung	2	4,7	1	1,4
• verzögerte Mobilisation	3	7	0	0
• gastrointestinale Beschwerden	0	0	1	1,4
• erneuter Keimnachweis	2	4,7	2	2,7
• kardio-respiratorische Störungen	5	11,6	1	1,4
• sonstige Organstörungen (Leber, Niere)	2	4,7	0	0
• Blutung, Gerinnungsstörung	1	2,3	4	5,5
• Tod	1	2,3	0	0
• Sonstige	0	0	3	4,1

3.5 Keimnachweis

3.5.1 Gesamtkollektiv

Trotz des septischen Kollektives gelang im Aufenthalt zum Studienzeitpunkt ein Keimnachweis der Mikrobiologie nur bei 42,7 % Patienten. Dabei handelte es sich in der Hälfte der Fälle um den anamnestisch ersten Wundinfekt (58,9 %). Die mikrobiologische Diagnostik ergab zwischen einem und neun Keimen, davon zu 31,5 % eine Monoinfektion. Bei 13,7 % der Patienten konnten zwei Keime nachgewiesen werden (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 36).

Am häufigsten betroffen waren der Unterschenkel (40,3 %) und der Fuß (21 %) sowie Hüfte/Oberschenkel (14,5 %) gefolgt vom Knie (8,9 %) (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 37). In unserem Kollektiv konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Körperregion und dem Keimspektrum finden. Auch zeigte sich das Keimspektrum nicht signifikant einem bestimmten Infekt oder Diagnose assoziiert. Insgesamt handelte es sich jedoch meist um Staphylococcus Aureus (25 %), Pseudomonas Aeruginosa oder Staphylococcus Epidermidis (je 16,9 %), gefolgt von Enterokokken (11,3 %) (vgl. Anhang 9.4:

Tabelle 38). Dabei konnte *Pseudomonas Aeruginosa* vermehrt bei Osteomyelitiden oder lokalen Wundheilungsstörungen (Abszess/Serom/Fistel/Bursitis/Empyem) (je 33 %) sowie bei Gangrän/Nekrosen (28,6 %) nachgewiesen werden. *Staphylococcus Aureus* verursachte vornehmlich lokale Wundheilungsstörungen (35,5 %), Osteomyelitiden (29 %) und chronische Wunden (22,6 %). Als dritthäufigster Keim war *Staph. Epidermidis* meist in chronischen Wunden nachweisbar (28,6 %), gefolgt von lokalen Wundheilungsstörungen (23,8 %).

Staphylococcus Aureus wurde dabei vornehmlich mit Clindamycin (22,6 %) oder einem Aminopenicillin in Kombination mit β -Lactamaseinhibitor (19,4 %) therapiert. Bei *Staphylococcus Epidermidis* kamen Rifampicin (42,9 %) und Clindamycin (28,6 %) zum Einsatz. Gegen *Pseudomonas Aeruginosa* wurde in 23,8 %, gegen Enterokokken in 28,6 % der Fällen Ciprofloxacin verwendet. Genauso oft wurden Letztere auch mit Aminopenicillinen in Kombination mit β -Lactamaseinhibitor therapiert. Insgesamt kamen bei 24,2 % der Patienten keine Antibiotika zum Einsatz. Als am meisten eingesetzter Wirkstoff der septischen Unfallchirurgie zeigten sich unabhängig vom Keimspektrum β -Lactam-Antibiotika (44,3 %), darunter vor allem ein Aminopenicillin in Kombination mit einem β -Lactamaseinhibitor (13,7 %) oder das Cephalosporin Cefazolin (12,9 %). Jedem fünften Patienten wurde hingegen Clindamycin verordnet (21 %). Auch Flourochinonole kamen auf der septischen Station regelmäßig zum Einsatz (15,4 %) (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 39).

3.5.2 Raucher

1. Signifikante Unterschiede:

Wir konnten zeigen, dass sich die betroffene Körperregion je nach Rauchstatus signifikant unterschied ($p = 0,023$). Auffällig war, dass Raucher häufiger Infekte proximaler Gelenke und Körperpartien wie Schulter/Oberarm (10 % vs. 1,3 %) bzw. Hüfte/Oberschenkel (20 % vs. 12,7 %) zeigten, während bei Nichtrauchern der Fuß (25,3 % vs. 15 %) oder das Knie öfter Infektfokus war (11,4 % vs. 5 %) (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 40). Zudem lagen

signifikant mehr Mischinfektionen unter Nichtrauchern (31,7 % vs. 10 %) vor ($p = 0,041$), während bei Rauchern mit 45 % (vs. 25,3 %) öfter nur ein singulärer Keim nachweisbar war (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 41). Es zeigte sich außerdem unter Nichtrauchern die Therapie mit Fluorochinolonen (22,8 % vs. Keiner) und Clindamycin (27,8 % vs. 10 %) statistisch signifikant häufiger ($p = 0,039$). Bei Rauchern kam dafür signifikant häufiger Ceftazidim zum Einsatz (2,5 % vs. 1,3 % ($p = 0,028$)). Auffällig war, dass β -Lactam-Antibiotika generell öfter bei Rauchern verwendet wurden (62,5 % vs. 32,9 %) (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 43).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Die Keimart unterschied sich nicht statistisch signifikant. Nichtraucher zeigten eine Tendenz zu gramnegativen Keimen (Proteus (5,1 % vs. Keiner), Pseudomonas (17,7 % vs. 12,5 %), Propionibacterium acnes (6,7 % vs. 2,5 %), sonstige gramnegative (13,9 % vs. 2,5 %) sowie Streptokokken (10,1 % vs. 2,5 %). Generell fiel auf, dass das Keimspektrum der Nichtraucher breiter als bei Rauchern war, so wurden unter Letzteren nur 6 (vs. 10) spezifische Arten gefunden (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 42).

3.5.3 Risiko für Mangelernährung

1. Signifikante Unterschiede:

Die Keimregion zeigte sich signifikant unterschiedlich je nach Ernährungszustand ($p = 0,023$). So ging ein NRS ≥ 3 mit auffällig mehr Wirbelsäulen- (7 % vs. 1,4 %) sowie Unterschenkelinfektionen (48,8 % vs. 38,4 %) einher. Patienten mit NRS < 3 waren dagegen öfter von Infektionen im Knie (13,7 % vs. Keiner) oder Sprunggelenk betroffen (6,8 % vs. Keiner) (vgl. Tabelle 17). Dabei wiesen Normalernährte signifikant häufiger Staphylococcus Aureus ($p = 0,020$) auf, während das Risiko für Mangelernährung mit Infektionen durch gramnegative und Problemkeime wie Pseudomonas Aeruginosa, Propionibacterium Acnes und Enterokokken einherging (vgl. Tabelle 19). Bei einem Risiko für Mangelernährung wurde signifikant mehr Vancomycin eingesetzt ($p = 0,004$).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Bei einem NRS ≥ 3 konnte häufiger eine Mischinfektion gefunden werden (32,6 % vs. 19,2 %), während Normalernährte eher Monoinfekte aufwiesen (34,2 % vs. 25,6 %) (vgl. Tabelle 18). Antibiotika gegen gramnegative Erreger (Chinolone, Cotrimoxazol, Cefuroxim) wurden häufiger bei NRS ≥ 3 eingesetzt, während bei mehr NRS < 3 auf eine Antibiose verzichtet wurde (27,4 % vs. 16,3 %) (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 17: Körperregion des Keimnachweises nach Ernährungsstatus: Hier wurden die Körperregionen angeführt, welche sich nach Ernährungsstatus unterschiedlich oft vom Infekt betroffen zeigten. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

Keimnachweis Region	NRS ≥ 3		NRS < 3	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Schulter/Oberarm	3	7	2	2,7
Ellbogen/Unterarm	2	4,6	1	1,4
Hüfte/Oberschenkel	4	9,3	11	15,1
Knie	0	0	10	13,7
Unterschenkel	21	48,8	28	38,4
Sprunggelenk	0	0	5	6,8
Wirbelsäule	3	7	1	1,4

Tabelle 18: Keimanzahl nach Ernährungsstatus: Hier ist die Zahl an Keimen, die in Abhängigkeit vom Ernährungsstatus detektiert werden konnte, dargestellt. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

Keimanzahl	NRS ≥ 3		NRS < 3	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
0	18	41,9	34	56,6
1	11	25,6	25	34,2
2	8	18,6	6	8,2
3	2	4,7	5	6,8
4	2	4,7	2	2,7
5	1	2,3	1	1,4
9	1	2,3	0	0

Tabelle 19: Keimart nach Ernährungsstatus: Dargestellt sind die Keime, die sich im mikrobiologischen Befund nach Ernährungszustand unterschiedlich oft nachwiesen. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73. Mit * markiert sind signifikante Unterschiede.

Keimnachweis Keimart	NRS ≥ 3		NRS < 3	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Staphylococcus Aureus*	7	16,3	19	26
Staphylococcus Epidermidis	7	16,3	12	16,4

Pseudomonas Aeruginosa	12	27,9	8	11
Enterococcus Species	7	16,3	7	9,6
Sonstige gram negative	7	16,3	4	5,5
Sonstige Staphylokokken	4	9,3	6	8,2
Streptococcus Species	4	9,3	6	8,2
Propionibacterium Acnes	1	2,5	6	7,6
Sonstige gram positive	4	9,3	2	2,7
Porphyromonas	2	4,7	1	1,4
Proteus Species	1	2,3	3	4,1
Corynebacterium	1	2,3	2	2,7
Klebsiellen	0	0	1	1,4
Enterobakterien	0	0	3	3,8

Tabelle 20: Antibiotikatherapie nach Ernährungsstatus: Aufgelistet sind Antibiotika, welche sich in der Einnahmehäufigkeit nach Ernährungsstatus unterscheiden. Entnommen aus den Patientenakten, waren Mehrfachangaben möglich. Die einzelnen Medikamente wurden in ihre übergeordnete Wirkgruppe aufsummiert. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

Antibiose nach Rauchstatus	NRS ≥ 3		NRS < 3		Einzelne Wirkstoffe	NRS ≥ 3		NRS < 3	
	N	%	N	%		N	%	N	%
Antibiosegruppe keine Antibiose	7	16,3	20	17,4					
β-Lactam-Antibiotika	20	46,8	29	39,7	Amoxicillin + Clavulansäure/Ampicillin + Sulbactam	5	11,6	1	15,1
					Tazobactam	3	7	1	1,4
					Cefazolin	3	7	1	16,4
					Cefuroxim	6	14	3	4,1
					Ceftazidim/Ceftriaxon	1	2,5	1	1,3
					Meropenem	2	4,7	1	1,4
Ansamycin	3	7	12	16,4	Rifampicin				
Fluorochinolone	11	15,4	4	11	Ciprofloxacin	6	14	4	5,5
					Levofloxacin	5	11,6	4	5,5
Cotrimoxazol	4	9,3	2	2,7	Trimetoprim + Sulfamethoxazol				

3.6 Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum

3.6.1 Gesamtkollektiv

In unserem Kollektiv erhielten lediglich 13,7 % keine Dauermedikation. Die Anderen nahmen täglich bis zu 12 verschiedene Präparate ein, im Durchschnitt 4 (2 – 6) (vgl. Tabelle 21). Bei stationärer Aufnahme nahmen lediglich 4,8 % bereits ein Antibiotikum ein.

Mit 53,2 % schätzte über die Hälfte ihren Alkoholkonsum als gelegentlich ein. Außerdem gaben 5,6 % an jeden Tag Alkohol zu konsumieren, während 2,4 % laut eigener Aussage alkoholabhängig waren. Etwa ein Drittel (34,7 %) verneinte einen Alkoholkonsum.

Tabelle 21: Medikamentenzahl: Dargestellt ist die Zahl an verschiedenen eingenommenen Medikamenten. Angeführt sind das Gesamtkollektiv sowie nur die Raucher, Nichtraucher bzw. ROM (NRS ≥ 3) und NROM (NRS < 3) 1. (3.) = 1. (3.) Quartil.

Medikamentenanzahl	Anzahl N	1.	Median	3.	Modus	Minimum	Maximum
Gesamt	124	2	4	6	4	0	12
• Raucher	40	2	3,5	6	3	0	9
• Nichtraucher	79	2	4	7	4	0	12
• NRS ≥ 3	43	2	4	5	5	0	10
• NRS < 3	73	2	4	7	4	0	12

3.6.2 Raucher

1. Signifikante Unterschiede:

Auffällig war ein hochsignifikanter Unterschied im Alkoholkonsum der Nikotinabuser. 7,5 % der Raucher, jedoch niemand der Nichtraucher war alkoholabhängig ($p < 0,001$). Der Anteil an Nichtkonsumenten war unter Nichtrauchern höher (39,2 % vs. 30 %).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Die Medikamenteneinnahme war nicht signifikant geringer unter Rauchern (3,5 R vs. 4 NR) (vgl. Tabelle 21). Dafür nahmen diese prästationär häufiger

schon Antibiotika ein (6,3 % vs. 2,5 %) ($p = 0,738$). Gelegentlicher und täglicher Konsum waren etwa gleicher Prävalenz.

N = 35 Raucher machten nähere Angaben zu ihrer Tabakabhängigkeit: 97,1 % rauchten Zigaretten, ein Teilnehmer bevorzugte Zigarillos (2,9 %). 12,5 % waren zusätzlich Passivrauch ausgesetzt (N = 5). Dabei erreichte das untersuchte Raucherkollektiv zwischen keinem und 96, im Schnitt 20 (3,5 – 39) Packyears (vgl. Abbildung 34). Dies errechnete sich aus einem Mittel von 12 (6,25 – 20) Zigaretten und 21 (5,25 – 40) Jahren Suchtverhalten. Frauen erreichten durch langjährigere Rauchen (30 vs. 20 Jahre) bei gleicher täglicher Zigarettenzahl mehr Packyears als Männer (25 vs. 16,25 PY). 42,5 % hatten bisher keinen Versuch der Suchtaufgabe unternommen, während 35 % ein- bis zweimal und 15 % drei- bis fünfmal versucht hatten den Konsum zu stoppen. Bei 7,5 % lagen sogar mehr als fünf Aufgabeversuche zurück.

Die Gründe für einen Wiederanfang gaben N = 13 an:

1. Für 46,2 % war Stress die Ursache (46,2 %)
2. In 30,8 % war die Sucht zu stark, um dauerhaft aufzuhören
3. 15,4 % fingen aus Gruppenzwang wieder mit dem Rauchen an
4. Bei 7,7 % war die mit Verzicht einhergehende Gewichtszunahme der Scheiterungsgrund.

Nur 11,8 % der Raucher verwendeten zur Entwöhnung E-Zigaretten, davon empfand die Hälfte diese als hilfreich.

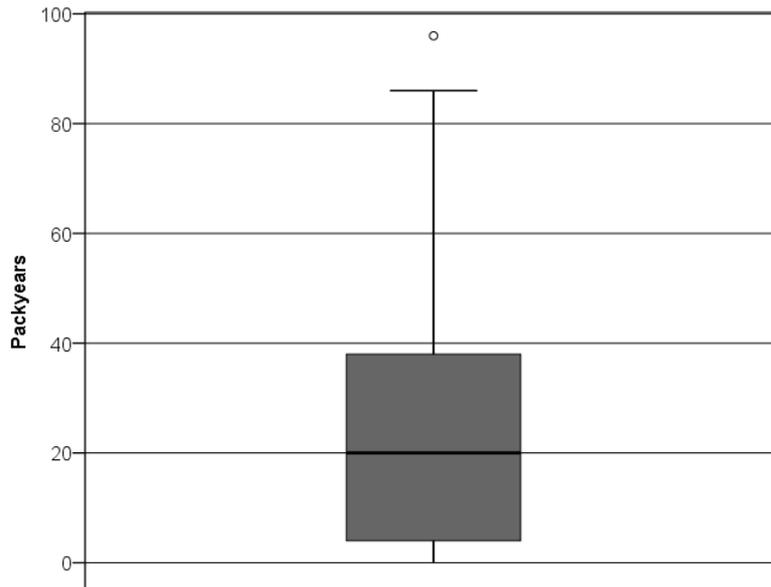


Abbildung 34: Packyears des Konsums der Raucher: Dargestellt ist die tägliche Zigarettenzahl multipliziert mit Jahren des Konsums. Gewählt wurden Boxplots, welche Median, Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) davon zeigen. (N = 40).

3.6.3 Risiko für Mangelernährung

1. Nicht signifikante Unterschiede:

Unabhängig vom Ernährungszustand nahmen die Patienten 4,0 (2,0 – 5,0) Medikamente pro Tag ($p = 0,303$), der Modalwert lag bei einem NRS ≥ 3 jedoch bei 5 statt 4 Präparaten. Die prästationäre Antibiose war dreimal so häufig bei NRS ≥ 3 (9,3 % vs. 2,7 %) ($p = 0,279$). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied im Alkoholkonsum nach Ernährungszustand zeigen.

3.7 Allgemeinbefinden der letzten vier Wochen

3.7.1 Gesamtkollektiv

Hinsichtlich des Allgemeinbefindens berichteten 13,7 % von Appetitlosigkeit, 7,3 % von Übelkeit und 9,7 % von Durchfallleiden. 4,8 % mussten sich ab und zu Erbrechen. Je drei Patienten (2,4 %) klagten bei Nahrungszufuhr über Kau- und Schluckstörungen oder vermehrtes Husten. Der Anteil an Zahnprothesenträgern betrug 29,8 %. Bei jedem vierten Teilnehmer war es zu Gewichtsabnahme (24,2 %) gekommen, davon zur Hälfte unbewusst (53,3 %). Der Gewichtsverlust betrug zwischen 0 und 15 kg im Schnitt 2,5 (2 - 7) kg (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 44).

3.7.2 Raucher

1. Signifikante Unterschiede:

Wir konnten einen signifikant höheren Gewichtsverlust unter Nichtrauchern zeigen (2,0 (1,3 – 3) kg R vs. 5,5 (2 – 7,8) kg NR) ($p = 0,008$).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Jedoch zeigte sich ein genereller (32,5 % R vs. 20,3 % NR) ($p = 0,249$) und unbewusster Gewichtsverlust (61,5 % R vs. 50 % NR) ($p = 0,126$) häufiger bei Rauchern. So verloren Nichtraucher zwar seltener, aber dafür stärker an Gewicht.

Es ergaben sich Prävalenzunterschiede für das Erbrechen (7,5 % R vs. 3,8 % NR) ($p = 0,536$) und Durchfall (15 % R vs. 7,6 % NR) ($p = 0,368$). Husten, Kau- oder Schluckstörungen beim Essen beklagten mehr Nichtraucher (je 3,8 % vs. Keiner) ($p = 0,603$). Unter den Rauchern waren weniger Träger einer Zahnprothese (27,5 % R vs. 32,9 % NR) ($p = 0,382$).

3.7.3 Risiko für Mangelernährung

1. Signifikante Unterschiede:

Wir konnten statistisch hochsignifikant mehr Zahnprothesenträger bei NRS ≥ 3 feststellen (51,2 % vs. 20,5 %) ($p < 0,001$). Risikopatienten für Mangelernährung hatten zudem signifikant häufiger ($p = 0,046$) einen Gewichtsverlust erlitten (32,6 % NRS ≥ 3 vs. 21,9 % NRS < 3).

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Die Gewichtsabnahme war dabei häufiger unbewusst (72,7 % NRS ≥ 3 vs. 61,5 % NRS < 3) ($p = 0,621$) und stärker ausgeprägt (3,5 (1,45 – 7,75) kg NRS ≥ 3 vs. 2 (2 - 6,75) kg NRS < 3) ($p = 0,271$). Ein NRS ≥ 3 ging mit verstärkter Appetitlosigkeit (20,9 % NRS ≥ 3 vs. 11 % NRS < 3) ($p = 0,227$) sowie Husten (4,7 % NRS ≥ 3 vs. 1,4 % NRS < 3) einher ($p = 0,636$). Dahingegen bestand weniger Übelkeit (9,6 % NRS < 3 vs. 4,7 % NRS ≥ 3) ($p = 0,617$) und Erbrechen (6,8 % NRS < 3 vs. 2,3 % NRS ≥ 3) bei NRS ≥ 3 , ($p = 0,608$).

3.8 Komorbidität

3.8.1 Gesamtkollektiv

Wir konnten in unserem septischen Kollektiv vor allem kardiologische (44,4 %), endokrinologische (36,3 %) und metabolische (40,3 %) Nebenerkrankungen feststellen. Häufige Erkrankungen waren die Hypertonie (37,1 %), Anämie (19,4 %), koronare Herzkrankheit und Herzrhythmusstörungen (18,5 %). Außerdem litt jeder Vierte an einem Diabetes Mellitus (25,8 %). 33,1 % waren adipös (BMI >30 kg/m²). Schilddrüsenprobleme waren bei 16,1 % bekannt (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 22: Komorbiditäten des Gesamtkollektivs: Aufgelistet sind die häufigsten Nebendiagnosen, die in den Patientenakten gelistet waren. Verschiedene Erkrankungen wurden in Hauptkategorien wie Körpersystem/Organ zusammengefasst. Mehrfachangaben waren möglich. N = 124.

Erkrankung		Anzahl N	Prozent
Hämatologisch	Gesamt	25	20,2
	• <i>Anämie</i>	24	19,4
Kardiologisch	Gesamt	55	44,4
	• <i>KHK</i>	23	18,5
	• <i>Herzinsuffizienz</i>	10	8,1
	• <i>Hypertonie</i>	46	37,1
	• <i>Herzrhythmusstörung</i>	23	18,5
Pneumologisch	Gesamt	17	13,7
Gastrointestinal	Gesamt	9	7,3
Pankreatisch	Gesamt	16	12,9
Hepatisch	Gesamt	5	4
	• <i>Hepatitis</i>	4	3,2
	• <i>Zirrhose</i>	2	1,6
Nephrologisch	Gesamt	16	12,9
	• <i>Niereninsuffizienz</i>	11	8,9
Rheumatologisch	Gesamt	12	9,7
	• <i>Rheumatoide Arthritis</i>	10	8,1
	• <i>Vaskulitis</i>	2	1,6
Metabolisch	Gesamt	50	40,3
	• <i>Lipidstoffwechsel</i>	16	12,9
	• <i>Adipositas (BMI >30 kg/m²)</i>	41	33,1
	• <i>Hyperurikämie</i>	14	11,3
Endokrinologisch	Gesamt	45	36,3
	• <i>Schilddrüse</i>	21	16,9
	• <i>Diabetes Mellitus</i>	32	25,8
Angiologisch	Gesamt	25	20,2
	• <i>pAVK</i>	15	12,1
	• <i>CVI</i>	2	1,6
	• <i>Embolie</i>	4	3,2
	• <i>Thrombose</i>	7	5,6
	• <i>Apoplex</i>	3	2,4

Infektionskrankheit	Gesamt	10	8,1
Tumorleiden	Gesamt	9	7,3
Psychisch	Gesamt	13	10,5
	• <i>Depression</i>	10	8,1
	• <i>Demenz</i>	3	2,4
Dermatologisch	Gesamt	7	5,6

3.8.2 *Raucher*

1. Nicht signifikante Unterschiede:

In der Prävalenz an Nebenerkrankungen zeigte das Rauchen keinen Einfluss. Auffälligerweise war die Rate an Nebenerkrankungen im septisch-unfallchirurgischen Kollektiv sogar unter Nichtrauchern höher (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 45). Dies galt unter den kardiologischen Erkrankungen (50,6 % NR vs. 32,5 % R) für die koronare Herzkrankheit (21,5 % NR vs. 12,5 % R) ($p = 0,479$), Herzrhythmusstörungen (20,3 % NR vs. 15 % R) ($p = 0,774$) und die Hypertonie (40,5 % NR vs. 32,5 % R) ($p = 0,595$). Eine Herzinsuffizienz lag hingegen bei doppelt so vielen Rauchern vor (12,5 % R vs. 6,3 % NR) ($p = 0,544$). Diagnostizierte Lebererkrankungen überwogen bei diesen ebenfalls (7,5 % R vs. 2,5 % NR) ($p = 0,459$). Nichtraucher waren häufiger von Lipid- (15,2 % NR vs. 10 % R) ($p = 0,702$) und Zuckerstoffwechselstörungen (27,8 % NR vs. 22,5 % R) ($p = 0,865$) betroffen. Angiologische Erkrankungen unterschieden sich kaum (21,5 % vs. 17,5 %) ($p = 0,920$), lediglich Thrombosen waren nur bei Nichtrauchern bekannt (7,6 % vs. Keiner) ($p = 0,052$).

3.8.3 *Risiko für Mangelernährung*

1. Signifikante Unterschiede:

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit $NRS \geq 3$ statistisch signifikant mehr Komorbiditäten aufwiesen. Neben den gesamten hämatologischen Erkrankungen ($p = 0,032$) ließ sich vor allem für die Anämie eine Assoziation ($p = 0,029$) zu einem Risiko für Mangelernährung feststellen (32,5 % vs. 12,3 %). Auch Herz-Kreislaufkrankungen zeigten sich hochsignifikant häufiger (67,4 % $NRS \geq 3$ vs. 30,1 % $NRS < 3$) ($p < 0,001$). Für die Herzinsuffizienz ergab sich eine vierfache Rate bei einem Risiko für Mangelernährung mit 16,3

% zu 4,1 % ($p = 0,046$) und für Herzrhythmusstörungen mehr als das Doppelte (30,2 % NRS ≥ 3 vs. 12,3 % NRS < 3). Die Hypertonie war ebenfalls signifikant häufiger (55,8 % NRS ≥ 3 vs. 24,7 % NRS < 3) bei Risikopatienten für Mangelernährung ($p = 0,002$). Jeder Vierte (25,5 %) wies eine KHK auf, während dies nur auf 15,1 % derjenigen mit NRS < 3 zutraf. Nephrologische Erkrankungen erreichten ebenfalls Signifikanz ($p = 0,047$) in Abhängigkeit vom Ernährungszustand (23,2 % NRS ≥ 3 vs. 8,2 % NRS < 3), was vor allem für die Niereninsuffizienz galt (14 % vs. 6,8 %). Rheumatoide Arthritis trat bei NRS ≥ 3 viermal so häufig auf mit 16,3 % vs. 4,1 %. Auch metabolisch ($p = 0,050$) und endokrinologisch ($p = 0,032$) waren Risikopatienten für Mangelernährung signifikant stärker vorerkrankt. Lipidstoffwechselstörungen betragen 20,9 % vs. 9,6 %, Adipositas 46,5 % vs. 27,4 % und Diabetes Mellitus 42,9 % vs. 16,4 % ($p = 0,009$). Letzterer war bei Mangelernährung außerdem signifikant öfter insulinpflichtig ($p = 0,033$) mit 25,6 % vs. 11 %. Gefäßerkrankungen betrafen jeden dritten (34,9 %) Risikopatienten für Mangelernährung (vs. 12,3 %) ($p = 0,014$). Sowohl eine pAVK (18,6 % NRS ≥ 3 vs. 8,2 % NRS < 3), CVI (4,7 % NRS ≥ 3 vs. Keiner NRS < 3), Embolie (9,6 % NRS ≥ 3 vs. Keiner NRS < 3) ($p = 0,044$) als auch Thrombose (11,6 % vs. 2,7 %) war häufiger. Nicht zuletzt traten auch Infektions- (14 % vs. 5,5 %) und Tumorerkrankungen (11,5 % vs. 5,5 %), Depressionen (11,6 % vs. 6,8 %) sowie Demenz (7 % vs. Keiner) öfter bei NRS ≥ 3 auf (vgl. Tabelle 23).

Unter Herausrechnung des Punktes, der jedem Patienten über 70 Jahren bei Bestimmung der NRS-Kategorie automatisch zugerechnet wird, minderten sich die Signifikanzen.

1. Signifikante Unterschiede:

Es ergab sich nur noch für alle hämatologischen Erkrankungen ($p = 0,013$) darunter speziell der Anämie ($p = 0,032$) sowie angiologischen Komorbiditäten ($p = 0,023$) statistische Signifikanz.

2. Nichtsignifikante Unterschiede:

Hingegen kam es bei kardiologischen Erkrankungen zur Minderung der Prävalenzunterschiede (56 % NRS ≥ 3 vs. 42,2 % NRS < 3) ($p = 0,417$), spezifisch für Herzinsuffizienz (16 % NRS ≥ 3 vs. 6,7 % NRS < 3) ($p = 0,334$)

und Hypertonie (44 % NRS ≥ 3 vs. 35,6 % NRS < 3) ($p = 0,733$). Dies galt auch für nephrologische (24 % NRS ≥ 3 vs. 11,1 % NRS < 3) ($p = 0,116$), metabolische (45,6 % vs. 28 %) ($p = 0,161$) und endokrinologische Nebendiagnosen (36 % vs. 37,8 %) ($p = 0,733$) wie Diabetes Mellitus (41,9 % vs. 16,4 %) ($p = 0,939$). Die deutlich höhere Komorbiditätsrate der Risikopatienten für Mangelernährung blieb jedoch trotz Nichtberücksichtigung des Alters bestehen.

Tabelle 23: Komorbiditäten nach Ernährungsstatus: Aufgelistet sind die häufigsten Nebendiagnosen, die in den Patientenakten geführt waren. Verschiedene Erkrankungen wurden in Hauptkategorien wie Körpersystem/Organ zusammengefasst. Untersucht wurde der Einfluss von einem Risiko für Mangelernährung auf die Prävalenz dieser Komorbiditäten. Mehrfachangaben waren möglich. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43, Normalernährte (NRS < 3) N = 73. Mit * markiert sind signifikante Unterschiede.

Erkrankung		NRS ≥ 3		NRS < 3	
		Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Hämatologisch*	Gesamt*	14	32,6	9	12,3
	Anämie*	14	32,6	9	12,3
Kardiologisch*	Gesamt*	29	67,4	22	30,1
	• <i>KHK</i>	11	25,6	11	15,1
	• <i>Herzinsuffizienz*</i>	7	16,3	3	4,1
	• <i>Herzrhythmusstörung</i>	13	30,2	9	12,3
	• <i>Hypertonie*</i>	24	55,8	18	24,7
Pankreatisch	Gesamt	9	20,9	6	8,2
Nephrologisch*	Gesamt*	10	23,3	6	8,2
	• <i>Niereninsuffizienz</i>	6	14	5	6,8
Rheumatologisch	Gesamt	7	16,3	5	6,8
	• <i>Rheumatoide Arthritis</i>	7	16,3	3	4,1
Metabolisch*	Gesamt*	23	53,5	26	35,6
	• <i>Lipidstoffwechsel</i>	9	20,9	7	9,6
	• <i>Adipositas (BMI > 30 kg/m²)</i>	20	46,5	20	27,4
	• <i>Hyperurikämie</i>	6	14	7	9,6
Endokrinologisch*	Gesamt*	22	51,2	20	27,4
	• <i>Diabetes Mellitus*</i>	18	41,9	12	16,4
Angiologisch*	Gesamt*	15	34,9	9	12,3
	• <i>pAVK</i>	8	18,6	6	8,2
	• <i>CVI</i>	2	4,7	0	0
	• <i>Embolie*</i>	4	9,3	0	0
	• <i>Thrombose</i>	5	11,6	2	2,7
Infektionskrankheit	Gesamt	6	14	4	5,5
Tumorleiden	Gesamt	5	11,6	4	5,5
Psychisch	Gesamt	8	18,6	5	6,8
	• <i>Depression</i>	5	11,6	5	6,8
	• <i>Demenz</i>	3	7	0	0

3.9 Laborparameter

3.9.1 Gesamtkollektiv

Präoperativ lag der Hb-Wert bereits im anämischen Bereich ($13,2 \pm 2,2$ g/dl), sank durch den Eingriff weiter auf $11,7 \pm 2,3$ g/dl. Auch die MCHC war dementsprechend im unteren Grenzbereich mit $33,3 \pm 1,7$ g/dl und sank auf $32,9 \pm 1,2$ g/dl in der letzten Blutkontrolle knapp unter die Norm von 33-36 g/dl. Bei einem Normbereich von 3,4–5,0 g/dl fiel auf, dass bereits vor dem Eingriff auch das Albumin am unteren Grenzwert lag ($3,5 \pm 0,6$ g/dl). Nach der Operation unterschritt es diesen mit $3,0 \pm 0,5$ g/dl. Der CRP-Spiegel war bei einem Cut-Off-Wert von <5 mg/l bereits präoperativ unter septischen Patienten zu hoch. Von 10,5 (1,9 – 32,9) mg/l stieg es postoperativ zunächst weiter an 33,1 (13,4 – 88,3) mg/l, um nach einer Woche abzufallen auf 16,7 (7 - 51,1). Auch die Glucose war grenzwertig erhöht 107 (96,5 – 128), da der Normbereich zwischen 74 - 105 mg/dl rangiert.

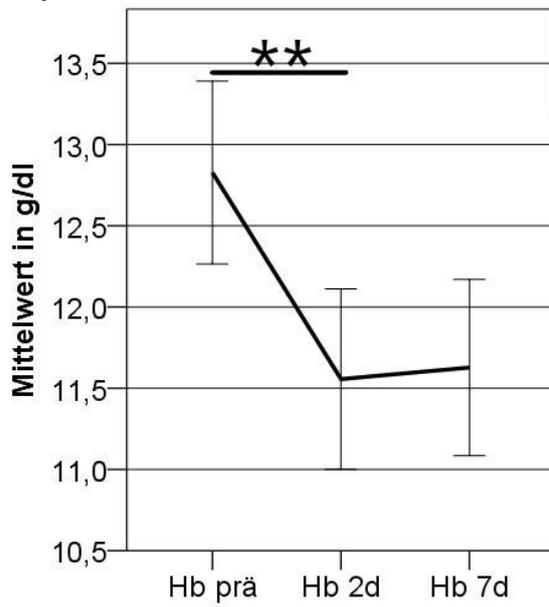
Im Anhang sind alle Laborparameter im Verlauf der drei Blutentnahmen sowie die Normwerte des Labors der BGU Tübingen dargestellt (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 46).

1. Signifikante Unterschiede:

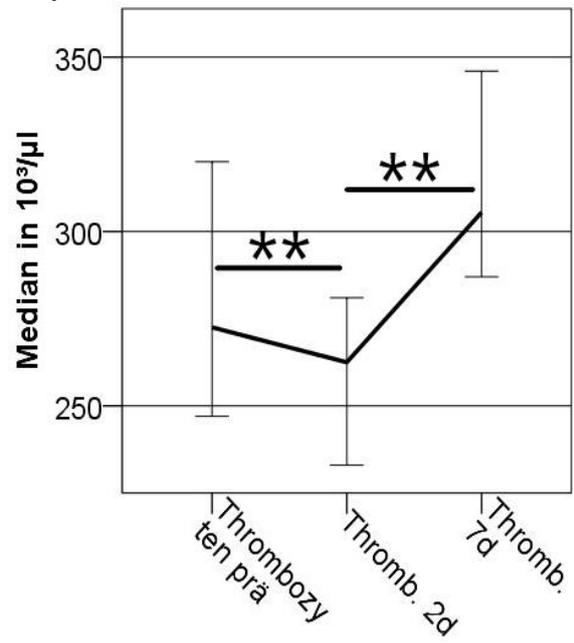
Vom prä- zum zweiten postoperativen Tag fielen der Hb, die Thrombozyten, das Kalium, Calcium, Albumin sowie die AP und das fT3 statistisch hochsignifikant ab (je $p < 0,001$). Auch der Harnstoff ($p = 0,048$) und die γ -GT ($p = 0,008$) erfuhren eine signifikante Minderung. Einen hochsignifikanten Anstieg hingegen ergab sich für das CRP und fT4 ($p < 0,001$). Zwar statistisch signifikant, aber anhand der Daten nicht relevant änderten sich Natrium ($p = 0,001$) und Glucose ($p = 0,024$).

Vom zweiten zum siebten postoperativen Tag fielen die Leukozyten ebenso wie die Neutrophilen und das CRP hochsignifikant ab (je $p < 0,001$). Das Bilirubin ($p = 0,005$) und das fT4 ($p = 0,029$) sanken signifikant. Statistisch (hoch)signifikant stiegen die Thrombozyten mit $p = 0,013$, die γ -GT ($p = 0,010$) und das TSH mit $p = 0,001$.

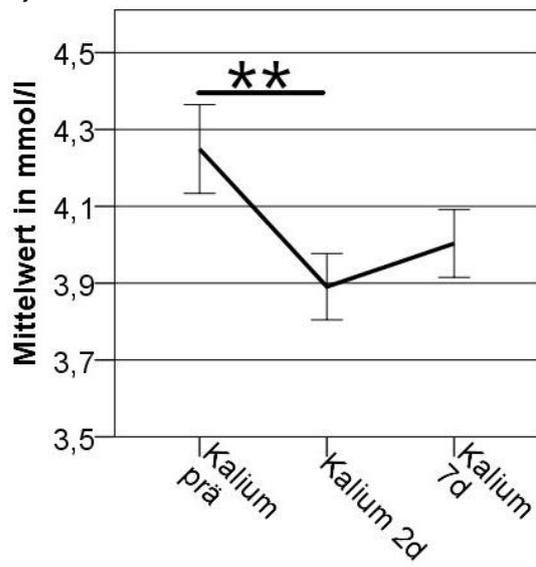
a.)



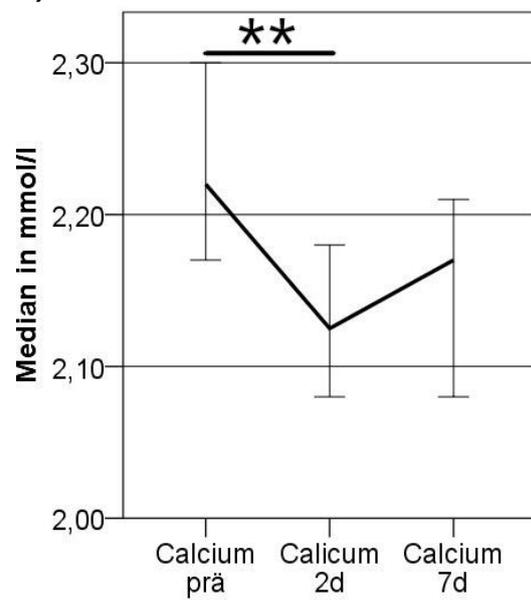
b.)



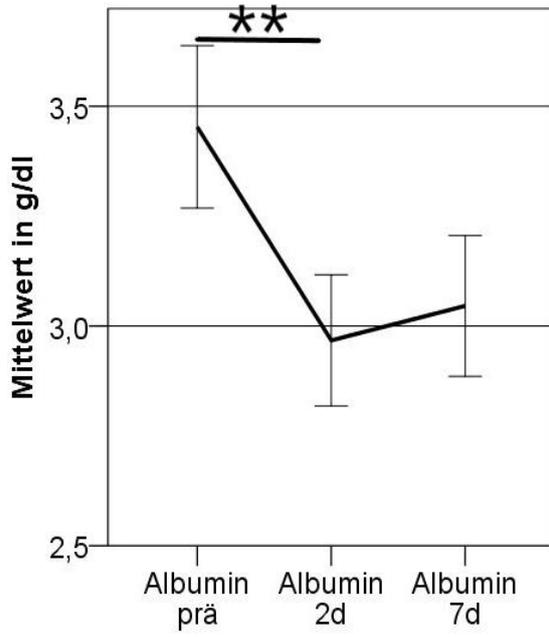
c.)



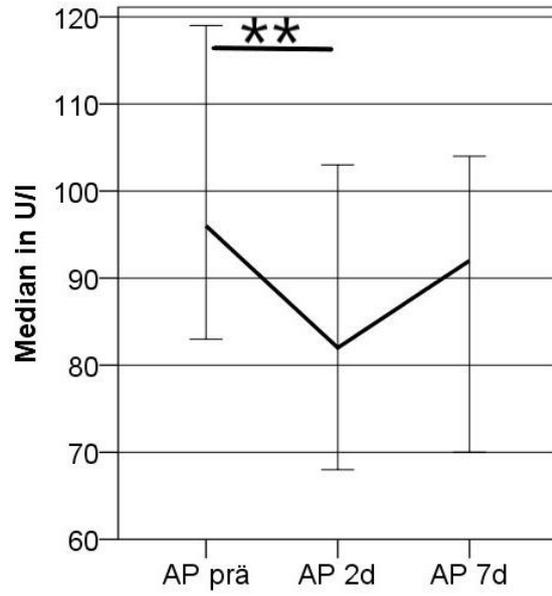
d.)



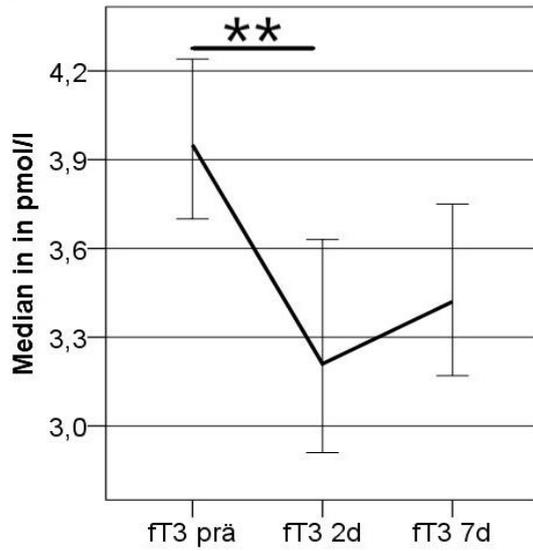
e.)



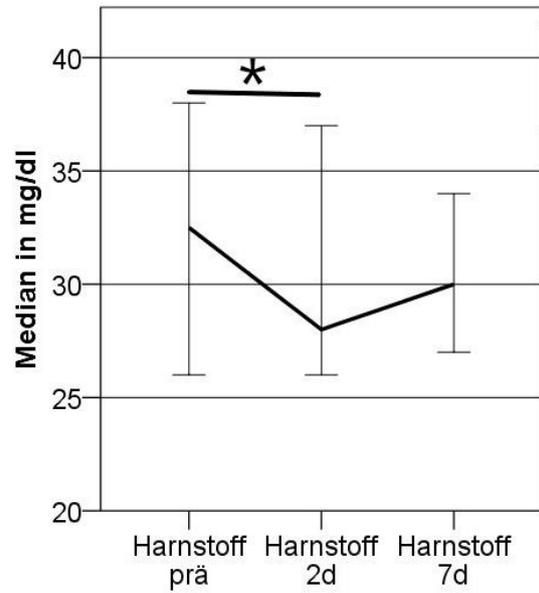
f.)

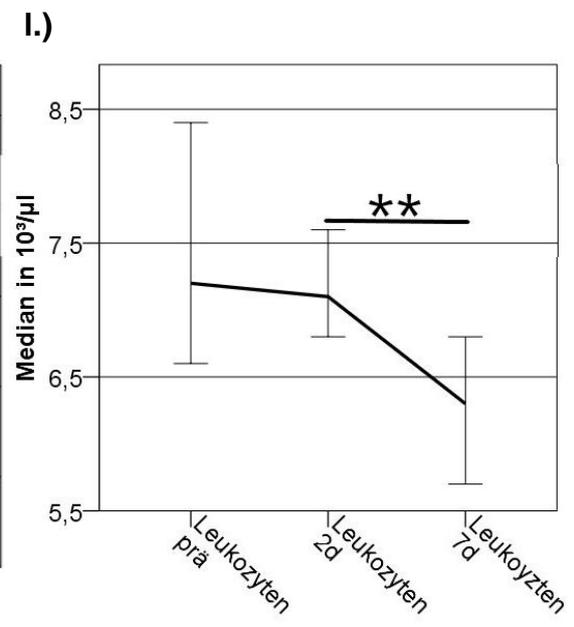
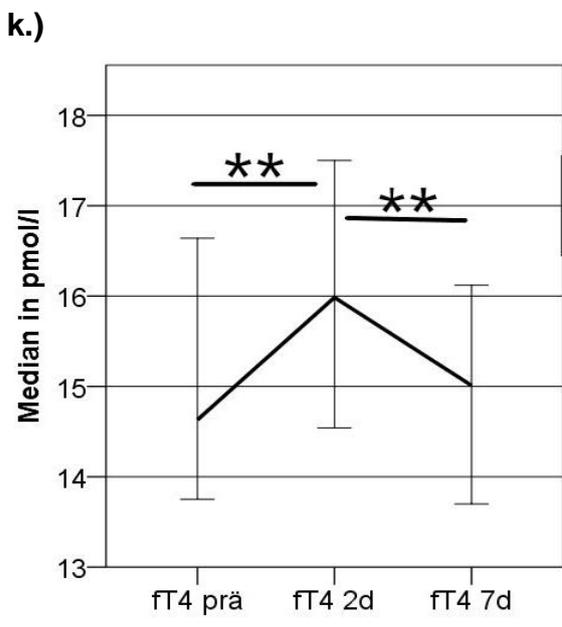
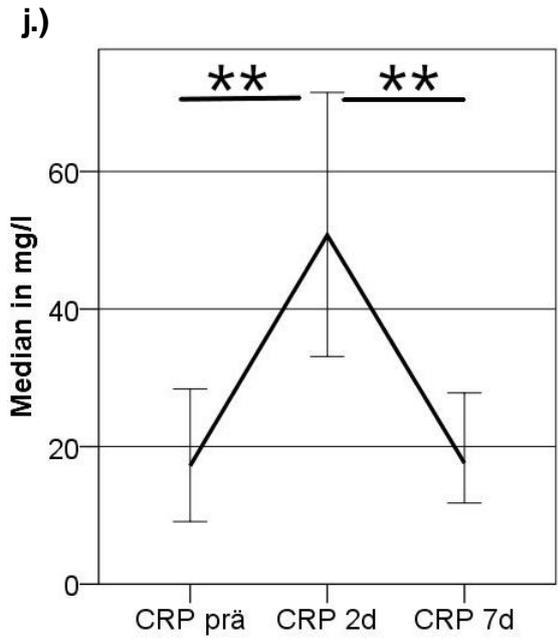
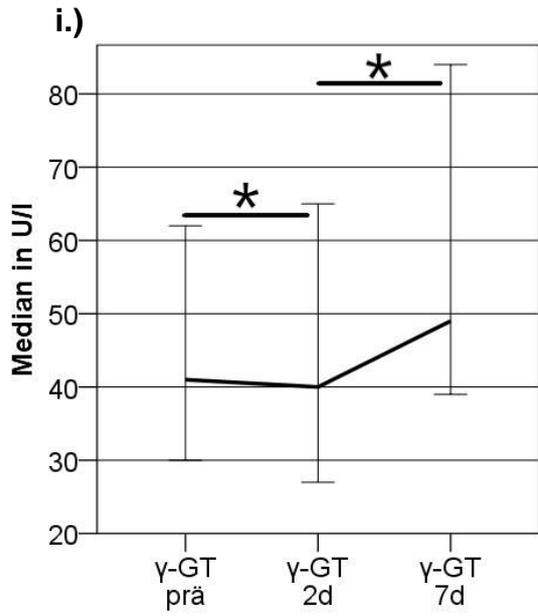


g.)



h.)





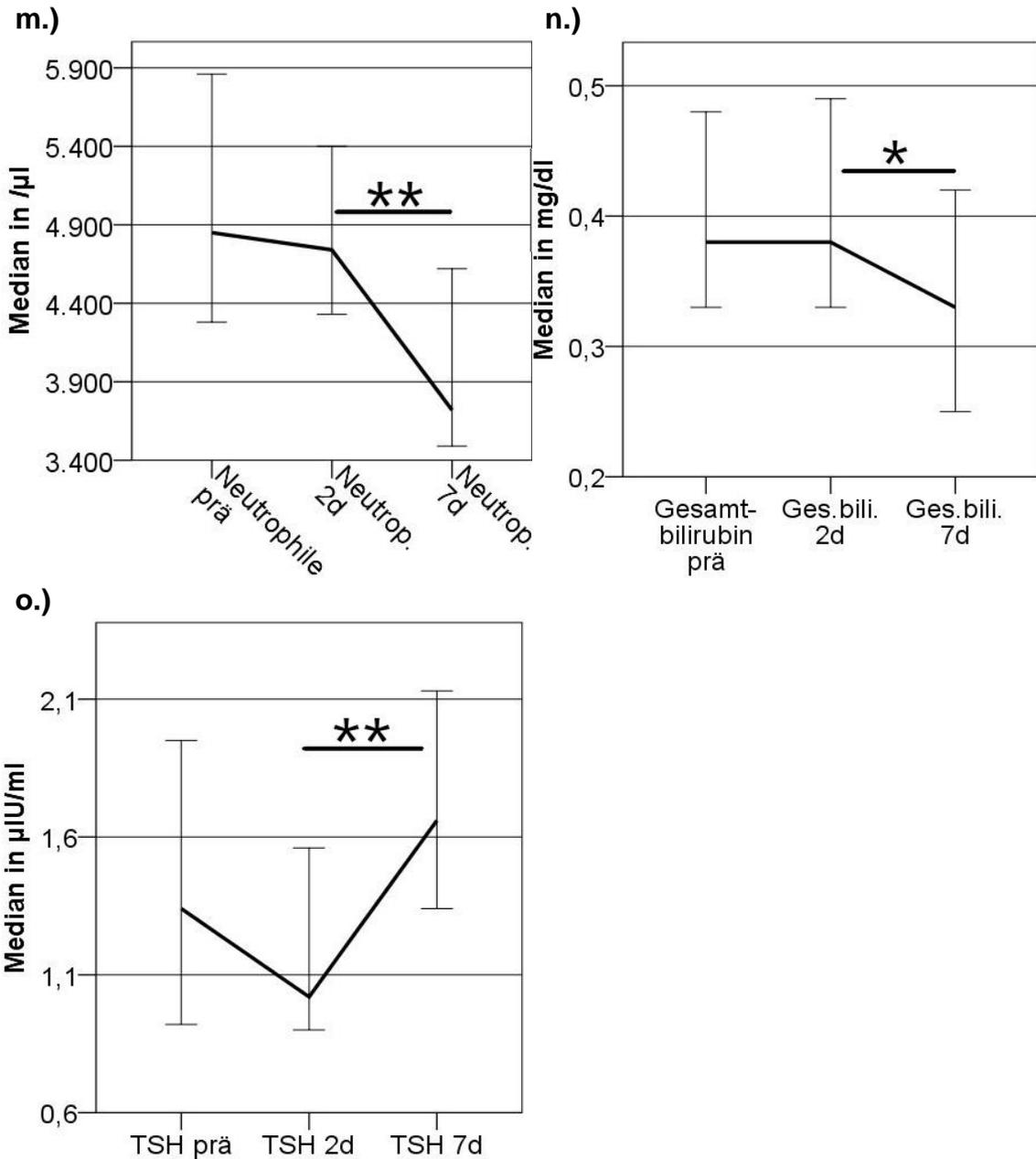
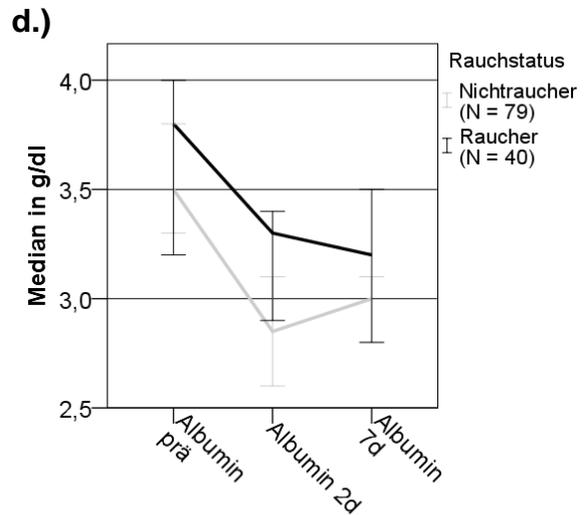
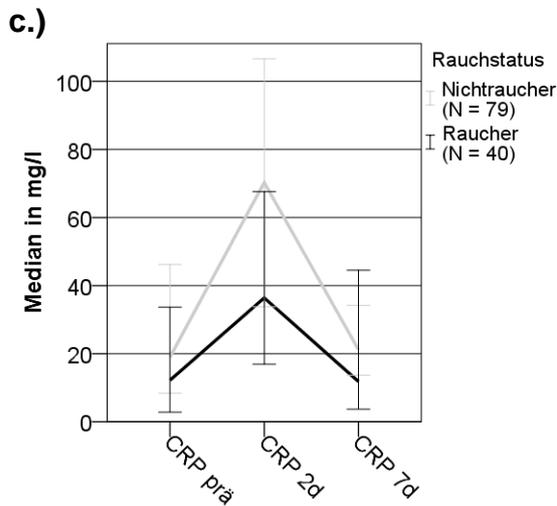
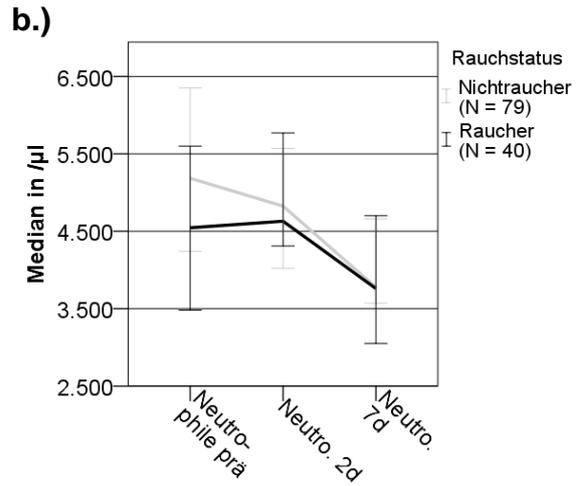
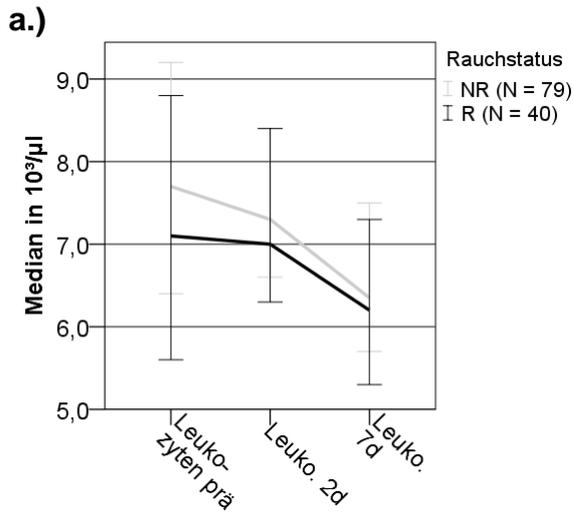


Abbildung 35 (a) - (o): Laborparameter des Gesamtkollektivs im Verlauf: Als Liniendiagramm dargestellt sind die Laborparameter, die sich im stationären Verlauf signifikant und relevant änderten. Die x-Achse zeigt den Zeitverlauf mit Prä= präoperativ, 2d = 2. bzw. 7d = 7. postoperativem Tag. Zusätzlich sind die 95 % Konfidenzintervalle der Werte abgebildet. Die y-Achse zeigt je nach Verteilung der Daten Mittelwert oder Median von (a) Hb in g/dl, (b) Thrombozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$, (c) Kalium in mmol/l, (d) Calcium in mmol/l, (e) Albumin g/dl, (f) AP in U/l, (g) fT3 in pmol/l, (h) Harnstoff in mg/dl, (i) γ -GT in U/l, (j) CRP in mg/l, (k) fT4 in pmol/l, (l) Leukozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$, (m) Neutrophile in μl , (n) Bilirubin in mg/dl, (o) TSH in $\mu\text{U/ml}$. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit * markiert, hochsignifikante mit **. Fehlerbalken: 95 % CI.

3.9.2 Raucher

Der Rauchstatus zeigte lediglich signifikanten Einfluss auf den HbA1c %-Wert ($p = 0,032$). Die Leukozyten- und speziell die Neutrophilen waren niedriger unter Rauchern, ebenso wie das CRP. Das Albumin und fT3 hingegen waren höher. Nichtraucher zeigten erhöhte Leberwerte (γ -GT, AP und Bilirubin).



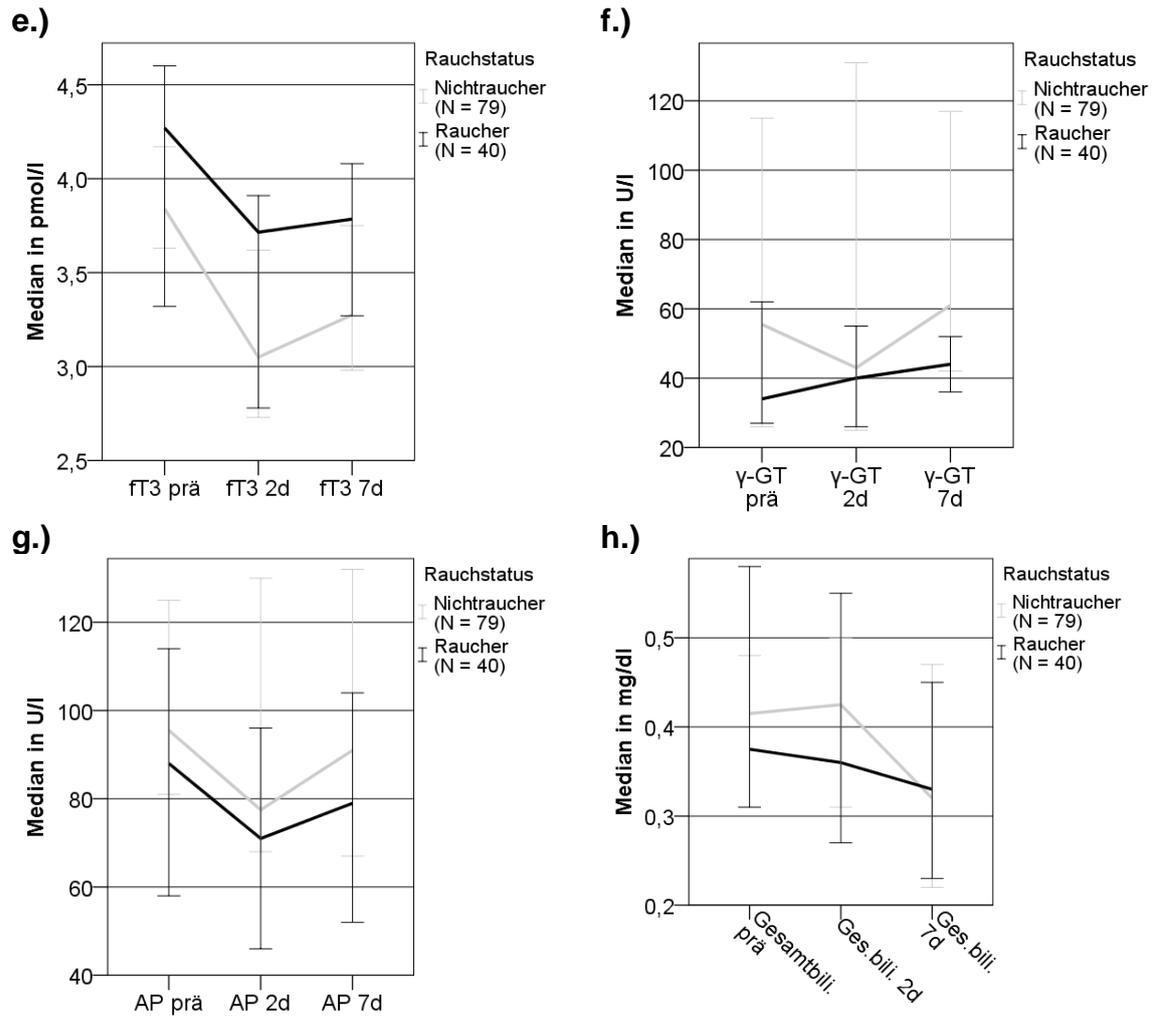


Abbildung 36 (a) - (h): Unterschiedliche Laborparameter nach Rauchstatus: Dargestellt sind die Laborparameter, welche sich bei Rauchern verändert zeigten im Vergleich zu Nichtrauchern. Aufgetragen sind die Mediane der (a) Leukozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$, (b) Neutrophilen in μl , (c) CRP in mg/l , (d) Albumin in g/dl , (e) ft3 in pmol/l , (f) $\gamma\text{-GT}$ in U/l , (g) AP in U/l , (h) Bilirubin in mg/dl (y-Achse), der drei Laborentnahmen (x-Achse). Differenziert wurde nach Rauchstatus.

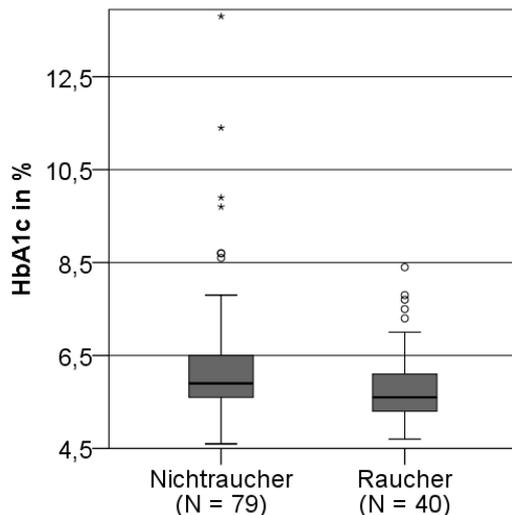
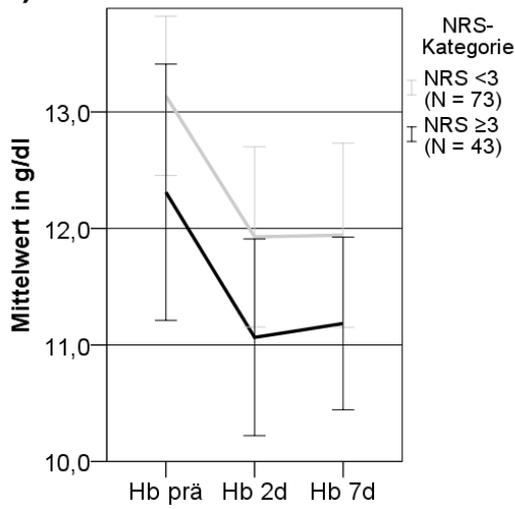


Abbildung 37: HbA1c-Wert in Abhängigkeit des Rauchstatus: Gezeigt sind die signifikant höheren HbA1c-Werte der Nichtraucher in Prozent als Boxplot. Es kommen Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) zur Darstellung.

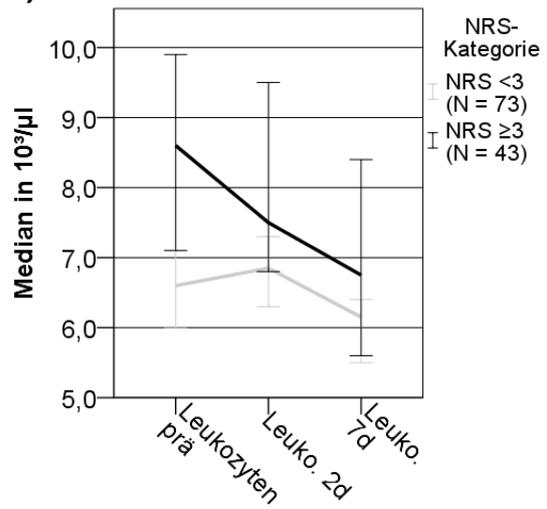
3.9.3 Risiko für Mangelernährung

Der Hb-Wert war niedriger bei vorliegendem Risiko für Mangelernährung. Die Neutrophilen, Leukozyten und Thrombozyten zeigten sich in diesem Kollektiv hingegen erhöht. Das Risiko für Mangelernährung ging mit statistisch signifikanter Verminderung des Albumins zu allen Entnahmezeitpunkten einher ($p = 0,002$, $p = 0,003$, $p = 0,033$). Außerdem zeigte sich das fT3 prä- ($p = 0,007$) und am zweiten postoperativen Tag signifikant vermindert ($p = 0,020$) genauso wie das TSH. Für das MCV lagen hingegen signifikant größere Werte an allen Tagen vor ($p = 0,009$, $p = 0,004$, $p = 0,016$). Gleiches galt für das CRP ($p = 0,018$, $p = 0,016$, $p = 0,004$) und das fT4 ($p = 0,033$, $p = 0,001$, $p = 0,004$). Darüberhinaus ging das Risiko für Mangelernährung mit signifikant erhöhter γ -GT prä- ($p = 0,008$) sowie am siebten postoperativen Tag ($p = 0,049$) und erhöhtem Bilirubin einher. Die statistisch signifikanten Werte sind im Anhang aufgelistet (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 47). Die graphische Darstellung zeigt Abbildung 38.

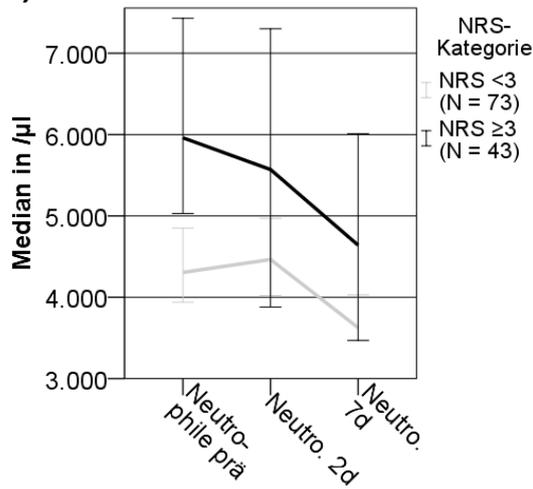
a.)



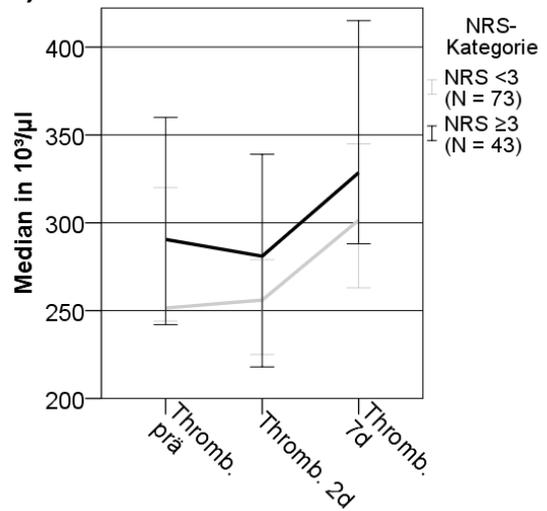
b.)



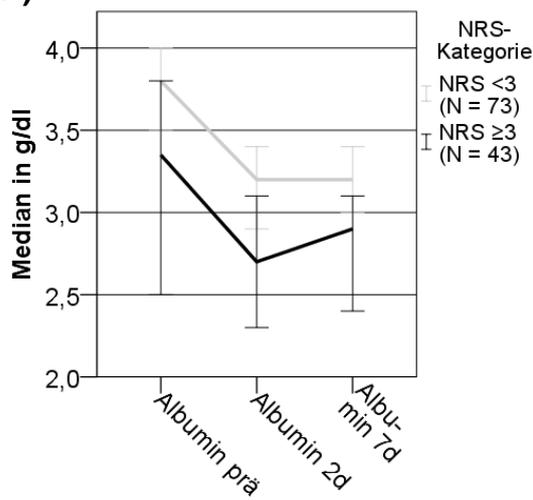
c.)



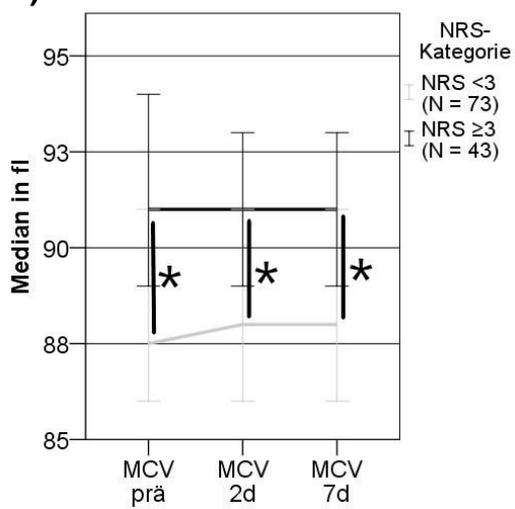
d.)



e.)



f.)



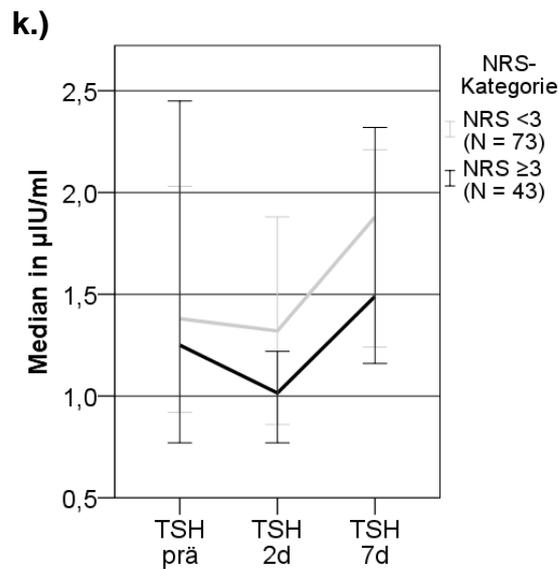
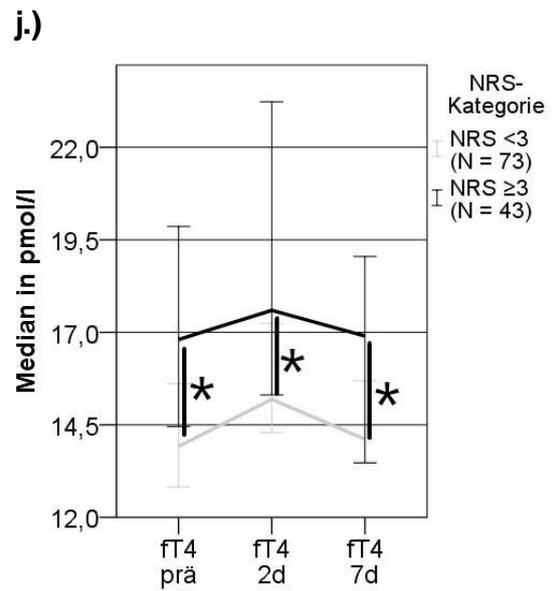
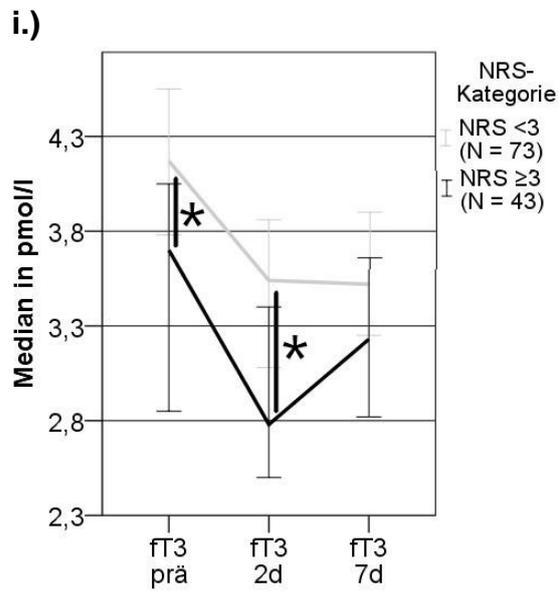
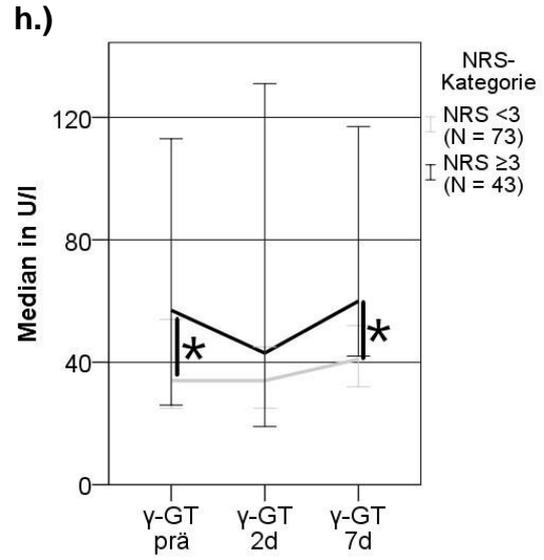
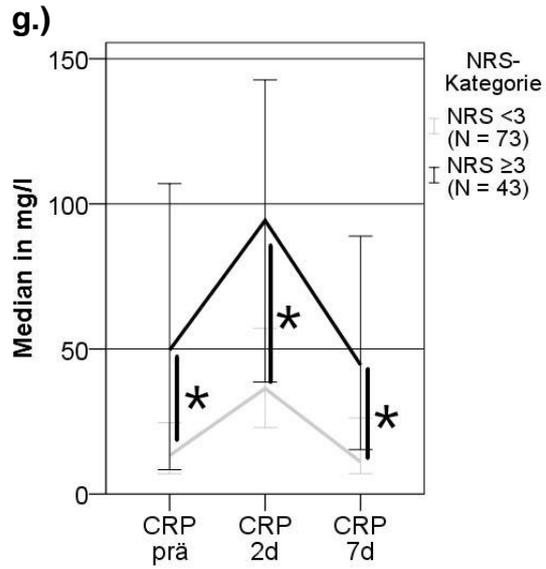


Abbildung 38 (a) - (k): Veränderte Laborparameter nach Ernährungsstatus: Dargestellt sind die Laborparameter, welche sich bei Risikopatienten für Mangelernährung verändert zeigten. Aufgetragen sind die Mittelwerte des (a) Hb in g/dl, die Mediane der (b) Leukozyten, (c) Neutrophilen in / μ l, (d) Thrombozyten in $\cdot 10^3/\mu$ l, (e) MCV in fl, (f) Albumin in g/dl, (g) CRP in mg/l, (h) γ -GT in U/l, (i) fT3 in pmol/l, (j) fT4 in pmol/l, (k) TSH in μ U/ml (y-Achse), der drei Laborentnahmen (x-Achse). Signifikante Unterschiede sind mit (*) markiert. Fehlerbalken: 95 % CI Differenziert wurde nach NRS-Kategorie der Patienten (N = 124). Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 43; Normalernährte (NRS < 3) N = 73.

3.10 Vergleich septischer und aseptischer Patienten

Zur Untersuchung des Einflusses eines Wundinfektes auf die Laborparameter wurden Vergleichsdaten zu aseptischen Rauchern der BGU Tübingen von Juliane Schmid hinzugezogen. Im Vergleich zum aseptischen Kollektiv zeigte sich eine verminderte Leukozyten- (prä: $p = 0,003$, post: $p = 0,001$) und Thrombozytenzahl (prä: $p = 0,021$) unter Patienten der septischen Abteilung. Im septischen Kollektiv ließ sich die Neutrophilenerhöhung wie unter aseptischen Rauchern nicht wiederfinden. Das CRP zeigte sich durch die Operation als Entzündungsreiz signifikant weniger reaktiv bei Rauchern ($p = 0,002$) und septischem Zustand ($p = 0,034$). Demnach ergab sich postoperativ die geringste Erhöhung unter septischen Rauchern (keine) dann septischen Nichtraucher (1,5-fach) gefolgt von aseptischen Rauchern (1,5-2-fach) und aseptischen Nichtrauchern (3-fach). Dafür war der präoperative Ausgangswert bei Rauchern unabhängig vom Infektstatus bereits höher ($p = 0,034$). Die Glucose zeigte sich im aseptischen Kollektiv geringfügig höher postoperativ, während bei den septischen Patienten eher ein Abfall zu verzeichnen war. Eine detaillierte Auflistung der Werte findet sich im Anhang (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 48).

3.10.1 Vergleich septischer und aseptischer Raucher

Präoperativ zeigten sich statistisch signifikant verminderte Leukozyten ($p = 0,007$) und Neutrophile ($p = 0,005$) bei septischen Rauchern. Postoperativ lagen statistisch signifikant geringere Leukozyten ($p = 0,012$), Thrombozyten ($p = 0,025$) sowie Neutrophile ($p = 0,013$) unter den septischen Rauchern vor (vgl. Abbildung 39).

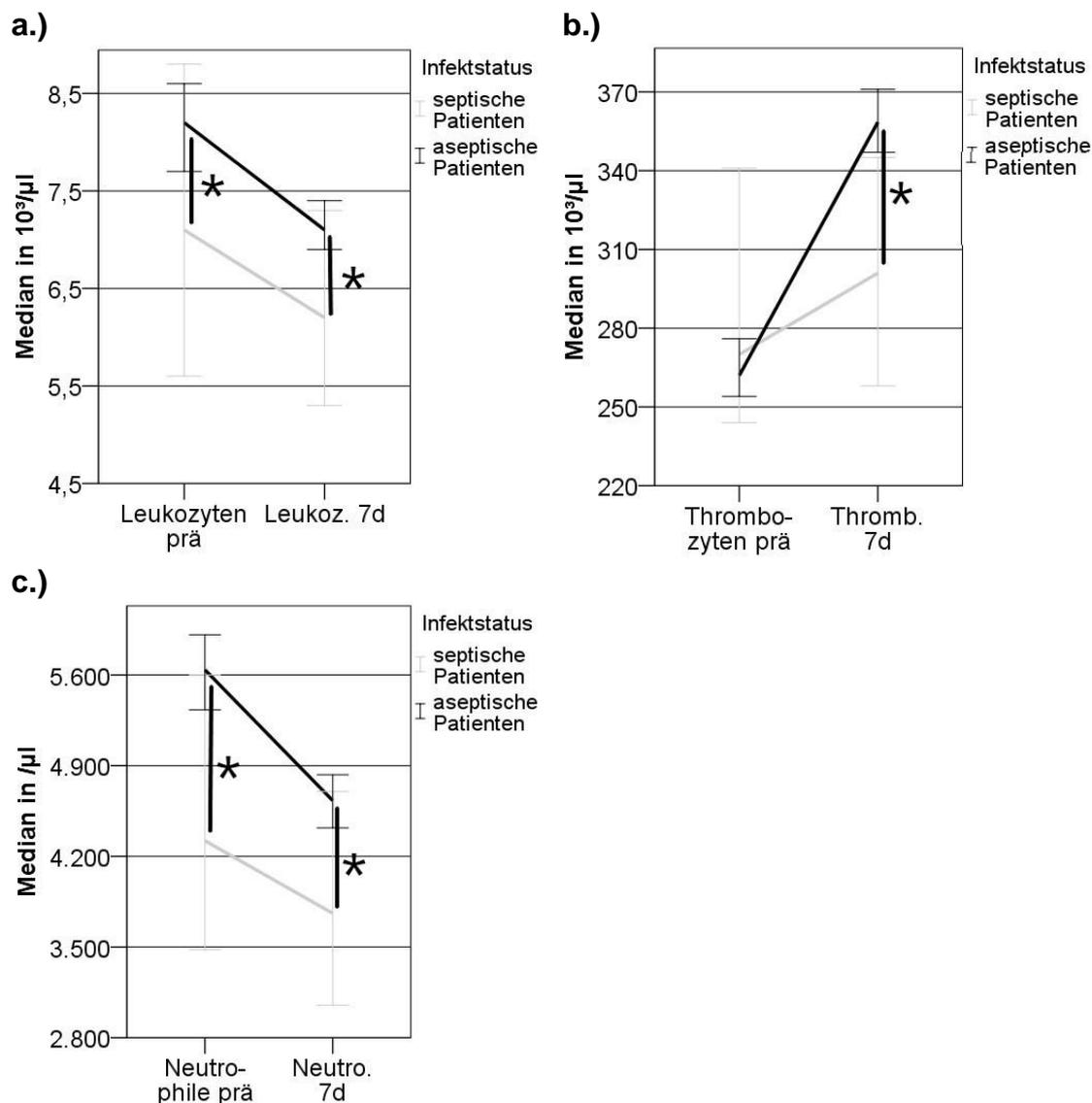


Abbildung 39 (a) – (c): signifikante Unterschiede zwischen septischen und aseptischen Rauchern: Dargestellt sind die signifikant unterschiedlichen Laborparameter des prä- bzw. siebten postoperativen (7d) Tages. Abgebildet sind die Mediane der (a) Leukozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$, (b) Thrombozyten in $\cdot 10^3/\mu\text{l}$ und (c) Neutrophilen in $/\mu\text{l}$ als Liniendiagramme mit angezeigtem Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall). Signifikante Unterschiede sind mit * markiert. Untersucht werden sollte der Einfluss des Infektstatus unter Rauchern, daher sind lediglich die Raucher unseres septischen (N = 40) gegenüber Juliane Schmidts aseptischem Kollektiv (N = 484) dargestellt.

3.10.2 Vergleich septischer und aseptischer Nichtraucher

Präoperativ ergaben sich statistisch signifikant verminderte Leukozyten ($p = 0,036$) und Neutrophile ($p = 0,010$) bei septischen Nichtrauchern. Hingegen lagen postoperativ statistisch signifikant erniedrigte Thrombozyten ($p = 0,020$) und

CRP-Werte vor bei septischen Patienten ohne Nikotinabusus ($p = 0,039$). Die Messungen der Kollektive sind Tabelle 48 (vgl. Anhang 9.4) zu entnehmen.

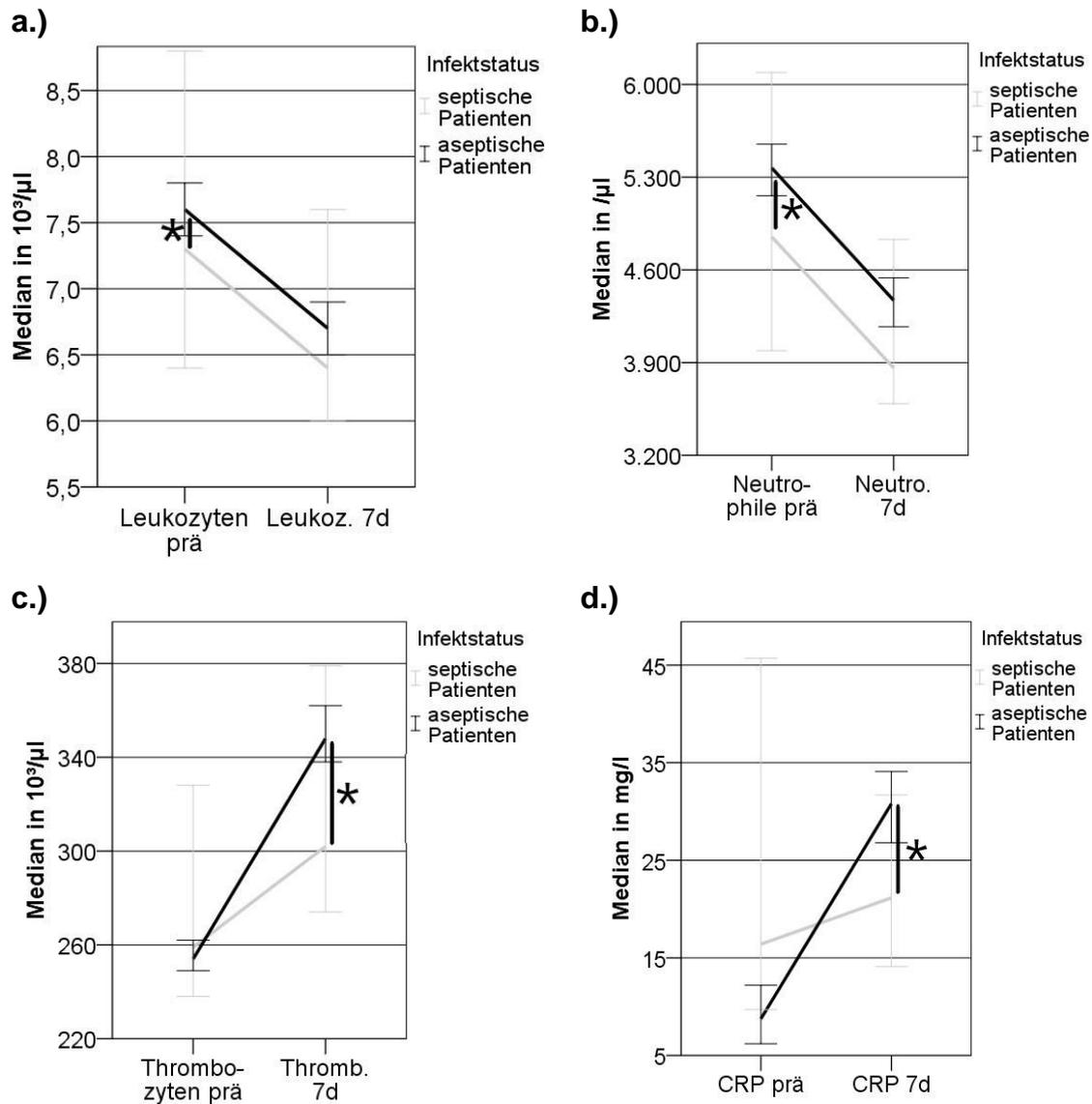


Abbildung 40 (a) - (d): Signifikante Unterschiede zwischen septischen und aseptischen Nichtrauchern: Dargestellt sind die signifikant unterschiedlichen Laborparameter des prä- bzw. siebten postoperativen (7d) Tages. Gewählt wurden die Mediane der (a) Leukozyten in $10^3/\mu\text{l}$, (b) Neutrophilen in μl , (c) Thrombozyten in $10^3/\mu\text{l}$, sowie des (d) CRP in mg/l als Liniendiagramme mit angezeigtem Fehlerbalken (95 % Konfidenzintervall). Festgestellt werden sollte der Einfluss des Infektstatus unter Nichtrauchern, es handelt sich daher um die Nichtraucher unseres septischen ($N = 79$) im Vergleich zu Juliane Schmits aseptischem Kollektiv ($N = 641$).

3.11 Urinparameter

3.11.1 Gesamtkollektiv

Entsprechend der Normwerte des UKT Zentrallabors war die Gesamtkreatininausscheidung der septischen Patienten mit 760 (475 – 1060) mg/Periode vermindert (Referenz: 800-2500 mg/Periode). Dafür lag die Eiweißausscheidung mit 99 (63 – 148) nur noch knapp im Normbereich von ≤ 100 mg/g Kreatinin. Die Hochrechnung der Albuminausscheidung auf einen Tag ergab hingegen deutlich zu hohe Werte mit 57 (26 – 304) mg/24h bei einem Richtwert ≤ 30 mg/24h (vgl. Anhang 9.4: Tabelle 49). Weder die Differenzierung nach Rauchstatus, noch nach einem Risiko für Mangelernährung ergab signifikante Unterschiede innerhalb des septischen Kollektives.

3.12 Humane Zytokin-ELISAs

Die Zytokinspiegel von IL-1 β , -6, -10, -12 sowie IFN γ , TNF α und Leptin wurden sowohl im entnommenen Blut unserer septisch-unfallchirurgischer Patienten als auch im Vergleichskollektiv von Traumapatienten der BGU Tübingen (mit \circ markiert) photometrisch bestimmt. Für IL-13 lagen lediglich Messwerte unseres Studienkollektives der septischen Unfallchirurgie vor. Die zugehörigen Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt. Betrachtet wurden zunächst die Spiegel unseres septisch-unfallchirurgischen (septisch) Kollektives. Anschließend alle Traumapatienten (aseptisch). Unabhängig vom Infektstatus erfolgte dann die Betrachtung aller Raucher bzw. Nichtraucher sowie zuletzt eine weitere Unterteilung dieser zwei Gruppen nach Vorliegen eines septischen Krankheitsbildes.

Tabelle 24: Zytokinpiegel septischer und aseptischer Patienten: Dargestellt sind die Ergebnisse der photometrischen Reaktion der ELISAs als Median und Interquartilsrange. Zunächst für das gesamte Kollektiv, anschließend differenziert nach septischen bzw. aseptischen Rauchern und Nichtrauchern. Bei dem aseptischen Vergleichskollektiv handelt es sich um Daten von Markus Trost erhoben an Traumapatienten der BGU Tübingen (°).

Zytokin- spiegel	N	IL-1 β	IL-6	IL-10	IL-12	IL-13	IFN γ	TNF α	Leptin
Alle sep- tischen Pa- tienten	119	0,7 (0,32 – 3)	3,52 (1,55 – 4,9)	1,13 (0,4 – 2,65)	1,85 (0,62 – 5,35)	1,62 (0,65 – 3,47)	2,75 (1,01 – 4,65)	0,3 (0,03 – 3,36)	2,96 (1,42 – 5,95)
Alle asep- tischen Patien- ten°	24	3,07 (1,91 – 7,18)	5,52 (4,24 – 6,65)	1,6 (1,25 – 2,79)	0,91 (0,56 – 1,64)	-	2,97 (2,46 – 4,2)	7,07 (6,19 – 10)	2,81 (0,92 – 5,82)
Alle Raucher	50	1,77 (0,52 – 3,07)	3,56 (1,87 – 5,74)	1,55 (0,52 – 2,8)	1,29 (0,55 – 4,85)	-	2,44 (0,93 – 4,21)	0,73 (0,06 – 5,93)	2,12 (0,93 – 4,59)
Alle Nicht- raucher	90	0,90 (0,4 – 3,67)	3,93 (2,24 – 5,51)	1,25 (0,46 – 2,66)	1,72 (0,56 – 5,25)	-	3,01 (1,38 – 4,73)	0,52 (0,58 – 6,19)	3,48 (1,57 – 5,88)
Sep- tische Raucher	40	1,4 (0,41 – 3,2)	3,36 (1,71 – 4,74)	1,43 (0,48 – 2,67)	1,68 (0,44 – 5,49)	1,12 (0,42 – 3,55)	2,44 (0,74 – 5)	0,37 (0,02 – 2,57)	1,88 (0,83 – 3,67)
Sep- tische Nicht- raucher	76	0,69 (0,28 – 2,88)	3,55 (1,55 – 5,05)	1,08 (0,4 – 2,62)	1,88 (0,64 – 5,35)	1,74 (0,88 – 3,47)	3,01 (1,26 – 4,6)	0,25 (0,03 – 3,6)	3,53 (1,78 – 6,53)
Asep- tische Raucher °	10	2,41 (1,68 – 2,91)	5,5 (3,5 – 6,3)	2,25 (1,25 – 3,25)	0,92 (0,59 – 1,64)	-	2,43 (1,71 – 3,52)	6,66 (4,26 – 7,74)	3,43 (1,24 – 10,03)
Asep- tische Nicht- raucher °	14	6,65 (2,29 – 14,51)	5,65 (4,38 – 7,23)	1,48 (1,17 – 2,68)	0,78 (0,56 – 1,81)	-	3,44 (2,64 – 6,65)	7,94 (6,24 – 12,91)	2,18 (0,84 – 4,77)

Im Folgenden werden die signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Vergleichsgruppen aus Tabelle 24 näher beschrieben. Zur Übersicht sind diese tabellarisch in Tabelle 25 aufgeführt.

Tabelle 25: Signifikante Unterschiede der Zytokinexpression: Dargestellt sind die P-Werte nach exaktem Fisher-Test. Getestet wurde der Einfluss einer Infektion bzw. Rauchen und Risiko einer Mangelernährung. R= Raucher, NR= Nichtraucher.

Untersucher Risikofaktor	Vergleichsgruppen		Zytokin	p-Wert
	Höherer Wert	Geringerer Wert		
Rauchen	Alle NR (N = 90)	Alle R (N = 50)	Leptin	0,040
	<i>Septische NR (N = 76)</i>	<i>Septische R (N = 40)</i>	Leptin	0,005
	<i>Aseptische NR (N = 14)</i>	<i>Aseptische R (N = 10)</i>	IL-1 β	0,021
			IFN γ	0,025
Septische Komplikation	Alle aseptischen Patienten (N = 24)	Alle septischen Patienten (N = 119)	IL-1 β	<0,001
			IL-6	<0,001
			TNF α	<0,001
			IL-10	0,049
	<i>Aseptische R (N = 10)</i>	<i>Septische R (N = 40)</i>	IL-6	0,042
			TNF α	<0,001
	<i>Aseptische NR (N = 14)</i>	<i>Septische NR (N = 76)</i>	IL-6	<0,001
			TNF α	<0,001
			IL-1 β	<0,001

3.12.1 Vergleich der septischen Raucher und Nichtraucher

Innerhalb unseres septischen Kollektivs ergab die Differenzierung nach Rauchstatus eine signifikante Verminderung des Leptins ($p = 0,005$) unter septischen Rauchern. Die septisch-unfallchirurgischen Patienten zeigten doppelt so hohe Spiegel an IL-1 β und leicht erhöhtes TNF α und IL-10 sowie gering vermindertes IFN γ und IL-13, sofern ein Nikotinabusus vorlag (vgl. Tabelle 25).

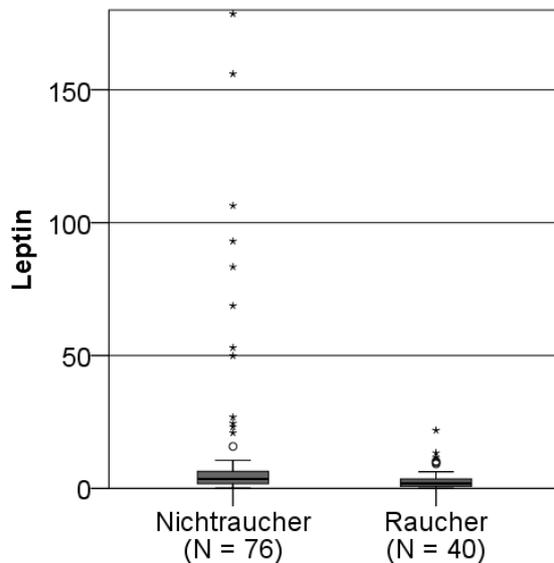


Abbildung 41: Leptinspiegel der septischen Patienten nach Rauchstatus: Gewählt wurde ein Boxplot, welcher Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) davon zeigt. Zur Darstellung kommen die Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 76) des Gesamtkollektivs septisch-unfallchirurgischer Patienten.

3.12.2 Vergleich der nicht septischen Raucher und Nichtraucher°

Unter den nicht septischen traumatologischen Patienten° ging Rauchen hingegen mit signifikant verminderten IL-1 β ($p = 0,021$) und nur halb so hohem TNF α einher. Jedoch zeigte sich auch hier die IFN γ -Verminderung ($p = 0,025$) bei Rauchern. Im Gegensatz dazu zeigten sich Leptin und IL-10 bei Betrachtung der aseptischen Patienten unter Nikotinabusern leicht erhöht (vgl. Tabelle 25). Die signifikanten Unterschiede sind in Abbildung 42 verdeutlicht.

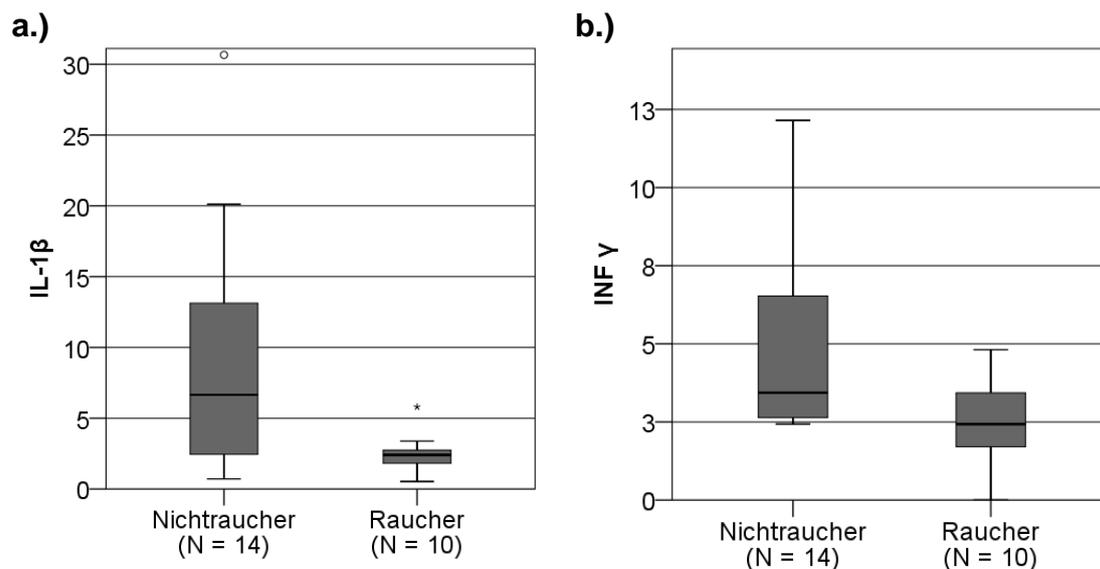


Abbildung 42: (a) - (b) Vergleich der Zytokinpiegel nicht septischer Raucher und Nichtraucher: Dargestellt sind die Zytokine, die sich signifikant unterschieden: (a) IL-1 β und (b) IFN γ . Verglichen wurden dabei die aseptischen Raucher (N = 10) und Nichtraucher (N = 14). Gewählt wurden Boxplots, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) davon zeigen.

3.12.3 Vergleich der septischen Patienten mit Risiko für Mangelernährung und Normalernährten

Wir konnten in unserem Kollektiv keinen Einfluss des Ernährungszustandes auf das Zytokinprofil nachweisen. Jedoch war auffällig, dass IL-1 β und TNF α halb so hoch waren im Falle eines NRS ≥ 3 ($p = 0,060$ bzw. $p = 0,093$). Dafür zeigten sich erhöhte Leptin- und IL-13-Spiegel ($p = 0,222$ bzw. $p = 0,288$).

Tabelle 26: Zytokinpiegel septischer Mangel- bzw. Normalernährten: Dargestellt sind die Ergebnisse der photometrischen Reaktion der ELISAs als Median und Interquartilsrange. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥ 3) N = 42; Normalernährte (NRS < 3) N = 69.

Zytokin-spiegel	N	IL-1 β	IL-6	IL-10	IL-12	IL-13	IFN γ	TNF α	Leptin
NRS < 3	69	1,14 (0,4 – 3,5)	3,52 (1,5 – 4,8)	1,13 (0,5 – 2,7)	1,73 (0,4 – 4,8)	1,44 (0,4 – 3,3)	2,59 (0,9 – 4,5)	0,44 (0,04 – 4,1)	2,38 (1,5 – 4,9)
NRS ≥ 3	42	0,55 (0,3 – 2,1)	3,36 (2,13 – 4,8)	1,23 (0,4 – 2,7)	2,50 (0,7 – 5,8)	1,97 (0,9 – 3,5)	2,72 (1,3 – 5,2)	0,18 (0,02 – 1,8)	3,4 (1,3 – 9,7)

3.12.4 Vergleich der septischen Patienten mit aseptischen Patienten

Bei Betrachtung unseres gesamten septischen Studienkollektives (N = 119) im Vergleich zum Kontrollkollektiv der Traumatologie (N = 24) ergaben sich statistisch hochsignifikant verminderte IL-1 β , TNF α und IL-6-Spiegel (p <0,001). Außerdem zeigte sich das IL-10 signifikant höher (p = 0,049) im nicht septischen Kollektiv (vgl. Abbildung 43).

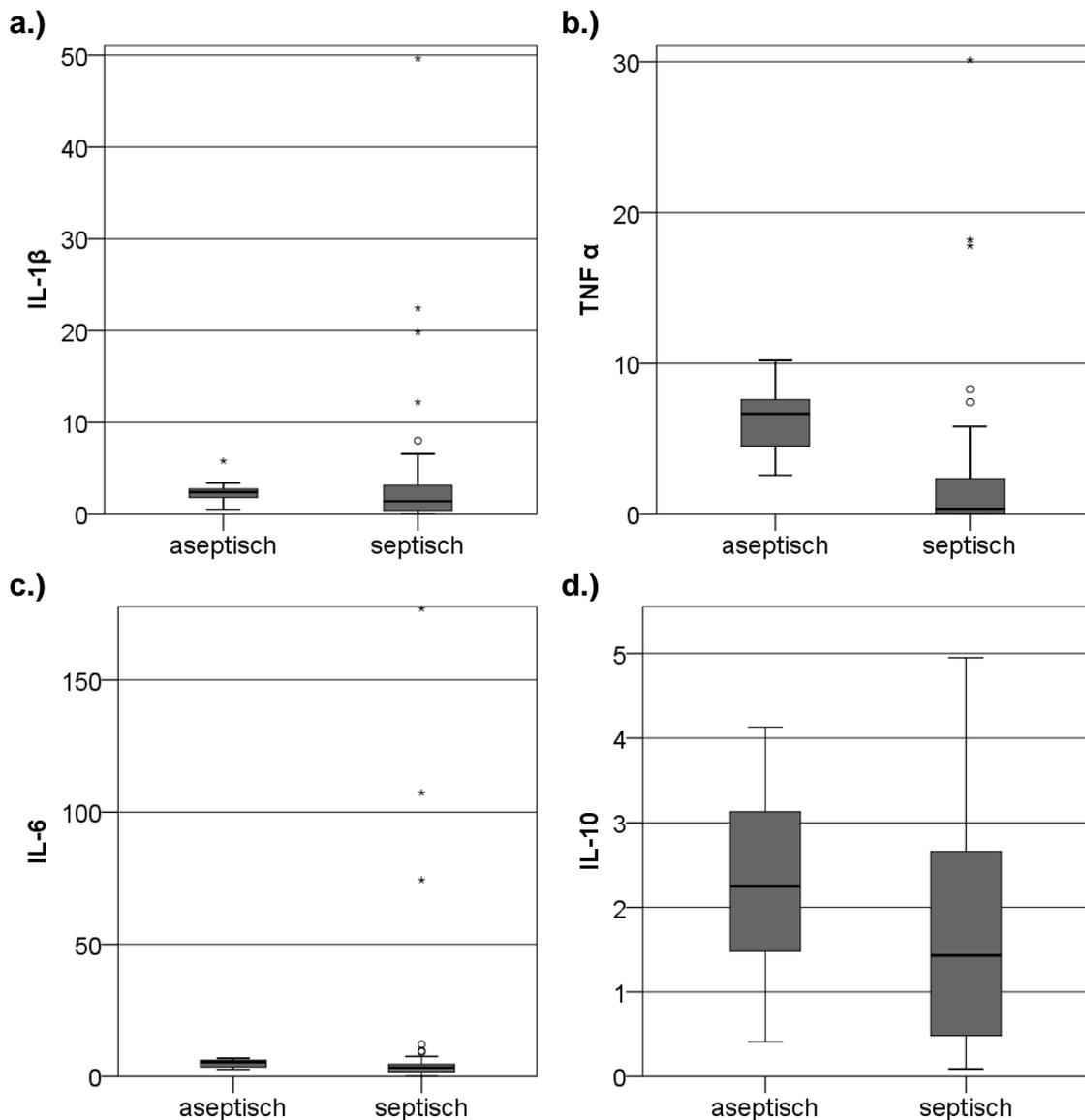


Abbildung 43: (a) - (d) Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Raucher: Dargestellt sind die Zytokine, die sich signifikant unterscheiden: (a) IL-1 β , (b) TNF α , (c) IL-6 und (d) IL-10. Verglichen wurden dabei unsere septischen (N = 119) zu aseptischen (N = 24) Patienten der Traumatologie (freundlicherweise von Markus Trost eingesammelt). Gewählt

wurden Boxplots, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) davon zeigen.

3.12.5 Vergleich der septischen Raucher mit aseptischen Rauchern°

Bei Vergleich der septischen Raucher mit einem Kollektiv an Rauchern der Traumatologie° zeigten sich IL-6 ($p = 0,042$) und TNF α ($p < 0,001$) signifikant höher bei nicht septischen Rauchern (vgl. Abbildung 44). Mit Ausnahme von IL-12 und INF γ waren alle Zytokine unter den septischen Rauchern vermindert exprimiert.

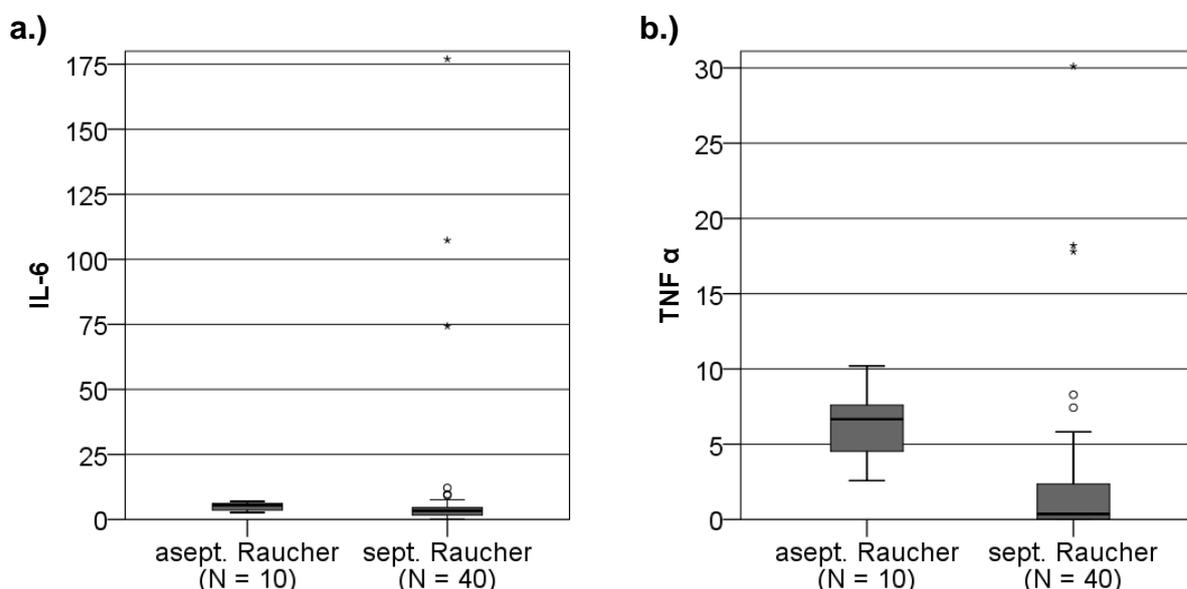


Abbildung 44: (a) - (b) Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Raucher: Dargestellt sind die Zytokine, die sich signifikant unterschieden: (a) IL-6 und (b) TNF α Verglichen wurden dabei die septischen (N = 40) zu aseptischen (N = 10) Rauchern der Traumatologie (freundlicherweise von Markus Trost eingesammelt). Gewählt wurde ein Boxplot, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache (°) bzw. >3-fache (*) davon zeigen.

3.12.6 Vergleich der septischen und aseptischen Nichtraucher

Unter Nichtrauchern ergab die Betrachtung nach Infektstatus hochsignifikant ($p < 0,001$) größere IL-1 β , IL-6 und TNF α Spiegel unter nicht septischen Patienten Abbildung 45. Wie unter den Rauchern zeigte sich auch hier lediglich für IL-12 eine Erhöhung bei septischen Patienten. Ein Unterschied konnte jedoch in der INF γ -Expression festgestellt werden, welche sich unter Nichtrauchern ebenfalls

im aseptischen Kollektiv höher zeigte, während der Infektstatus unter Rauchern das IFN γ nicht veränderte.

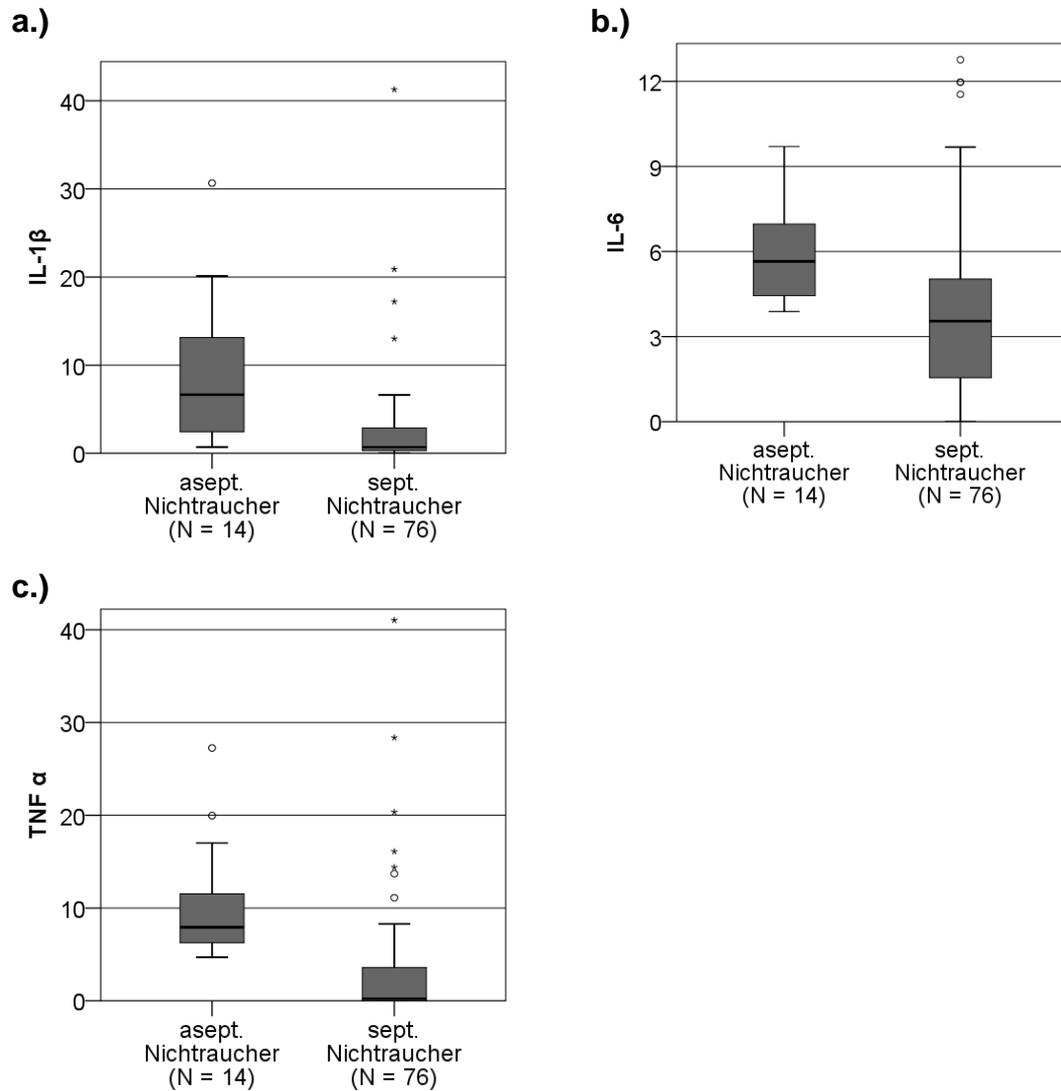


Abbildung 45: (a) - (c): Vergleich der Zytokinspiegel septischer und aseptischer Nichtraucher: Dargestellt sind die Zytokine, die sich hochsignifikant unterschieden: (a) IL-1 β , (b) IL-6 und (c) TNF α . Verglichen wurden dabei die septischen (N = 76) zu aseptischen (N = 14) Nichtrauchern der Traumatologie (freundlicherweise von Markus Trost eingesammelt). Gewählt wurde ein Boxplot, welche Median (schwarze Linie), Interquartilsrange (grauer Balken), das 1,5-fache (Whisker), 1,5-3-fache ($^{\circ}$) bzw. >3-fache (*) davon zeigen.

3.13 Würzburger-Wund-Score

3.13.1 Gesamtkollektiv prä- zu postoperativ

Wir konnten im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede in den prä- zu postoperativen Angaben der WWS feststellen. Auffällig war jedoch, dass nach der Operation ein schlechteres Befinden angegeben wurde. Vor allem im körperlichen Wohlbefinden und Einschränkungen im Alltag fühlten sich die Teilnehmer nach dem Eingriff stärker beeinträchtigt (vgl. Tabelle 27). Auch der Zeitaufwand für die Wundversorgung stieg von 12,5 (0 – 33,8) auf 20 (10 – 30) Minuten. Postoperativ waren mehr Patienten auf eine Gehhilfe oder Entlastungsschuh angewiesen (57,4 % vs. 79,6 %) (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 27: Auswertung WWS des Gesamtkollektivs: Aufgelistet sind die Mediane und Interquartilsrange der Mittelwerte einzelner Kategorien, Gesamt sowie die geschätzte Einschränkung der Lebenserwartung und Zeitaufwand zur Wundversorgung. Die Punkteskala rangierte zwischen 1 (gar nicht) bis 5 (sehr). N = 54.

Würzburger-Wund-Score Gesamtkollektiv	Kategorie	Anzahl N	Wert
Präoperativ Mittelwert	<i>Körper</i>	54	1,8 (1,4 – 2,6)
	<i>Alltagsleben</i>	54	2,5 (1,8 – 3,9)
	<i>Psyche</i>	54	2,7 (2,2 – 3,4)
	<i>Einschränkung Lebenserwartung</i>	54	2 (1 – 3)
	<i>Gesamt</i>	54	2,33 (1,8 – 3,2)
Präoperativ	<i>Zeitaufwand in min</i>	54	12,5 (0 – 33,8)
Postoperativ Mittelwert	<i>Körper</i>	54	2,2 (1,6 – 2,6)
	<i>Alltagsleben</i>	54	3,25 (2,5 – 3,7)
	<i>Psyche</i>	54	2,9 (2,4 – 3,5)
	<i>Einschränkung Lebenserwartung</i>	54	2 (1 – 3)
	<i>Gesamt</i>	54	2,45 (2,1 – 3,1)
Postoperativ	<i>Zeitaufwand in min</i>	53	20 (10 – 30)

Tabelle 28: Häufigkeitsangaben im WWS des Gesamtkollektivs: Angeführt sind die Anteile der Patienten, welche die Frage nach aktuell oder in Anamnese bestehender chronischer Wunde bejahten sowie prä- oder postoperativ auf eine Gehhilfe oder Entlastungsschuh angewiesen waren (N = 54).

Gesamtkollektiv	Anzahl N	Prozent
Chronische Wunde aktuell	15	27,8
Chronische Wunde anamnestisch	22	40,7
Gehhilfe/Entlastungsschuh präoperativ	31	57,4
Gehhilfe/Entlastungsschuh postoperativ	43	79,6

3.13.2 Raucher

Wir konnten bei Differenzierung nach Rauchstatus bei den Angaben des WWS keine signifikanten Unterschiede feststellen. Bei Rauchern zeigte sich präoperativ eine stärkere Beeinträchtigung im körperlichen Befinden und im Alltag, postoperativ im psychischen Wohlergehen. Der pflegerische Zeiteinsatz zur Wundversorgung war postoperativ unter Rauchern größer mit 30 (7,5 – 35) zu 17,5 (10 – 30) Minuten (vgl. Tabelle 29).

Nichtraucher waren etwas häufiger von chronischen Wunden betroffen und postoperativ auf eine Gehhilfe oder Entlastungsschuh angewiesen (vgl. Tabelle 30) als Raucher.

Tabelle 29: Auswertung WWS nach Rauchstatus: Dargestellt sind die Mediane und Interquartilsrange der Mittelwerte einzelner Kategorien, Gesamt sowie die geschätzte Einschränkung der Lebenserwartung und Zeitaufwand zur Wundversorgung. Die Punkteskala rangierte zwischen 1 (gar nicht) bis 5 (sehr). Unterschieden wurde dabei in Raucher (N = 17) und Nichtraucher (N = 37).

Würzburger-Wund-Score Gesamtkollektiv	Kategorie	Raucher (N = 17)	Nichtraucher (N = 37)
Präoperativ Mittelwert	<i>Körper</i>	2 (1,6 – 2,2)	1,8 (1,4 – 2,7)
	<i>Alltagsleben</i>	2,67 (2 – 3,8)	2,33 (1,8 – 3,9)
	<i>Psyche</i>	2,6 (2,2 – 3,3)	2,8 (2,2 – 3,4)
	<i>Einschränkung Lebenserwartung</i>	2 (1,5 – 3)	2 (1 – 3,5)
	<i>Gesamt</i>	2,34 (2,1 – 3)	2,22 (1,8 – 3,3)
Präoperativ	<i>Zeitaufwand in min</i>	10 (0 – 65)	15 (0 – 30)
Postoperativ Mittelwert	<i>Körper</i>	2,2 (1,7 – 2,7)	2,2 (1,4 – 2,6)
	<i>Alltagsleben</i>	3,33 (2,5 – 3,7)	3,17 (2,2 – 3,9)
	<i>Psyche</i>	3,2 (2,3 – 3,8)	2,8 (2,4 – 3,2)
	<i>Einschränkung Lebenserwartung</i>	2 (1 – 3,5)	2 (1 – 2)
	<i>Gesamt</i>	2,73 (2,1 – 3,4)	2,38 (2 – 3)
Postoperativ	<i>Zeitaufwand in min</i>	30 (7,5 – 35)	17,5 (10 – 30)

Tabelle 30: Häufigkeitsangaben im WWS nach Rauchstatus: Angeführt sind die Anteile der Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern, welche die Frage nach aktuell oder in Anamnese bestehender chronischer Wunde bejahten sowie prä- oder postoperativ auf eine Gehhilfe oder Entlastungsschuh angewiesen waren.

Rauchstatus	Raucher (N = 17)		Nichtraucher (N = 37)	
	N	Prozent	N	Prozent
Chronische Wunde aktuell	4	23,5	11	29,7
Chronische Wunde anamnestisch	7	41,2	15	40,5
Gehhilfe/Entlastungsschuh präoperativ	10	58,8	21	56,8
Gehhilfe/Entlastungsschuh postoperativ	13	76,5	30	81,1

3.13.3 Risiko für Mangelernährung

Der Ernährungsstatus wirkte sich in unserem Kollektiv nicht auf die subjektive Einschätzung der Wunde anhand des WWS aus. Auffällig war jedoch, dass sich weder das körperliche, psychische Befinden, die Einschränkung im Alltag noch der Zeitaufwand bei Mangelernährung erhöht zeigten (vgl. Tabelle 31). Auch chronische Wunden lagen aktuell (19,2 % vs. 40 %) und anamnestisch bei Risikopatienten für Mangelernährung (38,5 % vs. 48 %) seltener vor. Nur geringfügig mehr Patienten mit Mangelernährung waren vor dem Eingriff auf Hilfsmittel angewiesen (57,7 % vs. 52 %), während es postoperativ wiederum mehr mit normalem Ernährungszustand waren (84 % vs. 76,9 %) (vgl. Tabelle 32).

Tabelle 31: Auswertung WWS nach Ernährungsstatus: Aufgelistet sind die Mittelwerte der zu Kategorien zusammengefassten Fragen sowie der geschätzte Zeitaufwand zur Wundversorgung. Unterschieden wurde dabei zwischen Mangel- (NRS ≥ 3) und Normalernährten (NRS < 3). Unter Einschränkung der Lebenserwartung sollten die Patienten ihre persönliche Einschätzung abgeben, inwiefern die aktuelle Erkrankung diese möglicherweise verkürzt.

Würzburger-Wund-Score Gesamtkollektiv	Kategorie	NRS ≥ 3 (N = 26)	NRS < 3 (N = 25)
Präoperativ Mittelwert	<i>Körper</i>	2 (1,2 – 3,2)	1,8 (1,6 – 2,2)
	<i>Alltagsleben</i>	2,58 (1,7 – 4)	2,5 (1,9 – 3,9)
	<i>Psyche</i>	2,8 (2,2 – 3,6)	2,6 (2,2 – 3,3)
	<i>Einschränkung Lebenserwartung</i>	2 (2 – 3,6)	2 (1 – 3)
	<i>Gesamt</i>	2,3 (1,9 – 3,4)	2,41 (1,8 – 2,9)
Präoperativ	<i>Zeitaufwand in min</i>	12,5 (0 – 30)	15 (0 – 52,5)

Postoperativ Mittelwert	Körper	2 (1,6 – 2,4)	2,2 (1,8 – 2,8)
	Alltagsleben	3,17 (2,4 – 3,7)	3,5 (2,4 – 3,9)
	Psyche	3 (2,6 – 3,5)	2,6 (2,3 – 3,6)
	Einschränkung Lebenserwartung	2 (1 – 2)	2 (1 – 3)
	Gesamt	2,49 (2 – 3)	2,38 (2,1 – 3,3)
Postoperativ	Zeitaufwand in min	20 (10 – 30)	20 (10 – 30)

Tabelle 32: Häufigkeitsangaben im WWS nach Ernährungsstatus: Angeführt sind die Anteile der Risikopatienten für Mangelernährung im Vergleich zu Normalernährten, welche die Frage nach aktuell oder in Anamnese bestehender chronischer Wunde bejahten sowie prä- oder postoperativ auf eine Gehhilfe oder Entlastungsschuh angewiesen waren.

Ernährungsstatus	NRS ≥3 (N = 26)		NRS <3 (N = 25)	
	N	Prozent	N	Prozent
Chronische Wunde aktuell	5	19,2	10	40
Chronische Wunde anamnestisch	10	38,5	12	48
Gehhilfe/Entlastungsschuh präoperativ	15	57,7	13	52
Gehhilfe/Entlastungsschuh postoperativ	20	76,9	21	84

4 Diskussion

In vorliegender Arbeit wurde der Einfluss von Rauchen und dem Risiko für Mangelernährung auf den Verlauf der stationären Behandlung, die sich hierdurch ergebenden Komplikationen, sowie die laborchemischen Parameter und Zytokinprofile von Patienten in der septischen Unfallchirurgie untersucht. Zudem wurden die Laborparameter unserer septisch-unfallchirurgischen Patienten mit denen der nicht septischen Abteilungen der BG Tübingen verglichen, welche von Juliane Schmid erhoben wurden [26]. Auch bei den Zytokinspiegeln erfolgte ein Vergleich zu einem nicht septischen Kollektiv der Traumatologie, welches von Markus Trost untersucht worden war [9].

4.1 Studienkollektiv

Wir konnten 124 Patienten einschließen. Viele der Patienten lehnten eine Studienteilnahme mit der Begründung unter einer hohen psychischen Belastung durch den bevorstehenden Eingriff zu stehen ab. Dass die psychische Belastung

die Bereitschaft zu einer Studienteilnahme senkt, konnten auch Al-Khatib *et al.* zeigen. In dieser Studie ließ die Ungewissheit darüber eventuell nur ein Placebo zu erhalten viele Hypertonikern eine Studienteilnahme ablehnen [93]. Albrecht *et al.* konnten bei Krebspatienten im Umkehrschluss eine vermehrte Teilnahme zeigen, wenn der Arzt einfühlsam auf Bedürfnisse und Bedenken der Patienten einging und so die psychische Belastung minderte [94].

Auch die Sprachbarriere spielte eine wichtige Rolle in unserem Kollektiv, da viele der septisch-unfallchirurgischen Patienten nicht deutschstämmig waren und die deutsche Sprache nur unzureichend beherrschten.

Da sich die Raucher und Dauerlieger frei im Haus bewegten, ergab sich außerdem die Schwierigkeit, die Patienten auf Station anzutreffen, um sie überhaupt in die Studie einschließen zu können. Wir erwarten aufgrund dieser Problematik eine hohe Dunkelziffer an Rauchern, da die beobachteten Gewohnheiten auf Station eine größere Quote als ein Drittel an Rauchern vermuten ließ.

Insgesamt ergab sich erwartungsgemäß ein älteres ($61 \pm 15,6$ Jahre), dominierend männliches (73,4 %) und adipöses ($28,1 \pm 5,2$ kg/m²) Kollektiv, wie dies unsere Arbeitsgruppe bereits zeigen konnten ($57,8 \pm 16,5$ Jahre; 72,2 % männlich; BMI $27,9 \pm 5,7$ kg/m²) [22].

4.2 Allgemeine Parameter

Der Raucheranteil septischer Patienten war mit 32,2 % höher als in der Allgemeinbevölkerung. Das Statistische Bundesamt gibt eine aktuelle Raucherquote in Deutschland von ca. 20 % der Frauen und 29 % der Männer [2, 95] mit einem Peak unter männlichen 25-29-Jährigen [95] an. Die höhere Raucherprävalenz unter jüngeren Menschen könnte durch eine höhere Sterblichkeit und einem beschleunigten Alterungsprozess bei Rauchern begründet sein, sodass diese unter älteren Teilnehmern gar nicht mehr erfasst werden [6, 96, 97].

Die Prävalenz eines NRS ≥ 3 lag mit 34,7 % in der septischen Unfallchirurgie deutlich über den 22,3 % der Voruntersuchungen unserer Arbeitsgruppe an einem Studienkollektiv der BG Klinik Tübingen, welches verschiedene Abteilungen einschloss [22]. In der German Hospital Malnutrition Study fanden Pirlich *et al.* an deutschen Universitäts- und Kommunalkliniken sowie Lehrkrankenhäusern in der gesamten Chirurgie sogar nur 13,7 % der Patienten mit einem ROM [25]. Die erhöhte Prävalenz in unserem Kollektiv ergibt sich durch die beeinträchtigte Immunfunktion im Rahmen der drohenden oder manifesten Mangelernährung und umgekehrt durch die Begünstigung einer Kachexie durch chronische Infekte [54].

Unsere Daten zeigen, dass Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung älter, kleiner sowie an Hüftumfang größer waren. Die Literatur bestätigt ältere und adipöse Patienten als Risikopatienten für Mangelernährung [25], da Adipositas mit einem restriktiven Essverhalten und daraus resultierenden Nährstoffmangel einherging [98]. Bei einer geringen Nahrungsmenge konnten Golladay *et al.* gleichzeitig einen hohen Anteil an Kohlenhydraten und Fetten feststellen, während Vitamine und Spurenelemente fehlten [44].

Wir konnten zeigen, dass Patienten mit NRS ≥ 3 älter sowie hilfsbedürftiger, immobiler und häufiger berentet waren und mehr Nebenerkrankungen aufwiesen. Eine Einschränkung der Mobilität führt zu Problemen der Nahrungsbeschaffung und Berufsausübung. Andersherum konnten Cederholm *et al.* feststellen, dass Mangelernährung ihrerseits zu einer Mobilitätseinschränkung und Funktionsverlust führt. Auch Ferdous *et al.* bestätigten in Untersuchungen an älteren Personen über 60 Jahren eine Korrelation zwischen schlechtem Ernährungszustand und eingeschränkter Mobilität, activity of daily life und der Handkraft [99].

Als Screeningtool für das Risiko von Mangelernährung wurde in vorliegender Studie der NRS [40, 84] verwendet, welcher den Patienten ab 70 Jahren automatisch einen zusätzlichen Punkt zurechnet. So erreichen diese Patienten schneller die drei nötigen Punkte, um als Patienten mit Risiko für Mangelernährung klassifiziert zu werden. Fraglich war, ob die hohe Prävalenz für

Mangelernährung unseres Kollektivs lediglich auf den hohen Altersdurchschnitt zurückzuführen war. In der Literaturrecherche ergab sich jedoch, dass das Alter einen wichtigen Risikofaktor der Mangelernährung darstellt. Auch andere Tests wie das Subjective Global Assessment (SGA) durch Pirlich *et al.* zeigten eine drohende oder manifeste Mangelernährung bei 43 % der Untersuchten an deutschen Krankenhäusern, sobald sie über 70 Jahre alt waren, ohne das Alter speziell mit einem Punkt zu werten. Weitere 16,7 % waren sogar schwer mangelernährt. Im Gegensatz dazu waren nur 7,6 % der unter 30-Jährigen von einem Risiko für Mangelernährung betroffen [25]. Der Beurteilung des Ernährungszustandes dienten hier klinische Zeichen (Verlust des Unterhautfettgewebes/Muskulatur/Gewicht, Aszites/Ödeme, Magen-Darm-Symptome, Erkrankungen und deren Energiebedarf, u.a.) sowie anthropometrische Messwerte (BMI, Armumfang, u.a.) [25]. So kann argumentiert werden, dass der Alterspunkt ab 70 Jahren im NRS bei der Anwendung in unserem Kollektiv zu keiner falsch erhöhten Rate an manifester oder drohender Mangelernährung führte.

Auffällig zeigte sich in unserem Kollektiv, dass die meisten Patienten eine handwerkliche, körperlich fordernde Arbeit in der Fertigung oder im Freien ausübten. Studierte Berufe waren kaum vertreten. Die besondere Zusammensetzung des Patientenkollektivs führen wir auf die versorgende Klinik zurück, welche als berufsgenossenschaftliche Klinik schwerpunktmäßig Arbeitsunfälle betreut. Die Literatur stützt diese These, da Arbeitsunfälle mit großer Wahrscheinlichkeit in Berufen passieren, in denen Menschen in Kontakt zu Maschinen kommen. So führten 2014 unter Männern Maschinenmechaniker und –schlosser die Tabelle der meisten meldepflichtigen Arbeitsunfälle an, gefolgt von Bauhandwerkern (Maurer, Zimmermänner) und Ausbauberufen (Dachdecker) sowie Kraftfahrzeugführern. Auch Arbeiter in der Montage, Lagern oder Speditionen zeigten sich stark vertreten [100]. So fallen v.a. diese Patienten auch in die Zuständigkeit der septischen Unfallchirurgie, sobald sich Komplikationen im Therapieverlauf des Berufsunfalls ergeben.

Zusammengefasst handelte es sich bei unserem Studienkollektiv um ältere, adipöse Patienten, die einer körperlich schweren Arbeit nachgingen und eine hohe Prävalenz an Rauchen und Mangelernährung aufwiesen.

4.3 Diagnosen, Behandlung und Komplikationen

Wir konnten eine erhöhte Revisionsrate septisch-unfallchirurgischer Patienten zeigen, welche unabhängig vom Rauch- und Ernährungsstatus war. Eine Infektion führt zur Revision und diese ist wieder mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. So entsteht ein Circulus vitiosus, der die hohe Prävalenz an Revisionen des vorliegenden Kollektivs erklärt. So stellten wir eine Komplikationsrate von fast 70 % auf der septischen Unfallchirurgie fest. Davon handelte es sich zu 15 % um einen Revisionseingriff. Im Vergleich zu anderen unfallchirurgischen Abteilungen, z.B. der Endoprothetik, sind das hohe Zahlen. Die Revisionsraten einer Hüft- oder Knieprothese konnten in der Literatur von Wetters *et al.* mit 2 - 10 % angegeben werden, wobei der Anteil an Infektionen 15,3 % betrug [101]. Laut schweizer Implantatregister kommt es dort in 1 - 2 % der Fälle zu einer Revision der primären Prothesenversorgung, bei der zu 25 % eine Infektion den Grund darstellt [102]. Doch auch bei der Prothesenimplantation steigt die Komplikationsrate bei Revisionseingriffen. So konnten Bohl *et al.* unter anderem ein 1,5-faches Wiederaufnahme-, ein dreifaches Sepsis- und vierfaches Wundinfektrisiko im Vergleich zum primären Protheseneinbau finden [103].

Letztendlich konnte auch unsere Studie den Kreislauf aus Eingriff, Komplikation, Revision und erhöhter Komplikationsrate zeigen.

4.3.1 Rauchen

Unsere Ergebnisse zeigen höhere Amputationsraten unter Nichtrauchern, welche angiologisch und diabetologisch stärker vorerkrankt waren als unsere Raucher. In der Literatur zeigten sich Diabetes und periphere arterielle Verschlusskrankheit ebenfalls als die beiden Hauptgründe für Amputationen in Deutschland [104].

Rauchen erhöhte in unserem Kollektiv das Risiko für Erysipele/Phlegmonen, für eine Lappendeckung und eine VAC-Anlage. Auch in der Literatur ließen sich mit Rauchen assoziierte Dekubiti und Lappenversagen [11] und eine hypoxiebedingte Verzögerung der Knochen- und Weichteilheilung [10, 51] finden. Ursächlich dafür sind eine verspätete Bildung von Kollagen und Granulationsgewebe bei Rauchern [11, 105].

Auch ein Prothesenausbau erfolgte häufiger bei Rauchern. Dies konnte in der Literatur bereits in einer Studie an Zahnimplantaten gezeigt werden, in der sich unter Rauchern ein signifikant größerer Verlust an Knochenmasse ergab, welcher zu einem Implantatversagen führte [106].

Rauchen erhöhte in unserem Kollektiv das Risiko für vorübergehende kardiopulmonale Störungen, eine längere Liegedauer und einen Aufenthalt auf der Intensivstation nicht signifikant. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu Studien in der operativen Orthopädie [26, 107] sowie anderen chirurgischen Fachrichtungen [108, 109]. So konnten Moller *et al.* nach elektiven Hüft- und Knieprothesen vermehrt kardiopulmonale Probleme und Wundheilungsstörungen mit einem erhöhtem Intensivstationsbehandlungsbedarf und einer verlängerten Liegedauer feststellen [107].

Eine Metaanalyse zu Rauchern von Gronkjaer *et al.* ergab nach Risikoadjustierung eine gesteigerte Morbidität um 52 %, eine erhöhte kurzfristige Infektionsrate um 54 % - 105 %, vermehrt Lungenkomplikationen um 73 % - 146 %, neurologische Defizite um 38 - 71 % und einen erhöhten Aufnahmebedarf auf die Intensivstation um 60 % [110]. Dass diese Komplikationen unabhängig von der Art des Eingriffs waren, bestätigt das Rauchen als gemeinsamen zugrundeliegenden Faktor.

Zusammengefasst lässt dies den Schluss zu, dass Rauchen keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Outcome bei bereits vorliegender Infektion nimmt. Der inflammatorische Zustand beeinträchtigt das OP-Ergebnis derart, dass Tabakkonsum die Komplikationsrate nicht mehr zusätzlich erhöht.

Auf die Wund- und Knochenheilung jedoch wirkt sich der chronische Zellschaden durch das Rauchen weiter negativ aus.

4.3.2 Risiko für Mangelernährung

Das Risiko für Mangelernährung ging bei unserem Kollektiv mit einer längeren Anamnese, häufigeren Aufnahmen am präoperativen Tag und einer verlängerten Liegedauer sowie einer erhöhten Komplikationsrate einher. Dies zeigten auch schon erhobene Daten unserer Forschungsgruppe durch Ihle *et al.* [22, 23, 111], welche einen verlängerten stationären Aufenthalt, eine verzögerten Mobilisation und eine höhere Komplikationsrate bei NRS ≥ 3 fanden. Besonders betroffen waren vor allem ältere Patienten, mit erhöhter Morbidität und Polypharmazie. Die Literatur zeigt außerdem, dass mit einem Risiko für Mangelernährung eine erhöhte Infektrate assoziiert ist [47]. Auch Bohl *et al.* fanden erhöhte Komplikationsraten bei Patienten mit Hypalbuminämie [112].

Patienten mit NRS ≥ 3 gaben außerdem stärkere Schmerzen an. Die Literatur zeigt, dass chronischer Schmerz durch Appetitminderung zu einer Mangelernährung führen kann [113].

Risikopatienten für Mangelernährung litten häufiger unter lokalen Komplikationen (Fistel, Serom, Erysipel, Phlegmone, Abszess, Empyem, Bursitis). Außerdem ergaben sich im Verlauf mehr Organfunktionsstörungen, z.B. der Niere. Dies bestätigten Ellsworth *et al.*, die ein Risiko für Mangelernährung ebenfalls mit verlängerter Wundsekretion, -infekten und Hämatomen/Seromen sowie postoperativen Organstörungen assoziieren konnten [24, 44]. Ursächlich kann eine gestörte Wundheilungsphase und Kollagensynthese durch den Nährstoffmangel (Aminosäuren, Vitamine und Antioxidantien) sein [114]. Zudem besteht bei einer Mangelernährung postoperativ ein Hypermetabolismus mit einer ineffizienten Energienutzung aus dem Abbau von Skelett-, Herzmuskulatur und der Haut mit dem Risiko für Dekubiti, Wundheilungsstörungen, und -infekte [47]. Die Infektanfälligkeit ergibt sich auch durch einen Mangel proinflammatorischer Zytokine und einer beeinträchtigten Makrophagenfunktion bei einem NRS ≥ 3 [75]. Als Folge dieser Komplikationen ergab sich in unserer

Studie bei schlechtem Ernährungszustand ein erhöhter Bedarf an postoperativer Weiterversorgung (ambulant, stationär, Pflegeheim).

Zusammengefasst zeigt sich, dass Mangelernährung sowohl die stationäre als auch poststationäre Versorgung der Patienten verlängert und das Risiko vieler postoperativer Komplikationen erhöht.

4.4 Intra-/postoperativer Keimnachweis im Wundgebiet

Wir konnten zu 25 % *Staphylococcus Aureus*, zu 11,3 % Enterokokken und zu 16,9 % *Staphylococcus Epidermidis* nachweisen. In der Literatur ergeben sich doppelte Zahlen an *Staphylococcus Aureus* (35-55 %), die Hälfte von Enterokokken (5 %) und gleiche Zahlen für *Staphylococcus Epidermidis* (14 %) [20, 21, 115, 116]. Unter gramnegativen Erregern zeigte sich in unserem Kollektiv v.a. *Pseudomonas Aeruginosa* (16,9 %). Dies ist eine hohe Rate im Vergleich zur Literatur, in der aus intraoperativen Knochen- und Gewebeisolaten der Unfallchirurgie *Escherichia Coli* (7 %) und *Pseudomonas Aeruginosa* (5 %) nachgewiesen werden konnte. Oberflächliche Abstriche ergaben dort meist *Acinetobacter Spp.* (23 %), *E. Coli* (14 %), Klebsiellen (13 %) und *Pseudomonas Aeruginosa* (9 %) [116]. *E. Coli* und *Acinetobacter* spielten in vorliegendem Kollektiv interessanterweise keine Rolle.

Staphylokokken und Pseudomonaden haben eine große Bedeutung für Wundinfektionen, da sie Virulenzfaktoren besitzen, die die Abwehrzellen und Wundheilung beeinträchtigen und sie resistent gegen viele Antibiotika machen. Gerade Patienten mit chronischen Wunden sind oft von diesen Bakterien betroffen [117]. Beide Keime können nosokomial über kontaminiertes Wasser und Gegenstände übertragen werden und sind somit vom kursierenden Keimspektrum der Klinik abhängig. Dieses scheint sich in der BGU Tübingen vor allem um *Pseudomonas Aeruginosa* zu handeln, welcher gern an Mischinfektionen beteiligt ist [116].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das septisch-unfallchirurgische Kollektiv von bereits bekannten Problemkeimen stark betroffen ist.

4.4.1 Rauchen

In unserem Kollektiv war keine Assoziation von Rauchen mit einer bestimmten Keimart nachzuweisen. Es war jedoch ein bevorzugter Befall der proximalen Körperpartien, bei Nichtrauchern hingegen der distalen unteren Extremität auffällig. Dieser Unterschied kann auf eine beeinträchtigte Blutversorgung zurückzuführen sein, welche die Immunabwehr lokal erschwert. Die Literatur bestätigt, dass bei Rauchern hierbei bevorzugt die großen und damit proximalen Arterien von Arteriosklerose betroffen sind, während bei kardial und diabetologisch morbideren Nichtrauchern an den Unterschenkel die Gefäßverkalkungen dominieren [104, 118].

4.4.2 Risiko für Mangelernährung

Der Ernährungszustand nahm Einfluss auf das Keimspektrum. Bei vorliegendem Risiko für Mangelernährung zeigte sich eine erhöhte Rate an Infektionen mit gramnegativen Keimen als Mischinfektionen, die öfter antibiotisch angegangen werden mussten. Erhebungen durch Zöllner *et al.* bestätigten, dass gerade Pseudomonaden gerne an Mischinfektionen beteiligt sind und schwere Infekte (z.B. Osteomyelitiden) verursachen, die oft einer Kombinationsantibiose bedürfen [116]. Das vermehrte Auftreten dieses nosokomialen Problemkeimes bei einem Risiko für Mangelernährung zeigte deren Immunschwäche. In der Literatur existieren zahlreiche Studien u.a. von Ellsworth *et al.* zu dem vermehrten Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen, SSI und Immundefizienz bei einem Risiko für Mangelernährung [24] oder von Bohl *et al.* zu SSI, Pneumonien und längerem Spitalaufenthalt bei Nährstoffmangel [112].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Mangelernährung das Risiko für gramnegative Keiminfekte erhöht.

4.5 Medikamente und Sucht

Die septisch-unfallchirurgischen Patienten nahmen durchschnittlich vier Medikamente pro Tag. Auch die Literatur gibt bei Patienten ab 40 Jahren diese

Zahlen an. Davis *et al.* fanden unter Patienten zu verschiedenen Elektivoperationen die Einnahme von 3 bis 4 Präparaten täglich [119].

Auffällig in unserem Kollektiv zeigte sich ein vermehrter Alkoholkonsum bei Rauchern. Die Literatur belegt einen Zusammenhang zwischen dem Konsum beider Genussmittel. So beschreiben Anthony *et al.* eine Suchtwirkung über ähnliche Rezeptoren und Neurotransmitter im Gehirn und eine genetische Prädisposition zur Alkohol- und Nikotinsucht [120]. Rauchen kann nach McKee *et al.* sogar als Hinweis einer Alkoholsucht dienen, da Raucher in den USA signifikant häufiger exzessiv Alkohol konsumierten oder alkoholkrank waren [121]. Zwar wird inzwischen Nikotinkonsum als schädlich deklariert und vor dessen Folgen und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft gewarnt. Jedoch gelten Rauchen und Alkoholgenuss in der Werbung immer noch als angesagte Freizeitbeschäftigung oder Entspannungsmethode [122]. Wir vermuten, dass Ablenkung vom Klinikalltag und Stressabbau auch für unser Studienkollektiv Gründe für den Konsum darstellen können.

Das Risiko für Mangelernährung war nicht mit einer höheren täglichen Medikamenteneinnahme assoziiert, jedoch zeigt die größere Antibiotikarate prästationär eine beeinträchtigte Immunabwehr bei einem Risiko für Mangelernährung. Dies birgt wiederum das Risiko der Keimresistenzen. So sind in der Orthopädie und Unfallchirurgie ein Fünftel der *Staphylococcus Aureus*-Erreger methicillinresistent [13, 21, 116, 123] und multiresistente gram negative (MRGN) Keiminfekte durch unbedenklichen Antibiotikaeinsatz und Tourismus zeigten sich steigend in einer epidemiologischen Studie von Seifert *et al.* [13]. Gramnegative Keime waren auch in Untersuchungen von Zöllner *et al.* zu 5 - 23 % 4 MRGN (resistent gegen vier Standardantibiotikagruppen).

Zusammenfassend wird deutlich, dass Raucher vermehrt Alkohol konsumieren und Mangelernährung mit erhöhtem Antibiotikabedarf einhergeht.

4.6 Allgemeinbefinden

In unserem Kollektiv war ein NRS ≥ 3 mit größerem Gewichtsverlust, mehr Appetitlosigkeit und dem Tragen einer Zahnprothese assoziiert. Diese Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für Mangelernährung überein [54]. Zusätzlich zeigte sich in der Literatur der Ernährungsstatus durch mechanische Probleme (Schluckstörungen, Verdauungsbeschwerden) und Veränderungen in Geruch bzw. Geschmack beeinträchtigt [47].

4.7 Komorbiditäten

4.7.1 Rauchen

Da Rauchen den Körper in vielerlei Hinsicht schädigt, wurde eine größere Prävalenz an Komorbiditäten vermutet. In der Literatur werden u.a. Endothelschäden und Arteriosklerose durch die radikalinduzierte chronische Inflammation beschrieben [51]. Die Folge sind eine koronare Herzkrankheit, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und Thrombosen [118]. Gewebedestruktion, vermittelt durch proteolytische Enzyme, begünstigen Emphyseme [124] und im gesamten Respirations- und oberen Gastrointestinaltrakt ist das Risiko für eine Karzinomentstehung erhöht [125]. Trotz dieser Pathomechanismen konnten wir das Gegenteil unserer Erwartungen beobachten: Unter Nichtrauchern der septischen Unfallchirurgie war eine höhere kardiale als auch metabolische und endokrinologische Krankheitslast zu finden. Diese höhere Morbidität kann vermutlich auf die Zusammensetzung des Studienkollektivs zurückgeführt werden. Zur septischen Komplikationsentstehung braucht es eine Prädisposition – Faktoren, die den Körper daran hindern, einen Keim adäquat abzuwehren. Es handelt sich in vorliegender Studie also um dieses bereits vorselektionierte Risikokollektiv. Raucher prädisponieren sich durch die chronische Zellschädigung und Beeinträchtigung der Immunfunktion bereits durch ihren Konsum ausreichend für eine septische Komplikation, ohne dass zusätzliche Komorbiditäten vorliegen müssen. Die Nichtraucher hingegen prädisponieren sich auf andere Weise.

Nebenerkrankungen wie Bluthochdruck oder Adipositas zeigten sich als Risikofaktoren für postoperative Infekte [126]. Poultsidis *et al.* fanden eine höhere Prävalenz an SSI unter Patienten, die Nierenfunktionsstörungen, Lebererkrankungen, Gerinnungsstörungen, Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen und Herzinsuffizienz aufwiesen [127]. Für vorliegende Studie gilt, dass nur die Nichtraucher mit eben jenen immunschwächenden Komorbiditäten septische Komplikationen entwickeln und so zu unserem Zielkollektiv gehörten. Dadurch steigt die Prävalenz von Komorbiditäten unter Nichtrauchern, sogar im Vergleich zu den Rauchern, künstlich an.

Zusammengefasst heißt dies, dass in der septischen Chirurgie das Rauchen die Komplikationsrate nicht signifikant erhöht, da das Vergleichskollektiv bereits eine hohe Krankheitslast aufweist, welche die Komplikationsrate ebenfalls erhöht.

4.7.2 Risiko für Mangelernährung

Wir konnten eine höhere Krankheitslast unter Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung feststellen, die auch unter Abzug des Alterspunktes im NRS noch bestand. Somit ist die höhere Morbidität nicht allein auf das Alter zurückzuführen, sondern durch den Nährstoffmangel bedingt. Proteinmangel konnte in der Literatur mit Funktionseinschränkung von Organen wie Herz oder Niere assoziiert werden. Patienten mit Hypalbuminämie waren in einer Studie von Bohl *et al.* signifikant häufiger anämisch [112]. Kardiale Erkrankungen konnten wiederum von Basilico *et al.* eine gesteigerte postoperative Komplikationsrate bedingen [128]. Auch die hohe Rate an Diabetikern kann Wundinfekte begünstigen [37, 112], wohingegen eine eingeschränkte Nierenfunktion bei orthopädischen Patienten von Kateros *et al.* mit längerer Liegedauer assoziiert werden konnte [129]. Die Literatur bestätigt auch die Adipositas als relevante Komorbidität bei Mangelernährung [25, 112]. Erhebungen der German Hospital Malnutrition Study ergaben, dass nur 4,1 % der Mangelernährten untergewichtig (BMI <18,5 kg/m²) waren, dahingegen betrug bei 36,5 % der BMI >25 kg/m² (übergewichtig) und bei 15,4 % sogar >30 kg/m² (adipös) [25].

Schlussendlich lässt sich aussagen, dass eine manifeste oder drohende Mangelernährung und Multimorbidität oft miteinander einhergehen.

4.8 Laborparameter septisch-unfallchirurgischer Patienten

Patienten mit chronischen Infektionen und NRS ≥ 3 zeigten neben einem erhöhten CRP [130], einem verminderten Hb und MCV/MCHC-Werten auch eine Hypalbuminämie. Die Literatur beschreibt eine anaemia of chronic disease als Ursache des Hämoglobinmangels, bedingt durch proinflammatorische Zytokine (IL-1 β , -6, TNF α und IFN γ) [131], welche die Erythropoese stören. Dies geschieht durch eine Hepcidin-Induktion, welches die Eisenaufnahme hemmt, durch Erythropoetinmangel, eine erhöhte Hämophagozytose und Eisenspeicherung in weißen Blutzellen sowie durch eine Drosselung der Hämoglobinbildung [132]. Es kommt zu einer verkürzten Lebensdauer und gesteigerter Apoptose der Erythrozyten [133]. Dies könnte in unserem Kollektiv eine Erklärung für den niedrigen Hb-Wert darstellen.

Die Literatur belegt, dass eine Infektion zum Absinken des Albuminspiegels führt, da Albumin als Anti-Akutphase Protein zugunsten seiner inflammatorischen Gegenspielern wie Fibrinogen, Serum-Amyloid-Alpha, CRP u.a. vermindert gebildet wird [131, 134] und durch Katabolisierung des Stoffwechsels eine negative Stickstoffbilanz entsteht [131]. Umgekehrt wurde die Hypalbuminämie von Don *et al.* und Bohl *et al.* als Risikofaktor für die Entstehung septischer Komplikationen postoperativ identifiziert [61, 112]. Walls *et al.* zeigten, dass bei Patienten nach primärem Hüftgelenkersatz eine Hypalbuminämie mit oberflächlichen und tiefen Wundinfektionen, Pneumonien und Harnwegsinfekten assoziiert war. Außerdem führte ein Eiweißmangel zu einem erhöhten Bluttransfusionsbedarf und die Mortalitätsrate stieg [135, 136].

Zusammenfassend können wir davon ausgehen, dass einerseits durch den Infekt das Albumin im Rahmen der Akutphase-Reaktion abfällt, dieses jedoch durch die Mangelernährung noch weiter sinkt. Ein Albuminmangel ist in der Literatur als Zeichen einer dekompensierten Malnutrition bestätigt [47]. Ursache ist ein erhöhter Proteingrundbedarf bei chronischen Entzündungen mangelernährter

Patienten bei gleichzeitig weniger Ressourcen. Zudem besteht eine Entkopplung von Energiesparmaßnahmen wie beim Wohlgenährten, was Lindmark *et al.* an Krebspatienten zeigen konnten [137].

Unser Kollektiv zeigte eine Erhöhung der γ -GT. Da in den meisten Fällen keine Lebererkrankungen vorbeschrieben waren, führen wir diese auf eine allgemeine Zellschädigung zurück. Wedemeyer argumentierte auf dem Gastroenterologiekongress in Hamburg, dass die γ -GT als membranständiges Enzym in vielen anderen Organen wie Magen, Lunge, Pankreas und Niere ebenfalls vorkommt und eine Erhöhung auf einen Zellzerfall hindeutet. Dies kann zum Beispiel durch einen oxidativen Stress wie bei Entzündung [138], aber auch im Rahmen einer drohenden oder manifesten Mangelernährung geschehen.

Wir konnten außerdem verminderte Thyroxinspiegel unseres Kollektivs feststellen. Da Thyroxin steigernd auf den Grundumsatz wirkt, indem es u.a. die Proteinbiosynthese, Lipo- und Glykolyse sowie die Organaktivität fördert, wird in der Leber weniger fT4 zu wirksamen fT3 konvertiert, um den Energieverbrauch zu senken [63]. Die im Vergleich zu Normalernährten erhöhten Entzündungszeichen (Leukozyten, Neutrophile, CRP) weisen auf verstärkte Infektanfälligkeit durch das Risiko für Mangelernährung hin. Dahingegen ergab die Differenzierung nach Rauchstatus wiederum die eingeschränkte Immunreaktion bei Tabakkonsum, da sowohl die Leukozyten, Neutrophile als auch das CRP geringer waren. Während Nikotinabusus wie in der Einleitung beschrieben unter Gesunden zur Erhöhung der Neutrophilen und Leukozyten führt, konnte unter septischen Patienten eine Beeinträchtigung der Immunzellen im Vergleich zu Nichtrauchern gezeigt werden.

Wir konnten bei Betrachtung der Laborparameter im Verlauf einen Anstieg des CRP im Rahmen der Gewebeschädigung und einen Abfall des Hb-Wertes und der Thrombozyten aufgrund der Blutung bei unserem Gesamtkollektiv verzeichnen. Das CRP als Akute-Phase-Protein ist postoperativ erhöht. Deshalb gilt als Richtwert einer postoperativen Infektion in der Literatur nicht die Erhöhung - welche als Akutphase-Protein legitim sei [130, 131] - sondern die Dynamik des CRPs. Ein Maximum am zweiten bis dritten postoperativen Tag mit einer

Normalisierung zum 21. Tag wurde in Studien als normale Reaktion nach orthopädischen Operationen beobachtet [139, 140].

Unsere Ergebnisse zeigen einen verminderten Anstieg der Leukozyten und Neutrophilen durch das Rauchen und einen Stärkeren durch einen NRS ≥ 3 . In der Literatur werden hingegen erhöhte Leukozyten- und Thrombozyten bei aseptischen Rauchern [52, 141] und verminderte Lymphozyten bei aseptischen Risikopatienten für Mangelernährung [37] beschrieben.

Zusammenfassend lässt sich für unser Kollektiv mit vorliegender septischer Komplikation ableiten, dass das Immunsystem der Raucher durch den inflammatorischen Zustand vermindert, Risikopatienten für Mangelernährung jedoch überschießend reagieren. Sowohl ein schlechter Ernährungszustand als auch eine chronische Infektion führen zu einer Anämie.

4.9 Laborparametervergleich mit aseptischem Kollektiv

In unserem Studienkollektiv waren die Leukozyten, die Neutrophilen und die Thrombozyten unabhängig vom Rauchstatus vermindert. Die Literatur beschreibt als Mechanismus einen erhöhten Zellumsatz (Sequestration in der Mikrozirkulation, Endotheladhärenz oder stattgefunder Diapedese der Leukozyten; Aggregation aktivierter Thrombozyten) im Rahmen der Abwehrreaktion bei chronischem Infekt, der die ebenso gesteigerte Freisetzung aus dem Knochenmark und Produktion übersteigt [133, 142].

Wir konnten präoperativ erhöhte CRP-Werte bei Rauchern finden, unabhängig der Zugehörigkeit zum septischen oder aseptischen Kollektiv. Dies kann auf die chronische rauchinduzierte Inflammation hindeuten [50, 143]. Außerdem stieg das CRP unter (a)septischen Rauchern weniger stark an als bei Nichtrauchern. Durch die vorbeschriebene Beeinträchtigung der humoralen und zellulären Immunfunktion durch das Rauchen, kann es bei Entzündungsreiz nicht adäquat ansteigen. Auch bei septischem Zustand der Patienten steigerte die Operation das CRP weniger als unter aseptischen Patienten unabhängig vom Rauchstatus, weil die Immunzellen kompromittiert sind.

Zusammengefasst konnten wir bei Rauchern erhöhte Entzündungswerte und durch den septischen Zustand beeinträchtigte Immunzellzahlen feststellen.

4.10 Urinparameter

Wir konnten eine verminderte Kreatininausscheidung sowie erhöhte Protein- bzw. Albuminausscheidung septisch unfallchirurgischer Patienten feststellen. Diese geht mit Beschreibungen in der Literatur einher und wird auf den Abbau der Muskulatur im Rahmen des katabolen Stoffwechsels bei chronischer Entzündung zurückgeführt [131]. Weder ein Zigarettenabusus noch ein NRS ≥ 3 zeigten Auswirkungen auf die Parameter des Urins.

4.11 Zytokinexpression

4.11.1 Einfluss des septischen Zustandes

Wir konnten bei septisch-unfallchirurgischen Patienten einen immunsupprimierten Status feststellen. Die von uns ausgewerteten proinflammatorische Zytokine (IL-1 β , IL-6, TNF α) waren unter septischen Patienten hochsignifikant verringert, was auf eine Immunparalyse bei chronischem Infekt hindeutet. Die Literatur beschreibt, dass akute Infektionen zunächst mit Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , -6, TNF α , IFN γ und Leptin einhergehen [67, 114, 144], um eine adäquate Abwehr zu gewährleisten. IL-10 als antiinflammatorisches Zytokin kann diese nach erfolgreicher Abwehr limitieren [145]. Wir konnten jedoch eine signifikante IL-10-Verminderung bei septischen Patienten zeigen, die eine Chronifizierung des Infektes bedingt. Chronische Infekte schwächen die Immunzellen wie z.B. Makrophagen, da sie weniger durch IL-1 β stimuliert werden [66]. Die Zytokinspiegel sinken. Das IFN γ blieb hingegen konstant, was durch die ebenfalls gemessene IL-12-Erhöhung verursacht wird. Dieses stimuliert TH1-Zellen zur Interferonproduktion [146]. Damit spielt es eine große Rolle bei der Infektabwehr, welche bereits in Studien zu systemischen bakteriellen Infekten aufgezeigt werden konnte [147].

4.11.2 Einfluss des Rauchens auf unfallchirurgische Patienten

Wir konnten bei Rauchern unabhängig davon, ob eine chronische Infektion vorlag oder nicht eine (signifikante) Minderung der IFN γ -Spiegel zeigen. In der Literatur wird zunächst eine durch Noxen induzierte Erhöhung der Zytokinausschüttung bei Rauchern beschrieben [143], während chronisches Rauchen die Zellfunktion und damit die Zytokinproduktion zunehmend beeinträchtigt [50]. Zudem konnten Huang-Fu *et al.* einen Wirkverlust des IFN γ aufgrund einer Rezeptordownregulation finden [81], sodass die Stimulation der Abwehzellen fehlt [82]. Außerdem gibt es immunsuppressiv wirkende Komponenten des Rauches wie das Nikotin, welches die Zytokinproduktion über Erhöhung von ACTH und Katecholaminen vermindert [48].

4.11.3 Einfluss des Rauchens bei vorliegendem septischen Zustand

Auffällig zeigten sich die divergenten Leptin- und IL-1 β -Konzentration unter Rauchern je nachdem, ob eine chronische Infektion vorlag oder nicht. Septische Raucher wiesen überschießende IL-1 β und supprimierte Leptinspiegel auf. In der Literatur konnte durch das Rauchen sowohl Minderungen als auch Steigerungen des Leptins durch Zigarettenkonsum gezeigt werden, sodass der Einfluss schwer einzuschätzen bleibt [148]. Reseland *et al.* konnten eine Leptinminderung durch erhöhte Catecholaminspiegel nachweisen [149]. Außerdem wird eine Umsatzsteigerung und Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke vermutet, sodass es im Blutstrom vermindert nachweisbar ist [149]. Nikotinbedingt konnte jedoch auch eine Steigerung der Leptinspiegel gezeigt werden [150]. Außerdem geht Leptin als Induktor proinflammatorischer Zytokine bei Infekten mit Erhöhung einher [59]. Entsprechend einer funktionierenden Immunabwehr konnten wir unter Nichtrauchern eine Erhöhung des Leptins bei vorliegendem Infekt feststellen.

Während Rauchen oder ein chronisch-septisches Geschehen isoliert die proinflammatorischen Zytokine und Immunabwehr beeinträchtigt, konnten wir

zeigen, dass die Kombination beider Faktoren außerdem zu einer überschießenden IL-1 β -Produktion führt. In der Literatur ist rauchinduziert sowohl eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, darunter TNF α , IL-1 β und -6 beschrieben, als auch eine beeinträchtigte Zellfunktion, was sich in Verminderung eben jener Zytokine niederschlagen kann [48].

Letztendlich greift die Noxe in ein fein abgestimmtes System des Körpers ein und verändert dessen Reaktion entweder supprimierend oder stimulierend. Dies verhindert ein adäquates Arbeiten der Immunabwehr und macht den Patienten anfällig für septische Komplikationen.

Zusammenfassend können die supprimierten Leptinspiegel der septischen Raucher darauf hinweisen, dass ein Leptinmangel bei Rauchern einen Risikofaktor für eine infektiöse Komplikation darstellt.

4.11.4 Einfluss des Risikos für Mangelernährung

Ein NRS ≥ 3 ging mit erhöhten Leptinspiegeln einher. Es ist bekannt, dass Leptin mit der Fettgewebismenge korreliert und als Signal voller Energiespeicher mit der Aktivierung anaboler Stoffwechselwege und auch des Immunsystems gilt. Während Fastenperioden oder bei geringem Körperfettanteil belegt die Literatur erniedrigte Leptinspiegel, um Energieverluste zu vermeiden und die Energiebilanz positiv zu halten [63]. Gleichzeitiges Vorliegen einer Adipositas bei NRS ≥ 3 erklärt die Leptinerhöhung unseres Kollektivs, da Leptin mit dem Fett und nicht dem Proteinstatus des Körpers korreliert. Adipositas kann außerdem eine Leptinresistenz induzieren, sodass es trotz hoher Spiegel zu einer katabolen Stoffwechsellage und Immunsuppression kommen kann [59].

Wir konnten außerdem bei septisch-unfallchirurgischen Patienten mit NRS ≥ 3 ein vermindertes IL-1 β und TNF α finden. Die Literatur beschreibt beide Zytokine als mögliche Induktoren einer Mangelernährung. IL-1 stellt zur adäquaten Infektabwehr über Proteolyse Energie bereit und wirkt zentral appetithemmend [66] und chronisch erhöhte Werte von TNF α können eine Kachexie verursachen [76]. Eine Downregulation bei Malnutrition, wie in vorliegendem Kollektiv

beobachtet, könnte als Schutzmechanismus des Körpers vor weiterer Kachexie gewertet werden. Dafür spricht, dass eine Blockade des TNF α zu einer Besserung der Mangelernährung bei Tumorkachexie [151] und Anorexie [152] führte.

Zusammengefasst können die erhöhten Leptinspiegel auf die gleichzeitig bestehende Adipositas zurückgeführt werden und die Supprimierung proinflammatorischer Zytokine als Zeichen einer Energiesparmaßnahme des Körpers gewertet werden.

4.12 Würzburger-Wund-Score

Erwartungsgemäß wurde das Befinden nach der Operation zunächst als schlechter angegeben. Die Patienten fühlten sich durch den Eingriff, Schmerzen und Immobilität beeinträchtigt. Die Differenzierung nach Rauch- bzw. Ernährungsstatus ergab keine Unterschiede. Raucher benötigten etwas mehr Zeit für die Wundversorgung als Nichtraucher, was durch eine frühe Störung der Wundheilung durch den Zigarettenkonsum erklärt werden kann [7, 10, 12]. Die Erwartung eines schlechteren Befindens bei einem Risiko für Mangelernährung konnte nicht bestätigt werden. Eine Ursache wurde in der Erhebung des postoperativen Status gesehen. Es lagen bei einem NRS ≥ 3 postoperativ häufiger ausgefüllte Bögen vor (von 65 % vs. 36 %), da Normalernährte einen kürzeren stationären Aufenthalt benötigten und das Follow-Up dadurch nicht gelang. Die Repräsentativität der postoperativen Bögen Normalernährter ist somit fraglich, da er hauptsächlich von denjenigen, deren Entlassung sich aufgrund Komplikationen und schlechterem Befinden verzögerte, noch ausgefüllt werden konnte. Es kam so zu einer Verzerrung, weil diejenigen mit gutem Outcome aufgrund frühzeitiger Entlassung unberücksichtigt blieben.

5 Limitationen

Unsere Studie weist mehrere Limitationen auf. Zunächst gestaltete sich die Rekrutierung und das Follow-Up der Studienteilnehmer aufgrund häufiger Abwesenheit auf Station schwierig. Gerade die Raucher waren im Rahmen des

Zigarettenkonsums oft nicht anzutreffen, weshalb wir beim Raucheranteil von einer großen Dunkelziffer ausgehen. Es ergab sich so auch eine Drop-Out-Rate von 33 %.

Auch die Messung der Urinparameter gestaltete sich schwierig, da an Anordnung, Sammlung, Probenentnahme sowie Weitergabe ans Zentrallabor zu viele Personen beteiligt waren. Dies führte oft zu einer Unterbrechung der Kommunikationskette an verschiedenen Stellen. Außerdem war die Compliance der Studienteilnehmer erforderlich. Die Zusammenarbeit und gute Kommunikation mit der zuständigen Pflege ist essentiell zur Optimierung in folgenden Studien. Da gerade in der Frühschicht oft Zeit- und Personalmangel herrscht, sollte die Probenentnahme so einfach und klar formuliert wie möglich sein. Schriftliche Hinweise können verhindern, dass im Stress des Klinikalltags die Weiterleitung von einer Schicht an die Folgende untergeht. Eine genaue Instruktion des Patienten entlastet das Personal zusätzlich und führt zur erfolgreichen Probenkollektion.

In der Auswertung war die Vergleichbarkeit von Lebensumständen und Komorbiditäten aufgrund anderer Gruppenstruktur beeinträchtigt, da Nichtraucher älter, inaktiver, hilfsbedürftiger, kränker und bedrohter von Mangelernährung waren. Dies könnte die Untersuchung des Raucheinflusses verzerren, da gefundene Unterschiede stattdessen auch auf das Alter oder ein Risiko für Mangelernährung zurückzuführen sein können.

Bei der Interpretation der Zytokinprofile ergab sich das Problem, dass unsere Messung lediglich eine Momentaufnahme darstellte, sodass keine sichere Aussage getroffen werden konnte, welcher der Faktoren die Ursache und welcher die Folge war. So können die verminderten Zytokinspiegel unseres Kollektives einerseits die Ursache der septischen Komplikation, andererseits auch die Folge eines erschöpften Immunsystems bei einem chronischen Infekt sein. Zur Lösung dieses Problems kann es sinnvoll sein, in einer prospektiven Studie an unfallchirurgischen Patienten zu untersuchen, ob zuerst eine Verminderung der Zytokinspiegel mit folgender Infektion oder primär die Infektion mit sekundärer Immunsuppression entsteht.

6 Zusammenfassung

Rauchen und Risiko für Mangelernährung sind wichtige Faktoren, welche das Outcome in der septischen Unfallchirurgie stark beeinflussen. Untersucht wurden deshalb in dieser Studie die Lebensumstände, die Vorerkrankungen und das aktuelle Befinden eines septisch-unfallchirurgischen Kollektivs in Abhängigkeit des Rauch- und Ernährungsstatus. Dazu wurden an der BGU-Tübingen in einem Zeitraum von einem Jahr 124 Patienten mit Fragebögen erfasst. Des Weiteren wurden Labor- und Urinparameter sowie die Zytokinprofile bestimmt. Anschließend erfolgte ein Vergleich mit einem nicht septischen unfallchirurgischen Kollektiv.

Unsere Studie zeigte, dass ein NRS ≥ 3 zu einer längeren Aufenthaltsdauer, einer Anämie, signifikant stärkeren Schmerzen, mehr lokalen und infektiösen Wundkomplikationen sowie einem erhöhten Bedarf an Hilfe nach Entlassung aus der BGU Tübingen führt. Dies macht die Behandlung langwierig und kostenintensiv.

Das Risiko für Mangelernährung ist stärker vertreten als in anderen unfallchirurgischen Abteilungen wie der Traumatologie oder in der Endoprothetik. Wir konnten in unserer Studie bestätigen, dass eine Hypalbuminämie prävalent unter den septisch-unfallchirurgischen Patienten der BGU Tübingen ist. Die Begünstigung von Wundinfekten ist also naheliegend. Deshalb sollte es als Screeningparameter für Risikopatienten einer septischen Komplikation berücksichtigt werden, um solche zu vermeiden.

Ein NRS ≥ 3 ging außerdem mit einer höheren kardiologischen, endokrinologischen und metabolischen Krankheitslast einher.

Patienten der septischen Unfallchirurgie rauchen auch häufiger als Patienten anderer unfallchirurgischer Abteilungen, was auf die Begünstigung septischer Komplikationen durch Zigarettenkonsum hinweist. Bei Nichtrauchern ergab sich als prädestinierender Faktor zur septischen Komplikation eine erhöhte Rate an Komorbiditäten.

Ist eine septische Komplikation erst einmal entstanden, verursacht Nikotinabusus keine zusätzlich höhere Komplikationsrate wie das bei nicht septischen Rauchern der Fall ist.

Dennoch ging aus unseren Untersuchungen hervor, dass Revisionen in der septischen Unfallchirurgie sehr häufig sind. Zahlreiche der eingeschlossenen Patienten wurde im Studienverlauf von September 2016 bis August 2017 erneut in der BGU Tübingen vorgestellt. Über die Hälfte der rekrutierten Teilnehmer war bereits in mindestens einem weiteren Krankenhaus vorbehandelt.

Um diesen Kreislauf zu unterbrechen, sollte primär die Verhinderung einer postoperativen Infektion angestrebt werden. Die Optimierung von Ernährungsstatus, aber auch Rauchentwöhnung können dazu beitragen. Zur Evaluation eines Risikos für Mangelernährung eignen sich Screeningverfahren und die Veränderungen verschiedener Laborparameter. Hier erwies sich das Albumin als guter Marker für septische Komplikationen, da es bereits präoperativ grenzwertig niedrig war. Die Sammlung von Urin war in Relation zum betriebenen Aufwand nicht aussagekräftig.

Die Untersuchung der Zytokinprofile zeigte eine hochsignifikante Verminderung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1 β , IL-6, und TNF α) bei septisch-unfallchirurgischen Patienten und im Vergleich zu nicht septischen Patienten durch das Rauchen und einen NRS ≥ 3 . Die Kombination der Risikofaktoren Rauchen und Infektion führte zu beeinträchtiger Leptin- und überschießender IL-1 β -Reaktion. Wir konnten somit die immunmodulatorische Wirkung des Rauchens mit Veränderung des Zytokinprofils bestätigen. Kommt es zu einem Leptindefizit, zeigten sich die Raucher infektgefährdet.

Zudem konnten wir zeigen, dass ein NRS ≥ 3 auch eine Mangelerscheinung der Immunabwehr verursacht, sodass eine optimale Nährstoffversorgung zur Verhinderung infektiöser Komplikationen empfohlen werden kann.

7 Ausblick

Die Arbeitsgruppe Nutrition hat in der Vergangenheit eindeutig zeigen können, dass in der septischen Unfallchirurgie eine hohe Prävalenz des Risikos für Mangelernährung besteht [22, 23]. Wir konnten zeigen, dass ein NRS ≥ 3 zu einer verlängerten Liegedauer, erhöhtem Pflegebedarf, Komplikationen und verzögerter Mobilisation führt. Da gerade dieses Patientenkollektiv sehr vulnerabel ist, benötigen wir eine verlässliche Möglichkeit den Ernährungszustand eines Patienten abzuschätzen, um frühzeitig intervenieren zu können, falls ein Nährstoffmangel vorliegt. Dazu etablierten sich in Studien neben der Anwendung von Screeningbögen die Verminderung von Albumin, Transferrin oder Lymphozyten [37, 112] oder auch die Bestimmung der fraktionellen katabolischen Rate [61]. Da Albumin bei kompensierter Mangelernährung noch im Normbereich liegt, wäre eine Bestimmung des Präalbumins effizienter, da dieses bereits bei Energiemangel vermindert ist [61]. Unter den Zytokinen zeigte sich das Leptin als geeigneter Parameter zur Detektion eines Risikos für Mangelernährung bei älteren Patienten, da es gut mit dem Körpergewicht, dem MNA und Körpermaßen korrelierte [153]. Auch ein NRS ≥ 3 ging in Untersuchungen in der Endoprothetik der BGU Tübingen mit niedrigeren Leptinspiegeln als ein NRS < 3 einher [154].

Sind Risikofaktoren für eine septische Komplikation bei einem Patienten gegeben, besteht die Möglichkeit präventiv einzugreifen. Eine Optimierung des Ernährungsstatus ist präoperativ auf jeden Fall anzustreben. Von Vorteil wäre ein Nikotinverzicht, auch wenn bei septischen Patienten in vorliegender Studie kein signifikanter Einfluss auf die Komplikationsrate festzustellen war. Sobald eine Infektion vorliegt, nimmt der Nikotinabusus keinen zusätzlichen Einfluss auf die Komplikationsentstehung. Rauchen ist jedoch ein gesicherter Risikofaktor für Wundinfektionen und –heilungsstörungen, sodass es primär Ziel sein muss, eine septische Komplikation mittels Rauchabstinenz zu verhindern. Moller *et al.* konnten durch einen 6 bis 8 wöchigen Verzicht die Senkung der operativen Komplikationsrate von 52 % auf 18 % erreichen [155]. Gerade für Wundheilungsstörungen und die Revisionsrate, die in vorliegender Studie als großes Problem gefunden wurde, ließen sich wahrscheinlich durch einen

Nikotinverzicht positive Effekte erzielen. In der Studie von Moller *et al.* sank die Infekterate von 31 % auf 5 %, die Revisionszahlen von 15 % auf 4 % [155]. Die Liegedauer war mit 13 zu 11 Tagen etwas kürzer unter denjenigen mit präoperativer 6 bis 8 wöchiger Rauchabstinenz [155]. Selbst kurze Phasen eines Rauchverzichtes wirken sich positiv aus, sodass bereits nach 12 Stunden die Sauerstoffversorgung peripher zunimmt. Die Lungenfunktion benötigt ca. 6 bis 8 Wochen zur Erholung [156]. Für vorliegende Studie und das Kollektiv der Unfallchirurgie ist von Bedeutung, dass die Immundefunktion nach 4 bis 6 Wochen wieder hergestellt und die Wundheilung bereits nach einem Monat rekonstituiert ist [156]. Ein Hinweis auf Versagen des Immunsystems unter Rauchern waren in vorliegender Studie erhöhte IL-1 β sowie verminderte Leptinspiegel. Messungen dieser Zytokine können risikobehaftete Raucher identifizieren und einen Entzug bzw. frühzeitige Infekttherapie möglich machen. Gerade für die septische UWCH ist das Rauchen als unvorhersehbarer Einflussfaktor eine wichtige Komponente, die es auszuschalten gilt, egal ob nun die immunsuppressive oder –stimulative Wirkung am individuellen Patienten überwiegt. Fest steht, dass Rauchen die Immunreaktion verändert und somit die Therapie einer Infektion unnötig erschwert und das optimale Operationsergebnis gefährdet.

8 Literaturverzeichnis

1. GmbH, d.-i. *Globaler Raucheranteil schrumpft - absolute Zahlen steigen*. 2017 06.04.17 [cited 2018 27.08.18]; Available from: https://www.welt.de/newsticker/dpa_nt/infoline_nt/brennpunkte_nt/article163462089/Globaler-Raucheranteil-schrumpft-absolute-Zahlen-steigen.html.
2. DeStatis, *Mikrozensus: Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht*. 2017, Statistisches Bundesamt. p. 11.
3. Sopori, M., *Effects of cigarette smoke on the immune system*. Nat Rev Immunol, 2002. **2**(5): p. 372-7.
4. Ambrose, J.A. and R.S. Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
5. Doll, R., et al., *Mortality from cancer in relation to smoking: 50 years observations on British doctors*. Br J Cancer, 2005. **92**(3): p. 426-9.
6. Dr. Katrin Schaller, D.M.P.-L., *Gesundheitsschäden durch Rauchen und Passivrauchen*. 2008, Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention und WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle: Heidelberg.
7. Sorensen, L.T., et al., *Smoking is a risk factor for incisional hernia*. Arch Surg, 2005. **140**(2): p. 119-23.
8. Truntzer, J., et al., *Smoking cessation and bone healing: optimal cessation timing*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2015. **25**(2): p. 211-5.
9. Ehnert, S., et al., *Smoking Dependent Alterations in Bone Formation and Inflammation Represent Major Risk Factors for Complications Following Total Joint Arthroplasty*. Journal of clinical medicine, 2019. **8**(3): p. 406.
10. Guo, S. and L.A. Dipietro, *Factors affecting wound healing*. J Dent Res, 2010. **89**(3): p. 219-29.
11. Lee, J.J., et al., *The musculoskeletal effects of cigarette smoking*. J Bone Joint Surg Am, 2013. **95**(9): p. 850-9.
12. Ahn, C., P. Mulligan, and R.S. Salcido, *Smoking-the bane of wound healing: biomedical interventions and social influences*. Adv Skin Wound Care, 2008. **21**(5): p. 227-36; quiz 237-8.
13. Julia Seifert, D.G., Matthias Frank, Axel Kramer, Axel Ekkernkamp, *Wundinfektionen – Infektionsprävention in Unfallchirurgie und Orthopädie*, in *Krankenh.hyg. up2date*. 2017, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart: New York. p. 127-140.
14. Larson, A.N., A.D. Hanssen, and J.R. Cass, *Does prior infection alter the outcome of TKA after tibial plateau fracture? Clinical orthopaedics and related research*, 2009. **467**(7): p. 1793-1799.
15. Seifert, J., et al., *Epidemiologie multiresistenter Erreger bei Auslandsreisenden*. Der Unfallchirurg, 2016. **119**(3): p. 217-224.
16. OECD/EU, *Health at a Glance: Europe 2016 - State of Health in the EU Cycle*. 2016, OECD Publishing: Paris. p. 17f.
17. Sonnenmoser, M., *Chronische Erkrankungen: Steigender Bedarf an begleitender Psychotherapie*. Dtsch Arztebl International, 2009. **106**(42): p. 2080-81.
18. Kurtz, S.M., et al., *Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2010. **468**(1): p. 52-56.
19. Gundtoft, P.H., et al., *The "true" incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32,896 primary total hip arthroplasties*. Acta Orthopaedica, 2015. **86**(3): p. 326-334.

20. Otto-Lambertz, C., et al., *Periprosthetic Infection in Joint Replacement*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(20): p. 347-353.
21. Dresing, K., [*Infections in trauma and orthopedic surgery*]. Oper Orthop Traumatol, 2013. **25**(3): p. 220-4.
22. Ihle, C., et al., *Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients*. Injury, 2017. **48**(3): p. 628-636.
23. Zehendner, E., *Mangelernährung in der septischen Unfallchirurgie – Hat eine bestehende Mangelernährung einen Einfluss auf das klinische Outcome?*, in *Siegfried Weller Institut*. 2016, Tübingen: Tübingen.
24. Ellsworth, B. and A.F. Kamath, *Malnutrition and Total Joint Arthroplasty*. Journal of nature and science, 2016. **2**(3): p. e179.
25. Pirlich, M., et al., *The German hospital malnutrition study*. Clin Nutr, 2006. **25**(4): p. 563-72.
26. Schmid, J., *Rauchen versus postoperative Komplikationen und verzögerte Frakturheilung - Identifikation eines prädiktiven Immunzellmarkers*, in *Siegfried Weller Institut*. 2018: Tübingen.
27. Lothar Rink, A.K., Hajo Haase, *Immunologie für Einsteiger*. 2015, Springer Spektrum Berlin Heidelberg. p. 1-14; 101-20; 207-19.
28. Dembic, Z., *The Cytokines of the Immune System -The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response*, E. Inc., Editor. 2015, Mica Haley.
29. Karen Pirog, Y.S., Robert Goldman, *Cytokine Index*, R.G. Yitzhak Stabinsky, Editor. 2014, PreproTech Inc.: Rocky Hill, New Jersey.
30. Zlotnik, A. and O. Yoshie, *Chemokines: a new classification system and their role in immunity*. Immunity, 2000. **12**(2): p. 121-7.
31. PeproTech. *Online-Katalog der Produkte*. 2019 27.09.19; 11:00 Uhr; Available from: <https://www.peprotech.com/en/>.
32. PeproTech, *Stem Cell Research Related Cytokine Products*. 2017, PreproTech, Inc.: Rocky Hill.
33. NRZ, *KISS Flowcharts A1-A3 postoperative Wundinfektionen*, in *KISS*, p. Wundinfektionen, Editor. 2018, NRZ: Berlin.
34. Parvizi, J., *New definition for periprosthetic joint infection*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2011. **40**(12): p. 614-5.
35. Toossi, N., et al., *Serum white blood cell count and differential do not have a role in the diagnosis of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2012. **27**(8 Suppl): p. 51-4.e1.
36. Soeters, P.B., et al., *A rational approach to nutritional assessment*. Clinical Nutrition, 2008. **27**(5): p. 706-716.
37. Cross, M.B., et al., *Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery*. J Am Acad Orthop Surg, 2014. **22**(3): p. 193-9.
38. Tufan, F., et al., *Urea to creatinine ratio: a forgotten marker of poor nutritional state in patients undergoing hemodialysis treatment*. Aging Male, 2015. **18**(1): p. 49-53.
39. Matos, L.C., M.M. Tavares, and T.F. Amaral, *Handgrip strength as a hospital admission nutritional risk screening method*. Eur J Clin Nutr, 2007. **61**(9): p. 1128-35.
40. Kondrup, J., et al., *ESPEN guidelines for nutrition screening 2002*. Clin Nutr, 2003. **22**(4): p. 415-21.
41. Kruijenga, H.M., et al., *Development and validation of a hospital screening tool for malnutrition: the short nutritional assessment questionnaire (SNAQ)*. Clin Nutr, 2005. **24**(1): p. 75-82.

42. van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., et al., *Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting.* Clin Nutr, 2014. **33**(1): p. 39-58.
43. Detsky, A.S., et al., *What is subjective global assessment of nutritional status?* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1987. **11**(1): p. 8-13.
44. Golladay, G.J., J. Satpathy, and W.A. Jiranek, *Patient Optimization-Strategies That Work: Malnutrition.* J Arthroplasty, 2016. **31**(8): p. 1631-4.
45. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
46. Cederholm, T., et al., *Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement.* Clin Nutr, 2015. **34**(3): p. 335-40.
47. de Luis, D.A., et al., *Surgical infection and malnutrition.* Nutrición Hospitalaria, 2014. **30**(3): p. 509-513.
48. Sopori, M.L. and W. Kozak, *Immunomodulatory effects of cigarette smoke.* J Neuroimmunol, 1998. **83**(1-2): p. 148-56.
49. General, S., *How Tobacco Smoke Causes Disease*, in *The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease.* 2010, U.S. Department of Health and Public Services: Atlanta. p. 63.
50. Arnson, Y., Y. Shoenfeld, and H. Amital, *Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity.* J Autoimmun, 2010. **34**(3): p. J258-65.
51. Dr. Katrin Schaller, D.B.S.K. and D.M.P.-L. Nick K. Schneider, *Operationsrisiko Rauchen.* 2011, Deutsches Krebsforschungszentrum Stabsstelle Krebsprävention und WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle: Heidelberg.
52. Shipa SA, R.M., Miah MF, Alam MJ, Mahmud MGR., *Effect of Intensity of Cigarette Smoking on Leukocytes among Adult Men and Women Smokers in Bangladesh.* Asia Pac J Med Toxicol, 2017. **6**: p. 12-7.
53. Kark, J.D., M. Lebiush, and L. Rannon, *Cigarette smoking as a risk factor for epidemic a(h1n1) influenza in young men.* N Engl J Med, 1982. **307**(17): p. 1042-6.
54. Schaible, U.E. and S.H.E. Kaufmann, *Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts.* PLoS Medicine, 2007. **4**(5): p. e115.
55. Bourke, C.D., J.A. Berkley, and A.J. Prendergast, *Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition.* Trends in Immunology, 2016. **37**(6): p. 386-398.
56. Yasukawa, K., et al., *Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene.* Embo j, 1987. **6**(10): p. 2939-45.
57. Atreya, R., et al., *Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo.* Nat Med, 2000. **6**(5): p. 583-8.
58. Korn, T., et al., *IL-6 controls Th17 immunity in vivo by inhibiting the conversion of conventional T cells into Foxp3+ regulatory T cells.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(47): p. 18460-5.
59. Procaccini, C., E. Jirillo, and G. Matarese, *Leptin as an immunomodulator.* Mol Aspects Med, 2012. **33**(1): p. 35-45.
60. Loffreda, S., et al., *Leptin regulates proinflammatory immune responses.* Faseb j, 1998. **12**(1): p. 57-65.
61. Don, B.R. and G. Kaysen, *Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition.* Semin Dial, 2004. **17**(6): p. 432-7.
62. Ziegler, M. *Leptin: Linking Malnutrition and Vulnerability to Infection.* Contagions 2012 [cited 2019 08.06.]; Available from: <https://contagions.wordpress.com/2012/05/06/leptin-linking-malnutrition-and-vulnerability-to-infection/>.

63. Ralf Brandes, F.L., Robert F. Schmidt, *Physiologie des Menschen* 2019, Springer Verlag GmbH Austria Berlin. p. 932-36, Chapter 75; p. 554f, Chapter 43.
64. Park, H.-K. and R.S. Ahima, *Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism*. Metabolism: clinical and experimental, 2015. **64**(1): p. 24-34.
65. Garlanda, C., C.A. Dinarello, and A. Mantovani, *The interleukin-1 family: back to the future*. Immunity, 2013. **39**(6): p. 1003-18.
66. Dinarello, C.A., *Interleukin-1*. Cytokine Growth Factor Rev, 1997. **8**(4): p. 253-65.
67. Faix, J.D., *Biomarkers of sepsis*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2013. **50**(1): p. 23-36.
68. Hagiwara, E., et al., *Cigarette smoking depletes cells spontaneously secreting Th(1) cytokines in the human airway*. Cytokine, 2001. **14**(2): p. 121-6.
69. Ouyang, Y., et al., *Suppression of human IL-1beta, IL-2, IFN-gamma, and TNF-alpha production by cigarette smoke extracts*. J Allergy Clin Immunol, 2000. **106**(2): p. 280-7.
70. Heinrich P., M.M., Graeve L., Löffler, Petrides - *Biochemie und Pathobiochemie*. 2014, Springer Medizin Verlag Heidelberg: Berlin. p. 407-10.
71. Lindblad, S.S., et al., *Smoking and nicotine exposure delay development of collagen-induced arthritis in mice*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. R88.
72. Santetti, D., et al., *Serum proinflammatory cytokines and nutritional status in pediatric chronic liver disease*. World journal of gastroenterology, 2015. **21**(29): p. 8927-8934.
73. Sanjabi, S., et al., *Anti- and Pro-inflammatory Roles of TGF-β, IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity*. Current opinion in pharmacology, 2009. **9**(4): p. 447-453.
74. Schurich, A., et al., *The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: implications of immunodeficiency and therapeutic blockade*. Rheumatology, 2017. **57**(2): p. 246-254.
75. Alwarawrah, Y., K. Kiernan, and N.J. MacIver, *Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function*. Front Immunol, 2018. **9**(1055): p. 2.
76. Hehlhans, T. and K. Pfeffer, *The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games*. Immunology, 2005. **115**(1): p. 1-20.
77. Candau-Alvarez, A., et al., *Early Modification in Drainage of Interleukin-1beta and Tumor Necrosis Factor-alpha Best Predicts Surgical-Site Infection After Cervical Neck Dissection for Oral Cancer*. J Oral Maxillofac Surg, 2015. **73**(6): p. 1189-98.
78. Uysal, K.T., et al., *Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-α function*. Nature, 1997. **389**(6651): p. 610-614.
79. Matsunaga, K., et al., *Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to Legionella pneumophila infection by nicotine*. J Immunol, 2001. **167**(11): p. 6518-24.
80. Florian Horn, G.L., Isabelle Moc, Christian Grillhösl, Silke Berghold, Nadine Schneider, Birgit Münster, *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2005. **3. Auflage**: p. 408-13.
81. HuangFu, W.-C., et al., *Cigarette smoking products suppress anti-viral effects of Type I interferon via phosphorylation-dependent downregulation of its receptor*. FEBS letters, 2008. **582**(21-22): p. 3206-3210.

82. Braun, K.M., et al., *Immunotoxicology of Cigarette Smoke Condensates: Suppression of Macrophage Responsiveness to Interferon γ* . Toxicology and Applied Pharmacology, 1998. **149**(2): p. 136-143.
83. Engelhardt, M., et al., *Validation of the disease-specific quality of life Wuerzburg Wound Score in patients with chronic leg ulcer*. Vasa, 2014. **43**(5): p. 372-9.
84. Kondrup, J., et al., *Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials*. Clin Nutr 22, 321-336. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 2003. **22**: p. 321-36.
85. Murphy, M.C., et al., *The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients*. Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(7): p. 555-62.
86. Schütz T, V.L., Plauth M, *Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002*. Aktuel Ernaehr Med, 2005. **30**: p. 99-103.
87. Vellas, B., et al., *The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients*. Nutrition, 1999. **15**(2): p. 116-22.
88. Vellas, B., et al., *Overview of the MNA--Its history and challenges*. J Nutr Health Aging, 2006. **10**(6): p. 456-63; discussion 463-5.
89. *Grafiken in Abbildung 4*. [cited 2020 / 06.06.]; Available from: EDTA-: <http://www.lq1.ch/Textinhalte/analysen/material.lasso?DatenSatzNummer=5838> ; Serumröhrchen: <https://www.laborpraxis-dessau.de/site/index.php?site=88&analyt=Serum>; Zentrifuge: <https://www.doccheckshop.at/labor/laborgeraete/zentrifugen/4011/hettich-eba-200-zentrifuge>; Eppendorf Cups: https://de.clipartlogo.com/image/rmix-eppendorf-tube-closed_262744.html; Gefrierschrank: <https://www.medicaexpo.de/prod/arctiko-a-s/product-90405-719716.html>.
90. RayBio®, *C-Series Human Cytokine Antibody Array C5*, in *For the semi-quantitative detection of 80 human proteins in serum, plasma, cell culture media, and other liquid sample types*. 2016: Norcross. p. 1-20.
91. Peprotech. *ELISA: Sandwich ABTS Protocol*. [Homepage des Herstellers] 2019 [cited 2019 30.09.19]; Available from: <https://www.peprotech.com/en/protocols-elisa-sandwich-abts>.
92. *Grafik Urinsammelbehälter in Abbildung 8*. [cited 2020 / 06.06.]; Available from: https://meddax24.de/meddax-urinsammelgefaess-2-0-ltr-mit-schraubdeckel?number=13799-01&qclid=Cj0KCQjw_ez2BRCyARIsAJfg-kvx7IUlnarWHIc0igWDnWS5LG2-nQJ7ffOgUkF--p8jE0VDGKpsdWYAm88EALw_wcB.
93. Al-Khatib, S.M. and M.S. Biswas, *Patients' willingness to participate in placebo-controlled trials of antihypertensive therapy*. American Heart Journal, 2003. **146**(6): p. 944-945.
94. Albrecht, T.L., et al., *Strategic physician communication and oncology clinical trials*. J Clin Oncol, 1999. **17**(10): p. 3324-32.
95. Kotz, D., M. Bockmann, and S. Kastaun, *The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2018. **115**(14): p. 235-242.
96. Porter, S.E. and E.N. Hanley, Jr., *The musculoskeletal effects of smoking*. J Am Acad Orthop Surg, 2001. **9**(1): p. 9-17.
97. Morita, A., *Tobacco smoke causes premature skin aging*. J Dermatol Sci, 2007. **48**(3): p. 169-75.
98. Anja Kroke, A.L.B.G., *Ernährungsepidemiologische Daten zu Übergewicht und Nährstoffmangel*. Ernährungs-Umschau, 2006. **53**(12): p. 480-85.
99. Ferdous, T., et al., *Nutritional status and self-reported and performance-based evaluation of physical function of elderly persons in rural Bangladesh*. Scand J Public Health, 2009. **37**(5): p. 518-24.

100. GenderDatenPortal, W., *Die 10 Berufsgruppen mit den meisten meldepflichtigen Arbeitsunfällen von Frauen und Männern in Deutschland (2014), in absoluten Zahlen*. 2016, Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliches Institut.
101. Wetters, N.G., et al., *Risk factors for dislocation after revision total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(2): p. 410-6.
102. Beck M, C.B., Lübbekke A., *Die statistische Auswertung der SIRIS-Daten erlaubt erste Rückschlüsse auf die Revisionsrate bei Implantationen von Hüft- und Knieprothesen. Wo steht die Schweiz im internationalen Vergleich?* Swiss Med Forum, 2019. **19(0304)**: p. 46-48.
103. Bohl, D.D., et al., *How Much Do Adverse Event Rates Differ Between Primary and Revision Total Joint Arthroplasty?* J Arthroplasty, 2016. **31**(3): p. 596-602.
104. Grunert, D., *Diabetes und periphere Durchblutungsstörungen: Gefäßchirurgen als Partner*. Dtsch Arztebl International, 2019. **116**(20): p. [30].
105. Fisichella, L., D. Fenga, and M.A. Rosa, *Surgical Site Infection In Orthopaedic Surgery: Correlation Between Age, Diabetes, Smoke And Surgical Risk*. Folia Med (Plovdiv), 2014. **56**(4): p. 259-63.
106. Mumcu, E. and A. Beklen, *The effect of smoking on the marginal bone loss around implant-supported prostheses*. Tobacco Induced Diseases, 2019. **17**(May).
107. Moller, A.M., et al., *Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery*. J Bone Joint Surg Br, 2003. **85**(2): p. 178-81.
108. Coon, D., et al., *Plastic surgery and smoking: a prospective analysis of incidence, compliance, and complications*. Plast Reconstr Surg, 2013. **131**(2): p. 385-91.
109. Scholes, R.L., et al., *Duration of anaesthesia, type of surgery, respiratory comorbidity, predicted VO2max and smoking predict postoperative pulmonary complications after upper abdominal surgery: an observational study*. Aust J Physiother, 2009. **55**(3): p. 191-8.
110. Gronkjaer, M., et al., *Preoperative smoking status and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis*. Ann Surg, 2014. **259**(1): p. 52-71.
111. Ihle, C., et al., *Interview based malnutrition assessment can predict adverse events within 6 months after primary and revision arthroplasty - a prospective observational study of 351 patients*. BMC musculoskeletal disorders, 2018. **19**(1): p. 83-83.
112. Bohl, D.D., et al., *Hypoalbuminemia Independently Predicts Surgical Site Infection, Pneumonia, Length of Stay, and Readmission After Total Joint Arthroplasty*. J Arthroplasty, 2016. **31**(1): p. 15-21.
113. Schreier, M., et al., *SUN-PP091: The Link between Pain and Malnutrition in Nursing Home Residents From Austria*. Clinical Nutrition, 2015. **34**: p. S57.
114. Stechmiller, J.K., *Understanding the Role of Nutrition and Wound Healing*. Nutrition in Clinical Practice, 2010. **25**(1): p. 61-68.
115. A-Ch. Breier, P.G., D. Sohr, Ch. Geffers, *Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen – Möglichkeiten im Rahmen eines Surveillance-Systems*. Klinik Interdisziplinäre Zeitschrift für das Krankenhaus, 2011. **05**: p. Abbildung 4.
116. Bernhard Zöllner, Martin G., *Multiresistente Keime in der Unfallchirurgie - Problem oder Übertreibung?*, in *Trauma Berufskrankh 2016*. 2015, Springer-Verlag Berlin: Heidelberg. p. 69–72.
117. Serra, R., et al., *Chronic wound infections: the role of Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015. **13**(5): p. 605-13.

118. Aboyans, V., et al., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries* Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 2017. **39**(9): p. 763-816.
119. Davis, A.W. and J.E. Heavner, *Polypharmacy, age, and scheduled surgery*. *J Clin Anesth*, 2002. **14**(5): p. 329-34.
120. Anthony, J.C. and F. Echeagaray-Wagner, *Epidemiologic analysis of alcohol and tobacco use*. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 2000. **24**(4): p. 201-208.
121. McKee, S.A., et al., *Smoking status as a clinical indicator for alcohol misuse in US adults*. *Archives of internal medicine*, 2007. **167**(7): p. 716-721.
122. Bobo, J.K. and C. Husten, *Sociocultural influences on smoking and drinking*. *Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*, 2000. **24**(4): p. 225-232.
123. Geffers, P.G.A.-C.B.D.S.C., *Prävention der postoperativen Wundinfektionen - Erkenntnisse aus 14 Jahren KISS*. *Trauma Berufskrankheit*, 2012. **14**(Suppl 2): p. 110-4.
124. Ogushi, F., et al., *Risk factors for emphysema. Cigarette smoking is associated with a reduction in the association rate constant of lung alpha 1-antitrypsin for neutrophil elastase*. *J Clin Invest*, 1991. **87**(3): p. 1060-5.
125. Mons, U., *Tobacco-attributable mortality in Germany and in the German Federal States - calculations with data from a microcensus and mortality statistics*. *Gesundheitswesen*, 2011. **73**(4): p. 238-46.
126. Pugely, A.J., et al., *The Incidence of and Risk Factors for 30-Day Surgical Site Infections Following Primary and Revision Total Joint Arthroplasty*. *J Arthroplasty*, 2015. **30**(9 Suppl): p. 47-50.
127. Poultsides, L.A., et al., *In-hospital surgical site infections after primary hip and knee arthroplasty--incidence and risk factors*. *J Arthroplasty*, 2013. **28**(3): p. 385-9.
128. Basilico, F.C., et al., *Risk factors for cardiovascular complications following total joint replacement surgery*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(7): p. 1915-20.
129. Kateros, K., et al., *Analysis of kidney dysfunction in orthopaedic patients*. *BMC Nephrol*, 2012. **13**: p. 101.
130. Sproston, N.R. and J.J. Ashworth, *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. *Frontiers in immunology*, 2018. **9**: p. 754-754.
131. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(6): p. 448-54.
132. Zarychanski, R. and D.S. Houston, *Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response?* *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 2008. **179**(4): p. 333-337.
133. Engelmann, P.D.L., Klar, Prof. Dr. med. Ernst (et al.), Graf, Dr. med. Jürgen (et al.), Bauer, M. (et al.), Müller, Prof. Dr. med. Eckhard, *Diagnostik und Intensivtherapie bei Sepsis und Multiorganversagen*, L. Engelmann, Schuster, H.-P., Editor. 2006, Steinkopff-Verlag Heidelberg.
134. Peter C. Heinrich, M.M., Lutz Graeve *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2014, Heidelberg Springer 2014 Berlin. p. 512-527.
135. AbdelSalam, H., et al., *Predictors of intensive care unit admission after total joint arthroplasty*. *J Arthroplasty*, 2012. **27**(5): p. 720-5.

136. Walls, J.D., et al., *Hypoalbuminemia More Than Morbid Obesity is an Independent Predictor of Complications After Total Hip Arthroplasty*. J Arthroplasty, 2015. **30**(12): p. 2290-5.
137. Lindmark, L., et al., *Resting energy expenditure in malnourished patients with and without cancer*. Gastroenterology, 1984. **87**(2): p. 402-8.
138. *Gamma-GT - Schlechtes Zeichen, aber nicht für die Leber*. Ärzte Zeitung 2012 10.11.12 [cited 2018 29.08.]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=wedemeyer>.
139. Larsson, S., U. Thelander, and S. Friberg, *C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery*. Clin Orthop Relat Res, 1992(275): p. 237-42.
140. Niskanen, R.O., O. Korkala, and H. Pammo, *Serum C-reactive protein levels after total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(3): p. 431-3.
141. Malenica, M., et al., *Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population*. Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina), 2017. **71**(2): p. 132-136.
142. Downey, G.P., L. Fialkow, and T. Fukushima, *Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: deformability, adhesion, and transmigration*. New Horiz, 1995. **3**(2): p. 219-28.
143. Yang, S.R., et al., *Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006. **291**(1): p. L46-57.
144. Torpy, D.J., S.R. Bornstein, and G.P. Chrousos, *Leptin and interleukin-6 in sepsis*. Horm Metab Res, 1998. **30**(12): p. 726-9.
145. Kato, M., et al., *Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery*. J Clin Anesth, 1998. **10**(3): p. 184-8.
146. Gee, K., et al., *The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders*. Inflamm Allergy Drug Targets, 2009. **8**(1): p. 40-52.
147. Prendergast, K.A., et al., *Langerin(+) CD8α(+) Dendritic Cells Drive Early CD8(+) T Cell Activation and IL-12 Production During Systemic Bacterial Infection*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: p. 953-953.
148. Kryfti, M., et al., *Effects of smoking cessation on serum leptin and adiponectin levels*. Tobacco induced diseases, 2015. **13**: p. 30-30.
149. Reseland, J.E., et al., *Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2005. **73**(1): p. 43-9.
150. Eliasson, B. and U. Smith, *Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum*. Eur J Clin Invest, 1999. **29**(2): p. 145-52.
151. Dezube, B.J., et al., *Down-regulation of tumor necrosis factor expression by pentoxifylline in cancer patients: a pilot study*. Cancer Immunol Immunother, 1993. **36**(1): p. 57-60.
152. Khalil, R., O. Muylder, and F. Hebborn, *Treatment of anorexia nervosa with TNF-α down-regulating agents*. Eating and weight disorders : EWD, 2011. **16**: p. e300.
153. Amirkalali, B., et al., *Low serum leptin serves as a biomarker of malnutrition in elderly patients*. Nutr Res, 2010. **30**(5): p. 314-9.
154. Zirn, B., *Studie zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Ernährungsstatus und Zytokinprofil endoprothetisch behandelter Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, in der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik 2019, Tübingen: Tübingen. p. 52f.*

155. Moller, A.M., et al., *Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial*. Lancet, 2002. **359**(9301): p. 114-7.
156. Tonnesen, H., et al., *Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice*. Br J Anaesth, 2009. **102**(3): p. 297-306.

9 Anhang

9.1 Screeningbogen

Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Zytokinprofil stationär behandelter Patienten an der BGU Tübingen

(alle Patienten, die in der septischen Unfallchirurgie aufgenommen werden)

Datum:

Patientendaten:

Zimmer:

Geschlecht: Männlich Weiblich

Geburtsdatum:

Ausschlusskriterien

- Patient ist unter 18 Jahre alt oder nicht einwilligungsfähig
- Patient wurde vor der ersten Blutentnahme (Präoperatives Labor) bereits im Haus operiert
- Schwere Demenz
- Unzureichende Deutschkenntnisse
- Sonstiges:

Wird mindestens ein Kriterium erfüllt, ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Patient geeignet? Ja Nein

Bei Eignung für die Studie: Patient lehnt Teilnahme ab?

Patient eingeschlossen: Ja Nein

9.2 Fragebogen

Patientennummer:

Untersuchungstag:

Allgemeiner Teil

Deutschkenntnisse

Muttersprache Fließend Gute Kenntnisse Grundkenntnisse

Geschlecht Männlich Weiblich

Alter in Jahren:

Körpergewicht: (Patientenangabe) Körpergröße:
(Patientenangabe)

BMI:

Hüftumfang in cm: Taillenumfang in cm:

Wenn ja, wann:

Wo:

Antibiogramm ja nein

Keimbestimmung:

Therapie:

Gab es in der Vorgeschichte schon einmal einen Infekt ja nein

Wenn ja, waren Sie deshalb stationäre ja nein

Wenn ja, was für ein Infekt:

.....
.....
.....

Therapie

Operativ

Konservativ

Falls Operativ:

Elektiv

Akut

Primäreingriff

Revisionseingriff

Zeitraum stat. Aufnahme bis zur OP:

Operation:

Lappendeckung ja nein

Spalthautdeckung ja nein

Lag ein Implantat ein ja nein

Wenn ja, welches:

Musste dieses entfernt werden ja nein

Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen:

Poststationäre Versorgung

Stationäre Reha ja nein

Verlegung in ein anderes Krankenhaus ja nein

Nach Hause ja nein

Pflege-/ Altenheim ja nein

Sonstiges:

Komplikationen während des Aufenthaltes

Thrombose/ Embolie ja nein

Wundheilungsstörung ja nein

Folgeoperation im Verlauf ja nein

Tod ja nein

Sonstige Komplikation ja nein

Sonstiges:

Medikamenteanamnese

Regelmäßig ja nein

Welche:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Antibiotikum bei Aufnahme ja nein

Antibiotikum während des Aufenthaltes ja nein

Wurde das Antibiotikum während des Aufenthaltes gewechselt ja nein

Welche:

.....
Trat eine Clostridium difficile Infektion auf ja nein
Wenn ja: Wurde das Antibiotikum abgesetzt/ gewechselt ja nein

Zigarettenkonsum ja nein
(Wenn ja, Raucherbogen)
Alkoholkonsum Nein Gelegentlich Täglich Alkoholkrank

Aktueller Status (innerhalb der letzten 4 Wochen)

Besteht Appetitlosigkeit ja nein
Besteht Übelkeit ja nein
Erbrechen ja nein
Durchfall ja nein
Kau- und Schluckstörung ja nein
Vermehrtes Husten nach dem Schlucken ja nein
Zahnprothese ja nein
Gewichtsverlust ja nein
Wenn ja, wie viel: kg ja nein

Neben-/ Vorerkrankungen

Hämatologische Erkrankungen ja nein
Anämie ja nein
Leukämie/ Lymphome ja nein
Hämorrhagische Diathesen ja nein

Kardiologische Erkrankungen ja nein
Koronare Herzkrankheit ja nein
Herzinsuffizienz ja nein
Herzrythmusstörungen ja nein
Art. Hypertonie ja nein

Pneumologische Erkrankungen ja nein
COPD ja nein
Asthma ja nein
Interstitielle Erkrankung/ Lungenfibrose ja nein
Lungentumor ja nein

Gastroenterologische Erkrankungen ja nein
Ösophaguskrankheit ja nein
Gastritis ja nein
Magentumor ja nein
Malassimilationssyndrom ja nein
Chron. entzündl. Darmerkrankung ja nein
Darmtumor ja nein

Pankreaserkrankungen ja nein

Lebererkrankungen ja nein
Hepatitis ja nein
Leberzirrhose ja nein
Lebertumor ja nein

Nephrologische Erkrankungen ja nein
Glomerulonephritis ja nein

Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Nierentumor	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Rheumatologische Erkrankungen</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Rheumatoide Arthritis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Kollagenosen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Vaskulitis	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Stoffwechselerkrankungen</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Lipidstoffwechselstörung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Adipositas	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hyperurikämie/ Gicht	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Endokrinologische Erkrankungen</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Schilddrüsenfunktionsstörung	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Insulinpflichtig	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Erstdiagnose:		
HbA1c:		
Medikamentenwechsel:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
.....		
<u>Angiologische Erkrankungen</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
pAVK	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
CVI	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Embolien	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Thrombosen	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Infektionskrankheiten</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Tumorleiden (allgemein)</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
<u>Psychische Erkrankungen</u>	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Anorexia nervosa/ Bulämie	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Depression	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Demenz	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Sonstiges:		

Lebensqualitätsbogen – chronische Wunden (Würzburger-Wund-Score)

Haben Sie ein Geschwür	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
Hatten Sie schon einmal ein Geschwür	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

Haben Sie Schmerzen im Bereich Ihrer Wunde?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie schmerzhaft ist der Verbandswechsel?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie stark stört Sie Ihre Wunde durch Wundflüssigkeit und Geruch?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie sehr stört Sie der Anblick Ihrer Wunde?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Ist Ihr Nachtschlaf durch Ihre Wunde eingeschränkt?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

1	2	3	4	5
Sind Ihre Verdienstmöglichkeiten durch Ihre Wunde eingeschränkt?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Stellt Ihre Wunde eine Einschränkung in Ihrer täglichen Lebensführung dar?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie sehr ist Ihre Mobilität durch die Wunde eingeschränkt?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Schränken Sie Ihre Urlaubsplanung wegen Ihrer Wunde ein?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Hat Ihre Wunde Ihre Kontakte zu Freunden oder Verwandten eingeschränkt?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Empfinden Sie sich wegen Ihrer Wunde als krank?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Fühlen Sie sich aufgrund Ihrer Wunde im Vergleich zu einem Gesunden als behindert?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie sehr leiden Sie unter Ihrer Wunde?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Sind Sie in letzter Zeit wegen Ihrer Wunde häufig depressiv?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie sehr sind Sie davon überzeugt, dass Ihre Wunde zuheilen wird?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Wie groß ist Ihre Angst, wegen Ihrer Wunde eines Tages amputiert werden zu müssen?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5
Meinen Sie, dass Ihre Wunde Ihre Lebenserwartung einschränkt?				
Nicht	Wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	2	3	4	5

Benötigen Sie wegen Ihrer Wunde eine Gehilfe/ Entlastungsschuh ja nein
 Wie groß etwa ist der zeitl. Aufwand pro Tag, den Sie zur Versorgung Ihrer Wunde/ Arztbesuch etc. benötigen (Angaben bitte in Minuten, geschätzt):

Fragebogen zur Lebensqualität bei Wunden

Körperliche Beschwerden

Wie oft verspürten Sie in der vergangenen Woche...

		Nie	Selten	Manchmal	Häufig
1	Schmerzgefühl an Ihrer Wunde				
2	Schlafstörung				
3	Juckreiz der Wunde (n)				
4	Wundausfluss				
5	Geruch an der Wunde				

Alltagsleben

Welche Aussage traf vergangene Woche zu:

		Gar nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich
1	Meine Aufgaben im Beruf/ Haushalt kann ich wegen der Erkrankung zeitweise nur unzureichend erfüllen				
2	Wegen meiner Erkrankung fallen mir körperliche Anstrengungen schwer				
3	Meine Freizeitaktivitäten sind durch die Erkrankung eingeschränkt				
4	Das Treppensteigen bereitet mir Mühe				
5	Die Wunde stellt für mich eine finanzielle Belastung dar				

Sozialleben

Wie sehr haben Sie in der vergangenen Woche...

		Gar nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	Unternehmungen mit anderen eingeschränkt					
2	Sich abhängig von der Hilfe anderer gefühlt					
3	Sich von anderen Menschen zurückgezogen					

Psychisches Befinden

Wie oft verspürten Sie in der vergangenen Woche...

		Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Immer
1	Gefühle von Ärger und Wut					
2	Niedergeschlagenheit					
3	Erschöpfung und Müdigkeit					
4	Hilflosigkeit					

Therapie

Wie haben Sie in der vergangenen Woche die Behandlung der Wunde(n) erlebt?

		Gar nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	Die Behandlung stellt für mich eine Belastung dar					
2	Die Behandlung ist für mich mit einem großen Zeitaufwand verbunden					
3	Bei jeder Behandlung benötige ich fremde Hilfe					
		Keine Zeit	Unter 10 Min	10-30 Min	30-60 Min	Über 60 Min
4	Für die Wundbehandlung benötige ich täglich insgesamt					

Zufriedenheit

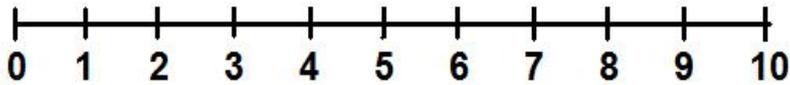
Wie sehr zufrieden waren Sie in der vergangenen Woche mit...

		Gar nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1	Ihrer Gesundheit allgemein					
2	Ihrer Behandlung					
3	Dem Zustand Ihrer Wunde					

Wie würden Sie ihren Gesundheitszustand in der vergangenen Woche beurteilen?
Bitte auf der Skala von 0-10 ankreuzen, was für Sie zutrifft.

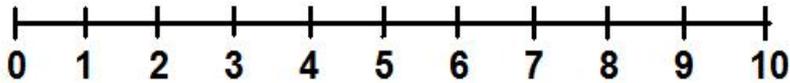
Gesundheitszustand allgemein
Sehr schlecht

Sehr gut



Hinsichtlich der Wunde
Sehr schlecht

Sehr gut



Wie würden Sie Ihre Lebensqualität insgesamt in der vergangenen Woche beurteilen?
Sehr schlecht

Sehr gut



Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Vorscreening

1. Ist der BMI <20,5 kg/m²? ja nein
2. Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren?
 ja nein
3. War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert?
 ja nein
4. Ist der Patient schwer erkrankt? ja nein

Hauptscreening

1. Störung des Ernährungszustandes?

Keine (0) Mild (1)

Mäßig (2) Schwer (3)

2. Krankheitsschwere

Keine (0) Mild (1)

Mäßig (2) Schwer (3)

3. Alter größer oder gleich 70 Jahre Ja (1) Nein (0)

NRS (Summe):

NRS (Kategorisiert): ≥ 3 <3

MNA Score

Screening

A Hat der Pat. während der letzten 3 Monate wegen Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken weniger gegessen?

Starke Abnahme der Nahrungsaufnahme (0)

Leichte Abnahme der Nahrungsaufnahme (1)

Keine Abnahme der Nahrungsaufnahme (2)

B Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?

Gewichtsverlust >3 Kg (0)

Nicht bekannt (1)

Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 Kg (2)

Kein Gewichtsverlust (3)

C Mobilität

Bettlägrig oder in einem Stuhl mobilisiert (0)

In der Lage, sich in der Wohnung zu bewegen (1)

Verlässt die Wohnung (2)

D Akute Krankheit oder psychischer Stress während der letzten 3 Monate?

Ja (0) Nein (2)

E Neuropsychologische Probleme?

Schwere Demenz oder Depression (0)

Leichte Demenz (1)

Keine psychologischen Probleme (2)

F BMI?

BMI <19 (0)

19 ≤ BMI <21 (1)

21 ≤ BMI <23 (2)

BMI ≥ 23 (3)

MNA Screening (Summe):

MNA Screening (Kategorisiert):

Normaler Ernährungszustand (12 – 14)

Risiko für Mangelernährung (8 – 11)

Mangelernährung (0 – 7)

Assessment

G Lebt der Patient eigenständig zu Hause?

Ja (1) Nein (0)

H Nimmt der Patient mehr als 3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag?

Ja (0) Nein (1)

I Hat der Patient Druck- oder Hautgeschwüre?

Ja (0) Nein (1)

J Wie viele Hauptmahlzeiten isst der Patient pro Tag?

1 Mahlzeit (0)

2 Mahlzeiten (1)

3 Mahlzeiten (2)

K Eiweisszufuhr: Isst der Patient

min. 1x pro Tag Milchprodukte Ja Nein

min. 2x pro Woche Hülsenfrüchte oder Eier Ja Nein

täglich Fleisch, Fisch oder Geflügel Ja Nein

0 oder 1 x Ja (0)

2 x Ja (0,5)

3 x Ja (1,0)

L Isst der Patient mindestens 2 x pro Tag Obst oder Gemüse?

Ja (1) Nein (0)

M Wie viel trinkt der Patient pro Tag?

<3 Gläser/Tassen (0)

3 – 5 Gläser/Tassen (0,5)

>5 Gläser/Tassen (1,0)

N Essensaufnahme mit/ohne Hilfe

Braucht Hilfe beim Essen (0)

Isst ohne Hilfe, aber mit Schwierigkeiten (1)

Isst ohne Hilfe, keine Schwierigkeiten (2)

O Wie schätzt der Patient seinen Ernährungszustand ein?

Mangelernährt (0)

Ist sich unsicher (1)

Gut ernährt (2)

P Im Vergleich zu gleichaltrigen Personen schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand folgendermaßen ein

Schlechter (0)

Weiss es nicht (0,5)

Gleich gut (1)

Besser (2)

Q Oberarmumfang (OAU in cm): cm

OAU <21 (0)

$21 \leq \text{OAU} \leq 22$ (0,5)

OAU >22 (1,0)

R Wadenumfang (WU in cm): cm

WU <31 (0)

WU ≥ 31 (1)

MNA Assessment (Summe):

MNA Gesamtauswertung (Summe):

MNA Gesamtauswertung (Kategorisiert):

Normaler Ernährungszustand (24 – 30)

Risiko für Mangelernährung (17 – 23,5)

Mangelernährung (<17)

Raucherfragebogen

Identifikationsnummer (ID):

Geschlecht: männlich weiblich Alter: _____ Jahre

1. Sind Sie...

Raucher

Gelegenheitsraucher

ehemaliger Raucher ...wenn ja, wann haben Sie aufgehört zu rauchen?

Nichtraucher vor weniger als 1 Jahr

vor 1 bis 5 Jahren

vor 5 bis 10 Jahren

vor mehr als 10 Jahren

2. Sind Sie häufig als Passivraucher starkem Rauch ausgesetzt?

ja

nein

3. Was rauchen Sie?

Zigaretten

Zigarillos

Zigarren

Pfeife

4. Welche Marke rauchen Sie?

5. Wie viele Zigaretten rauchen bzw. rauchten Sie pro Tag? _____ Stück

6. Wie lange sind bzw. waren Sie Raucher? _____ Jahre

7. Leiden Sie unter Nebenerkrankungen?

ja ...wenn ja, welche? _____

nein

8. Wie oft in der Woche treiben Sie Sport (mindestens ½ Stunde)?

gar nicht

1 x pro Woche ...wenn ja:

2 bis 3 x pro Woche Ausdauersport

4 bis 6 x pro Woche Kraftsport

täglich

9. Wie oft haben Sie bereits versucht das Rauchen aufzuhören?

noch gar nicht

1- bis 2-mal _____

3- bis 5-mal _____

mehr als 5-mal _____

Warum haben Sie wieder mit Rauchen angefangen?

10. Haben Sie bereits Nikotinersatzprodukte getestet?

ja ...wenn ja, welche?

nein Nikotinpflaster

Nikotinkaugummis

Nikotinspray

E-Zigaretten

andere: _____

11. Haben die Nikotinersatzprodukte geholfen das Rauchverlangen zu unterdrücken?

ja

nein

Frage 12 bis 15 nur für die Benutzer von E-Zigaretten!

12. Seit wann dampfen sie E-Zigaretten? _____ Jahre

13. Was für einen Verdampfer nutzen Sie?

14. Welche Nikotinmenge hat Ihr Liquid?

0 mg

weniger als 5 mg

5 bis 10 mg

10 bis 15 mg

15 bis 20 mg

15. Was sind Ihre bevorzugten Aromen?

9.3 Anordnung der Patientenproben auf den ELISA-Wells

9.3.1 Septische Patienten

Tabelle 33: Sortierung der Proben auf den Wells: Dargestellt ist die Anordnung der nach Patientenummer beschrifteten Serumproben auf den ELISA-Wells des ersten (a), zweiten (b), dritten (c) und vierten (d) Versuchstages mit Datum. * = EDTA-Röhrchen zum Vergleich, ob ein Unterschied zu der Serumprobe besteht.

(a) Well 1 (06.11.2018)					
	1	2	3	4	5
A	31	40	51		113
B	32	38	48	119	5
C	33	39	52		111
D	49		121	120	1
E	34	50		3	110
F		53	2	4	
G	60	122	123	124	55
H	72	69	59	57	68
(b) Well 2 (07.11.2018)					
	1	2	3	4	5
A	13		102	78	103
B	107	21	37	115	27
C	117	108	67	12	95
D	81	92	79	98	96
E	8	11		99	74
F	18	77	36	22	73
G	7	35	118	20	23
H		116	9	105	
(c) Well 3 (08.11.18)					
	1	2	3	4	5
A	6	70	62	26	56
B	28	41	46	91	93
C	24	75		45	
D	77	13	67	72	22
E	23	66	49	52	88
F	35	36		37	69
G	56	18	39		93
H	97	42		25	46
(d) Well 4 (09.11.2018)					
	1	2	3	4	5
A				100	81
B				83	14
C				64	15

D					86	10
E					87	114
F					104	16
G				63	75	16 *
H				89	66	

9.3.2 Aseptisches Vergleichskollektiv von Markus Trost

Tabelle 34: Sortierung der Proben auf den Wells: Dargestellt ist die Anordnung der Blutproben auf den ELISA-Wells der Nichtraucher (a) und Raucher (b)

(a)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B2	B2	B19	B19	A34	A34	B46	B46	C57	C57	C65	C65
B	C3	C3	C20	C20	A36	A36	B47	B47	C58	C58	A66	A66
C	A4	A4	B21	B21	B38	B38	B48	B48	C59	C59	S1	S1
D	B6	B6	A24	A24	B39	B39	A49	A49	C60	C60	S2	S2
E	B11	B11	A26	A26	B40	B40	A50	A50	C61	C61	S3	S3
F	B12	B12	B27	B27	B41	B41	A51	A51	C62	C62	S4	S4
G	A16	A16	B29	B29	C43	C43	A53	A53	C63	C63	S5	S5
H	A18	A18	A32	A32	B44	B44	C56	C56	A64	A64	S6	S6

(b)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B2	B2	B19	B19	A34	A34	B46	B46	C57	C57	C65	C65
B	C3	C3	C20	C20	A36	A36	B47	B47	C58	C58	A66	A66
C	A4	A4	B21	B21	B38	B38	B48	B48	C59	C59	S1	S1
D	B6	B6	A24	A24	B39	B39	A49	A49	C60	C60	S2	S2
E	B11	B11	A26	A26	B40	B40	A50	A50	C61	C61	S3	S3
F	B12	B12	B27	B27	B41	B41	A51	A51	C62	C62	S4	S4
G	A16	A16	B29	B29	C43	C43	A53	A53	C63	C63	S5	S5
H	A18	A18	A32	A32	B44	B44	C56	C56	A64	A64	S6	S6

9.4 Weitere Tabellen

Tabelle 35: Komplikationen nach Rauchstatus: Aufgelistet sind die Komplikationen, welche sich nach Rauchstatus unterscheiden. Mehrfachangaben waren möglich. Raucher N = 40, Nichtraucher N = 79

Komplikationen nach Rauchstatus	Raucher		Nichtraucher	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Gesamt	28	70	56	70,9
• Anämie	11	27,5	33	41,8
• Wundheilungsstörung	7	17,5	16	20,3
• Folgeoperation	21	52,5	43	54,4

• Thrombose	0	0,8	1	1,3
• Elektrolytstörung	1	2,5	2	2,5
• verzögerte Mobilisation	0	0	3	3,8
• gastrointestinale Beschwerden	1	2,5	0	0
• erneuter Keimnachweis	2	5	1	1,3
• kardio-respiratorische Störungen	1	2,5	5	6,3
• sonstige Organstörungen (Leber, Niere)	1	2,5	1	1,3
• Blutung, Gerinnungsstörung	1	2,5	5	6,3
• Tod	1	2,5	0	0
• Sonstige	1	2,5	2	2,5

Tabelle 36: Keimzahl des Gesamtkollektivs: Zur Darstellung kommen die Menge an Keimen, die bei Patienten aus dem mikrobiologischen Befund übernommen wurden (N = 124).

Keimzahl Gesamtkollektiv	Anzahl N	Prozent
0	53	42,7
1	39	31,5
2	17	13,7
3	7	5,6
4	5	4,0
5	2	1,6
9	1	0,8
Gesamt	124	100,0

Tabelle 37: Körperregion des Keimnachweises im Gesamtkollektiv: Aufgelistet sind die Körperregionen, in denen ein positiver Keimnachweis während dem aktuellen stationären Aufenthalt vom mikrobiologischen Labor festgestellt werden konnte. Übernommen aus den Patientenakten waren Mehrfachangaben möglich. (N = 124).

Körperregion Keimnachweis (Gesamtkollektiv)	Anzahl N	Prozent
Kein Keimnachweis	48	38,7
Unterschenkel	50	40,3
Fuß	26	21
Hüfte/Oberschenkel	18	14,5
Knie	11	8,9
Sprunggelenk	6	4,8
Schulter/Oberarm	5	4
Wirbelsäule	4	3,2
Ellbogen/Unterarm	3	2,4

Tabelle 38: Häufigkeit der Keime im Gesamtkollektiv: Dargestellt sind die in der Mikrobiologie nachgewiesenen Keime im gesamten septischen Studienkollektiv.

Keimart Gesamtkollektiv	Anzahl N	Prozent
Staphylococcus Aureus	31	25,0
Pseudomonas Aeruginosa	21	16,9
Staphylococcus Epidermidis	21	16,9
Enterococcus Species	14	11,3
Sonstige gram negative	12	9,7
Sonstige Staphylokokken	11	8,9
Streptococcus Species	10	8,1
Propionibacterium Acnes	7	5,6
Sonstige gram positive	6	4,8
Proteus Species	4	3,2
Porphyromonas	3	2,4
Corynebacterium	3	2,4
Klebsiellen	3	2,4
Enterobakterien	3	2,4
Gesamt	124	100,0

Tabelle 39: Antibiotikatherapie des Gesamtkollektivs: Aufgelistet sind die eingesetzten Antibiotika, entnommen aus den Patientenakten. Mehrfachangaben waren möglich. Die einzelnen Medikamente wurden in ihre übergeordnete Wirkgruppe aufsummiert. (N = 124).

Antibiosegruppe	Anzahl N	Prozent	Einzelne Wirkstoffe	Anzahl N	Prozent
keine Antibiose	30	24,2			
β-Lactam-Antibiotika	55	44,3	<i>Amoxicillin</i> + <i>Clavulansäure/Ampicillin</i> + <i>Sulbactam</i>	17	13,7
			<i>Tazobactam</i>	5	4,0
			<i>Cefazolin</i>	16	12,9
			<i>Cefuroxim</i>	10	8,1
			<i>Ceftazidim/Ceftriaxon</i>	3	2,4
			<i>Meropenem</i>	4	3,2
Lincosamid	26	21,0	<i>Clindamycin</i>		
Fluorochinolone	19	15,4	<i>Ciprofloxacin</i>	10	8,1
			<i>Levofloxacin</i>	9	7,3
Ansamycin	15	12,1	<i>Rifampicin</i>		
Cotrimoxazol	6	4,8	<i>Trimetoprim</i> + <i>Sulfamethoxazol</i>		
Glykopeptide	5	4	<i>Vancomycin</i>	3	2,4
			<i>Teicoplanin</i>	2	1,6
Oxazolidinon	2	1,6	<i>Linezolid</i>		
Nitroimidazol	1	0,8	<i>Metronidazol</i>		

Tabelle 40: Körperregion des Keimnachweises nach Rauchstatus: Hier wurden die Körperregionen angeführt, welche nach Rauchstatus unterschiedlich oft infiziert waren. Raucher N = 40, Nichtraucher N = 79.

Körperregion Keimnachweis (Rauchstatus)	Raucher		Nichtraucher	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Schulter/Oberarm	4	10	1	1,3
Ellbogen/Unterarm	0	0	2	2,6
Hüfte/Oberschenkel	8	20	10	12,7
Knie	2	5	9	11,4
Sprunggelenk	3	7,5	2	2,5
Fuß	6	15	20	25,3

Tabelle 41: Keimanzahl nach Rauchstatus: Hier ist die Zahl an Keimen, die in Abhängigkeit vom Rauchstatus detektiert werden konnte, dargestellt. Raucher N = 40, Nichtraucher N = 79

Keimanzahl	Raucher		Nichtraucher	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
0	18	45	34	43
1	18	45	20	25,3
2	2	5	13	16,5
3	0	0	7	8,9
4	2	5	2	2,5
5	0	0	2	2,5
9	0	0	1	1,3

Tabelle 42: Keimart nach Rauchstatus: Dargestellt sind die Keime, die sich im mikrobiologischen Befund nach Rauchstatus unterschiedlich oft nachwiesen. Raucher (N = 40) und Nichtraucher (N = 79).

Keimnachweis	Raucher		Nichtraucher	
	Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Staphylococcus Aureus	11	27,5	18	22,8
Staphylococcus Epidermidis	7	17,5	13	16,5
Pseudomonas Aeruginosa	5	12,5	14	17,7
Enterococcus Species	4	10	8	10,1
Sonstige gram negative	1	2,5	11	13,9
Sonstige Staphylokokken	2	5	8	10,2
Streptococcus Species	1	2,5	8	10,1
Propionibacterium Acnes	1	2,5	6	7,6
Sonstige gram positive	1	2,5	5	6,3
Porphyromonas	1	2,5	2	2,5
Proteus Species	0	0	4	5,1
Corynebacterium	0	0	2	2,5

Klebsiellen	0	0	3	3,8
Enterobakterien	0	0	3	3,8

Tabelle 43: Antibiotikatherapie nach Rauchstatus: Aufgelistet sind Antibiotika, welche sich in der Einnahmehäufigkeit nach Rauchstatus unterschieden. Entnommen aus den Patientenakten, waren Mehrfachangaben möglich. Die einzelnen Medikamente wurden in ihre übergeordnete Wirkgruppe aufsummiert. Raucher N = 40, Nichtraucher N = 79.

Antibiiose nach Rauchstatus	Raucher		Nichtraucher		Einzelne Wirkstoffe	Raucher		Nichtraucher	
	N	%	N	%		N	%	N	%
keine Antibiose	9	22,5	20	25,3					
β-Lactam-Antibiotika	25	62,5	26	32,9	Amoxicillin + Clavulansäure/Ampicillin + Sulbactam	6	15	9	11,4
					Tazobactam	3	7,5	2	2,5
					Cefazolin	8	20	7	8,9
					Cefuroxim	5	12,5	5	6,3
					Ceftazidim/Ceftriaxon	1	2,5	1	1,3
					Meropenem	2	5	2	2,5
Lincosamid	4	10	22	27,8	Clindamycin				
Fluorochinolone	0	0	19	15,4	Ciprofloxacin	0	0	9	11,4
					Levofloxacin	0	0	9	11,4
Cotrimoxazol	3	7,5	3	3,8	Trimetoprim + Sulfamethoxazol				
Glykopeptide	3	7,5	2	2,6					

Tabelle 44: Gewichtsverlust: Dargestellt ist die Menge an Gewichtsabnahme in Kilogramm. Angeführt sind das Gesamtkollektiv sowie nur die Raucher, Nichtraucher bzw. Mangel- und gut Ernährte. 1. (3.) = 1. (3.) Quartil.

Gewichtsverlust in kg	Anzahl N	1. Q	Median	3. Q	Minimum	Maximum
Gesamt	30	2	2,5	7	0	15
• Raucher	13	1,3	2	3	0	12
• Nichtraucher	16	2	5,5	7,75	1	15
• NRS ≥3	14	1,45	3,5	7,75	0	12
• NRS <3	16	2	2	6,75	1	15

Tabelle 45: Komorbiditäten nach Rauchstatus: Aufgelistet sind die häufigsten Nebendiagnosen, die in den Patientenakten diagnostiziert waren. Verschiedene Erkrankungen wurden in Hauptkategorien wie Körpersystem/Organ zusammengefasst. Untersucht wurde der Einfluss von Nikotinabusus auf die Prävalenz dieser Komorbiditäten. Mehrfachangaben waren möglich. Raucher N = 40, Nichtraucher N = 79.

Erkrankung		Raucher		Nichtraucher	
		Anzahl N	Prozent	Anzahl N	Prozent
Hämatologisch	Gesamt	10	25	15	19
Kardiologisch	Gesamt	13	32,5	40	50,6
	• <i>KHK</i>	5	12,5	17	21,5
	• <i>Herzinsuffizienz</i>	5	12,5	5	6,3
	• <i>Herzrhythmusstörung</i>	6	15	16	20,3
	• <i>Hypertonie</i>	13	32,5	32	40,5
Hepatisch	Gesamt	3	7,5	2	2,5
Metabolisch	Gesamt	15	37,5	32	40,5
	• <i>Lipidstoffwechsel</i>	4	10	12	15,2
Endokrinologisch	Gesamt	12	30	30	38
	• <i>Diabetes Mellitus</i>	9	22,5	22	27,8
Angiologisch	Gesamt	7	17,5	17	21,5
	• <i>Thrombose</i>	0	0	6	7,6
Psychisch	Gesamt	5	12,5	7	8,9
	• <i>Depression</i>	4	10	5	6,3
Dermatologisch	Gesamt	1	2,5	6	7,6

Tabelle 46: Laborparameter des Gesamtkollektivs: Dargestellt sind die Parameter jeweils prä- sowie am 2. (2d) und 7. (7d) postoperativen Tag. Die Einheiten der Parameter sind einmalig bei präoperativer Entnahme mit angegeben, gelten jedoch auch für Folgemessungen und Normwerte. Es sind entweder Mittelwert und SD bei normalverteilten (*) oder Median mit 1. & 3. Quartil bei nicht normalverteilten (‡) Parametern angegeben. N = 124.

Laborparameter Gesamtkollektiv	Anzahl N	Wert	Minimum	Maximum	Norm nach BGU Labor
Hb prä in g/dl*	117	13,15 ± 2,2	7,4	17,4	14-18
Hb 2d*	115	11,98 ± 2,4	5,8	16,2	
Hb 7d*	83	11,71 ± 2,3	7,7	17,2	
Leukozyten prä in *10 ³ /ul‡	119	7(5,8 – 9)	3,2	17,5	4,3-10
Leukozyten 2d‡	115	7(6 – 8,9)	2	18,6	
Leukozyten 7d‡	83	6,3(5,4 – 8)	3,9	24,4	
Thrombozyten in *10 ³ /ul‡	119	261(205 – 348)	50	773	150-400
Thrombozyten 2d‡	115	255(203 – 327)	75	868	
Thrombozyten 7d‡	83	302(242 – 407)	88	948	
MCV prä in fl*	119	89,84 ± 7,7	65	110	80-96
MCV 2d*	114	89,69 ± 7,4	65	109	
MCV 7d*	83	89,49 ± 7,6	69	111	
Neutrophile prä in /ul‡	118	4420(3532,5 – 6442,5)	1390	16,820	2200-6300

Neutrophile 2d#	115	4770(3740 – 6420)	1170	17460	
Neutrophile 7d#	83	3890(3080 – 5070)	820	21500	
MCHC prä in g/dl*	119	33,27 ± 1,7	21,2	35,7	33-36
MCHC 2d*	115	33,3 ± 1,5	23,5	35,9	
MCHC 7d*	83	32,94 ± 1,2	30,3	35,5	
Kreatinin prä in mg/dl#	118	0,9(0,8 – 1,1)	0,6	3,4	0,8-1,3
Kreatinin 2d#	113	0,9(0,8 – 1,1)	0,5	2,2	
Kreatinin 7d#	78	0,9(0,8 – 1,1)	0,6	2	
Harnstoff prä in mg/dl#	87	32(25 – 41)	5	91	20-40
Harnstoff 2d#	82	28(22 – 39)	9	81	
Harnstoff7d#	54	30(23 – 36,5)	7	57,5	
Natrium prä in mmol/l#	118	140,5(139 – 142)	119	150	134-146
Natrium 2d#	112	141(140 – 143)	124	148	
Natrium 7d#	78	141,5(139 – 143)	122	145	
Kalium prä in mmol/l#	117	4,2(3,9 – 4,5)	3,2	5,5	3,5-5,1
Kalium 2d#	109	3,9(3,6 – 4,2)	3,1	5,2	
Kalium 7d#	77	4(3,8 – 4,2)	3,3	5,2	
Calcium prä in mmol/l*	77	2,24 ± 0,2	1,63	3,40	2,1-2,5
Calicum 2d#	77	2,14(2,07 – 2,22)	1,89	2,43	
Calcium 7d#	58	2,15(2,08 – 2,21)	1,95	2,6	
Albumin prä in g/dl*	101	3,49 ± 0,6	1,5	4,7	3,4-5,0
Albumin 2d*	96	3,1 ± 0,5	1,5	4,1	
Albumin 7d*	63	2,99 ± 0,5	1,7	4	
CRP prä in mg/l#	114	10,45(1,86 – 32,88)	0	223,9	<5
CRP 2d#	113	33,1(13,35 – 88,25)	0,5	443,7	
CRP 7d#	87	16,7(7- 51,1)	0,7	221,9	
GOT prä in U/l#	118	21(17 – 32,25)	8	178	15-37
GOT 2d#	107	21(15 – 28)	8	183	
GOT 7d#	81	23(17 – 33,5)	2,5	157	
y-GT prä in U/l#	105	40(22,5 – 74,5)	6	317	15-85
yGT 2d#	80	34,5(23,25 – 74,25)	9	511	
yGT 7d#	55	47(28 – 90)	35	307	
AP prä in U/l#	68	86(68 – 111,25)	35	307	50-136
AP 2d#	74	75(59,75 – 102,25)	27	244	
AP 7d#	52	92(66,25 – 108,25)	37	206	

Bilirubin prä in mg/dl‡	78	0,39(0,29 – 0,5)	0,1	1,6	0,2-1,0
Bilirubin 2d‡	80	0,37(0,27 – 0,5)	0,08	3,76	
Bilirubin 7d‡	54	0,28(0,2 – 0,41)	0,09	6,58	
Glucose prä in mg/dl‡	105	107(96,5 – 128)	74	301	74-106
Glucose 2d‡	96	107(91,5 – 149,75)	67	318	
Glucose 7d‡	61	104(89,5 – 131,5)	53	289	
HbA1c in %‡	102	5,8(5,5 – 6,4)	4,6	13,8	4,5-6,3
fT3 prä in pmol/l*	100	3,93 ± 0,9	0,76	5,59	3,4-6,1
fT3 2d‡	100	3,41(2,81 – 3,93)	1,22	5,54	
fT3 7d‡	68	3,48(3 – 3,99)	1,37	6,93	
fT4 prä in pmol/l*	100	14,85 ± 3,14	9,03	23,75	9,8-18,8
fT4 2d*	100	16,08 ± 3,72	10,77	26,60	
fT4 7d‡	68	15(13,25 – 17,2)	,84	27,05	
TSH prä in µU/ml‡	107	1,3(0,91 – 2,13)	0,06	12,78	0,35-3,74
TSH 2d‡	98	1,3(0,91 – 2,1)	0,03	12,76	
TSH 7d‡	68	1,76(1,11 – 2,6)	0,18	13,2	

Tabelle 47: Signifikante Unterschiede der Laborparameter nach Ernährungsstatus: Dargestellt sind die Parameter, welche bei einem vorliegenden Risiko für Mangelernährung signifikant verändert waren. Die Einheit ist jeweils bei den präoperativen Werten angegeben, jedoch für alle gültig. 2d = 2. postoperativer Tag, 7d = 7. postoperativer Tag. Risikopatienten für Mangelernährung (NRS ≥3) N = 43; Normalernährte (NRS <3) N = 73.

Laborparameter nach Ernährungsstatus	NRS ≥3		NRS <3	
	Anzahl N	Wert	Anzahl N	Wert
Albumin prä in g/dl	36	3,25 ± 0,7	59	3,68 ± 0,5
Albumin 2d	34	2,9 ± 0,6	57	3,23 ± 0,4
Albumin 7d	20	2,8 ± 0,6	39	3,14 ± 0,4
MCV prä in fl	42	91,93 ± 7,1	69	87,86 ± 7,6
MCV 2d	41	92,2 ± 6,6	66	87,56 ± 7,4
MCV 7d	28	91,82 ± 7,2	66	87,5 ± 7,3
CRP prä in mg/l	39	18,4 (5,7 – 59,8)	68	8,7 (1,4 – 25,65)
CRP 2d	41	65,9 (22,5 – 117,35)	66	23,4 (11,13 – 67,1)
CRP 7d	30	25,65 (11,95 – 89,2)	52	11,45 (3,78 – 35,1)
γ-GT prä in U/l	35	59 (27 – 120)	62	31,5 (18,5 – 55,5)
γ-GT 7d	16	56 (42,5 – 113,25)	34	39,5 (22 – 68)
fT3 prä in pmol/l	30	3,57 ± 0,9	63	4,17 (3,68 – 4,76)

fT3 2d	34	3,14 ± 0,7	59	3,53 ± 0,8
fT4 prä in pmol/l	31	15,95 ± 3,4	62	14,38 ± 2,9
fT4 2d	34	17,8 ± 4,6	59	15,22 ± 2,9
fT4	23	17,02 (14,96 – 20,21)	42	14,55 ± 2,34

Tabelle 48: Vergleich der Laborparameter (a)septischer Patienten nach Rauchstatus: Aufgelistet sind die Mittelwerte (*) und Mediane (≠) der Parameter in Abhängigkeit des Infekt- und Rauchstatus. Verglichen wurden die prä- (prä) und siebten postoperativen (7d) Tageswerte sowie die Normwerte des BGU-Labors. Die Einheit steht einmalig beim präoperativen Parameter dabei, gilt jedoch auch für 7d und Normwert. Mit ° markiert sind die Daten, welche von Juliane Schmid bereitgestellt wurden. Es handelt sich dabei um das aseptische Vergleichskollektiv mit Nichtrauchern N = 641 und Rauchern N = 484 aus verschiedenen Abteilungen der BGU Tübingen.

Laborparameter nach Rauch- und Infektstatus	septische Patienten der Station E2		aseptische Patienten der gesamten BGU°		Norm nach BGU Labor
	Raucher (N = 40)	Nichtraucher (N = 79)	Raucher (N = 484)°	Nichtraucher (N = 641)°	
Hb prä in g/dl*	13 ± 2,2	13,24 ± 2,2	13,16 ± 2,2	12,98 ± 2,1	14-18
Hb 7d*/≠	11,56 ± 2,6	11,81 ± 2,2	12,02 ± 2	11,2 (10,1 - 12,5)	
Leukozyten prä in *10 ³ /ul≠	7 (5,7 - 8,4)	6,8 (5,5 – 9,2)	8,1 (6,5 - 10,4)	7,6 (6,4 - 9,3)	4,3-10
Leukozyten 7d≠	6,2 (5,3 - 7,4)	6,3 (5,5 – 8,4)	7,1 (6 - 8,7)	6,7 (5,5 - 8,1)	
Thrombozyten in *10 ³ /ul≠	275 (200 - 335)	259 (204 – 348)	262 (218 - 320)	253 (204 - 311)	150-400
Thrombozyten 7d≠	301 (254 - 346)	302 (235 – 421)	359 (269 - 478,8)	348 (276,5 - 461)	
Neutrophile prä in /ul≠	4250 (3480 - 6002,5)	4410 (3450 – 6630)	5560 (4152,5 - 7595)	5350 (4060 - 7010)	2200-6300
Neutrophile 7d≠	3890 (2970 - 4770)	3930 (3470 – 5285)	4630 (3560 - 5900)	4370 (3265 - 5563)	
Kreatinin prä in mg/dl≠	0,9 (0,8 – 1,1)	0,9 (0,8 – 1,1)	1 (0,8 - 1,1)	1 (0,8 - 1,1)	0,8-1,3
Kreatinin 7d≠	0,9 (0,8 – 1,1)	0,9 (0,8 – 1,1)	0,9 (0,8 - 1,1)	0,9 (0,8 - 1,1)	
Natrium prä in mmol/l≠	141 (140 - 142)	140 (139 – 142)	140 (139 - 142)	141 (138 - 142)	134-146
Natrium 7d≠	141 (140 - 143)	142 (139 – 143)	141 (139 - 143)	141 (139 - 143)	
Kalium prä in mmol/l*/≠	4,29 ± 0,5	4,1 ± 0,4	4,09 ± 0,5	4(3,7 - 4,3)	3,5-5,1
Kalium 7d*/≠	4,05 ± 0,5	4 ± 0,3	4,1 ± 0,4	4,1(3,8 - 4,3)	
CRP prä in mg/l≠	12,2 (2 - 33,2)	10,2 (1,5 – 45,9)	14 (3,2 - 54,3)	9,9 (2,1 - 45,8)	<5
CRP 7d≠	12,25 (3,7 - 61,4)	16,7 (8,1- 45,2)	23,6 (8,5 - 50,6)	30,7 (13,2 - 60,2)	

GOT prä in U/l#	20 (15 - 33)	21 (17 - 33)	21 (17 - 29)	21 (17 - 28)	15-37
GOT 7d#	23 (16,5 - 36,5)	24 (18,5 - 33,5)	22 (16 - 30)	24 (18 - 32)	
Glucose prä in mg/dl#	105,5 (93 - 120,5)	108 (97 - 132)	106 (96 - 127)	107 (97 - 125)	74-106
Glucose 7d#	103 (90 - 114,5)	106 (87,5 - 142)	111 (93 - 135)	116 (93,8 - 137,3)	

Tabelle 49: Urinparameter des Gesamtkollektivs: Aufgelistet sind die Messungen aus dem Urin durch das Zentrallabor des UKT (Krea = Kreatinin, Konz. = Konzentration) aller Patienten, bei welchen eine Sammlung über 12 Stunden erfolgt war (N = 58). In der letzten Spalte vergleichend die Normwerte des Labors, sofern gegeben.

Gesamtkollektiv Urinparameter	N	1. Quartil	Median	3. Quartil	Normwerte
Kreatinin Konz. (mg/dl)	58	59,75	76,00	136	
Kreatinin Menge (mg/Periode)	50	475	760	1060	800-2500
Harnstoff Konz. (mg/dl)	52	890	1273	1888,5	
Harnstoff kalkuliert (mg/24 h)	53	8342	19648	28546	
Eiweiß Konz. (g/l)	59	0,06	0,06	0,09	≤0,1
Eiweiß/Krea (mg/g Krea)	27	63	99	148	≤100
Albumin Konz. (mg/l)	59	10	11	13	≤20
Albumin/g Krea (mg/g Krea)	54	9,85	15,5	26,13	≤20
Alpha1 Mikroglobulin (mmol)	58	5	5	7	≤13
Alpha1 Mikroglobulin/g Krea (mmol/g Krea)	55	5	8,3	15,9	≤13
Alpha 2-Makroglobulin Konz. (mmol/g Krea)	58	2,3	2,3	2,3	
Albumin (mg/24 h)	9	26	57	304	≤30
Chlorid Konz. (mmol/l)	56	50	90,5	124,25	
Chlorid Menge (mmol)	17	30,2	47,4	63	
Ammoniak Konz. (µmol/l)	8	12.424,5	21.047,5	24.973,25	
Harnsäure Konz. (mg/dl)	57	19,5	28	48,5	10-100
Harnsäure/mmol Krea (mmol/g Krea)	58	0,2	0,2	0,3	≤0,4

9.5 Zytokinarray Ergebnisse der Gruppendifferenzen

Tabelle 50: Arraydifferenzergebnisse: Dargestellt in Tabellenform sind die Aktivitäten der Zytokine jeweils in Relation zum Standard. Es handelt sich nicht um Absolutwerte. Auf Membran A erfolgte die Änderung der Zytokinaktivität der rauchenden ROM (NRS ≥3) durch die OP. Gleiches wurde auf Membran B für die rauchenden NRS <3 durchgeführt.

Membran A				Membran B			
Raucher NRS ≥3 prä/post	1	2	2 minus 1	Raucher NRS <3 prä/post	3	4	4 minus 3
ENA-78	1,08	1,02	-0,06	ENA-78	0,81	0,83	0,02
G-CSF	1,16	0,23	-0,93	G-CSF	0,66	1,02	0,36
GM-CSF	1,38	0,83	-0,55	GM-CSF	0,77	0,81	0,04
GRO	1,33	0,96	-0,38	GRO	0,84	0,80	-0,04
GRO alpha	1,15	1,09	-0,06	GRO alpha	0,84	0,55	-0,28
I-309	0,57	3,19	2,62	I-309	1,04	1,53	0,50
IL-1 alpha	0,66	2,84	2,18	IL-1 alpha	0,94	1,15	0,21
IL-1 beta	0,89	1,61	0,73	IL-1 beta	0,78	0,85	0,06

IL-2	0,60	0,93	0,33	IL-2	0,55	0,76	0,22
IL-3	0,73	0,94	0,21	IL-3	0,66	0,74	0,08
IL-4	0,66	1,01	0,35	IL-4	0,84	0,87	0,04
IL-5	0,81	0,48	-0,33	IL-5	0,95	0,80	-0,15
IL-6	1,10	0,55	-0,55	IL-6	1,20	0,77	-0,43
IL-7	1,10	0,55	-0,55	IL-7	1,20	0,77	-0,43
IL-8	0,84	1,05	0,21	IL-8	0,66	0,71	0,05
IL-10	1,08	1,14	0,06	IL-10	0,85	0,54	-0,31
IL-12, p40/70	0,43	2,36	1,93	IL-12, p40/70	0,71	0,95	0,24
IL-13	0,48	1,98	1,50	IL-13	0,95	0,96	0,01
IL-15	0,44	1,34	0,90	IL-15	0,64	0,71	0,07
IFN gamma	0,68	0,89	0,21	IFN gamma	0,72	0,46	-0,26
MCP-1	1,04	0,53	-0,51	MCP-1	0,86	0,89	0,03
MCP-2	1,30	1,15	-0,16	MCP-2	0,98	1,07	0,09
MCP-3	1,26	0,89	-0,37	MCP-3	1,28	1,05	-0,23
M-CSF	1,05	1,20	0,16	M-CSF	1,20	0,79	-0,42
MDC	1,14	1,34	0,20	MDC	1,07	0,73	-0,34
MIG	1,15	1,26	0,11	MIG	0,83	0,69	-0,14
MIP-1 beta	1,16	1,22	0,06	MIP-1 beta	0,95	0,65	-0,29
MIP-1 delta	0,90	1,44	0,54	MIP-1 delta	1,04	1,27	0,22
RANTES	1,09	0,90	-0,19	RANTES	1,07	1,09	0,03
SCF	0,75	1,55	0,80	SCF	0,72	0,74	0,02
SDF-1	0,90	1,43	0,53	SDF-1	0,71	0,60	-0,11
TARC	0,81	1,09	0,29	TARC	0,66	0,46	-0,21
TGF beta 1	0,55	0,87	0,32	TGF beta 1	0,68	0,61	-0,07
TNF alpha	1,54	1,37	-0,18	TNF alpha	1,55	1,22	-0,34
TNF beta	1,28	1,63	0,35	TNF beta	1,12	1,07	-0,05
EGF	1,22	1,20	-0,02	EGF	1,03	0,96	-0,07
IGF-1	1,34	1,26	-0,08	IGF-1	1,08	0,97	-0,11
ANG	1,11	1,24	0,13	ANG	1,02	0,80	-0,22
OSM	0,92	1,95	1,03	OSM	0,68	1,05	0,36
THPO	1,03	2,68	1,65	THPO	0,91	1,15	0,24
VEGF	0,96	1,65	0,69	VEGF	0,75	0,81	0,06
PDGF BB	1,26	1,02	-0,24	PDGF BB	0,93	0,77	-0,16
Leptin	1,88	0,63	-1,25	Leptin	1,36	1,11	-0,25
BDNF	0,93	1,13	0,21	BDNF	0,67	0,62	-0,05
BLC	0,97	1,57	0,60	BLC	0,73	0,74	0,01
CCL23	1,14	1,45	0,31	CCL23	0,94	0,86	-0,07
Eotaxin 1	1,05	1,56	0,51	Eotaxin 1	0,83	0,68	-0,15
Eotaxin 2	1,14	1,43	0,29	Eotaxin 2	0,81	0,72	-0,09
Eotaxin 3	1,01	1,38	0,37	Eotaxin 3	0,90	0,64	-0,25
FGF 4	0,84	2,27	1,43	FGF 4	0,59	1,09	0,51
FGF 6	0,86	2,45	1,59	FGF 6	0,58	0,87	0,29
FGF 7	0,89	1,82	0,92	FGF 7	0,46	0,65	0,18
FGF 9	0,81	1,15	0,34	FGF 9	0,42	0,31	-0,11
Flt-3 Ligand	0,81	1,29	0,48	Flt-3 Ligand	0,47	0,36	-0,11
Fractalkine	0,86	1,69	0,83	Fractalkine	0,50	0,45	-0,05
GCP-2	0,87	1,54	0,66	GCP-2	0,58	0,56	-0,02
GDNF	1,02	1,58	0,56	GDNF	0,70	0,60	-0,10
HGF	1,06	1,61	0,55	HGF	0,75	0,66	-0,09
IGFBP 1	1,18	1,37	0,19	IGFBP 1	0,97	0,75	-0,22
IGFBP 2	1,15	1,31	0,15	IGFBP 2	0,91	0,71	-0,20
IGFBP 3	1,21	2,09	0,88	IGFBP 3	0,99	1,58	0,59
IGFBP 4	0,88	2,31	1,44	IGFBP 4	0,68	1,07	0,39
IL-16	0,82	1,92	1,10	IL-16	0,52	0,47	-0,05

IP-10	0,83	1,37	0,54	IP-10	0,55	0,46	-0,10
LIF	1,12	1,35	0,23	LIF	0,76	0,60	-0,17
LIGHT	0,88	1,61	0,73	LIGHT	0,52	0,41	-0,11
MCP-4	1,19	1,46	0,27	MCP-4	0,75	0,38	-0,37
MIF	1,09	1,37	0,29	MIF	0,69	0,48	-0,21
MIP-3 alpha	1,24	1,35	0,10	MIP-3 alpha	0,80	0,47	-0,32
NAP-2	1,48	1,02	-0,45	NAP-2	1,16	0,92	-0,24
NT-3	1,17	1,16	-0,01	NT-3	0,83	0,58	-0,24
NT-4	1,60	1,78	0,18	NT-4	1,15	1,14	-0,02
OPN	1,16	1,65	0,48	OPN	1,17	1,28	0,12
OPG	0,95	1,86	0,91	OPG	0,54	0,49	-0,04
PARC	0,90	1,21	0,31	PARC	0,44	0,48	0,03
PLGF	1,03	1,53	0,50	PLGF	0,48	0,46	-0,01
TGF beta 2	1,10	1,48	0,38	TGF beta 2	0,78	0,69	-0,09
TGF beta 3	1,20	1,60	0,40	TGF beta 3	0,68	0,38	-0,30
TIMP-1	1,55	1,11	-0,44	TIMP-1	1,17	0,62	-0,55
TIMP-2	1,47	1,11	-0,36	TIMP-2	1,21	0,58	-0,63

Tabelle 51: Arraydifferenzergebnisse: Dargestellt in Tabellenform sind die Aktivitäten der Zytokine jeweils in Relation zum Standard. Es handelt sich nicht um Absolutwerte. Auf Membran C erfolgte die Gegenüberstellung der Zytokinaktivität der rauchenden ROM (NRS ≥ 3) zu den rauchenden NRS < 3 präoperativ, auf Membran D postoperativ.

Membran C				Membran D			
Raucher prä NRS < 3 /NRS ≥ 3	1	3	3 minus 1	Raucher post NRS < 3 /NRS ≥ 3	2	4	4 minus 2
ENA-78	1,08	0,81	-0,27	ENA-78	1,02	0,83	-0,19
G-CSF	1,16	0,66	-0,50	G-CSF	0,23	1,02	0,79
GM-CSF	1,38	0,77	-0,61	GM-CSF	0,83	0,81	-0,02
GRO	1,33	0,84	-0,49	GRO	0,96	0,80	-0,16
GRO alpha	1,15	0,84	-0,31	GRO alpha	1,09	0,55	-0,53
I-309	0,57	1,04	0,46	I-309	3,19	1,53	-1,66
IL-1 alpha	0,66	0,94	0,27	IL-1 alpha	2,84	1,15	-1,69
IL-1 beta	0,89	0,78	-0,10	IL-1 beta	1,61	0,85	-0,77
IL-2	0,60	0,55	-0,06	IL-2	0,93	0,76	-0,17
IL-3	0,73	0,66	-0,07	IL-3	0,94	0,74	-0,20
IL-4	0,66	0,84	0,18	IL-4	1,01	0,87	-0,14
IL-5	0,81	0,95	0,13	IL-5	0,48	0,80	0,32
IL-6	1,10	1,20	0,11	IL-6	0,55	0,77	0,23
IL-7	1,10	1,20	0,11	IL-7	0,55	0,77	0,23
IL-8	0,84	0,66	-0,17	IL-8	1,05	0,71	-0,34
IL-10	1,08	0,85	-0,23	IL-10	1,14	0,54	-0,59
IL-12, p40/70	0,43	0,71	0,28	IL-12, p40/70	2,36	0,95	-1,42
IL-13	0,48	0,95	0,47	IL-13	1,98	0,96	-1,02
IL-15	0,44	0,64	0,20	IL-15	1,34	0,71	-0,63
IFN gamma	0,68	0,72	0,04	IFN gamma	0,89	0,46	-0,43
MCP-1	1,04	0,86	-0,18	MCP-1	0,53	0,89	0,36
MCP-2	1,30	0,98	-0,32	MCP-2	1,15	1,07	-0,08
MCP-3	1,26	1,28	0,02	MCP-3	0,89	1,05	0,16
M-CSF	1,05	1,20	0,16	M-CSF	1,20	0,79	-0,42
MDC	1,14	1,07	-0,07	MDC	1,34	0,73	-0,60
MIG	1,15	0,83	-0,32	MIG	1,26	0,69	-0,58
MIP-1 beta	1,16	0,95	-0,21	MIP-1 beta	1,22	0,65	-0,56

MIP-1 delta	0,90	1,04	0,15	MIP-1 delta	1,44	1,27	-0,17
RANTES	1,09	1,07	-0,02	RANTES	0,90	1,09	0,19
SCF	0,75	0,72	-0,03	SCF	1,55	0,74	-0,81
SDF-1	0,90	0,71	-0,19	SDF-1	1,43	0,60	-0,83
TARC	0,81	0,66	-0,14	TARC	1,09	0,46	-0,64
TGF beta 1	0,55	0,68	0,13	TGF beta 1	0,87	0,61	-0,26
TNF alpha	1,54	1,55	0,01	TNF alpha	1,37	1,22	-0,15
TNF beta	1,28	1,12	-0,17	TNF beta	1,63	1,07	-0,57
EGF	1,22	1,03	-0,19	EGF	1,20	0,96	-0,24
IGF-1	1,34	1,08	-0,27	IGF-1	1,26	0,97	-0,29
ANG	1,11	1,02	-0,09	ANG	1,24	0,80	-0,44
OSM	0,92	0,68	-0,23	OSM	1,95	1,05	-0,90
THPO	1,03	0,91	-0,12	THPO	2,68	1,15	-1,54
VEGF	0,96	0,75	-0,21	VEGF	1,65	0,81	-0,84
PDGF BB	1,26	0,93	-0,33	PDGF BB	1,02	0,77	-0,25
Leptin	1,88	1,36	-0,52	Leptin	0,63	1,11	0,49
BDNF	0,93	0,67	-0,26	BDNF	1,13	0,62	-0,51
BLC	0,97	0,73	-0,24	BLC	1,57	0,74	-0,83
CCL23	1,14	0,94	-0,20	CCL23	1,45	0,86	-0,59
Eotaxin 1	1,05	0,83	-0,22	Eotaxin 1	1,56	0,68	-0,88
Eotaxin 2	1,14	0,81	-0,33	Eotaxin 2	1,43	0,72	-0,71
Eotaxin 3	1,01	0,90	-0,11	Eotaxin 3	1,38	0,64	-0,73
FGF 4	0,84	0,59	-0,26	FGF 4	2,27	1,09	-1,18
FGF 6	0,86	0,58	-0,28	FGF 6	2,45	0,87	-1,58
FGF 7	0,89	0,46	-0,43	FGF 7	1,82	0,65	-1,17
FGF 9	0,81	0,42	-0,38	FGF 9	1,15	0,31	-0,83
Flt-3 Ligand	0,81	0,47	-0,34	Flt-3 Ligand	1,29	0,36	-0,93
Fractalkine	0,86	0,50	-0,36	Fractalkine	1,69	0,45	-1,24
GCP-2	0,87	0,58	-0,29	GCP-2	1,54	0,56	-0,98
GDNF	1,02	0,70	-0,32	GDNF	1,58	0,60	-0,98
HGF	1,06	0,75	-0,32	HGF	1,61	0,66	-0,96
IGFBP 1	1,18	0,97	-0,22	IGFBP 1	1,37	0,75	-0,62
IGFBP 2	1,15	0,91	-0,24	IGFBP 2	1,31	0,71	-0,60
IGFBP 3	1,21	0,99	-0,22	IGFBP 3	2,09	1,58	-0,51
IGFBP 4	0,88	0,68	-0,20	IGFBP 4	2,31	1,07	-1,24
IL-16	0,82	0,52	-0,30	IL-16	1,92	0,47	-1,45
IP-10	0,83	0,55	-0,28	IP-10	1,37	0,46	-0,92
LIF	1,12	0,76	-0,36	LIF	1,35	0,60	-0,75
LIGHT	0,88	0,52	-0,36	LIGHT	1,61	0,41	-1,20
MCP-4	1,19	0,75	-0,45	MCP-4	1,46	0,38	-1,08
MIF	1,09	0,69	-0,40	MIF	1,37	0,48	-0,90
MIP-3 alpha	1,24	0,80	-0,45	MIP-3 alpha	1,35	0,47	-0,87
NAP-2	1,48	1,16	-0,32	NAP-2	1,02	0,92	-0,11
NT-3	1,17	0,83	-0,35	NT-3	1,16	0,58	-0,58
NT-4	1,60	1,15	-0,45	NT-4	1,78	1,14	-0,65
OPN	1,16	1,17	0,00	OPN	1,65	1,28	-0,36
OPG	0,95	0,54	-0,41	OPG	1,86	0,49	-1,36
PARC	0,90	0,44	-0,45	PARC	1,21	0,48	-0,73
PLGF	1,03	0,48	-0,55	PLGF	1,53	0,46	-1,07
TGF beta 2	1,10	0,78	-0,32	TGF beta 2	1,48	0,69	-0,78

TGF beta 3	1,20	0,68	-0,52	TGF beta 3	1,60	0,38	-1,22
TIMP-1	1,55	1,17	-0,38	TIMP-1	1,11	0,62	-0,49
TIMP-2	1,47	1,21	-0,26	TIMP-2	1,11	0,58	-0,53

Tabelle 52: Arraydifferenzergebnisse: Dargestellt in Tabellenform sind die Aktivitäten der Zytokine jeweils in Relation zum Standard. Es handelt sich nicht um Absolutwerte. Auf Membran E erfolgte die Gegenüberstellung der Zytokinaktivität der rauchenden NROM (NRS <3) zu jungen Nichtrauchern (<70 J) präoperativ bzw. postoperativ (Membran F).

Membran E				Membran F			
NRS <3 prä R/junge NR	3	11	11 minus 3	NRS <3 post R/junge NR	4	12	12 minus 4
ENA-78	0,81	1,01	0,20	ENA-78	0,83	0,87	0,04
G-CSF	0,66	1,19	0,52	G-CSF	1,02	0,93	-0,09
GM-CSF	0,77	1,47	0,70	GM-CSF	0,81	0,80	-0,01
GRO	0,84	1,23	0,39	GRO	0,80	0,81	0,01
GRO alpha	0,84	1,62	0,78	GRO alpha	0,55	1,00	0,45
I-309	1,04	0,17	-0,86	I-309	1,53	1,26	-0,27
IL-1 alpha	0,94	0,44	-0,50	IL-1 alpha	1,15	1,03	-0,12
IL-1 beta	0,78	1,16	0,38	IL-1 beta	0,85	1,31	0,47
IL-2	0,55	1,72	1,18	IL-2	0,76	1,49	0,73
IL-3	0,66	1,44	0,78	IL-3	0,74	1,21	0,47
IL-4	0,84	1,25	0,41	IL-4	0,87	1,17	0,30
IL-5	0,95	0,45	-0,50	IL-5	0,80	0,92	0,12
IL-6	1,20	1,37	0,16	IL-6	0,77	0,78	0,01
IL-7	1,20	1,37	0,16	IL-7	0,77	0,78	0,01
IL-8	0,66	1,01	0,35	IL-8	0,71	0,84	0,13
IL-10	0,85	1,45	0,60	IL-10	0,54	0,92	0,38
IL-12, p40/70	0,71	0,49	-0,21	IL-12, p40/70	0,95	1,55	0,60
IL-13	0,95	0,49	-0,46	IL-13	0,96	0,87	-0,09
IL-15	0,64	1,02	0,38	IL-15	0,71	1,03	0,32
IFN gamma	0,72	1,53	0,81	IFN gamma	0,46	1,20	0,75
MCP-1	0,86	1,43	0,57	MCP-1	0,89	1,06	0,17
MCP-2	0,98	0,82	-0,17	MCP-2	1,07	0,89	-0,18
MCP-3	1,28	0,52	-0,76	MCP-3	1,05	0,76	-0,29
M-CSF	1,20	1,19	-0,02	M-CSF	0,79	0,92	0,13
MDC	1,07	1,17	0,10	MDC	0,73	0,79	0,06
MIG	0,83	1,07	0,24	MIG	0,69	0,71	0,02
MIP-1 beta	0,95	1,16	0,21	MIP-1 beta	0,65	0,86	0,20
MIP-1 delta	1,04	0,44	-0,61	MIP-1 delta	1,27	1,16	-0,10
RANTES	1,07	0,90	-0,16	RANTES	1,09	0,99	-0,10
SCF	0,72	1,16	0,44	SCF	0,74	1,15	0,41
SDF-1	0,71	1,16	0,45	SDF-1	0,60	1,01	0,41
TARC	0,66	1,31	0,65	TARC	0,46	1,09	0,63
TGF beta 1	0,68	0,44	-0,24	TGF beta 1	0,61	0,97	0,36
TNF alpha	1,55	0,50	-1,06	TNF alpha	1,22	0,81	-0,41
TNF beta	1,12	0,86	-0,26	TNF beta	1,07	1,03	-0,03
EGF	1,03	0,86	-0,17	EGF	0,96	0,92	-0,04
IGF-1	1,08	0,95	-0,13	IGF-1	0,97	0,72	-0,24
ANG	1,02	1,09	0,07	ANG	0,80	0,87	0,07
OSM	0,68	0,55	-0,13	OSM	1,05	1,32	0,27

THPO	0,91	0,92	0,01	THPO	1,15	1,35	0,20
VEGF	0,75	1,11	0,35	VEGF	0,81	1,08	0,27
PDGF BB	0,93	1,01	0,08	PDGF BB	0,77	0,83	0,06
Leptin	1,36	0,66	-0,70	Leptin	1,11	0,55	-0,57
BDNF	0,67	0,81	0,14	BDNF	0,62	0,97	0,35
BLC	0,73	0,52	-0,21	BLC	0,74	1,11	0,36
CCL23	0,94	0,58	-0,36	CCL23	0,86	1,01	0,15
Eotaxin 1	0,83	0,84	0,02	Eotaxin 1	0,68	0,91	0,23
Eotaxin 2	0,81	0,99	0,18	Eotaxin 2	0,72	0,82	0,10
Eotaxin 3	0,90	1,08	0,18	Eotaxin 3	0,64	0,86	0,21
FGF 4	0,59	0,56	-0,03	FGF 4	1,09	1,23	0,13
FGF 6	0,58	0,68	0,11	FGF 6	0,87	1,25	0,38
FGF 7	0,46	1,05	0,58	FGF 7	0,65	0,93	0,28
FGF 9	0,42	1,03	0,61	FGF 9	0,31	0,97	0,65
Flt-3 Ligand	0,47	1,02	0,54	Flt-3 Ligand	0,36	1,03	0,67
Fractalkine	0,50	0,79	0,29	Fractalkine	0,45	1,06	0,61
GCP-2	0,58	0,65	0,06	GCP-2	0,56	0,88	0,33
GDNF	0,70	0,74	0,04	GDNF	0,60	0,88	0,28
HGF	0,75	0,65	-0,10	HGF	0,66	0,82	0,16
IGFBP 1	0,97	0,89	-0,08	IGFBP 1	0,75	0,81	0,06
IGFBP 2	0,91	0,97	0,06	IGFBP 2	0,71	0,85	0,14
IGFBP 3	0,99	0,18	-0,81	IGFBP 3	1,58	0,86	-0,72
IGFBP 4	0,68	0,47	-0,21	IGFBP 4	1,07	1,05	-0,02
IL-16	0,52	0,85	0,33	IL-16	0,47	0,83	0,36
IP-10	0,55	0,99	0,44	IP-10	0,46	0,85	0,39
LIF	0,76	0,93	0,17	LIF	0,60	0,84	0,25
LIGHT	0,52	0,69	0,17	LIGHT	0,41	0,89	0,48
MCP-4	0,75	0,73	-0,02	MCP-4	0,38	0,88	0,49
MIF	0,69	0,53	-0,16	MIF	0,48	0,79	0,31
MIP-3 alpha	0,80	0,57	-0,23	MIP-3 alpha	0,47	0,77	0,29
NAP-2	1,16	0,71	-0,45	NAP-2	0,92	0,69	-0,22
NT-3	0,83	1,04	0,21	NT-3	0,58	0,81	0,22
NT-4	1,15	0,13	-1,03	NT-4	1,14	0,78	-0,36
OPN	1,17	0,33	-0,84	OPN	1,28	0,86	-0,42
OPG	0,54	0,61	0,07	OPG	0,49	0,73	0,24
PARC	0,44	0,61	0,16	PARC	0,48	0,59	0,11
PLGF	0,48	0,66	0,19	PLGF	0,46	0,71	0,25
TGF beta 2	0,78	0,83	0,05	TGF beta 2	0,69	0,92	0,22
TGF beta 3	0,68	0,56	-0,12	TGF beta 3	0,38	0,62	0,24
TIMP-1	1,17	0,49	-0,68	TIMP-1	0,62	0,47	-0,15
TIMP-2	1,21	0,59	-0,63	TIMP-2	0,58	0,60	0,02

Tabelle 53: Arraydifferenzergebnisse: Dargestellt in Tabellenform sind die Aktivitäten der Zytokine jeweils in Relation zum Standard. Es handelt sich nicht um Absolutwerte. Auf Membran G erfolgte die Gegenüberstellung der Zytokinaktivität der rauchenden NROM (NRS <3) zu alten Nichtrauchern (≥70 J) präoperativ bzw. postoperativ (Membran H).

Membran G				Membran H			
NRS <3 prä R/alte NR	3	13	13 minus 3	NRS <3 post R/alte NR	4	14	14 minus 4
ENA-78	0,81	0,75	-0,06	ENA-78	0,83	1,33	0,50

G-CSF	0,66	0,36	-0,30	G-CSF	1,02	3,14	2,12
GM-CSF	0,77	0,44	-0,33	GM-CSF	0,81	1,79	0,97
GRO	0,84	0,68	-0,16	GRO	0,80	1,37	0,57
GRO alpha	0,84	0,75	-0,08	GRO alpha	0,55	1,53	0,98
I-309	1,04	0,68	-0,35	I-309	1,53	1,02	-0,52
IL-1 alpha	0,94	1,21	0,27	IL-1 alpha	1,15	1,15	-0,01
IL-1 beta	0,78	1,17	0,38	IL-1 beta	0,85	0,88	0,04
IL-2	0,55	1,37	0,82	IL-2	0,76	1,05	0,29
IL-3	0,66	1,00	0,34	IL-3	0,74	1,08	0,34
IL-4	0,84	0,67	-0,17	IL-4	0,87	1,52	0,64
IL-5	0,95	0,15	-0,79	IL-5	0,80	1,86	1,06
IL-6	1,20	0,08	-1,12	IL-6	0,77	2,97	2,20
IL-7	1,20	0,08	-1,12	IL-7	0,77	2,97	2,20
IL-8	0,66	0,56	-0,10	IL-8	0,71	0,97	0,27
IL-10	0,85	0,69	-0,16	IL-10	0,54	1,44	0,90
IL-12, p40/70	0,71	0,81	0,10	IL-12, p40/70	0,95	0,82	-0,13
IL-13	0,95	0,73	-0,23	IL-13	0,96	0,40	-0,56
IL-15	0,64	0,85	0,22	IL-15	0,71	0,64	-0,07
IFN gamma	0,72	1,07	0,35	IFN gamma	0,46	1,11	0,66
MCP-1	0,86	0,68	-0,18	MCP-1	0,89	1,42	0,52
MCP-2	0,98	0,52	-0,46	MCP-2	1,07	1,09	0,02
MCP-3	1,28	0,37	-0,91	MCP-3	1,05	1,83	0,78
M-CSF	1,20	0,52	-0,69	M-CSF	0,79	1,72	0,93
MDC	1,07	0,86	-0,21	MDC	0,73	1,35	0,62
MIG	0,83	0,91	0,08	MIG	0,69	1,34	0,65
MIP-1 beta	0,95	0,81	-0,14	MIP-1 beta	0,65	1,21	0,55
MIP-1 delta	1,04	0,68	-0,36	MIP-1 delta	1,27	0,78	-0,48
RANTES	1,07	0,87	-0,20	RANTES	1,09	0,94	-0,15
SCF	0,72	0,86	0,14	SCF	0,74	1,30	0,56
SDF-1	0,71	0,79	0,09	SDF-1	0,60	1,23	0,63
TARC	0,66	0,58	-0,08	TARC	0,46	1,41	0,95
TGF beta 1	0,68	0,23	-0,45	TGF beta 1	0,61	0,96	0,35
TNF alpha	1,55	0,55	-1,00	TNF alpha	1,22	2,08	0,86
TNF beta	1,12	0,61	-0,51	TNF beta	1,07	1,18	0,11
EGF	1,03	0,82	-0,21	EGF	0,96	1,16	0,20
IGF-1	1,08	0,86	-0,22	IGF-1	0,97	1,06	0,09
ANG	1,02	1,00	-0,02	ANG	0,80	0,95	0,15
OSM	0,68	0,74	0,06	OSM	1,05	0,85	-0,20
THPO	0,91	0,75	-0,15	THPO	1,15	1,26	0,11
VEGF	0,75	0,67	-0,09	VEGF	0,81	1,72	0,91
PDGF BB	0,93	0,77	-0,17	PDGF BB	0,77	1,23	0,46
Leptin	1,36	0,55	-0,81	Leptin	1,11	0,92	-0,19
BDNF	0,67	0,54	-0,13	BDNF	0,62	1,50	0,88
BLC	0,73	0,65	-0,08	BLC	0,74	2,21	1,47
CCL23	0,94	0,54	-0,40	CCL23	0,86	1,66	0,79
Eotaxin 1	0,83	1,04	0,21	Eotaxin 1	0,68	1,44	0,76
Eotaxin 2	0,81	1,15	0,34	Eotaxin 2	0,72	1,14	0,43
Eotaxin 3	0,90	0,99	0,09	Eotaxin 3	0,64	1,09	0,45
FGF 4	0,59	0,75	0,16	FGF 4	1,09	1,11	0,02
FGF 6	0,58	0,82	0,24	FGF 6	0,87	1,43	0,56

FGF 7	0,46	0,83	0,37	FGF 7	0,65	2,45	1,80
FGF 9	0,42	0,86	0,43	FGF 9	0,31	1,91	1,60
Flt-3 Ligand	0,47	0,83	0,36	Flt-3 Ligand	0,36	1,92	1,56
Fractalkine	0,50	0,84	0,34	Fractalkine	0,45	2,03	1,57
GCP-2	0,58	0,79	0,20	GCP-2	0,56	1,61	1,05
GDNF	0,70	0,95	0,25	GDNF	0,60	1,53	0,93
HGF	0,75	1,00	0,25	HGF	0,66	1,47	0,82
IGFBP 1	0,97	1,12	0,15	IGFBP 1	0,75	1,10	0,36
IGFBP 2	0,91	1,18	0,26	IGFBP 2	0,71	0,82	0,11
IGFBP 3	0,99	0,45	-0,54	IGFBP 3	1,58	1,22	-0,36
IGFBP 4	0,68	0,83	0,15	IGFBP 4	1,07	1,45	0,38
IL-16	0,52	0,98	0,46	IL-16	0,47	1,84	1,36
IP-10	0,55	0,95	0,40	IP-10	0,46	1,79	1,34
LIF	0,76	0,77	0,01	LIF	0,60	1,66	1,06
LIGHT	0,52	0,93	0,41	LIGHT	0,41	2,01	1,60
MCP-4	0,75	0,89	0,15	MCP-4	0,38	2,03	1,65
MIF	0,69	0,95	0,26	MIF	0,48	1,63	1,15
MIP-3 alpha	0,80	0,99	0,19	MIP-3 alpha	0,47	1,56	1,09
NAP-2	1,16	0,95	-0,21	NAP-2	0,92	0,99	0,07
NT-3	0,83	1,21	0,39	NT-3	0,58	0,93	0,35
NT-4	1,15	0,50	-0,66	NT-4	1,14	1,33	0,19
OPN	1,17	0,53	-0,64	OPN	1,28	1,24	-0,04
OPG	0,54	0,95	0,42	OPG	0,49	1,95	1,45
PARC	0,44	0,74	0,30	PARC	0,48	1,69	1,21
PLGF	0,48	0,85	0,37	PLGF	0,46	2,12	1,66
TGF beta 2	0,78	0,94	0,16	TGF beta 2	0,69	1,40	0,70
TGF beta 3	0,68	1,03	0,35	TGF beta 3	0,38	1,97	1,59
TIMP-1	1,17	0,89	-0,28	TIMP-1	0,62	1,39	0,77
TIMP-2	1,21	1,00	-0,21	TIMP-2	0,58	1,47	0,88

Tabelle 54: Arraydifferenzerggebnisse: Dargestellt in Tabellenform sind die Aktivitäten der Zytokine jeweils in Relation zum Standard. Es handelt sich nicht um Absolutwerte. Auf Membran I erfolgte die Gegenüberstellung der Zytokinaktivität der rauchenden ROM (NRS ≥ 3) zu alten Nichtrauchern (≥ 70 J) präoperativ bzw. postoperativ (Membran J).

Membran I				Membran J			
NRS ≥ 3 prä R/alte NR	1	9	9 minus 1	NRS ≥ 3 post R/alte NR	2	10	10 minus 2
ENA-78	1,08	1,23	0,15	ENA-78	1,02	0,97	-0,05
G-CSF	1,16	1,38	0,21	G-CSF	0,23	0,51	0,28
GM-CSF	1,38	1,48	0,10	GM-CSF	0,83	0,82	-0,01
GRO	1,33	1,18	-0,16	GRO	0,96	0,61	-0,34
GRO alpha	1,15	1,54	0,39	GRO alpha	1,09	0,81	-0,27
I-309	0,57	0,17	-0,40	I-309	3,19	0,68	-2,52
IL-1 alpha	0,66	0,23	-0,43	IL-1 alpha	2,84	1,38	-1,46
IL-1 beta	0,89	0,65	-0,23	IL-1 beta	1,61	1,30	-0,31
IL-2	0,60	0,79	0,19	IL-2	0,93	1,42	0,48
IL-3	0,73	0,97	0,24	IL-3	0,94	1,18	0,23
IL-4	0,66	0,90	0,25	IL-4	1,01	0,94	-0,07
IL-5	0,81	0,79	-0,02	IL-5	0,48	0,24	-0,25
IL-6	1,10	1,19	0,10	IL-6	0,55	0,26	-0,28

IL-7	1,10	1,19	0,10	IL-7	0,55	0,26	-0,28
IL-8	0,84	0,77	-0,07	IL-8	1,05	0,49	-0,56
IL-10	1,08	1,65	0,57	IL-10	1,14	0,75	-0,39
IL-12, p40/70	0,43	0,63	0,20	IL-12, p40/70	2,36	1,56	-0,80
IL-13	0,48	0,11	-0,38	IL-13	1,98	0,37	-1,61
IL-15	0,44	0,91	0,47	IL-15	1,34	1,03	-0,31
IFN gamma	0,68	1,52	0,84	IFN gamma	0,89	1,53	0,64
MCP-1	1,04	1,28	0,25	MCP-1	0,53	1,28	0,75
MCP-2	1,30	0,94	-0,36	MCP-2	1,15	0,81	-0,34
MCP-3	1,26	0,97	-0,28	MCP-3	0,89	0,84	-0,04
M-CSF	1,05	1,26	0,22	M-CSF	1,20	0,82	-0,38
MDC	1,14	1,11	-0,03	MDC	1,34	0,78	-0,56
MIG	1,15	1,45	0,29	MIG	1,26	0,71	-0,55
MIP-1 beta	1,16	1,74	0,59	MIP-1 beta	1,22	0,74	-0,48
MIP-1 delta	0,90	0,51	-0,39	MIP-1 delta	1,44	1,26	-0,18
RANTES	1,09	1,03	-0,06	RANTES	0,90	1,04	0,14
SCF	0,75	1,11	0,36	SCF	1,55	1,23	-0,32
SDF-1	0,90	1,21	0,31	SDF-1	1,43	1,29	-0,14
TARC	0,81	1,36	0,55	TARC	1,09	1,42	0,32
TGF beta 1	0,55	0,65	0,10	TGF beta 1	0,87	1,28	0,41
TNF alpha	1,54	0,52	-1,03	TNF alpha	1,37	0,53	-0,83
TNF beta	1,28	0,98	-0,30	TNF beta	1,63	0,86	-0,77
EGF	1,22	1,18	-0,03	EGF	1,20	0,95	-0,25
IGF-1	1,34	1,41	0,07	IGF-1	1,26	0,70	-0,56
ANG	1,11	1,48	0,37	ANG	1,24	0,90	-0,34
OSM	0,92	1,16	0,24	OSM	1,95	0,77	-1,18
THPO	1,03	1,11	0,08	THPO	2,68	0,78	-1,90
VEGF	0,96	1,12	0,16	VEGF	1,65	1,28	-0,37
PDGF BB	1,26	1,14	-0,13	PDGF BB	1,02	1,27	0,25
Leptin	1,88	0,98	-0,90	Leptin	0,63	0,78	0,16
BDNF	0,93	1,13	0,20	BDNF	1,13	1,32	0,19
BLC	0,97	1,01	0,04	BLC	1,57	0,98	-0,60
CCL23	1,14	0,95	-0,19	CCL23	1,45	0,75	-0,71
Eotaxin 1	1,05	1,33	0,28	Eotaxin 1	1,56	0,63	-0,93
Eotaxin 2	1,14	1,49	0,35	Eotaxin 2	1,43	0,67	-0,76
Eotaxin 3	1,01	1,62	0,61	Eotaxin 3	1,38	0,82	-0,56
FGF 4	0,84	1,23	0,38	FGF 4	2,27	1,08	-1,19
FGF 6	0,86	1,43	0,58	FGF 6	2,45	1,03	-1,42
FGF 7	0,89	1,39	0,49	FGF 7	1,82	1,50	-0,32
FGF 9	0,81	1,59	0,78	FGF 9	1,15	1,44	0,30
Flt-3 Ligand	0,81	1,59	0,78	Flt-3 Ligand	1,29	1,46	0,17
Fractalkine	0,86	1,26	0,40	Fractalkine	1,69	1,28	-0,41
GCP-2	0,87	0,92	0,04	GCP-2	1,54	0,81	-0,73
GDNF	1,02	1,07	0,05	GDNF	1,58	1,00	-0,58
HGF	1,06	1,15	0,08	HGF	1,61	0,82	-0,80
IGFBP 1	1,18	1,41	0,22	IGFBP 1	1,37	0,78	-0,59
IGFBP 2	1,15	1,52	0,37	IGFBP 2	1,31	0,90	-0,40
IGFBP 3	1,21	1,15	-0,05	IGFBP 3	2,09	0,81	-1,29
IGFBP 4	0,88	1,28	0,41	IGFBP 4	2,31	1,38	-0,94
IL-16	0,82	1,17	0,35	IL-16	1,92	1,47	-0,46

IP-10	0,83	1,34	0,51	IP-10	1,37	1,37	0,00
LIF	1,12	1,31	0,19	LIF	1,35	1,24	-0,11
LIGHT	0,88	1,32	0,43	LIGHT	1,61	1,21	-0,41
MCP-4	1,19	1,02	-0,17	MCP-4	1,46	0,64	-0,82
MIF	1,09	1,01	-0,08	MIF	1,37	0,95	-0,42
MIP-3 alpha	1,24	1,23	-0,01	MIP-3 alpha	1,35	0,74	-0,61
NAP-2	1,48	1,20	-0,28	NAP-2	1,02	0,72	-0,31
NT-3	1,17	1,61	0,44	NT-3	1,16	1,07	-0,10
NT-4	1,60	1,24	-0,36	NT-4	1,78	0,95	-0,84
OPN	1,16	1,05	-0,12	OPN	1,65	1,29	-0,35
OPG	0,95	1,17	0,22	OPG	1,86	1,80	-0,06
PARC	0,90	0,99	0,10	PARC	1,21	1,24	0,03
PLGF	1,03	1,25	0,23	PLGF	1,53	1,37	-0,16
TGF beta 2	1,10	1,07	-0,03	TGF beta 2	1,48	1,12	-0,36
TGF beta 3	1,20	1,04	-0,17	TGF beta 3	1,60	0,96	-0,64
TIMP-1	1,55	1,04	-0,51	TIMP-1	1,11	0,78	-0,33
TIMP-2	1,47	1,22	-0,25	TIMP-2	1,11	0,81	-0,30

10 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Siegfried-Weller-Institut unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Andreas K. Nüssler, Frau PD Dr. Sabrina Ehnert und Frau Dr. Elke Maurer durchgeführt, die auch für die Konzeption der Studie verantwortlich waren.

Die Rekrutierung und Befragung der Studienteilnehmer erfolgte mithilfe unserer Betreuerin Frau Dr. Elke Maurer durch Sarina Kurz und mich. Sofern die Blutentnahme nicht bereits bei Aufnahme des Patienten erfolgt war, wurde diese von Sarina Kurz und mir durchgeführt. Auch die zweite und dritte Blutentnahme sowie die Zentrifugation der Blutproben wurde von uns vorgenommen. Dazu konnten wir die im Siegfried-Weller-Institut vorhandenen Geräte verwenden. Die Urinsammlung wurde nach unserer Anordnung stationär vom Pflegepersonal oder dem Patienten selbst durchgeführt. Ich übertrug die Daten zur Vervollständigung aus den Patientenakten in eine Exceltabelle. Die statistische Auswertung erfolgte nach Absprache mit Herrn Dr. Gunnar Blumenstock durch mich mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24.

Bei der Durchführung der Zytokinarrays und ELISAs erhielten wir Anleitung und Unterstützung durch Frau PD Dr. Sabrina Ehnert und Hanna Scheffler des Siegfried-Weller-Instituts. Finanziert und genehmigt wurden die Tests durch Herrn Professor Andreas K. Nüssler. Die Auswertung der Daten erfolgte wiederum mithilfe IBM SPSS Statistics 24 durch mich.

Ich versichere, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen oder anderen Quellen entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Die schriftliche und elektronische Form der Arbeit stimmen überein. Ich stimme der Überprüfung der Arbeit durch eine Plagiatssoftware zu.

Tübingen, den

Fabienne Albrecht

11 Danksagung

Mein großer Dank gilt allen, die zur Entstehung vorliegender Arbeit beigetragen haben. An erster Stelle steht dabei Herr Prof. Dr. A. Nüssler, ohne dessen Überlassung des interessanten Promotionsthemas, der Bereitstellung der nötigen Geräte und Materialien und finale Korrektur diese nicht zustande gekommen wäre. Auch für die Bereitstellung der Vergleichsdaten aseptischer Raucher, möchte ich mich bei ihm sowie Juliane Schmid, Markus Trost und Frau PD Dr. Sabrina Ehnert bedanken. Letztere hat uns tatkräftig in der Laborarbeit unterstützt und beraten. Ohne ihr Engagement wäre die Umsetzung unserer Versuche nicht möglich gewesen. In diesem Zuge möchte ich mich auch beim gesamten Laborteam des Siegfried-Weller-Institutes bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meiner Betreuerin Frau Dr. Elke Maurer und meiner Kodoktorandin Sarina Kurz. Beide waren immer sehr hilfsbereit, geduldig und zuverlässig, sodass es die erfolgreiche Rekrutierung unseres Studienkollektivs ermöglichte. Die Zusammenarbeit empfand ich als sehr angenehm und bin dankbar dafür. Frau Dr. Maurer war eine kompetente Ansprechpartnerin und hatte stets ein offenes Ohr sowie konstruktive Vorschläge für Probleme. Ihre Rückmeldungen zu Ergebnissen und meiner Interpretation waren wertvoll und hilfreich. Gleiches gilt für Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, der mich in zwei Terminen umfassend zur korrekten statistische Auswertung meiner Ergebnisse beriet. Er nahm sich hierfür viel Zeit und beantwortete geduldig alle Fragen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Deren Unterstützung, Ermutigung und Bestärkung motivierte mich zur Fertigstellung meiner Arbeit. Mein Medizinstudium wäre ohne sie nicht möglich gewesen.