

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

**Diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse bei
orthopädischen Wundinfektionen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

vorgelegt von

Niehoff, Franz

aus Borken

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms- Universität Münster

Dekan:

Univ.- Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter:

Priv.- Doz. Dr. Chr. Götze

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. D. Bettin

Tag der mündlichen Prüfung

15.10.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
-Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. W. Winkelmann –

Referent: Priv.- Doz. Dr. Chr. Götze
Koreferent: Prof. Dr. Dieter Bettin

Zusammenfassung

Diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse bei orthopädischen Wundinfektionen

Franz Niehoff

In einer prospektiven Studie wurde die diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse (Leukozyten) bei orthopädischen Operationen vergleichend mit humoralen Laborparametern (Blutbild, BSG und CRP) untersucht, um eine frühzeitige Wundheilungsstörung oder Wundinfektion erkennen zu können.

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 126 Patienten (69 Männer, 57 Frauen) im Durchschnittsalter von 46,9 Lebensjahre (17,5 - 83,4 Jahre), die in der Zeit vom 1. Mai 1987 bis zum 1. Juli 1991 stationär in der Klinik für Allgemeine Orthopädie des UKM am Haltungs- und Bewegungsapparat operiert wurden. Die Patienten wurden in fünf verschiedenen Gruppen mit Osteomyelitis-, Totalendoprothesen-, autologen Knochentransplantations-, onkologischen und Wirbelsäulenoperationen eingeteilt. Hinsichtlich der Parameter Wundgröße, Blutverlust, Alter der Patienten, Begleiterkrankungen und systematische Antibiose waren sie vergleichbar verteilt.

Die Studie konnte darstellen, dass eine effektive Frühdiagnostik in der postoperativen Osteomyelitisbehandlung mit der Leukozytenkonzentration im Wundsekret möglich ist. Die Leukozytenkonzentration steht im direkten Zusammenhang mit der Wundheilung und ermöglicht eine erhebliche Einflussnahme in der weiteren Therapieplanung seitens der Antibiose bis hin zur operativen Behandlung mit konsekutiv besseren Therapieergebnissen und ergibt eine wesentliche diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse bei orthopädischen Wundinfektionen. Eine Leukozytenkonzentration im Wundsekret von $\geq 3000/\mu\text{l}$ am 3. postoperativen Tag steht in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Infektgeschehen im Wundgebiet. Ab dem sechsten postoperativen Tag zeigt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Prägnanz im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung im Vierfeldertest.

Im Vergleich wurden die etablierten Laborparameter mit Leukozyten im Blutbild, die BSG und das CRP herangezogen. Sie offenbarten im direkten Vergleich keine verlässliche Auskunft. Nur das CRP konnte bei den labordiagnostischen humoralen Entzündungsparametern frühzeitig über das Entzündungsgeschehen Auskunft geben, wobei unsere Studie zeigen konnte, dass nicht der absolute CRP- Wert, sondern der zeitabhängige Verlauf wichtig für die frühe Infektionserkennung bei Risikopatienten ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.2007

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition und Pathogenese der Osteomyelitis	1
1.2. Früh- und Spätinfektion in der Wundheilung	6
1.3. Therapie der Osteomyelitis	7
1.4. Fragestellungen der Studie	9
2. Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung	11
2.1. Stadien und Physiologie der Wundheilung	11
2.2. Wundinfektion (Definition, Historie und Therapie)	13
2.3. Wunddrainage und Wundsekret:	14
Historie, Aufgabe, Ziel und Einfluss auf die Wundheilung	
2.4. Zusammensetzung des Wundsekretes	15
2.5. Beurteilungsparameter der Wundheilung	16
2.5.1. Klinische Parameter	16
2.5.1.1. Verband	16
2.5.1.2. Temperatur	17
2.5.2. Laborparameter	18
2.5.2.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit	18
2.5.2.2. C- reaktives Protein	20
2.5.2.3. korpuskuläre und humorale Bestandteile im Blutbild und Wundsekret	26
3. Material und Methodik	28
3.1. Gruppen definition und –einteilung	28
• Osteomyelitis	
• Totalendoprothese	
• Wirbelsäulenoperation	
• Tumoroperation	

3.2.	Patientenkollektiv	31
3.2.1.	Patientenauswahl	31
3.2.2.	Gruppenbildung nach Selektionskriterien	31
3.2.2.1.	Operationsverfahren	32
3.2.2.2.	Systemische Antibiotikatherapie	33
3.2.2.3.	Lokale Antibiotikatherapie	34
3.2.2.4.	Patientendaten	34
3.2.2.5.	Prädisponierende Faktoren	37
3.2.2.6.	Operationszeit und –größe	38
3.2.2.7.	Mikrobiologische und histologische Untersuchung	39
3.2.3.	Beobachtungszeitraum	40
3.3.	Beobachtungparameter	41
3.3.1.	Laborparameter und -verfahren	41
	<ul style="list-style-type: none"> • Wundsekret • Leukozyten • Erythrozyten • Hämoglobin und Hämatokritverlauf • Blutsenkungsgeschwindigkeit • C- reaktives Protein 	
3.3.2.	Klinik	45
3.3.2.1.	Verband	45
3.3.2.2.	Temperatur	46
3.3.3.	Datenverarbeitung und statistische Analyse	46
4.	Ergebnisse	48
4.1.	Klinische Parameter	48
4.1.1.	Wundheilung	48
4.1.2.	Temperatur	49
4.2.	Laborparameter	51
4.2.1.	Leukozyten	51
4.2.2.	Blutsenkungsgeschwindigkeit	53
4.2.3.	C- reaktives Protein	55

4.2.4.	Wundsekretanalyse mit	63
	• Leukozyten,	63
	• Volumenflussmenge im <u>tiefe</u> n Drainsystem	70
	• Erythrozyten,	70
	• Hämatokrit und	71
	• Leukozyten im <u>subcutanen</u> Drainsystem	72
5.	Diskussion	73
6.	Zusammenfassung	84
7.	Literaturverzeichnis	86
8.	Danksagung	102
9.	Lebenslauf	103

1. Einleitung

1.1. Definition und Pathogenese der Osteomyelitis

Per definitionem werden als Osteomyelitis alle Knochen- und Knochenmark-entzündungen durch Krankheitserreger (Bakterien, Pilze und Viren) bezeichnet [90]. Die primär im Markraum lokalisierten Knocheninfektionen bezeichnen eine Allgemeinerkrankung mit Organmanifestation und können als hämatogene Osteomyelitis bezeichnet werden [81]. Davon werden die lokalen Knochenentzündungen nach Traumen und Operationen gelegentlich auch als Osteitis abgegrenzt [81]. Entzündliche Knochenerkrankungen sind immer auf verschiedenartige Erreger, meistens auf Bakterien zurückzuführen [81]. Bei der Verlaufsform wird eine akute und chronische Verlaufsform [82, 20] unterschieden.

Hinsichtlich der Ursachen unterscheidet man zwischen (1) endogener und (2) exogener Form [78, 90]. Während die endogene Form überwiegend hämatogen entsteht, beruht die exogene Form auf posttraumatischen und postoperativen Infektionen [78]. Zusätzlich gibt es eine Sonderform wie den Brodie Abszess und spezifische Osteomyelitiden [121].

Die Pathogenese bei der hämatogenen Streuung setzt einen Fokus voraus [78, 111, 112]. Die Bakterien gelangen über die nutritiven Gefäße in den Knochen und embolisieren in die Metaphysengefäße. Die endogene Osteomyelitis tritt wegen der starken Kapillarisation überwiegend zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr auf. Im Erwachsenenalter ist sie eher eine Rarität [108, 20]. Nach Streuung und Eindringen der Bakterien rufen diese zunächst eine leukozytäre Entzündung im Markraum mit Bildung kleiner Abszesse hervor [81]. Diese Markabszesse besitzen einen zonalen Aufbau, der die Auseinandersetzung zwischen Virulenz der Erreger und Infektabwehr des Organismus widerspiegelt

[81]. Über eine Arrosion der Kortikalis perforiert die Entzündung in die umliegenden Schichten und kann nach außen abszedieren. Durch die Abszedierung kann es infolge einer Gerinnung in der A. nutritia mit Thrombose und wegen einer Periostabhebung zu einer Nekrose in der Kortikalis kommen [78]. Das abgestorbene Knochenstück, der Sequester, wird vom Granulationsgewebe umgeben, wobei auch eine Eiterhöhle entstehen kann, in der der Sequester schwimmt. Dieser kann, je nach der ursprünglichen Ausdehnung der eitrigen Entzündung, nur aus Teilen der Spongiosa (zentraler Sequester), aus Kortikalisteilen (kortikaler Sequester) oder aus größeren Anteilen des Gesamtknochens (totaler Sequester) bestehen. Die chronisch granulierende Entzündung in der Randzone wirkt als Reiz zur Osteoplastie. Durch gesteigerte Osteoblastentätigkeit entsteht um den Eiterherd mit seinem Sequester und seiner Granulationsgewebezone eine Schale aus verdichtetem, sklerosiertem Knochengewebe (Totenlade) [20]. Der Sequester hält durch eine Fremdkörpereinwirkung die eitrige Entzündung aufrecht, selbst wenn die Erreger aus dem Herd verschwunden sind [20, 50]. Der typische osteomyelitische Herd zeigt in Analogie zum chronischen Abszess der Weichteile eine Dreischichtung [52]:

- 1. Schicht mit Eiter gefüllte Abszesshöhle
- 2. umgeben von der Granulationsgewebezone und
- 3. eine äußere Schale aus sklerosierendem Knochengewebe.

Eine Sonderform stellt die Osteomyelitis tuberculosa dar [93]. Sie entsteht meistens hämatogen, seltener durch direktes Übergreifen eines Lungenherdes auf Wirbelsäule oder Rippen. Während die Häufigkeit früher bei Jugendlichen überwog, liegt die Hauptstreubreite heute im frühen Erwachsenenalter und im hohen Alter, das sich durch ein Aufflackern des lymphonodulären Anteils des Primärkomplexes begründet. Bevorzugt streut die hämatogene Tuberkulose des späteren Lebensalters solitär in den Knochen [93, 20]. Dabei sind kleine spongiose Knochen und Epiphysen am häufigsten befallen. Der Verlauf ist chronisch. Bei der Tuberkulose der Brust- und Lendenwirbelsäule (Spondylitis

1. Einleitung

tuberculosa, Karies der Wirbelsäule) kommt es zur Zerstörung erst der Spongiosa, dann der Deckplatten und der Bandscheibe mit Zusammenbruch des Wirbelkörpers vorwiegend ventral. Die käsig nekrotische Masse kann sich entlang des M. Psoas bis in die Leistengegend senken (Senkungsabszess, genannt kalter Abszess wegen fehlender Inflammation der Umgebung) und hier unter dem Leistenband mit einer Fistel durchbrechen [93, 20].

Die postoperativen oder traumatischen Knochenentzündungen weisen das direkte Eindringen von Keimen über die Wunde auf. Die Keime breiten sich im Wundgebiet, in Seromen, Hämatomen oder in kontusionierten Weichteilgeweben aus. Die Pathogenese des Infektes hängt nicht nur von der Virulenz des Erregers ab, sondern auch von der Infektabwehr des Organismus [90]. Gestörte Durchblutung, abgesplitterte Knochenfragmente oder Fremdkörper sind Co- Faktoren für den Entzündungsprozess. Abwehrschwäche oder Vorerkrankungen wie z.B. der Diabetes mellitus, aber auch mangelnde Ruhigstellung von Frakturen begünstigen die Infektdisposition [90].

Interessant sind zwei Phasen der Infekt- Pathogenese, die zum einem mit einer irreversiblen Adhäsion von Bakterien an der Polymeroberfläche (polymer-assoziierte Infektion) und zum anderen mit der Akkumulationsphase, bei der die Staphylokokken auf der Oberfläche proliferieren und in zusammenhängenden Zellverbänden in den Raum hineinwachsen, einhergehen. Mit Ausbildung einer Matrix als Biofilm können sich die Staphylokokken sowohl gegen Wirtsabwehrmechanismen als auch gegen die Wirkung von Antibiotika schützen [90].

Haupterreger der exogenen Knochenentzündung sind Staphylococcus aureus, Proteus, Escherichia coli, Pseudomonas sowie andere Hospitalkeime [90]. Für die endogene Form sind insbesondere Staphylococcus aureus, aber auch Streptokokken, Meningokokken und Pneumokokken verantwortlich [90].

1. Einleitung

So kann bei gleichem Erregertyp die Verlaufsform des Infektes von der hoch akuten, lebensbedrohlichen bis zur chronischen, klinisch fast irrelevanten Erkrankung schwanken [81]. Es wird auch an anderer Stelle bestätigt, dass für den Verlauf und Ausgang jeder bakteriellen Infektion die Größe des mikrobiellen Inokkulum, die Virulenz der Keime und demgegenüber die Abwehrlage des Organismus entscheidend sind [90]. Für die Lokalisation im Knochen sind die Art der Keime einerseits und die biologische Beschaffenheit des Knochengewebes mit der dem Alter entsprechenden Blutversorgung andererseits von Bedeutung [21].

Auch aus klinischer Sicht erscheint die Unterteilung in eine hämatogene (endogene) und in eine posttraumatische (exogene) Osteomyelitis sinnvoll [90]. Während die akute Form mit einem fulminanten Verlauf mit Fieber bis 40°, Schüttelfrost, Reduktio, Rubor, Calor, Tumor, Dolor, Functio laesa und im Abszessstadium mit Fluktuation im Extremitätenbereich einhergeht, stellt sich die chronische Form mit schleichendem bzw. laviertem Verlauf dar.

Im Labor imponiert bei beiden Formen die Aktivierung der Entzündungsparameter mit Leukozytose, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und Erhöhung des C-reaktiven Proteins [99, 108].

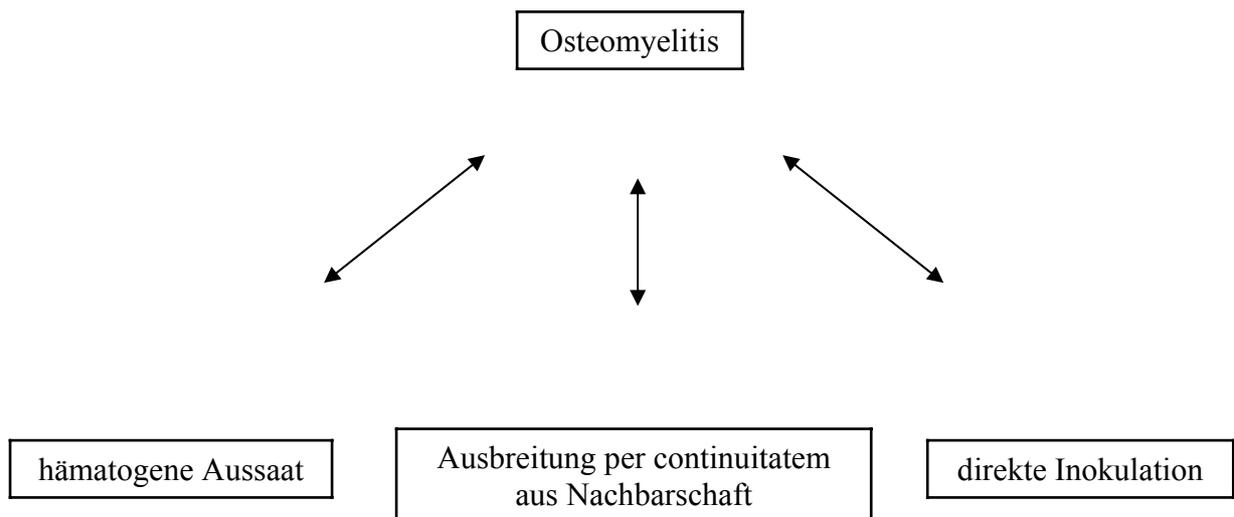


Abb.1.1 Für die Osteomyelitis werden drei Grundmechanismen verantwortlich gemacht, wie Infektionserreger den Knochen erreichen können. [111, 112, 121].

1. Einleitung

Gelenkinfektionen treten überwiegend durch direkten Keimkontakt auf und sind seltenst hämatogen gestreut bedingt (Tbc, Lues, Gonorrhöe). Offene Gelenksverletzung, infizierte Osteosynthese in Gelenknähe oder intraartikuläre Injektionen können Ursache sein [78]. Die Erscheinungsformen sind Reizerguss, Empyem, Kapselphlegmone bis hin zur Panarthrit. Die Entzündung spielt sich primär in der Synovialmembran ab und beginnt mit einer serösen, dann serofibrinösen (Hydrops) und schließlich eitrigen (Gelenkempyem) Gelenksexsudation [81]. Die eitrig Infiltration der ulzerierten und mit Fibrinbelägen bedeckten Synovialis kann auf die Capsula fibrosa und die periartikulären Weichteile übergreifen (Kapselphlegmone). Der zerstörte Gelenkknorpel wird vom Rand durch Granulationsgewebe ersetzt [81, 78]. Mit der Zeit bildet sich ein fibröses Narbengewebe (Pannus) [102]. Zur Infektion von Gelenken kann es nur kommen, wenn die Anzahl der virulenten Bakterien das Potential der lokalen und zellulären Abwehr überfordert [101]. Entsprechend ist die Prognose abhängig von der Virulenz der Keime [3]. Die primäre bakterielle Arthritis tritt zu 30% nach Gelenkpunktionen oder Injektion auf und zu 5% nach offener Gewebeerletzung. Die sekundäre bakterielle Arthritis ist in 50% der Fälle durch eine hämatogene Absiedlung bedingt und zu 15% durch einen Einbruch eines paraartikulären Infekts in das Gelenk [90]. Die sekundäre Form, respektive die fortgeleitete Gelenkinfektion sind im Vergleich zu der exogenen Osteomyelitis nach Gelenkpunktionen, Injektion, Operation oder offener Gelenkverletzung selten [81].

Die Spondylitis bzw. Spondylodiszitis stellt eine Osteomyelitis des Wirbelkörpers dar, pathophysiologisch reagiert der Wirbelkörper auf einen entzündlichen Reiz nicht anders als alle anderen Knochen [111, 24]. Die pyogene Spondylitis wird als Form der Osteomyelitis definiert. Sie kann durch Streuung, direkte Inokulation, postoperativ oder durch lokale Ausbreitung eines Abszesses entstehen [19]. Die unspezifische Spondylitis wird am häufigsten durch Staphylococcus aureus verursacht [81]. Mit der spezifischen Spondylitis ist die Wirbelsäule die häufigste Lokalisation für die Skelettuberkulose, die hämatogen ausgelöst wird [81].

1.2. Früh- und Spätinfekt in der Wundheilung

Grundsätzlich kann bei der posttraumatischen bzw. postoperativen Infektion zwischen Früh- und Spätinfektion sowie zwischen einer schleichenden und progressiven Infektion unterschieden werden [110]. Der Frühinfekt ist definiert durch das Auftreten von Entzündungszeichen innerhalb der ersten drei postoperativen Monate [110]. Um einen Spätinfekt handelt es sich, wenn dieser nach dem dritten postoperativen Monat auftritt [110]. Der zeitliche Ablauf steht hierbei zur Diskussion, dass eine Osteomyelitis als chronisch bezeichnet wird, wenn die Knocheninfektion mehr als sechs Wochen besteht [90]. Die schleichende Infektion zeigt nur milde Symptome wie Schmerz und subfebrile Körpertemperatur. Häufig sind die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein die einzigen Laborwerte, die auf den Infekt hinweisen. In den meisten Fällen wird die Diagnose mangels fehlender eindeutiger Mess- respektive Untersuchungsparameter nicht vor der 6. oder 7. postoperativen Woche gestellt [40]. Die Diagnose basiert meist auf klinischen, laborchemischen, sonografischen und röntgenologischen Untersuchungen [113]. Die Kenntnisse der Wundheilung in verschiedenen Phasen ergeben sich aus den genauen Analysen physiologischer und biochemischer Abläufe in der Wunde und lässt sich dann auf postoperative Verläufe übertragen. Insbesondere der postoperative Verlauf der Osteomyelitischirurgie variiert den primären Wundheilungsverlauf und kompliziert sich in Rezidivinfekten [45, 39]. Diese lassen sich jedoch nur schwer identifizieren und gefährden das erfolgreiche Operationsergebnis [40, 45]. Sehr häufig wird die Wundheilungsbeurteilung durch den blanden klinischen Verlauf geblendet. Anfangs sind normal- oder grenzwertige humorale Entzündungsparameter (BB, CRP, BSG) wenig richtungweisend [40, 41, 44]. Der Erreger entzieht sich durch Ausbildung einer eigenen Matrix den Wirtsabwehrmechanismen, und somit sind die humoralen Entzündungsparameter wenig repräsentativ [90, 40]. Erst der erneute operative Eingriff z.B. bei der Spongiosaplastik stellt durch optische und histologische Beurteilung im Knochen den protrahierten

Entzündungsverlauf dar, der durch den direkten Nachweis von Bakterien und histologischen Entzündungszeichen mit polymorphkernigen Gewebeeinfiltrationen identifiziert werden kann [40]. Die Wunddrainage ist in der ersten Wundheilungsphase häufig die einzige Möglichkeit, den Inhalt einer Wunde zu sehen und erlaubt das Wundheilungsgeschehen direkt widerspiegeln zu können [40]. Sie fördert das Wundsekret und leitet es in Saugflaschen ab, wo es gesammelt wird. Die nachteiligen Folgen von größeren Wundsekretansammlungen, die als Hämatome oder Serome imponieren können, werden hiermit gemieden [40]. Für den Operateur stellt sich die Frage, was die Wunde macht, in die durch den primären Wundverschluss der Einblick verwehrt ist, während die klinischen und laborchemischen Parameter unspezifische Auskunft geben. Ist bei unklaren Fällen eine frühzeitige Reoperation eventuell indiziert, so benötigt man verlässliche Parameter, um die Entscheidung einer Operationsindikation treffen zu können. Die diagnostische Möglichkeit zur Beurteilung der Situation im Wundgebiet eröffnet sich via Wunddrainage, die einen Informationskanal eröffnet und das Wundsekret als Bote fungieren lässt [40], der zum einen mittels visueller Beurteilung des Sekretes und zum anderen in Form der Analyse der Zusammensetzung und Eigenschaft des Wundsekretes Informationen über den postoperativen Verlaufes ergeben könnte [40].

1.3. Therapie der Osteomyelitis

- Osteomyelitis und Gelenkinfekte:

Die eitrige Erkrankung des Knochens ist eine schwere Erkrankung mit ungünstiger Prognose, die zur chronischen Persistenz und Fistelung führen kann [40]. Folglich verlangt die Heilung einer chronischen Osteomyelitis eine gut ausgeführte, oft aggressive Kombination aus einer operativen und einer antibiotischen Behandlung [114]. Die Therapie gestaltet sich bei der

1. Einleitung

hämatogenen (endogenen) Osteomyelitis im Anfangsstadium antibiotisch gegen Staphylokokken. Bei Auftreten eines Eiterherdes sind zusätzliche Abszesseröffnung und ein sorgfältiges Débridement mit radikaler Entfernung des nekrotischen Gewebes erforderlich [114]. Die chirurgische Sequestrotomie ist daher Voraussetzung für die endgültige Heilung [102, 40].

Die lokale antibiotische Therapie ist in Europa seit 1977 mit der Einführung von Gentamicin- Ketten möglich geworden. Wie jede antibiotische Therapie ist sie jedoch gegenüber einem adäquat durchgeführten Débridement zweitrangig [114]. Das Antibiotikum wird aus dem Knochenzement der Ketten kontinuierlich abgeben. Die Ketten verbleiben je nach Wundheilungsverlauf [61]. Während der Operation sollte nicht vaskularisiertes Gewebe, das durch Antibiotikum nicht ausreichend penetriert werden kann, entfernt werden. Das Antibiotikum muss die Bakterien in den verbleibenden kontaminierten Geweben abtöten können [114]. Die komplette Entfernung von nekrotischem Knochen und Gewebe ist die entscheidende Basis für die antibiotische Therapie einer chronischen Osteomyelitis, da die Bakterien im Zentrum des nekrotischen Gewebes weder von lokalen noch von systemisch verabreichten Antibiotika erreicht werden können [61, 40, 23]. Für Klemm stellt die systemische oder lokale Applikation von Antibiotika jedoch eine sinnvolle und erfolgversprechende zusätzliche Behandlungsmaßnahme dar, indem durch Abschwächung oder Beseitigung der Infektion körpereigene Heilungsvorgänge wie die Ausbildung von Granulationsgewebe zur Auffüllung infizierter Höhlen und Kallusbildung zur Wiederherstellung knöcherner Kontinuität besser wirksam werden können [61]. Des Weiteren ist eine Stabilitätserhaltung notwendig, da sonst eine Ausheilung der Infektion potenziell verhindert wird. Bei Instabilität wird gegebenenfalls ein Fixateur externe notwendig. Die Pallacoskugelketteneinlage und Saugdrainage vermindern die Keimzahl und das Ansammeln von Sekret [40]. Nach Sanierung des Herdes erfolgt Wochen bis Monate später die Auffüllung des Knochendefektes mit autogener Spongiosa [40]. Durch die orthopädische Technik und die systematische adjuvante Gabe eines Antibiotikums hat sich die Behandlung der Osteomyelitis

verändert [61, 12]. Adäquates Débridement von entzündlichem, nekrotischem, ischämischem Knochen und Gewebe und die Behandlung mit Antibiotika beinhalten das heutige Therapieregime [15]. Die Erfolgsquoten der Osteomyelitisbehandlung haben sich entsprechend von 20% in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts bis zu 80 bis 95% in der heutigen Zeit verbessert [15].

1.4. Fragestellungen der Studie

Vor einem operativen Eingriff und für den weiteren Behandlungsverlauf sollte besonders die Ausdehnung der Infektion abgeklärt sein. Als laborchemische Parameter sind besonders die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl im Blutbild aussagekräftig [40]. Während der akuten Phase einer Osteomyelitis sind sie erhöht [114]. Allerdings können sie während einer chronischen Phase normal und deshalb nicht informativ sein [114], ein wesentliches Problem, das den weiteren Behandlungsverlauf schwierig macht.

Der Inhalt einer Wunde wird erst durch die Wunddrainage (in Saugflaschen) erkennbar und eröffnet insbesondere in der ersten Wundheilungsphase die diagnostische Möglichkeit zur Beurteilung der Situation im Wundgebiet. Hiermit eröffnet sich ein Informationskanal und das Wundsekret fungiert als Bote, das das Wundheilungsgeschehen direkt widerspiegeln kann und sich somit diagnostisch nutzen lässt [40]. Zum einen gilt das Interesse der visuellen Beurteilung des Sekretes und zum anderen ergibt sich die Frage der Zusammensetzung und Eigenschaften des Wundsekretes, insbesondere der korpuskulären respektive der zellulären Bestandteile im postoperativen Verlauf.

Ziel dieser Arbeit ist es, die zellulären Bestandteile des Wundsekretes insbesondere die Leukozyten und Erythrozyten als wesentlichen korpuskulären Anteil zur Diagnostik zu nutzen, um den Wundheilungsverlauf einer Osteomyelitis postoperationem beurteilen zu können. Es ist die Frage zu klären, ob mittels einer Wundsekretanalyse (Leukozyten, Erythrozyten) eine frühzeitige Erkennung einer Wundheilungsstörung oder Wundinfektion möglich ist. Inwiefern ist die Leukozytenemigration im Wundsekret mit dem Leukozytengehalt im Wundsekret ($/\mu\text{l}$) Indikator für den Verlauf der Wundheilung und kann damit Auskunft über die entzündlichen Geschehnisse im Operationsgebiet geben?

Dieses steht im Vergleich zu etablierten humoralen Entzündungsparametern mit der Leukozytenzahl im Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem C-reaktiven Protein im Serum.

Die charakteristischen Verläufe sollen prospektiv anhand verschiedener Operationsverfahren analysiert werden, die unkomplizierte und pathologische Wundheilungsverläufe aufweisen. Hierzu wurden Osteomyelitis-, Totalendoprothesen-, Wirbelsäulen- und onkologische Operationen prospektiv untersucht. Anhand pathologischer Wundheilungsverläufe wurden die korpuskulären Wundsekretbestimmungen (Leukozyten) interpretiert und mit den etablierten Laborparametern, der histologischen Beurteilung und den klinischen Messparametern (Körpertemperatur) verglichen.

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

2.1. Stadien und Physiologie der Wundheilung

Eine Wunde ist die Gewebeerstörung durch äußere Einwirkung, die mit einem Defekt des schützenden Deckgewebes wie Haut oder Schleimhaut einhergeht [50]. Diese kann mechanischer, thermischer, chemischer oder aktinischer Natur sein. Der gesunde Organismus besitzt die Fähigkeit zur Wundheilung. Unter Wundheilung versteht man alle Vorgänge, die zum Verschluss einer Wunde mit neu gebildeten Bindegewebe in Verbindung mit Epithelisierung führen. Für die ungestörte Wundheilung sind saubere Wundverhältnisse, gute Durchblutung und funktionstüchtige Makrophagen Voraussetzung [50]. Es wird eine primäre und eine sekundäre Verlaufsform der Wundheilung unterschieden. Bei der primären Wundheilung kommt es zu einem festen Wundverschluss der adaptierten Wundränder. Die völlige Heilung führt zur Wiederherstellung des unversehrten Zustandes, zur Restitutio ad integrum. Bei weit auseinanderklaffenden Wunden wird dagegen die Gewebelücke mit Granulationsgewebe ausgefüllt. Es findet eine sekundäre Wundheilung statt, die keinen vollwertigen Ersatz erzielt. Das sekundäre Zusammenwachsen der Wundränder wird mit der Ausbildung einer Bindegewebebrücke (= Narbe) ergänzt [20, 50]. Die Wundheilung teilt sich in drei Phasen:

1. eine Latenzphase, die zunächst möglichst rasch einen Wundverschluss erzielt, um Blut-, Lymph-, Eiweiß-, Elektrolyt- und Wärmeverluste größeren Ausmaßes zu vermeiden. Der Gewebedefekt wird mit Blut und Lymphe ausgefüllt [20]. Unter Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt es zur Thrombenbildung und Fibrinverklebung, an dessen Ende die Abdichtung der freiliegenden Wundfläche steht. Fibrinogen wird durch Einwirkung von Thrombin zu Fibrin umgewandelt. Das zunächst gallertartige Fibrin wechselt

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

unter Wirkung von Ca^{2+} -aktiviertem fibrinstabilisierendem Faktor XIII in das insoluble Fibrin. In der Retraktionsphase bewirken die Thrombozyten mit Hilfe des freigesetzten Retraktionsfaktors Retractozym ein dichtes Aneinanderrücken der Fibrinfäden und deren Verkürzung und Faltung. Durch die Retraktion wird das Gerinnsel mit Zusammenziehung der Wundränder mechanisch verfestigt [102, 50]. Im Wundbereich liegt eine Ischämie vor, die durch Vasokonstriktion resultiert. Bei Gewebsazidose erfolgen katalytische Abbauvorgänge, die durch Zytokine gesteuert werden und mit Freisetzung von Gewebsenzymen einhergehen. Hierbei erfolgt eine Migration von Leukozyten, Makrophagen und Histozyten, die der Wundreinigung dienen [26, 51]. Die Latenzphase ist insbesondere durch Resorption mit kataboler Autolyse geprägt. Das Einsprossen von Kapillaren und Fibroblasten ab dem 3. Tag leitet die anabole Reparatur ein [20].

2. einer sogenannte Proliferationsphase, die durch die Bildung von Kollagen gekennzeichnet ist. Sie dauert bis zum 14. Tag. Durch das Einsprossen der Kapillaren und Fibroblasten wird Tropokollagen, eine Vorstufe des Kollagen und Mucopolysaccharide freigesetzt. Die Bildung von Kollagen wird insbesondere durch Fibronectin katalysiert, die ein Anheften von Fibroblasten an Kollagen Typ 1 bewirkt. Die Reißfestigkeit korreliert mit dem Kollagengehalt der Wunde [20].

3. einer sogenannten Reparationsphase als 3. Phase der Wundheilung, die sich als Differenzierung des Gewebes darstellt. Das Granulationsgewebe wird durch Kollagenbündel ersetzt und richtet sich nach der Hauptspannungsrichtung. Die Reißfestigkeit einer frisch verheilten Wunde erreicht ihr Maximum nach 12 Tagen. Aus dem ursprünglich gefäßreichen Narbengewebe entsteht später ein kapillar- und zellarmes Gewebe [20].

2.2. Wundinfektion (Definition, Historie und Therapie)

Verschiedene Faktoren können den physiologischen Ablauf der normalen Wundheilung stören. Freisetzung von Toxinen durch bakterielle Besiedlung führt zu einer so genannten Wundinfektion, die mit vermehrter Sekretion und Gewebsazidose einhergeht und Thrombosierung und bakterielle Proteolyse auslöst [69]. Sie zeigt sich durch die klassischen Zeichen einer lokalen Entzündung und kann zu einer Allgemeininfektion mit hohem Fieber und Sepsis führen. Die Gewebsreaktion der Wundinfektion kann in sechs Komponenten eingeteilt werden:

Zunächst führt eine **Gewebsschädigung** (1) zu einer Erweiterung der Arteriolen, der mitunter eine vorübergehende Vasokonstriktion vorausgeht (initiale Ischämie). Die **vaskuläre Reaktion** (2) führt zu einer aktiven Hyperämie. Die **Störung der Gefäßpermeabilität** (3) der Kapillaren und Venolen bedingt eine Durchlässigkeit der Gefäßwände mit Austritt von Blutflüssigkeit in das Gewebe. Dieser Vorgang wird als Exsudation bezeichnet. Das Exsudat ist eine eiweißreiche Flüssigkeit, die Albumine, Globuline und Fibrinogen enthält. Weiße Blutkörperchen wandern von den Kapillaren und Venolen in das Gewebe aus. [102, 20] Zunächst treten polymorphkernige Leukozyten, dann Monozyten, Lymphozyten und Plasmazellen aus.

Die **Emigration** (4) erzielt eine Ansammlung von Leukozyten, Histozyten und Fibroblasten, die zu einem Infiltrat führen. Mittels Chemotaxis gelangen die Leukozyten entlang vorhandener Strukturen (Fibrillen) an die geschädigte Stelle und phagozytieren Gewebstrümmer und Bakterien in ihr Zytoplasma und bauen sie ab [102]. Grundsätzlich kann bis hierhin eine vollständige Wiederherstellung respektive Restitutio ad integrum erreicht werden. Beim Fortschreiten der Entzündung mit andauernder Schädigung des Gewebes erfolgt eine Vermehrung von Makrophagen und Fibroblasten und Fibrozyten mit entsprechender Faserneubildung, **Proliferation** (5). Es entwickelt sich ein neues gefäßreiches Granulationsgewebe. Eine **Narbenbildung** (6) entsteht.

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Die morphologischen Grundvorgänge der entzündlichen Reaktion erklären die klinische Erscheinung der akuten Entzündung, die schon vor fast 2000 Jahren beschrieben worden sind. Klinisch ist die akute Entzündung der Haut und der Schleimhaut durch vier Kardinalsymptome gekennzeichnet: Calor, Rubor, Tumor, Dolor (Celsus, vor 30 bis 50 n. Chr.). Als fünftes Symptom hat Galen (131 bis 200 n. Chr.) die Beeinträchtigung der Leistung, die Functio laesa, hinzugefügt [38, 113].

Eine frühzeitige Diagnostik erstrebt die Identifizierung des Erregers, Beurteilung der Pathogenese und Prognose und eine gezielte Therapie. Diese kann zum einem die frühzeitige operative Sanierung mit Inzision, Entfernung von Nekrosen oder bzw. und Drainage oder die systemische antimikrobielle Therapie sein. Bei abszedierenden Prozessen ist eine operative Therapie erforderlich [38].

2.3. Wunddrainage und Wundsekret:

Historie, Aufgabe, Ziel und Einfluss auf die Wundheilung.

Größere Operationen auf dem Gebiet der Weichteil- und Knochenchirurgie erfordern fast immer eine großflächige Zugangswunde und damit die Eröffnung multipler Blutgefäße. Die Durchtrennung von Subkutangewebe, Faszienschichten und Periost kann Sickerblutungen bedingen, die einen Blutverlust intra- und postoperativ verursachen [50]. Außerdem führt die Wundsekretion im Rahmen der Wundheilung zu einer Flüssigkeits- respektive Exsudatansammlung in der Wunde [120]. Bei Fehlen einer prophylaktischen Wunddrainage nach Wundnaht würde in einem sehr großen Prozentsatz nach solchen Eingriffen eine Hämatombildung auftreten, die größere Risiken für das Therapieziel beinhaltet [38]. Bis sich die vielen durchtrennten Gefäße geschlossen und sich neue Lymphwege zur Ableitung der interstitiellen Flüssigkeit wieder ausgebildet haben, muss dem Blut und Wundsekret ein hygienisch einwandfreier Abfluss aus dem Wundspalt verschafft werden, sollen keine Flüssigkeitsansammlungen als Hämatome oder Serome auftreten. Diese

können zum unkontrollierbaren Ausfließen aus der Wunde führen und Bakterien als Eintrittspforte und Nährboden für Wundinfektionen dienen [50, 60]. Die Prophylaxe von Hämatomen und Seromen stellen Wundsaug-Drainagen dar. In verschiedenen Untersuchungen konnte an orthopädischen Operationen gezeigt werden, dass Punktionen wegen Hämatombildungen weniger häufig notwendig wurden und dass eine erfolgreiche Prophylaxe von Hämatomen am Knochengewebe die Infektionsquote und das Osteomyelitisrisiko vermindert [38, 60]. Hämatom- und Serombildung drängen Wundflächen auseinander und neigen zu einer zystischen Umwandlung mit anhaltender Sekretproduktion. Größere Hämatome in Weichteilen werden nur sehr langsam resorbiert und entleeren sich meist nach außen [38, 30]. Um dieses zu verhindern, wurden verschiedene Drainagesysteme entwickelt. Als etablierte Drainagesysteme haben sich zum einem Vakuum- Saug- und zum anderen Spül- Saugdrainagen gezeigt. Bei der Redon`schen Wunddrainagetechnik wurde ein Unterdruck mittels Glassaugflasche (später aus Kunststoff) entwickelt, der den Wundspalt ausreichend verschließt und das Wundsekret in die Flaschen saugt [100, 97, 54]. Einen Nachteil in hygienischer Hinsicht stellt die Notwendigkeit dar, die Auffangbehälter wegen des Füllzustandes oder Vakuumverlustes auszuwechseln. Bei der Spül- Saugdrainage wird eine Spülflüssigkeit mit ausgetestetem Antibiotikum in die Wunde eingeleitet und wieder abgesaugt. Dieses Verfahren wurde wegen Komplikationen mit Mischinfektionen weiterentwickelt, um zu erreichen, dass die antibiotischen Substanzen besser in das Gewebe und Operationshöhle eindringen können [97].

2.4. Zusammensetzung des Wundsekretes

Nach dem Operationsende ist das Wundsekret sehr blutähnlich und zeigt entsprechende korpuskuläre Bestandteile. Untersuchungen von A. Härle konnte zeigen, dass Erythrozyten und Hämoglobingehalt in Blut und Wundsekret vergleichbar sind [38, 8]. Die Erythrozytenzahl bleibt auf dem

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Ausgangsniveau für die ersten sechs postoperativen Stunden konstant [38]. Nach 30 Stunden hat sich diese halbiert und am Ende des zweiten postoperativen Tag befinden sich die Erythrozyten bei rund 1,00 Mio./ μ l. Das Wundsekret ist dann klar und durchsichtig und ähnelt dem Serum. Die Abnahme des Erythrozytengehaltes schreitet fort, sodass bei etwa 110 Stunden nach Operationsende die Grenze von 0,5 Mill./ μ l als Durchschnittswert unterschritten wird. Die Erythrozyten werden zunehmend aus dem Wundsekret herausgefiltert. Anders zeigen sich die Leukozyten, die während der Wundsekretion ändernde Konzentrationen aufweisen [38]. Die Gesamteiweißwerte zeigen relativ konstante Werte zwischen 3 bis 5 g/dl und rangieren zwischen dem Eiweißgehalt von Blut und Interzellularflüssigkeit [38]. Das Mischungsverhältnis kann hier variieren. [38].

2.5. Beurteilungsparameter der Wundheilung

2.5.1. Klinische Parameter

2.5.1.1. Verband

Wenn der physiologische Ablauf einer Wundheilung verhindert wird, liegt eine Wundheilungsstörung vor, die entweder zum spontanen Aufbrechen der Wunde führt oder eine chirurgische Wundrevision erfordert. [69]. Die Wundheilung kann durch allgemeine Faktoren wie zum Beispiel Alter, Stoffwechselstörung, Eiweiß- und Vitaminmangel, Anämie und Medikamente und lokale Faktoren wie zum Beispiel Nahtspannung, Fremdkörper und Infektion gestört sein [102]. Dabei können eine Reihe morphologischer Veränderungen auftreten, die durch einen regelmäßigen Verbandswechsel kontrolliert werden. Es gibt fünf morphologische Veränderungen. Das **Serom** ist eine Schwellung im Bereich der Wunde durch Ansammlung von Lymphe und Wundsekret. Es bildet sich in Hohlräumen des Wundbereiches und füllt diesen aus. Füllt sich dieser anstatt mit Lymphe mit Blut auf, liegt ein **Hämatom** vor [102].

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Durch Traumatisierung von Haut und Weichteilen, aber auch durch Mangel durchblutung können Wundnekrosen auftreten.

Wunddehiszenzen stellen offene Wunden mit Exsudation und Vorfall von Geweben, Organen oder z.B. von Baueingeweiden dar [50]. Eine Wundinfektion zeigt sich als eine Wundheilungsstörung mit verschiedenen Entzündungszeichen. Klinisch sind die klassischen Entzündungszeichen nach Celsus relevant (s.o.) [113, 102]. Die regelmäßige Inspektion des Verbandes und der Wundheilung ergibt einen wesentlichen Aufschluss über den Ablauf des Wundverschlusses durch neu gebildetes Bindegewebe in Verbindung mit Epithelisierung [53, 102]. Saubere Wundverhältnisse und gute Durchblutung spiegeln dieses wider [38]. In der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) werden die Kriterien zur Beurteilung der Wundheilung in einem Protokoll in Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen zwecks besserer Dokumentation und Erfassung eingeteilt [40].

2.5.1.2. Temperatur

Die Körpertemperatur unterliegt einem komplexen System, das aus einer zentralnervösen Regulation mit dem autonomen (sympathische Teil) und somatomotorischen Nervensystem und aus verschiedensten Stellgliedern und Stellgrößen besteht. In der Körperschale und im Körperkern sind Thermorezeptoren lokalisiert, die auf übergeordnete Strukturen, besonders dem Hypothalamus einwirken. Über das Kühl- und Erwärmungszentrum werden Temperaturänderungen in Körperkern und Körperschale bzw. dem Temperaturfeld des Körpers bewirkt [59, 5, 6]. Wenn durch Bakteriengift oder durch im Blut kreisende Eiweißprodukte die hierfür besonders empfindlichen Wärmeregulationsstellen gereizt werden, reagiert der Körper darauf mit Fieber. Das Fieber ist mit einer Sollwertverstellung der Körpertemperatur vergleichbar. Dem Fieberanstieg liegt eine Steigerung der Wärmebildung durch Kältezittern (Schüttelfrost) und eine maximale Vasokonstriktion der peripheren Gelenke zugrunde [119, 116]. Umgekehrt führt der Fieberabfall zu Vasodilatation der

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Haut und zu Schweißausbruch mit Hitzegefühl. Die Pathogenese des Fiebers bedingt sich durch exogene oder endogene Pyrogene, die Leukozyten zur Produktion eines Fiebererregenden Stoffes, Leukozytenpyrogen [59] anregt. Es wird angenommen, dass das Pyrogen an integrativen Einheiten des Hypothalamus angreift. Während des Fiebers ist der Organismus in der Lage, die Temperaturregulation kompetent und intakt zu steuern, lediglich die Körpertemperatur wird auf ein erhöhtes Niveau eingeregelt. Das Fieber ist ein Teil der Abwehrreaktion des Körpers [87].

2.5.2. Laborparameter

2.5.2.1. Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wird auch Blutkörperchensenkung (BKS) genannt. Sie ist die Bestimmung der Sedimentationsgeschwindigkeit von Erythrozyten in ungerinnbar gemachtem Blut mit Hilfe eines graduierten Röhrchens [94]. Das spezifische Gewicht von Erythrozyten ist höher (1,096) als das des Plasmas (1,027). Deshalb sinken sie im ungerinnbar gemachten stehenden Blut langsam [57]. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit des gesunden Mannes beträgt 3-6 mm in der ersten Stunde, 8-10 mm bei der Frau [57].

Der Referenzbereich wird nach Bottiger [10] auch vom Alter abhängig gemacht und in Tab.1 aufgezeigt.

	unter 50 Jahre	über 50 Jahre
♀	< 20	bis 30
♂	< 15	bis 20

Tab.1 Referenzbereich mit Angaben in mm für die erste Stunde [10, 58].

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Die Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit wird durch die verstärkte Neigung der Erythrozyten, zu größeren Agglomeraten zusammenzuballen, bedingt. Die Agglomeratbildung wird zum Beispiel durch Entzündungen oder Tumoren (vermehrter Tumorzerfall) ausgelöst [94, 103, 31]. Der Strömungswiderstand dieser Agglomerate ist wegen der pro Volumeneinheit kleineren Oberfläche geringer. Sie sinken also schneller als eine entsprechende Zahl von Einzelzellen gleichen Gesamtvolumens [62, 94]. Physikalische Faktoren bestimmen die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Die starke Verminderung der Zelldichte bzw. des Hämatokrites führt über eine Verringerung der Blutviskosität zu einem Anstieg der BSG. Dagegen bedingt die Vermehrung der Zelldichte einen Abfall der BSG. Außerdem können Formveränderungen der Erythrozyten die Agglomeration erschweren und bewirken somit eine Verminderung der BSG, hierzu zählen Sichelzellenanämie oder Poikilozytose (z.B. pernizöse Anämie) [94, 71]. Bedeutender sind die Veränderungen der Zusammenstellung der Plasmaproteine auf die Blutsenkungsgeschwindigkeit. Der Plasmakonzentrationsanstieg von Albumin vermindert die BSG. Dagegen führt die Zunahme der Fibrinogenkonzentration, von Haptoglobin, Coeruloplasmin, α - und β - Lipoprotein und von Paraproteinen zu einer Senkungsbeschleunigung [1]. Die Einzelwirkungen der Plasmabestandteile sind dabei additiv [74]. Plasmaproteine mit senkungsbeschleunigenden Eigenschaften wurden unter dem Namen Agglomerine zusammengefasst. Die gegensätzliche Wirkung von Albumin und Globulin auf die BSG erklärt den Befund, dass die Erhöhung der BSG mit Verschiebung des Albumin/ Globulin Quotienten einhergeht [94, 57]. Die zeitliche Bewertung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hängt vom Ablauf des entzündlichen Geschehens ab. Die Plasmakonzentration an α - Globulinen, "Akute- Phase- Proteinen" und Fibrinogen nimmt bei der Entzündung zu. Die Antwort der BSG ist jedoch träge im Rahmen einer "Akute- Phase- Reaktion". So kommt es frühestens 24 Stunden nach Ingangsetzung der Entzündungsreaktion zu einem Anstieg der BSG. Der Abfall nach Beendigung der "Akut- Phase- Reaktion" erfolgt mit einer Halbwertszeit von 96 bis 144 Stunden [74, 29, 36].

2.5.2.2. C- reaktives Protein

Das C- reaktive Protein, kurz CRP, ist ein Plasmaeiweiß mit einem Molekulargewicht von 104.500 Dalton und mit einer elektrophoretischen Beweglichkeit in der Inter-Gamma-Beta- Fraktion [32].

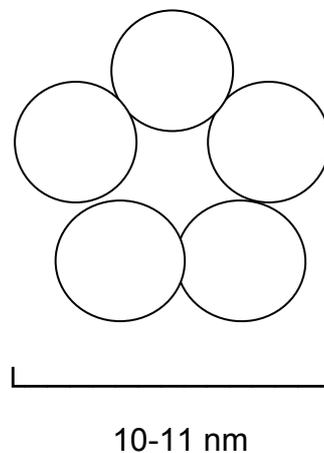


Abb. 2.1. Molekülstruktur des C- reaktiven Proteins [64, 109].

CRP wurde 1930 von Tillet und Francis entdeckt und verdankt seinem Namen der Tatsache, dass es mit dem C- Polysaccharid der Pneumokokkenkapsel präzipitiert [22]. Abernathy und Avery führten für das CRP den Ausdruck "Akute- Phase- Protein" ein. Das "Akute- Phase- Protein" besteht aus Plasmaeiweißen, deren Konzentration während der Entzündung zunehmen [88, 65, 66]. Die inzwischen bekanntesten "Akute- Phase- Proteine" sind in einer Übersicht nach folgenden Autoren [65, 88, 85, 96] zusammengestellt:

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

- Gerinnungseiweiße: Fibrinogen
Prothrombin F
VIII Plasminogen
- Transporteiweiße: Haptoglobine
Hämopexine
Coeruloplasmine
- Proteasehemmer: α 1 Antitrypsin
- Komplementfaktor: z.B.: C3, C4, C5
- Diversa: CRP
Serumamyloid A
Fibronektin
 α 1- saure Glukoproteine

Die "Akute- Phase- Proteine" werden in der Leber synthetisiert [105]. Ein Zunehmen der Synthese von "Akute- Phase- Proteinen" korreliert mit der Abnahme der Synthese anderer Plasmaeiweiße wie Albumin. Die Verschiebung des Eiweißsynthesemusters während des Entzündungsprozesses wird akute Phasenreaktion (APR) genannt. Die APR kann als Teil der unspezifischen allgemeinen Reaktion des Organismus auf eine lokale oder allgemeine Entzündung angesehen werden [88], welche durch chemische oder physikalischen Noxen, Infektionen, allergische oder immunologische Reaktionen, ischämische Nekrosen und maligne Tumoren ausgelöst wird. Die Zunahme der Synthese von "Akute- Phase- Protein" durch die Hepatozyten kommt durch eine Zunahme der m- RNA für diese Proteine durch Einfluss des Interleukin- 1 (IL-1) zustande [25, 28]. Es ist noch nicht ganz klar, ob IL-1 Effekt auf die Hepatozyten direkt oder durch Einfluss von anderen Mediatoren zustande kommt [25, 28, 92].

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

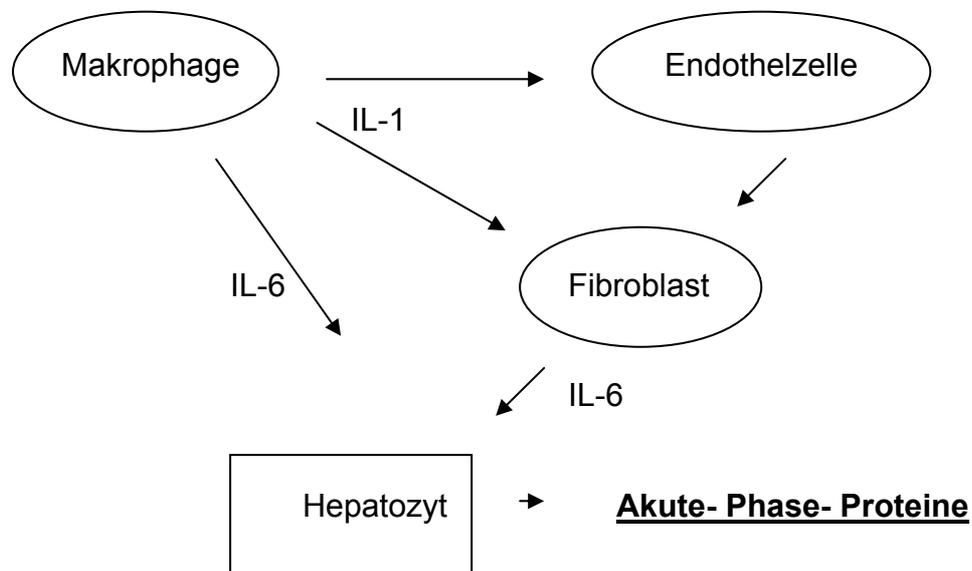


Abb. 2.2: Hypothetische Interaktion zwischen IL-1 und IL-6 in der akuten Wundheilungsphase [26].

Das IL-1 wird am Entzündungsort von Monozyten und Granulozyten produziert. Diese Effekte des IL-1 sind [26, 22, 18, 14, 83]:

Allgemeine Effekte:

- Induktion der Synthese von "Akute-Phase-Proteine"
- Induktion von Fieber (über Prostaglandine E)
- Mobilisation von Granulozyten aus dem Knochenmark (Leukozyten, Linksverschiebung)
- Induktion des Abbaues von Muskeleiweißen (über Prostaglandine 2)

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Lokale Effekte:

- Induktion der Degradation von Gelenkknorpel
- Induktion von Fibroblastenproliferation
- Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten
- Induktion der Degranulierung von Granulozyten.

Angesichts der Kapazität vieler "Akute- Phase- Proteine" potenziell toxische Stoffe zu eliminieren, hat die akute Phasenreaktion wahrscheinlich die Funktion, den Organismus gegen schädliche Effekte von Stoffen zu beschützen, die während des Entzündungsprozesses freigesetzt werden. So ist z. B. Coeruloplasmin in der Lage, freie Sauerstoffradikale abzufangen, während α_1 - Antitrypsin ein Hemmer proteolytischer Enzyme ist [79]. Eine wichtige Funktion des CRP's könnte sein, potenziell pathogene Bestandteile von Mikroorganismen oder beschädigten autologen Zellen unschädlich zu machen [22, 18, 14].

Bei in vitro Experimenten hat sich herausgestellt, dass das CRP- Molekül einerseits kalziumabhängige Bindungsplätze für Phosphorylcholin und eine Anzahl Polyanionen (wie Nukleinsäuren) hat und andererseits eine Anzahl von kalziumabhängigen Bindungsplätzen für Polykationen (wie Histone) aufweist. Auf diese Weise kann sich CRP an die Zellwand von Bakterien und an Kern- und Zellwandbestandteile von beschädigten autologen Zellen binden [73]. Nach dem Anbinden an einen der oben genannten Stoffe kann der so gebildete Komplex einige sekundäre Effekte wie Präzipitation und Agglutination, Komplementaktivierung auf dem klassischen Weg, Opsonierung, Thrombozytenaggregation und Aktivierung verursachen [22, 113].

Weiterhin ist angedeutet, dass ein CRP- Komplex sich an Lymphozyten mit einem Fc- Rezeptor für IgG binden kann. Was die Bedeutung der oben

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

genannten Eigenschaften für die Rolle des CRP in vivo ist, ist noch unklar [22]. CRP ist ein Maß für die "Akute- Phase- Reaktion" [18].

In den letzten Jahren gibt es ein wachsendes Interesse an CRP als Maß für die Aktivität verschiedener Krankheiten [113, 106, 80, 55]. Bei einer Zahl von Erkrankungen ist der Verlauf der CRP- Spiegel in Relation zum Krankheitsprozesses beschrieben worden. In den meisten Fällen scheint eine gute Korrelation zwischen der Aktivität und dem Umfang der Krankheit und dem CRP-Spiegel zu bestehen. Eine Ausnahme sind Krankheiten wie Lupus erythematodes, Sklerodermie, Sjögren Syndrom, Dermato- und Polymyositis und Colitis ulcerosa, bei denen es in der Regel zu einem unverhältnismäßig hohem CRP-Spiegel kommt [27]. Diese Diskrepanz beruht nicht auf einer Störung der Synthese von "Akute- Phase- Proteinen". Patienten mit diesen Leiden scheinen wohl in der Lage zu sein, mit inadäquater Reaktion auf andere Formen der Entzündung wie Infektionen zu reagieren [25, 27, 63].

Chirurgische Eingriffe: Nach unkomplizierten Eingriffen wird das Ansteigen des CRP- Spiegels in Bezug auf präoperative Werte innerhalb von 6 Stunden nach der Operation festgestellt. In der Regel wird der höchste Wert am 2. Tag nach der Operation festgestellt. Der CRP- Spiegel fällt wieder vom 3. Tag der Operation an ab und erreicht zwischen dem 7. und 10. Tag wieder den Ausgangswert [67]. Das Ausbleiben des Absinkens oder das erneute Ansteigen des CRP- Spiegels ist ein deutliches Zeichen für eine Komplikation, wie ein thromboembolischer Prozess oder eine Infektion, während nach einer Nierentransplantation die Zunahme des CRP Spiegels auch Folge einer Abstoßungsreaktion sein kann. [67, 113, 16].

Infektionen: Bakterielle Entzündungen verursachen i.d.R. ein starkes Ansteigen des CRP- Spiegels [113, 77]. Nach Ansetzen einer adäquaten antibiotischen Behandlung kann meistens innerhalb von 24 Stunden ein Abfall des CRP- Spiegels festgestellt werden [25, 113]. Virus- und Schimmelpilzinfektionen [84] gehen i.d.R. mit einem geringen Anstieg des CRP- Spiegels einher. Das

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

Bestimmen des CRP-Spiegels ist vor allem bei der Differentialdiagnostik und Wertigkeit von Infektionen von Bedeutung [113, 28].

Maligne Tumoren: Viele maligne Erkrankungen können mit einer Erhöhung des CRP- Spiegels einhergehen [22, 34]. Dieses gilt besonders für Primärkarzinome von Lunge, Blase oder Niere sowie Hodgkin und Non Hodgkin Lymphome [86, 25].

Rheumatische Erkrankungen: Bei einem Großteil von entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie chronischer Polyarthrit, juveniler chronischer Polyarthrit, Psoriasisarthrit, Spondyloarthrit, reaktiver Arthrit, M. Behcet, Vasculitiden ist der CRP- Spiegel ein empfindliches und objektives Maß für die Aktivität der Krankheit [71, 4]. Bei der chronischen Polyarthrit ist der CRP- Spiegel mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit eine wichtige Variabel zur Beurteilung der Entzündungsaktivität und der Effektivität der Behandlung mit den so genannten DMARD`s (Diseases modifying Antirheumatica) wie z.B. Chloroquin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold und Zytostatika [74]. Eine symptomatische Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika hat keinen Einfluss auf den CRP- Spiegel [74]. Bei der Behandlung der Polymyalgia rheumatica ermöglicht die häufige Bestimmung des CRP- Spiegels die Dosierung von Kortikosteroiden eng mit dem Verlauf der Krankheitsaktivität abzustimmen [71, 4].

Die Verbindung zwischen CRP und der lokalen Produktion von Interleukin 1 einerseits und der funktionellen Rolle von CRP bei Entzündungsprozessen andererseits, zeigt die Bedeutung als Maß der Entzündungsaktivität von CRP auf [25, 17].

2.5.2.3. Korpuskuläre und humorale Bestandteile im Blutbild und Wundsekret.

Blut ist eine undurchsichtige rote Flüssigkeit, die aus dem schwach gelblichen Plasma (ohne Fibrin = Serum) und den darin suspendierenden roten Blutzellen, den weißen Blutzellen und den Blutplättchen besteht [98]. Die Aufgabe des Blutes ist es, als Transportmedium zu dienen. Die Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid, Nährstoffe und Metabolite werden transportiert. Körper eigene Wirkstoffe werden an ihren Wirkort verteilt. Das Blutmilieu wird durch die inneren Organe kontrolliert und die Homöostase gewahrt. Die Abwehrfunktion wird durch phagozytierende und antikörperbildende Blutzellen gesteuert [104]. Das Blutvolumen beträgt 6.8% und entspricht 4 bis 6 Litern. Der Hämatokrit stellt den Anteil der Blutzellen am Blutvolumen dar und liegt bei gesunden Männern zwischen 44 bis 46 und bei der Frau zwischen 41 bis 43 Volumenprozent [98]. Zelluläre Bestandteile sind Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Die Erythrozyten stellen den größten Anteil an dem zellulären Bestandteil dar. Beim Mann finden sich im Mittel 5,1 bei der Frau 4,6 Millionen Erythrozyten im μl Blut. Neben dem Wasser stellt Hämoglobin (Chromoprotein) die Hauptmasse des Erythrozyten. Aus den Messzahlen von Hämoglobin, Erythrozyten und Hämatokrit lassen sich einige Erythrozytenkonstanten bestimmen. Zum einen der mittlere Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten (MCH), das mittlere Zellvolumen (MCV) und schließlich die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) [98]. Die Leukozyten sind kernhaltige hämoglobinfreie Zellen, von denen sich 4000 bis 10000 im μl Blut des Gesunden befinden [98]. Sie sind keine einheitliche Zellgruppe und werden nach morphologischen, funktionellen Kriterien sowie nach ihrem Bildungsort in Gruppen unterteilt. Die Einteilung erfolgt in Granulozyten (60-70%), Lymphozyten (20-30%) und Monozyten (2-6%). Die Zahl der Leukozyten des Gesunden ändert sich in Abhängigkeit von Funktionszustand des Organismus und Tageszeit [98, 56]. Zu Leukozytosen kommt es insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen [98]. Eine besondere Eigenschaft der Leukozyten

2. Hintergrund und Beurteilungsmöglichkeit der Wundheilung

ist die Emigration der Zellen. Sie können die Wände der Blutgefäße durchdringen und in Folge einer Chemotaxis Fremdkörper phagozytieren.

Im Verlaufe von Infektionskrankheiten verändern sich die Zellen der einzelnen Leukozytenarten in charakteristischer Weise [104]. Bei akuten bakteriellen Infekten tritt zunächst eine neutrophile Leukozytose bei gleichzeitiger Abnahme der Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen auf [98]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Monozytose. Schließlich klingt der Infekt mit einer Lymphozytose und Eosinophilie ab. Bei einem chronischen Infekt tritt eine Lymphozytose auf [104]. Das Wundsekret wurde im Kapitel 2.4. erörtert. Die korpuskulären Bestandteile ähneln dem Blut sehr [38]. Während sich im postoperativen Verlauf der Erythrozytenanteil fortschreitend vermindert, ändern sich die Leukozyten sehr unterschiedlich [38]. Inwiefern eine Verknüpfung zwischen Wundinfektion und Leukozytenemigration ins Wundsekret besteht, soll die weitere Arbeit klären. Aufgrund des Untersuchungsverfahrens wird die Differenzierung der weißen Blutzellen allerdings nicht möglich sein.

3. Material und Methodik

3.1. Gruppendifinition und –einteilung

Um die Bedeutung der Wundsekretanalyse im Vergleich zu der etablierten Analyse der Laborparameter zu untersuchen, wurden prospektiv verschiedene den Heilungsverlauf charakterisierende Beobachtungsparameter nach orthopädischen Operationen mit normalen und veränderten Wundheilungsverläufen analysiert. Hierzu wurden Osteomyelitis-, Spantransplantation-, Totalendoprothesen-, Wirbelsäulen- und onkologische Operationen untersucht. Entsprechend erfolgte die Einteilung der Patienten in Gruppen: Erstens nach dem Operationsverfahren und zweitens nach dem Wundheilungsverlauf (normal oder pathologisch). Die Definitionskriterien der Gruppen, die in Tab. 3.1 dargestellt sind, teilen in eine normale oder pathologische und, falls beide Gruppen nicht erfüllt werden, in eine fragliche Wundheilung auf.

	normal	pathologisch ^{*3}	fraglich
Verband	reizlos	Wundheilungs- störung	verdächtig
Leukozyten (i. Blut)	< 10000/µl	> 15000/µl	10000-15000/ µl
BSG ^{*1}	< 30 mm	> 55 mm	30-55 mm
CRP ^{*2}	< 1 mg	> 2 mg	1-2 mg
Histologie	unauffällig	entzündlich	unauffällig/ verdächtig
Keim	negativ	positiv	negativ

Tab.3.1: ^{*1} ab 4. post op- Woche, ^{*2} ab dem 12. post op- Tag, ^{*3} mit 3 Kriterien erfüllt

Da unklar war, ob der Wundheilungsverlauf unterschiedlich von den verschiedenen orthopädischen Operationsverfahren beeinflusst werden, erfolgte eine Gruppeneinteilung zunächst nach den Operationsverfahren. Die Gruppenbildung wird durch Kriterien bestimmt, die im einzelnen erläutert werden sollen.

Die Operationen erfolgen aus fünf Bereichen, um den Wundheilungsverlauf abhängig vom Operationsverfahren zu beurteilen. Wundgröße, Blutersatz oder eingesetzter Fremdersatz (Endoprothese oder Palacos) werden in diesem Ansatz in ihrem möglichen Einfluss berücksichtigt:

Operationsverfahren:

1. Osteomyelitissanierung
2. Totalendoprothese
3. Spantransplantation
4. Onkologische Operationen
5. Wirbelsäulenoperationen

1. Osteomyelitissanierung: Die eitrige Erkrankung des Knochens umfasst die Patienten, die einen entzündlichen Prozess des Knochens unabhängig von der Entzündungslokalisation aufweisen. Bei allen Patienten wurde eine operative Sanierungsoperation durchgeführt.

2. Totalendoprothese: Patienten mit Prothesenimplantation bei Hüftgelenk-arthrose, unabhängig von der Verwendung des Prothesentyps.

3. Spantransplantation: Übertragung von autogener Spongiosa in den knöchernen Defekt nach vorheriger Osteomyelitis- Sanierung. Entnahmeort aus dem Beckenkamm

4. Onkologische Operationen: Diese Patienten wurden an bösartigen Geschwülsten im Knochen operiert. Es wurden Osteosarkome und Ewing-Sarkome untersucht, ohne die histologische Unterteilung, Resektionsgrenzen oder das Ausmaß der Malignität für die Wundheilung zu berücksichtigen.

5. Wirbelsäulenoperationen: Hierbei wurden Patienten untersucht, die im Bereich der Wirbelsäule sowie wegen Bandscheibenvorfällen unter Ausschluss von entzündlich- rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen operiert wurden.

3. Material und Methodik

Der Wundheilungsverlauf der operierten Patienten wurde in die Gruppen I bis III eingeteilt (s. Abb.3.1). Die Gruppe 1 wurde "nicht entzündlich verlaufende Gruppe" (abgekürzt 'normal') genannt. Hierzu zählen Patienten, die im Wundheilungsverlauf eine reizlose Wunde mit normalem Verbandswechsel und normalen Entzündungsparametern mit einer Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Werten $< 3x$ norm (ab 3. post op. Woche; bei Frauen norm von 8-10 mm und Männern von 3-6 mm) und normalem C-reaktiven Protein < 1 mg/dl nach einer Woche aufweisen. Der Verbandswechsel soll zeigen, dass sich die Wunde primär verschließt und eine Sanatio per primam intentionem aufweist. Die Laborparameter müssen mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer Woche abfallen und das C-reaktive Protein muss ab dem 12. postoperativen Tag unter 1 mg/dl sein [38].

Laborabweichungen können gegebenenfalls durch Komplikationen außerhalb der operativen Maßnahme bedingt sein wie zum Beispiel eine begleitende Pneumonie, Harnwegsinfekt oder Dekubitus. Entsprechend galten deswegen diese entzündlichen Komplikationen aber auch präoperativ bekannte rheumatische Erkrankungen als Ausschlusskriterium. Die Gruppe 2 ist die "entzündlich verlaufende Gruppe" (abgekürzt 'pathologisch'), die durch einen gestörten Wundheilungsverlauf charakterisiert und durch die folgenden fünf Kriterien bestimmt wird, von denen drei erfüllt sein müssen:

- Verbandswechsel mit pathologischem Wundheilungsverlauf und/oder fieberhafter Körpertemperatur
- Blutsenkungsgeschwindigkeit persistent ansteigend bei Ausschluss weiterer entzündlicher Komplikationen
- C-reaktives Protein > 2 mg/dl ab 12. post op. Tag
- positive (d.h. entzündliche) Histologie bei Revision
- positiver Keimnachweis intraoperativ

Zeigen die vorgegebenen Kriterien keinen eindeutigen Aufschluss, um einen nicht entzündlichen oder entzündlichen Verlauf festlegen zu können, so bleibt die Zuordnung fraglich und die Patienten werden in die dritte Gruppe eingeordnet (abgekürzt 'fraglich').

3.2. Patientenkollektiv

3.2.1. Patientenauswahl

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 126 Patienten (69 Männer, 57 Frauen), die in der Zeit vom 1. Mai 1987 bis zum 1. Juli 1991 stationär in der Klinik für Allgemeine Orthopädie der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster am Haltungs- und Bewegungsapparat operiert wurden. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektives betrug 46,9 Lebensjahre mit einer Standardabweichung von 18,8 Jahren; der jüngste Patient war 17,5 Jahre und der älteste 83,4 Jahre alt. Alle Patienten wurden prospektiv untersucht und anhand der folgenden Selektionskriterien eingeteilt.

3.2.2. Zusammensetzung der Gruppe mit Selektionskriterien

Um ein möglichst homogenes Kollektiv zu erhalten, wurde eine prospektive Patientenselektion nach folgenden Kriterien durchgeführt:

3.2.2.1. Operationsverfahren

Alle Patienten dieser Studie wurden unter der Aufsicht eines erfahrenen Operateurs einem standardisierten Operationsverfahren unterzogen. Zur Behandlung der Osteomyelitis erfolgte das von Härle empfohlene Verfahren mit einem zweizeitigen Vorgehen, wobei in der ersten Operation eine Ausräumung des Infektes, in einer zweiten Operation dann eine Rekonstruktion des betroffenen Gebietes vorgenommen wird. Ausräumungsoperation: Bei bakteriellen Gelenkinfektionen empfiehlt Härle eine frühzeitige Entlastung und vollkommene Ausräumung von Eiter, entzündlichem Erguss und fibrinösen Belägen mit einem scharfen Löffel oder einem Rongeur (Débridement) sowie eine ausgiebige Spülung aller Gelenkabschnitte. Auf eine totale Synovektomie sollte verzichtet werden, nur nekrotische oder granulomatös veränderte Anteile der Synovialmembran sollten im Sinne einer partiellen Synovektomie reseziert werden. Da bei allen Patienten des Untersuchungskollektivs eine begleitende Osteomyelitis eines in das Gelenk hineinreichenden Knochens vorlag, sollte durch eine Kortikalisfenestration die Metaphyse des Knochens inspiziert werden. Fanden sich eitrige Osteolysen oder mit Granulationsgewebe durchsetzte Spongiosa, war eine Ausräumung der Metaphyse mit dem scharfen Löffel oder einer Kugelfräse anzuschließen. Bei Knocheninfektionen wurde ein Kortikalisdeckel über dem Entzündungsmaximum bzw. der Osteolyse entnommen, sodass eine Markausbohrung mit scharfen Löffeln, Kugelfräsen oder der elastischen Markraumwelle möglich war. Nach einem ausgiebigen kortikalen Débridement erfolgte eine intensive Spülung des Operationsgebietes. Fand sich zusätzlich noch ein epiphysärer Osteomyelitisherd, wurde dieser durch eine epiphysäre Fenestration angegangen und ausgeräumt. [40, 43]. Während der Operation erfolgten immer mehrere Probeentnahmen von entzündlichem Knochen- oder Weichteilgewebe, die der histologischen und mikrobiologischen Untersuchung zugeführt wurden. Nach der Platzierung des Antibiotikaträgers erfolgte der Verschluss der Wunde und die Einlage einer Redon-Drainage, die dann entfernt wurde, wenn weniger als 15 ml am Tag gefördert wurden. Die Anzahl und Liegedauer der Drainagen

sowie die Menge des geförderten Wundsekretes wurden dem Operations- und dem Stationsbericht entnommen.

Bei Infekt an Totalendoprothesen empfiehlt Härle ein zweizeitiges operatives Vorgehen, wobei in der ersten Operation eine lokalantibiotische Behandlung vorgenommen, in der zweiten Operation dann eine Reimplantation bzw. Arthrodesen durchgeführt werden sollte. Die Verwendung eines antibiotika-haltigen Knochenzementes bei der Wiederverankerung der Prothese führt zu einer Beeinflussung der Rezidivquote. Die postoperative Infektionsrate nach Knie- oder Hüfttotalendoprothesen schwankt zwischen 1 bis 5 % [43, 41, 42]. In einem weiteren Operationsverfahren wurden Patienten zur Prothesenimplantation bei Hüftgelenksarthrose und Prothesenaustausch untersucht, unabhängig von der Verwendung des Prothesentyps. Des weiteren wurden Patienten untersucht, die im Bereich der Wirbelsäule und an Bandscheiben operiert wurden. Als weiteres vergleichendes Operationsverfahren wurden bei der Gruppeneinteilung onkologische Operationen berücksichtigt. Diese Patienten wurden an bösartigen Geschwülsten im Knochen operiert. Es wurden Osteosarkome und Ewing- Sarkome untersucht, ohne die histologische Unterteilung oder das Ausmaß der Malignität für die Wundheilung zu bewerten.

3.2.2.2. Systemische Antibiotikatherapie

Die postoperative begleitende systemische Antibiotikatherapie erfolgte zunächst unspezifisch; es handelte sich hierbei routinemäßig um eine Kombination aus Clindamycin und einem Cephalosporin. Ab dem zweiten bis fünften postoperativen Tag erfolgte dann eine testgerechte Antibiose in Übereinstimmung mit dem im Keimnachweis und Resistogramm als empfindlich getesteten Wirkstoff.

Die Applikation des Antibiotikums erfolgte immer parenteral. Dosierung und Gabedauer konnten aus dem Stationsbericht entnommen werden.

3.2.2.3. Lokale Antibiotikatherapie

In die durch eine Osteomyelitis hervorgerufenen Knochendefekte wurden Septopal[®]- Ketten eingelegt. Die Dosierung des Antibiotikum richtete sich nach der Größe der Operation und der Wundfläche.

Die Patienten, bei denen eine abweichende Lokalantibiose in den Operationsdefekt eingelagert wurde, wurden nicht in das Untersuchungskollektiv genommen.

3.2.2.4. Patientendaten

Es wurden folgende Daten erfasst:

- Patientename
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter bei der Operation
- Operationsverfahren
- Verteilung der Lokalisationen der Operationen am Bewegungsapparat (Tab 3.2)
- Lokalisation der Infektion

3. Material und Methodik

Die Tab. 3.2 zeigt die Verteilung der Lokalisationen der Operationen am Bewegungsapparat

Lokalisation	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (%)
Wirbelsäule	4	3,2
Hüfte	22	17,5
Tibia / Fibula	51	40,5
Kniegelenk	15	11,9
Femur	15	11,9
Humerus	3	2,4
Becken	10	7,9
Sprunggelenk	6	4,7
Summe	126	100

Tab. 3.2 Verteilung der Lokalisationen der Operationen am Bewegungsapparat.

In der Tab. 3.3 werden die demographischen Daten mit entsprechender Zuordnung in die Gruppen aufgeführt und in der Abb. 3.1 findet sich die Verteilung der Patienten nach Operationen bei insgesamt 126 Operationen

	normal	pathologisch	fraglich
N	87	17	22
Alter, Ø	46,9	46,8	46,7
SD	18,8	20,1	18,5
Kg¹	79,5	77,2	74,1
KG²	167,3	174,1	171,2
♀ / ♂	44 / 43	8 / 9	17 / 5

3. Material und Methodik

Tab. 3.3 die demographischen Daten (Kg¹= Körpergewicht in kg, KG²= Körpergröße in cm)

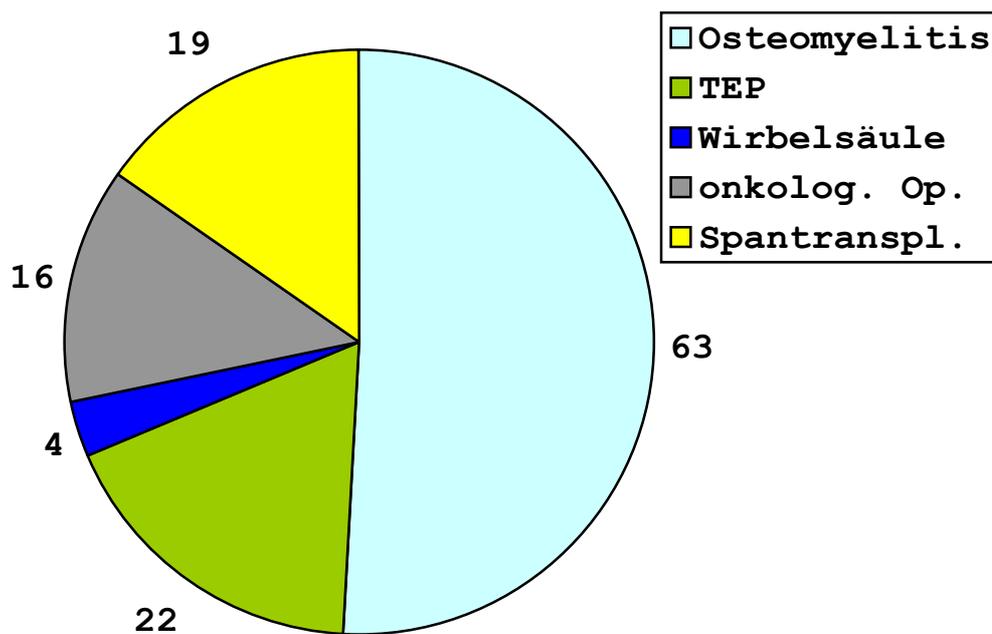


Abb. 3.1: Verteilung der Patienten nach Operationen (N=), insgesamt 126 Operationen.

3.2.2.5. Prädisponierende Faktoren

Als weitere prädisponierende Faktoren wurden Vorerkrankungen der Patienten erfasst, die dann verschiedene Gruppen bildeten. Zur Gruppe der rheologischen bzw. Herzkreislauf- Erkrankungen gehörten hierbei jeweils die Bluterkrankungen und die Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems, zur Gruppe der immunologischen Erkrankungen zählten die immunsupprimierten und rheumatologischen Patienten. Die Patienten mit einer Erkrankung des endokrinen Systems (z.B. Diabetes mellitus) oder einer Stoffwechselerkrankung (z.B. Lebererkrankung) wurden der Stoffwechselgruppe zugeordnet. Patienten mit einer Tumorerkrankung in der früheren Anamnese wurden ebenfalls einer gesonderten Gruppe zugeordnet. Unter die sonstigen Vorerkrankungen fielen Erkrankungen wie Adipositas oder Allergien. In der Literatur wurden die Begleiterkrankungen und die Abwehrlage der Patienten für die Prognose von Infektionen am Haltungs- und Bewegungsapparat mitverantwortlich gemacht. [3, 95]. Hierzu zählen besonders der Diabetes mellitus [19] und des weiteren Lebererkrankungen [90], Immunsuppressionen [9, 35] und immunologische Erkrankungen [42] mit nachgewiesenem Einfluss auf die Infektionsrate. Die Aufstellung in Tab. 3.4 zeigt keine unterschiedliche Verteilung dieser potenziellen Risikofaktoren für die Wundheilung zwischen den verschiedenen Wundheilungsgruppen.

	normal	pathologisch	fraglich
Rheologie	14	8	9
Herz- Kreislauf	9	7	8
Immunologie	0	0	0
Stoffwechsel	6	3	2
Tumor	14	2	0
Sonstiges	0	0	3
keine Vorerkrankungen	49	5	8

Tab. 3.4 Verteilung prädisponierender Faktoren (Mehrfachnennungen möglich)

3.2.2.6. Operationszeit und –größe

Um den Einfluss der Operationsdauer auf den Wundheilungsverlauf zu erarbeiten, erfolgte eine Einteilung der Operationen anhand ihrer Dauer in Minuten. Hierbei entsprach eine Dauer von

- 1 bis 45 min. einer kurzen,
- 46 bis 135 min. einer mittleren
- mehr als 135 min. einer langen Operationszeit.

Bei der Zuordnung zu diesen Gruppen ergab sich folgende Verteilung, die keine Unterschiede bei den verschiedenen Wundheilungsverläufen ergab:

	normal	pathologisch	fraglich
Klein	13	2	4
Mittel	42	11	5
Groß	32	4	13
durchschnittliche Operationsdauer in min.	150	96	127
minimale/maximale Operationsdauer in min.	30/140	20/520	15/423

Tab. 3.5: Verteilung der OP-Dauer

3. Material und Methodik

Auch die weitere Zuordnung der Operationsgröße, -anzahl und Antibiotikatherapie ergab keine relevanten Unterschiede, Tab. 3.6:

Diagnose	Nicht entzündliche Gruppe					Entzündliche Gruppe				
	OM	Span	Tum	TEP	WS	Om	Span	Tum	TEP	WS
Patienten (n)	29	19	14	21	4	14	0	2	1	0
Operationsanzahl n	1.41 (min. 0 - max. 3)					1.29 (min. 0 - max. 3)				
Operationszeit min.	150 ± 60 (min. 30 - max. 460)					96 ± 45 (min. 20 - max. 520)				
Intraoperativer Blutverlust (ml)	1304 ± 300 (750 – 1800)					986 ± 350 (0 – 1700)				
Wundgröße (cm ³)	100 ± 40 (min. 50 - max. 180)					70 ± 35 (min. 30 - max. 140)				
Lokale Gentamycinkette (n)*	125 ± 40 (min. 0 - max. 480)					100 ± 26 (min. 20 - max. 240)				
Syst. Antibiotika Behandlung (die)**	6 ± 2 (min. 0 - max. 12)					19 ± 9 (min. 6 - max. 24)				

Tab. 3.6 Verteilung der Op- Daten

(*nur bei Osteomyelitispatienten, ** i.v. Cephalosporin oder anhand Resistogramm, in Tagen)

3.2.2.7. Mikrobiologische und histologische Untersuchung

Die mikrobiologische Untersuchung und die histologische Beurteilung ermöglichte den Nachweis spezifischer Entzündungszeichen im Gewebe (siehe 3.3.2.). In der pathologischen Gruppe wurden 10 Keime identifiziert. In dieser Gruppe konnte ergänzend der entzündliche Verlauf aus der histologischen Untersuchung verifiziert werden. In der normalen Gruppe ergab sich kein Keimnachweis.

3. Material und Methodik

	normal	pathologisch	fraglich
Staph. aureus	-	7	-
Enterococcus faecalis	-	1	-
Mycobacterium tuberculosis	-	1	-
haemolytische Streptokokken	-	1	-
Grampositive Bakterien	-	10	-
Gramnegative Bakterien	-	0	-

Tabelle 3.7: Grampositive und gramnegative Bakterienspezies geordnet nach Häufigkeitsverteilung im gesamten Patientengut. Mehrfachnennungen möglich.

3.2.3. Beobachtungszeitraum

Alle Patienten wurden einer standardisierten Untersuchung unterzogen. Zunächst wurde präoperativ die Labordiagnostik mit Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktiven Protein und klinischer Untersuchung begonnen. Vom Operationstag an erfolgte dann 7 Tage lang täglich die Fortführung dieser Labordiagnostik (s. 3.3.). In der zweiten post-Op Woche wurden die Kontrollen im Drei-Tagesintervall fortgeführt.

Die Wundsekretuntersuchung mit allen korpuskulären Bestandteilen im Sekret (Abnahmetechnik s.u. 3.3.1.1.) begann unmittelbar nach der Operation (Zeitpunkt= 0) und wurde dann dreistündlich bis zur zwölften Stunde fortgeführt. Dann erfolgte eine tägliche Wundsekretkontrolle bis zur Entfernung der Redondrainage, die nach Sistieren des Wundsekretflusses oder Unterschreiten einer Flussgeschwindigkeit von 15 ml/die anstand. Die Entnahme der Wundsekretproben erfolgte unter sterilen Bedingungen aus der tiefsten und einer oberflächlichen Drainage.

Als klinische Kontrolle wurde täglich der Verbandswechsel überwacht und die Körpertemperatur protokolliert, was bis zu drei Wochen postoperationem erfolgte.

3.3 Beobachtungsparameter

3.3.1. Laborparameter und –verfahren

3.3.1.1. Wundsekret

Das Wundsekret wird in geschlossenen Kunststoffsaugflaschen nach Redon gesammelt, wobei eine Drainage in der Wunde liegt (Wunddrain) und über eine Kopplungsstelle mit dem Verbindungsschlauch zur Flasche konnektiert ist. Die Saugflasche steht unter Unterdruck (2 mm) und saugt das Wundsekret in die Flasche. Hierbei wird die Wunde durch den Unterdruck komprimiert [38]. Das Wundsekret wird mittels einer 2 ml Spritze mit steriler Kanüle aus der Kopplungsstelle von Wunddrain und Verbindungsschlauch nach dreiminütiger Desinfektion mit 70% Ethanol durch Punktion des Universalverbindungsstückes gewonnen. Zunächst muss der Verbindungsschlauch und der Wunddrain mit zwei Gefäßklemmen unterbunden werden. Damit ist ein Sekretrückstrom verhindert, falls mit der Kanüle Luft eindringt. Nachdem ein bis zwei ml Wundsekret gewonnen wurden, wird dieses in ein gebrauchsfertiges EDTA-Röhrchen, dessen Innenwandung mit EDTA beschichtet ist, gegeben. Um eine Gerinnselbildung zu verhindern, wird das Röhrchen vorsichtig hin und her gekippt. Es wird zunächst aus dem Redonsystem mit der tiefsten und der oberflächlichen Lage Wundsekret mit getrennter Kennzeichnung entnommen, bevor die weitere Analyse des Materials erfolgt. Um die Punktion aus dem Verbindungsstück zu erleichtern und Undichtigkeiten zu verhindern, wurde ein Wunddrainagesystem (Sterilovac®) verwendet, das ein Punktierzentrum mit sicherer Selbstabdichtung aufweist. Hierin befindet sich ein Hohlgummistopfen, der flaschenwärts von einem Gaze- Netz bedeckt ist, um Koagelbildungen aus dem Punktionsbereich fernzuhalten. Zur Probenentnahme wird nach äußerlicher dreiminütiger Desinfektion eine größere Punktionskanüle durch den Gummistopfen soweit vorgeschoben, dass die Kanülenöffnung in den Hohlraum des Stopfens gelangt.

3. Material und Methodik

Die weitere Analyse des Wundsekretes erfolgt mit der Zählung der einzelnen korpuskulären Bestandteile. Diese erfolgt nach dem Coulter- Prinzip [7]. Hierbei werden neben der Leukozyten- und Erythrozytenzählung Hämoglobin und MCV bestimmt und in einem gesonderten Rechenprogramm Hämatokrit, MCHC und MCH ermittelt. Die Messung beruht auf eine Stromleitfähigkeitsmessung in einer Zellen- und Elektrolytsuspension (isotonische Verdünnungslösung). Hierbei nutzt man eine geringe Stromleitfähigkeit der Blutkörperchen im Vergleich zur Verdünnungslösung aus und misst die für jeden Zelltyp charakteristische Widerstandsänderung beim Durchtritt einer Zelle durch die Öffnung einer Messkapillare. In die eigentliche Zählung gehen jedoch nur solche Impulse ein, die charakteristische, für jeden zu zählenden Zelltyp einstellbare Schwellenwerte über- oder unterschreiten. Stark verdünntes Wundsekret wird durch eine Kapillare gesaugt. Das Gerät (Coulter® von Coulter electronics GMBH) registriert jedes Blutkörperchen, das zwischen zwei Elektroden einen speziellen Impuls auslöst. So kann je nach der verwendeten Verdünnungs- und Zersetzungsflüssigkeit der Erythrozyt und der Leukozyt gezählt werden. Die verwendeten Lösungen sind zum Verdünnen und Hämolisieren des Wundsekretes oder Blutes, zur Zählung der Blutkörperchen und zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes gedacht. Die Hämoglobinbestimmung erfolgt mit einem integrierten Hämoglobinometer. Als Lösung wurde Sangoquant® von Merck benutzt. Das Wundsekret wurde in seinen korpuskulären Bestandteilen und in seinem Farbstoffgehalt bestimmt und zeitlich protokolliert. Jedes Drainagesystem wurde im oben definierten Beobachtungszeitraum punktiert und das Wundsekret analysiert. Folgende Parameter waren dabei von Interesse:

- Leukozyten
- Erythrozyten
- Hämoglobin und Hämatokritverlauf
- Wundsekretmenge

3.3.1.2. Blut

Die Blutentnahme erfolgte aus einer gestauten Vene und wurde in einem EDTA-, Senkungs- und Serumröhrchen abgenommen. Die Entnahme erfolgte in der ersten Woche täglich und im weiteren Verlauf jeden dritten postoperativen Tag. Die weitere Analyse aus dem EDTA- Röhrchen erfolgte mit dem gleichen Zählverfahren, wie es bei der Wundsekretuntersuchung verwendet wurde (Coulter- Prinzip). Zum Verdünnen und Hämolysieren wurde ebenfalls die extrem partikelarme isotonische Verdünnungslösung (Sangoquant® von Merck) verwendet. Die Blutentnahme erfolgte zeitgleich zur Wundsekretentnahme. Folgende Parameter wurden nach dem Coulter Prinzip untersucht:

- Leukozyten
- Erythrozyten
- Hämoglobin und Hämatokritverlauf

Die weitere Laboranalyse nach folgenden Parametern

- Blutsenkungsgeschwindigkeit
- C- reaktives Protein

erfolgte aus den beiden anderen Monovetten. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde mit der Methode nach Westergren untersucht. Im ungerinnbar gemachten Blut sedimentieren die Erythrozyten mit einer bestimmten Geschwindigkeit, die hauptsächlich durch die Plasmaproteine sowie die Zahl, Form und Oberfläche der Erythrozyten bestimmt wird. In eine kalibrierte Spritze mit 0,4 ml Natriumcitratlösung (3,8%) werden 1,6 ml Venenblut bis zur Marke 2,0 (200mm) nachgezogen. Dann wird die Westergren- Sedimentierungspipette bis zur Marke Null aufgezogen. Bei Temperaturen zwischen 18 bis 23° wird die Pipette im Westergrengestell senkrecht fixiert und nach einer und nach zwei Stunden der Senkungswert an der Grenze zwischen Erythrozytensäule und Plasmaschicht in mm abgelesen [7].

3. Material und Methodik

Für die Bestimmung des C-reaktiven Proteins wird die Serummonovette genommen. Die Untersuchungsmethode erfolgt mit „Latex CRP mono“ der Firma Behring Diagnostics GmbH. Das Testprinzip bestand in einer immunchemischen, partikelverstärkten Antigen/ Antikörper- Reaktion mit anschließender nephelometrischer Streulichtmessung, wobei die Antikörper gegen CRP an Polystrol- Partikel gebunden waren [95, 68, 49, 76, 46]. Die Werte wurden ebenfalls prä- und postoperativ ermittelt, in der ersten Woche täglich und dann in der zweiten Woche in einem Intervall von drei Tagen.

Leukozyten:

- pathologisch bzw. entzündlich:
Werte größer 15000 ab dem zweiten postoperativen Tag
- normal bzw. nicht entzündlich:
Werte kleiner 10000 ab dem zweiten postoperativen Tag.
- fraglich entzündlich:
Werte zwischen 10000 und 15000 ab dem zweiten postoperativen Tag

BSG:

- pathologisch bzw. entzündlich:
Werte größer 55 mm ab der dritten postoperativen Woche.
- normal bzw. nicht entzündlich:
Werte kleiner 30 mm ab der dritten postoperativen Woche.
- fraglich entzündlich:
Werte zwischen 30 und 55 mm ab der dritten postoperativen Woche.

CRP:

- pathologisch bzw. entzündlich:
Werte größer 2 mg/ dl ab dem 12. post op. Tag.
- normal bzw. nicht entzündlich:
Werte kleiner 1 mg/ dl ab dem 12. post op. Tag.
- fraglich entzündlich:
Werte zwischen 1 mg/ dl und 2 mg/ dl ab 12. post op. Tag.

3.3.1.3. Histologische und mikrobiologische Untersuchung

Die histologische Analyse der zu untersuchenden Proben wurde durch das Gerhard- Domagk- Institut für Pathologie der Universität Münster durchgeführt. Es erfolgten eine makroskopische (Beschreibung der Art des Materials) und eine mikroskopische Begutachtung. Hierzu wurden histologische Schnitte auf dem Mikrotom angefertigt und anschließend mit unterschiedlichen Färbemethoden angefärbt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte beispielsweise die Art des Gewebes (z.B. Bindegewebe, Granulationsgewebe oder Entzündungsgewebe) oder die vorliegenden Zellen (z.B. Leukozyten). Aus dem Befund ließ sich auf eine Diagnose mit kritischer Stellungnahme schließen. Die mikrobiologische Untersuchung der während der Operation entnommenen Proben erfolgte zum Nachweis und zur genauen Bestimmung eines Keims im Operationsgewebe. Der Nachweis von polymorphkernigen Leukozyteninfiltrationen wurde als Zeichen einer Wundheilungsstörung im Sinne einer Infektion gewertet.

3.3.2. Klinik

3.3.2.1. Verband

Die tägliche Wund- und Verbandskontrolle wurde während des postoperativen Verlaufes täglich protokolliert und nach Wundheilungsstörungen und nach Wundinfekten untersucht. Die erforderlichen Kriterien zur Beurteilung der Wundheilung wurden in Analogie zur Einteilung des Wundprotokolls der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT, Prof. Härle 1989, [41]) eingeteilt. Das Protokoll sieht eine Einteilung in Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen vor. Hierbei sprechen die Kriterien Rötung, Hämatom, protrahierte Wundsekretion und Nekrose für eine Wundheilungsstörung. Die Wundinfektionen werden differenziert in oberflächliche, tiefe und septische Infektionen. Die Beurteilung der postoperativen Wundheilung erfolgte durch Inspektion der Wunde im Rahmen des Verbandwechsels vom 4. bis 21. postoperativen Tag [41].

3.3.2.2. Temperatur

Die prä- und postoperativen axillären Temperaturbestimmungen wurden in der ersten Woche als tägliche klinische Visite morgens um 7:00h und in der zweiten und dritten Woche analog zur Laborbestimmung jeden dritten Tag protokolliert. Bei fieberhaften Verläufen wurde entsprechend klinisch orientiert häufigere Temperaturregistrierung und Dokumentation vorgenommen.

3.3.3. Datenverarbeitung und –analyse

Zur Datenverwaltung, -verarbeitung und -analyse wurde das IBM- kompatible Datenbanksystem MEDLOG® verwendet. Es vermag Eingabe, Speicherung, Verwaltung und Auswertung medizinischer Daten durchzuführen. Unter MEDLOG® können medizinische Datenreihen als Datenbank gespeichert werden [75]. Die hierdurch eingespeicherten Daten beinhalten die Befunde der Wundsekretanalyse mit den entsprechenden korpuskulären Anteilen, die humoralen Entzündungsparameter, die klinischen Untersuchungsbefunde, die prä-, peri- und postoperativen Daten des Patienten. Die Dateneingabe erfolgte mittels selbstdefinierten Variablen, die eine Matrix zum Dateneinlesen erstellten und die zeitliche Verlaufsänderung mit so genannten 'Encountern' darzustellen erlaubten. Unterschiedliche Zeitpunkte und –abstände insbesondere der Probenentnahmen konnten hierdurch berücksichtigt und im weiteren ausgewertet werden. In Listen (Panels) zur Datenaufnahme wurden alle zeitvarianten und -invarianten Variablen eingelesen, in so genannten Transpose- Files (= Transport) fixiert und in die weitere Analyse vermittelt. Weitere wesentliche Programme, die in MEDLOG® verknüpft sind, sind das Compute-, Select- und das Extractprogramm. Diese Programme können aus den Daten relevante Datensätze für die statistische Bearbeitung, Ausarbeitung und Berichte herausziehen. Das Selectprogramm zieht Daten für jeden Patienten einer definierten Gruppe heraus und platziert diese Daten in so genannte Extraction- Files, um diese der statistischen Auswertung zuzuführen.

Die statistische Berechnung erfolgte mit Zuhilfenahme des SPSS 7,5-Programm. Als statistische Maßzahlen zur Beschreibung des Datenmaterials wurden der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) als Quotienten aus der Summe der Messwerte und ihrer Anzahl (n). Die Standardabweichung (s) wird als das Maß für die Abweichung der Einzelwerte einer Messreihe von ihrem arithmetischen Mittelwert bestimmt und wird definiert als der positive Wert der Wurzel aus der Varianz. Die Varianz ist eine Größe zur Charakterisierung der Streuung der Einzelwerte einer Messreihe um ihren Mittelwert [75, 48].

Die Untersuchungsparameter wurden durch Boxplots wiedergegeben, die auf den zeitlichen Verlauf bezogen die Daten graphisch veranschaulicht. Der Interquartilabstand wurde als Kasten (engl.: box) dargestellt, von dem aus Strecken bis zum Minimum bzw. Maximum ausgezogen werden. Der Kasten stellte gerade den Bereich dar, in dem ungefähr 50 % der Daten liegen [48].

Als Testverfahren dienten der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test), ein nicht-parametrischer Zweistichprobentest für unverbundene Stichproben und stetige Merkmale, und der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) auf Unabhängigkeit zweier qualitativer Merkmale, bei denen die p -Werte nur als explorative Angaben zu verstehen waren. Zur weiteren Analyse erfolgt der parameterfreie Test zum Vergleich von zwei verbundenen oder nicht verbundenen Stichproben von Werten, die in einer topologischen Skala angeordnet sind oder in einer metrischen Skala mit unbekannter Häufigkeitsverteilung vorliegen. Entsprechend den Gruppen und den Zeitintervallen wird der Vergleich durchgeführt. Das relative Risiko ist der Quotient der Inzidenzraten unter Exponierten und Nicht-Exponierten. Das Konfidenzintervall (KI) ist ein geschätztes Intervall, welches den wahren Wert eines unbekanntes Parameters (z. B. Erwartungswert) mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit $1 - \alpha$, hier 95 %, überdeckt. Von einem statistisch signifikanten Ergebnis wurde gesprochen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (α) unter 5 % lag [75].

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Parameter

4.1.1. Wundheilung

Bei der regelmäßigen Wund- und Verbandskontrolle (nach DGOT, Prof Härle [39]) wurden während des postoperativen Verlaufes in der entzündlichen (pathologischen) Verlaufsgruppe 13 Fälle mit normaler reizloser Wundheilung (76,5%) protokolliert. Drei Patienten präsentierten ein lokales Hämatom, einer ein Serom, zusätzlich zeigten zwei Patienten im Verlauf eine Hautrötung und zwei eine Hautüberwärmung, d.h. eine Wundheilungsstörung machten 23,5% der Patienten durch. In der nicht entzündlichen (normalen) Verlaufsgruppe wurden 73 Patienten mit einer unauffälligen Wundheilung notiert (83,9%). Zwei Patienten zeigten ein Hämatom, zwei präsentierten ein Serom, fünf eine Nekrose und fünf eine Hautüberwärmung (d.h. 16,1% der Patienten machten eine Wundheilungsstörung durch). Eine statistische Signifikanz ($p=0,273$) liegt nicht vor.

4. Ergebnisse

4.1.2. Temperatur

Die Entwicklung der axillären Körpertemperatur ergibt in der normalen Gruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag mäßig ansteigende Werte. ($\bar{\varnothing}$ 37,1 C°, min. 35,8 C°, max. 38,8 C°) In der pathologischen Gruppe zeigt sich eine leicht abfallende Tendenz ($\bar{\varnothing}$ 37,5 C° min. 35,8 C°, max. 39,1 C°). Im weiteren Verlauf normalisieren sich die Temperaturen bis zum fünften und sechsten postoperativen Tag in beiden Gruppen. Es lassen sich zwischen beiden Gruppen ab dem 3. postoperativen Tag keine Unterschiede ermitteln. (s. Abb.1 u.2.).

Temperatur	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
bis 2. Tag	37,15	0,63	35,8	38,4	174	0,0247
	37,56	0,95	36,3	39,1	34	
3. Tag	37,24	0,64	36,0	38,7	87	0,776
	36,89	0,72	35,5	37,7	17	
4.- 6. Tag	36,71	0,49	35,8	38,4	261	0,72
	36,62	0,53	35,6	37,3	51	
> 6. Tag	36,79	0,36	35,6	37,7	405	0,89
	36,81	0,42	36,2	37,8	85	

Tabelle 4.1 Statistischer Vergleich des postoperativen Temperaturverlaufes bei Patienten mit '■' = nicht entzündlichem' und '■' = entzündlichem Verlauf.

4. Ergebnisse

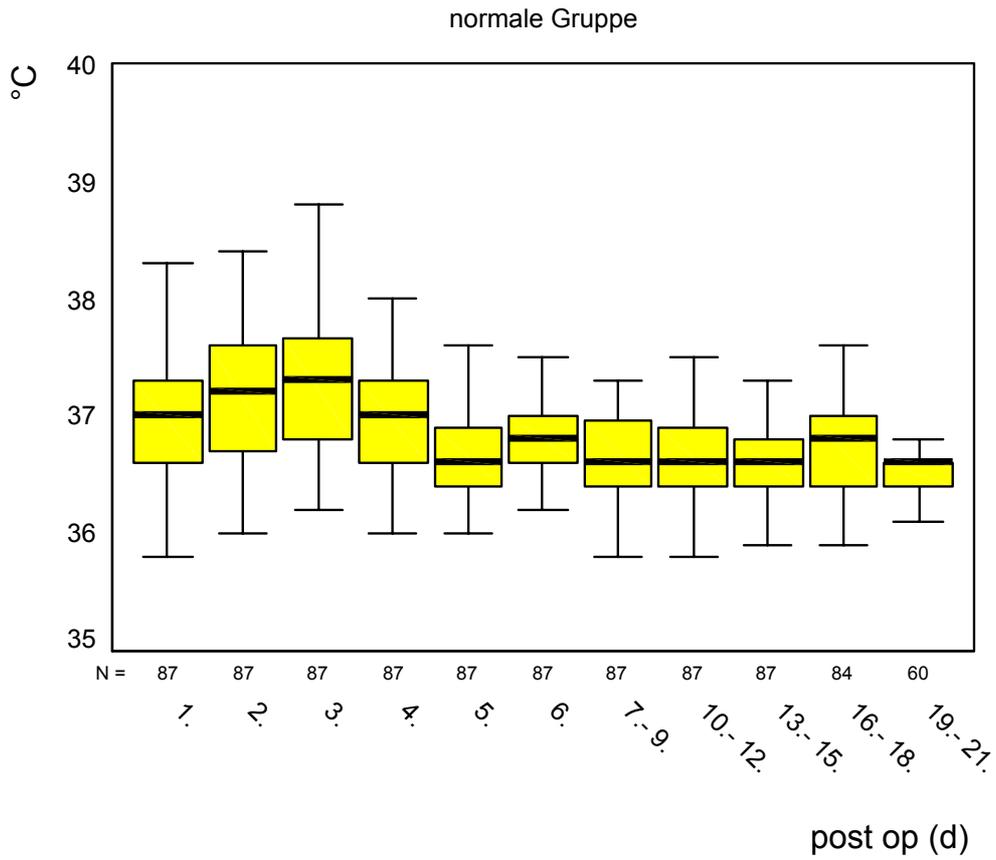


Abb.1

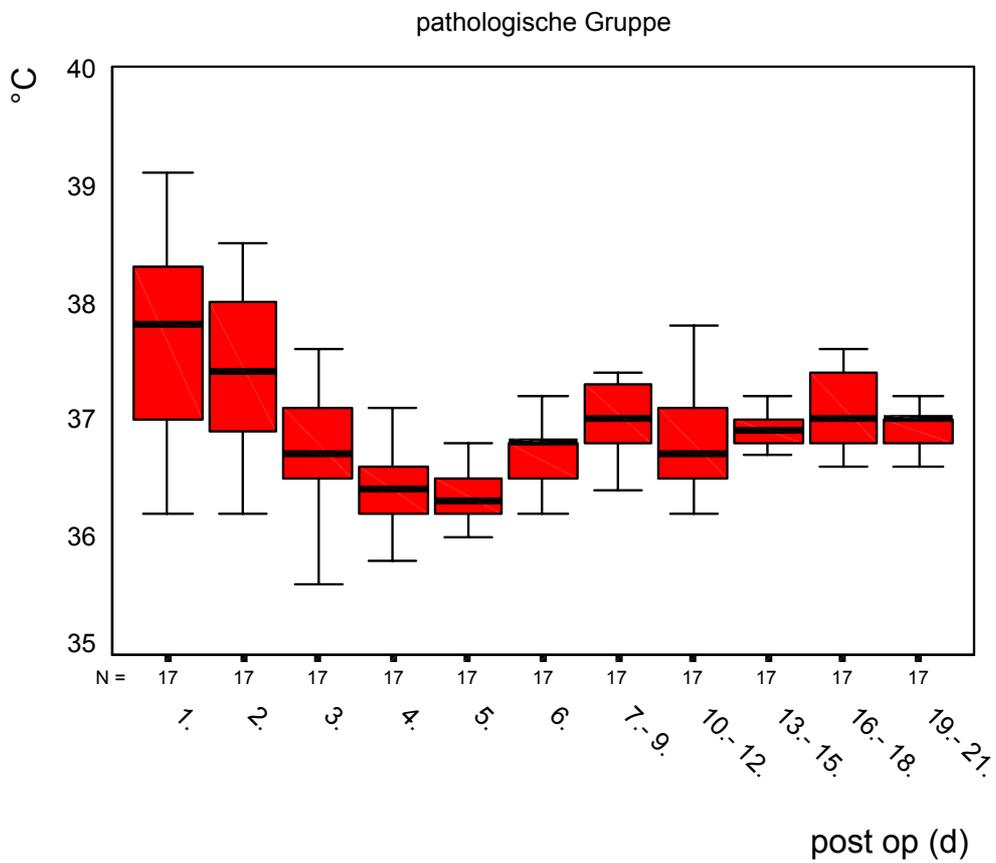


Abb.2

4. Ergebnisse

4.2. Laborparameter

4.2.1. Leukozyten im Blut

Zwischen den Leukozyten in der normalen und pathologischen Gruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede im Bereich der Normalwerte (Normalreferenzwerte: 4000 bis 10000 Leukozyten/ µl).

1.) Normale und pathologische Gruppe im Vergleich

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
bis 2. Tag	9049,29	2469,90	3800	15400	87	0,3917
	9152,63	3794,64	3100	22400	17	
3. Tag	8544,68	2097,91	4700	12600	87	0,1855
	7490,00	710,95	6300	8900	17	
4.- 6. Tag	7154,46	1528,76	3100	10600	87	0,4431
	6974,07	1148,44	5400	9200	17	
> 6. Tag	7050,00	1297,38	3900	10400	87	0,4648
	7483,97	1029,01	5400	9900	17	

Tabelle 4.2 Statistischer Vergleich des postoperativen Leukozytenverlaufes im Blut bei Patienten mit 'nicht entzündlichem' und 'entzündlichem Verlauf'.

2.) Osteomyelitis im Vergleich

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
bis 2. Tag	8744,29	4131,28	3000	88800	29
	9269,70	4033,57	3100	22400	14
3. Tag	7240,00	1776,01	4800	10800	29
	7300,00	568,21	6300	8100	14
4.- 6. Tag	6867,74	1503,64	3100	9400	29
	7042,86	1140,86	5500	9200	14
> 6. Tag	7070,97	1145,19	3100	9400	29
	7580,20	1074,69	5400	9900	14

Tabelle 4.3 Statistischer Vergleich des postoperativen Leukozytenverlaufes im Blut bei Patienten mit Osteomyelitis bei 'nicht entzündlichem' und 'entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

3.) Endoprothetik im Vergleich

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
bis 2. Tag 	9748,75	2426,38	7322	12175	21
	7600,00				1
3. Tag 	8987,50	1785,20	5500	12600	21
	7600,00				1
4.- 6. Tag 	6995,00	1476,99	4000	10600	21
	6000,00	721,11	5278	6722	1
> 6. Tag 	6686,67	1397,99	3900	9000	21
	6775,00	826,13	5948	7601	1

Tabelle 4.4 Statistischer Vergleich des postoperativen Leukozytenverlaufes im Blut bei Patienten mit Endoprothesenimplantation bei  nicht entzündlichem' und  entzündlichem Verlauf'.

4.) Spantransplantation nicht entzündl. Verlauf

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
bis 2. Tag 	9622,22	2161,76	2161,76	11784	19
3. Tag 	9816,67	1915,88	7000	12300	19
4.- 6. Tag 	7930,43	1525,67	5200	10500	19
> 6. Tag 	7721,74	1148,50	5200	9900	19

Tabelle 4.5 postoperativer Leukozytenverlauf im Blut bei Patienten mit Spantransplantation bei  nicht entzündlichem Verlauf'. (Keine Pat mit entzündlichem Verlauf).

5.) Tumorresektion im Vergleich

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
bis 2. Tag 	8863,64	2361,30	4700	12300	14
	8575,00	1627,63	6700	10600	2
3. Tag 	9571,43	2681,40	4700	12300	14
	8900,00		8900	8900	2
4.- 6. Tag 	7568,75	1615,64	4100	10500	14
	7466,67	1331,67	6600	9000	2
> 6. Tag 	7631,25	1147,59	5300	9800	14
	7225,00	636,40	6500	8500	2

Tabelle 4.6 Statistischer Vergleich des postoperativen Leukozytenverlaufes im Blut bei Patienten mit Tumorresektion bei  nicht entzündlichem' und  entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

6.) Wirbelsäulen- Operation normaler Verlauf:

Leukozyten	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
bis 2. Tag	8840,0	1569,28	7270	10409	4
3. Tag	8300,0	1501,11	7000	9600	4
4.- 6. Tag	6275,0	736,55	5400	7100	4
> 6. Tag	6275,0	736,55	5400	7100	4

Tabelle 4.7 postoperativer Leukozytenverlauf im Blut bei Patienten mit Wirbelsäulenoperationen bei nicht entzündlichem Verlauf. (Keine Pat mit entzündl. Verlauf).

4.2.2. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

In der entzündlichen (pathologischen) Verlaufsgruppe ergibt sich eine BSG in der ersten Stunde mit einem initialem Plateau zwischen dem dritten und zwölften Tag von 76 bis 80 mm. Dieser Phase folgt ein langsamer Anstieg bis zur dritten Woche. In der nicht entzündlichen (normalen) Verlaufsgruppe liegt der maximale Blutsenkungswert am dritten Tag insgesamt niedriger bei 47,2 mm. Ein signifikanter Unterschied besteht im Vergleich beider Gruppen ($p < 0,0001$). Normalwerte stellten sich nach der dritten Woche ein. In der ersten Woche ist in der entzündlichen Gruppe die BSG doppelt so hoch wie in der Gruppe mit normalem Verlauf. (Abb.3 und 4).

4. Ergebnisse

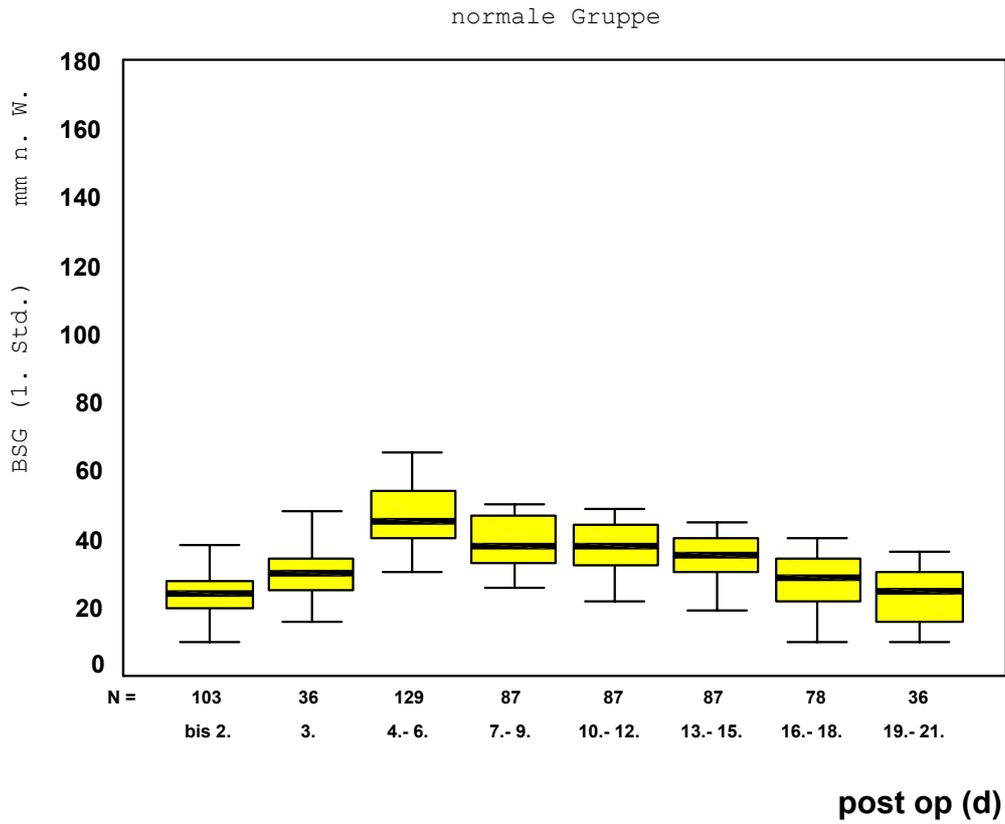


Abb.3

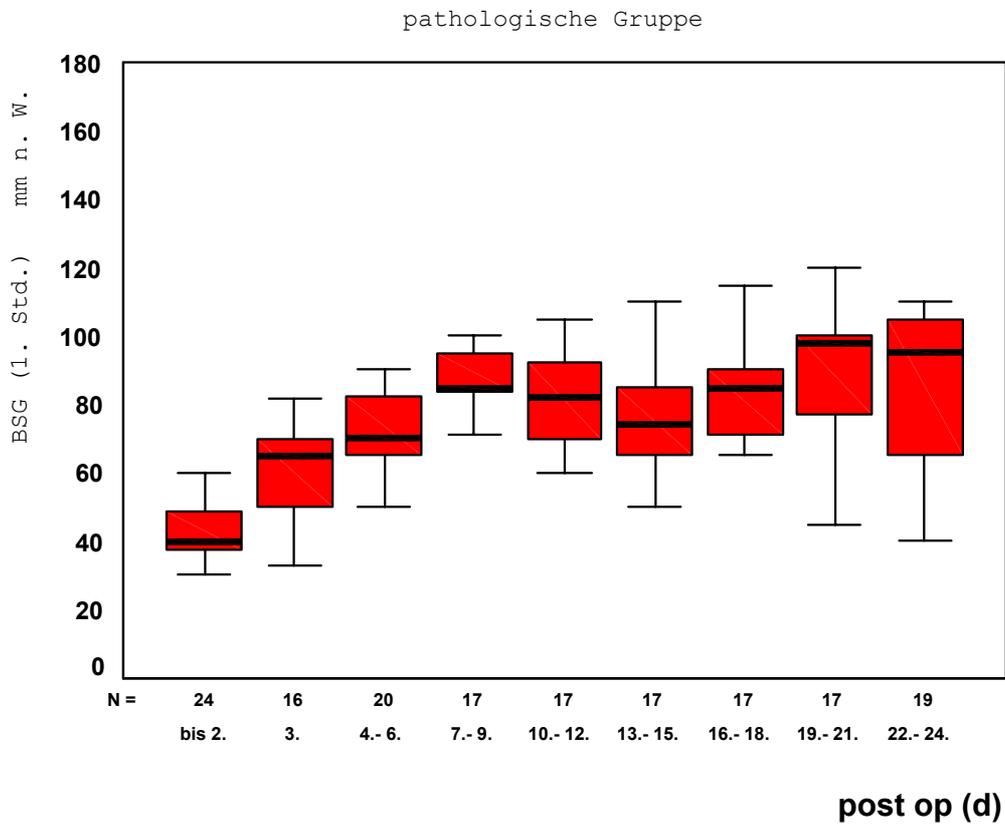


Abb.4

4. Ergebnisse

Blutsenkungsgeschwindigkeit

1.) Normale und pathologische Gruppe im Vergleich

BSG 1h	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
1. Woche  	45,44	9,87	30	65	87	0,01
	56,36	10,88	30	90	17	
2. Woche  	39,92	7,54	23	50	87	0,001
	81,91	10,34	55	107	17	
3. Woche  	24,62	6,79	10	38	87	0,0001
	91,89	33,80	48	120	17	

Tabelle 4.8 Statistischer Vergleich des postoperativen BSG- Verlaufes im Blut bei Patienten mit  nicht entzündlichem' und  entzündlichem Verlauf'.

4.2.3. C- reaktives Protein

Für das C- reaktive Protein wird in der entzündlichen Verlaufsgruppe am vierten postoperativen Tag ein Mittelwert von 7,64 mg/dl, min. 6,0 bis max. 9,0 mg/dl notiert. Für die nicht entzündliche Verlaufsgruppe ergibt sich im Vergleich am vierten Tag ein Mittelwert von 6,22 mg/dl, min 3,2 bis 8,7 mg/dl. Beide Gruppen weisen ab dem vierten postoperativen Tag einen zunehmenden signifikanten Unterschied mit $p < 0,001$ auf. In den Abb. 5 und 6 sind jeweils die Verläufe in der nicht entzündlichen und entzündlichen Verlaufsgruppe mittels Boxplots dargestellt. In den anschließenden Tabellen werden zudem die Verläufe in den entsprechenden Operationsverfahren aufgeführt. Der statistische Vergleich mit dem Mann- Whitney- Wilcoxon- Test (U- Test) kann wegen der Patientenzahl in der entzündlichen Gruppe nur mit den Gesamtverläufen der Hauptgruppen erfolgen.

4. Ergebnisse

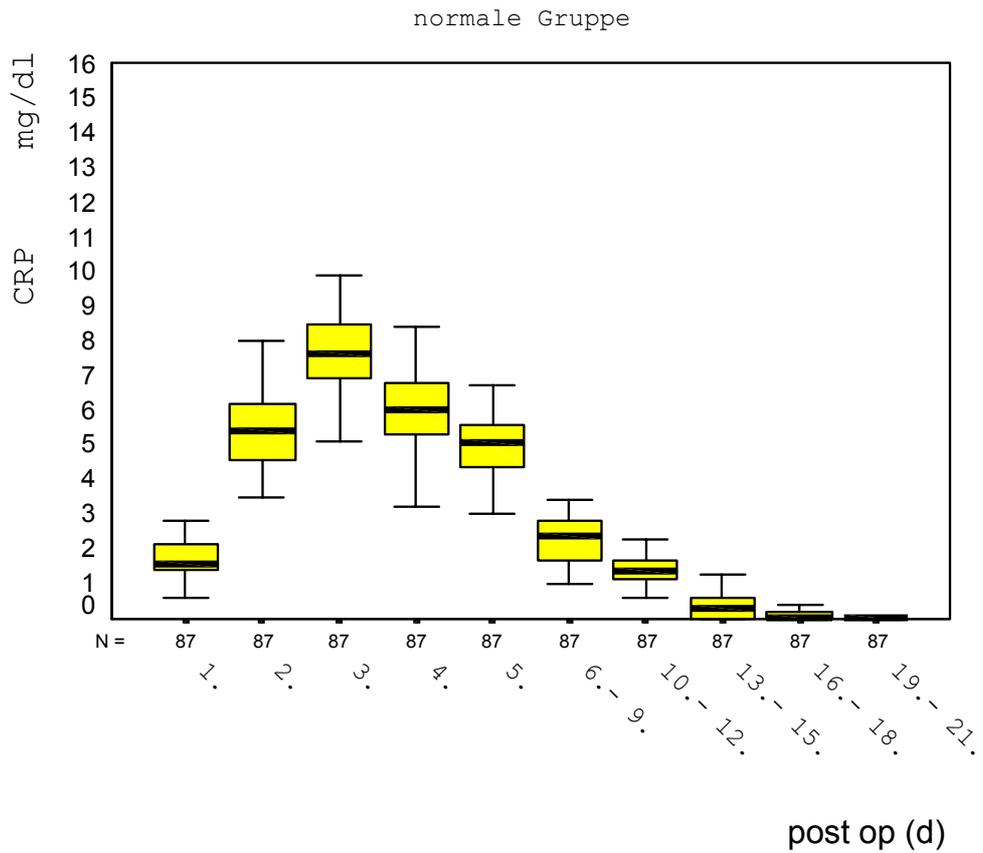


Abb.5

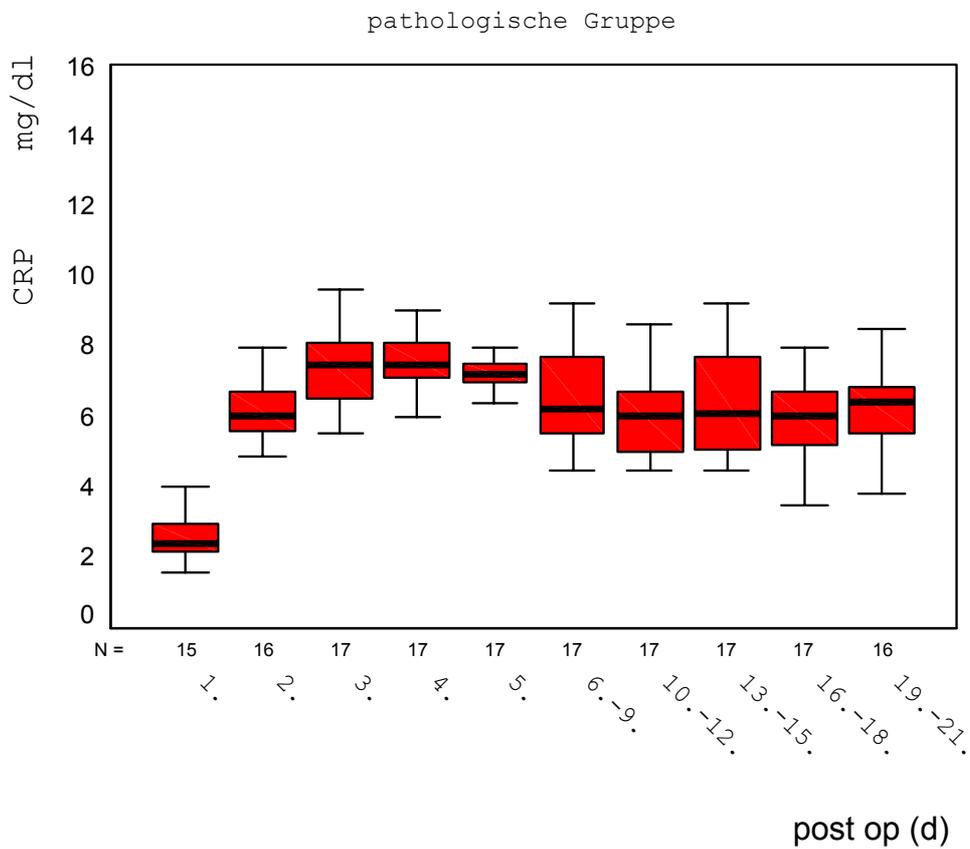


Abb.6

4. Ergebnisse

C- reaktives Protein

1.) Normale und pathologische Gruppe im Vergleich

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
1. Tag	1,73	0,51	0,6	2,8	87	0,0001
	2,57	0,73	1,6	4	15	
2. Tag	5,37	1,15	3,5	8,0	87	0,0139
	6,14	0,91	4,9	8	17	
3. Tag	7,68	1,22	5,1	9,9	87	0,6824
	7,48	1,21	5,5	9,6	17	
4. Tag	5,93	1,19	3,2	8,4	87	0,00001
	7,64	0,77	6,0	9,0	17	
5. Tag	5,02	0,82	3,0	6,7	87	0,00001
	7,22	0,41	6,4	8,0	17	
6.- 9. Tag	2,29	0,64	1,0	3,4	87	0,00001
	6,65	1,53	4,5	9,2	17	
9.-12. Tag	1,42	0,35	0,6	2,3	87	0,00001
	6,02	1,25	4,5	8,6	17	
12.-15. Tag	0,34	0,30	0	1,3	87	0,00001
	6,55	1,55	4,5	9,2	17	
15.-18. Tag	0,08	0,12	0	1,3	87	0,00001
	6,06	1,20	3,5	8,0	17	
18.-21. Tag	0,03	0,13	0	0,9	87	0,00001
	6,31	1,10	3,8	8,5	16	

Tabelle 4.9 Statistischer Vergleich des postoperativen CRP- Verlaufes im Blut bei Patienten mit 'nicht entzündlichem' und 'entzündlichem Verlauf'.

2.) Osteomyelitis im Vergleich

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	1,85	0,45	0,9	2,5	29
	2,47	0,65	1,6	4	14
2. Tag	5,51	1,03	3,5	7,5	29
	6,14	0,98	4,9	8	14
3. Tag	7,07	0,87	6,0	9,1	29
	7,17	1,06	5,5	9,5	14
4. Tag	5,63	1,38	3,2	8,0	29
	7,62	0,83	6,0	9	14
5. Tag	4,97	0,77	3,0	6,0	29
	7,19	0,44	6,4	8	14
> 6. Tag	0,79	0,99	0	3,3	136
	7,05	1,22	4,5	9,2	41

Tabelle 4.10 Statistischer Vergleich des postoperativen CRP- Verlaufes im Blut bei Patienten mit einer Osteomyelitis bei 'nicht entzündlichem' und 'entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

3.) Endoprothetik im Vergleich

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag  	1,57	0,59	0,6	2,8	21
	3,9				1
2. Tag  	5,78	1,19	4	8	21
	9,1				1
3. Tag  	8,22	1,07	6	9,9	21
	7,3				1
4. Tag  	6,59	0,95	4,1	7,9	21
	7,3				1
5. Tag  	5,13	0,64	4	6,2	21
	7,0				1
> 6. Tag  	1,21	0,95	0	3,4	92
	6,73				1

Tabelle 4.11 Statistischer Vergleich des postoperativen CRP- Verlaufes im Blut bei Patienten mit einer Endoprothesenimplantation bei  nicht entzündlichem' und  entzündlichem Verlauf'.

4.) Spantransplantation normaler Verlauf

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag 	1,86	0,46	1,1	2,7	19
2. Tag 	4,86	1,22	3,6	7,3	19
3. Tag 	8,11	1,34	5,1	9,9	19
4. Tag 	6,77	1,15	5	8,7	19
5. Tag 	4,87	0,92	3,3	6	19
> 6. Tag 	0,78	0,92	0	3,2	81

Tabelle 4.12 postoperativer CRP- Verlauf im Blut bei Patienten mit Spantransplantation bei  nicht entzündlichem Verlauf'. (Keine Pat. mit entzündl. Verlauf).

4. Ergebnisse

5.) Tumorresektion im Vergleich

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag ■ ■	1,64	0,54	0,9	2,6	14
	6,1	0			2
2. Tag ■ ■	5,73	1,37	3,8	8	14
	8,85	1,06	7,79	9,91	2
3. Tag ■ ■	8,11	1,46	5,5	9,9	14
	7,9	0,28	7,62	8,18	2
4. Tag ■ ■	6,76	1,13	4,2	8,2	14
	7,5	0			2
5. Tag ■ ■	5,34	0,94	3,9	6,7	14
	7,5	0			2
> 6. Tag ■ ■	0,64	0,87	0	3	60
	5,47	0,79	4,68	6,26	2

Tabelle 4.13 Statistischer Vergleich des postoperativen CRP- Verlaufes im Blut bei Patienten mit einer Tumorresektion bei ■ 'nicht entzündlichem' und ■ 'entzündlichem Verlauf'.

6.) Wirbelsäulen- Operation normaler Verlauf:

CRP	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag ■	1,8	0,54	1,4	2,6	4
2. Tag ■	5,26	0,5	4,6	5,9	4
3. Tag ■	7,63	1,46	6,4	9,3	4
4. Tag ■	5,95	0,53	5,4	6,5	4
5. Tag ■	4,58	1,08	4	6,2	4
> 6. Tag ■	1,03	0,77	0	2,5	19

Tabelle 4.14 postoperativer CRP- Verlauf im Blut bei Patienten mit Wirbelsäulen- Operation bei ■ nicht entzündlichem Verlauf. (Keine Pat. mit entzündl. Verlauf).

4. Ergebnisse

Häufigkeiten aus der Vierfeldertafel

In der Vierfeldertafel werden die Patienten der normalen und pathologischen Gruppe nach der Größe des CRP-Wertes kleiner (\leq) und größer ($>$) 6 mg/dl und im weiteren 3 mg/dl eingeteilt.

Dabei zeigt sich, dass am 2. Tag für die pathol. Gruppe über die Hälfte der CRP-Werte über 6 mg/dl und am 3. Tag 90% über 6 mg/dl liegen. Am 5. Tag liegen alle Patienten mit ihrem CRP-Wert über 6 mg/dl.

Bei der Richtgröße CRP= 3 mg/dl ist eine signifikante Trennung zwischen normaler und entzündlicher Gruppe später. Am zweiten Tag liegen alle Patienten mit dem CRP über 3 mg/dl und nach dem 6. postoperativen Tag unterschreiten 97% in der normalen Gruppe 3 mg/dl. Dagegen sind in der entzündlichen Gruppe vom 2. postoperativen Tag an der CRP $>$ 6 mg/dl.

		1. day		
		normal	pathol.	Total
CRP \leq 6 mg	\leq 6 mg/dl	87	15	102
	$>$ 6 mg/dl	0	0	0
Total		87	15	104
		83,7	16,3	100,0%

		3. day		
		normal	pathol.	Total
CRP \leq 6 mg	\leq 6 mg/dl	6	2	8
	$>$ 6 mg/dl	81	15	96
Total		87	17	104
		83,7	16,3	100,0%

4. Ergebnisse

		4. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 6 mg/dl	53	1	54 51,9%
	> 6 mg/dl	34	16	50 48,1%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

		5. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 6 mg/dl	80	0	80 76,9%
	> 6 mg/dl	7	17	24 23,1%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

		> 6. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 6 mg/dl	384	17	401 92,0%
	> 6 mg/dl	0	35	35 8,0%
Total		384 88,1	52 11,9	436 100,0%

		1. day		
		normal	pathol.	Total
CRP 3 mg	<= 3 mg/dl	87	11	98 96,1%
	> 3 mg/dl	0	4	4 3,9%
Total		87 85,3	15 14,7	102 100,0%

4. Ergebnisse

		2. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 3 mg/dl	0	0	0 0%
	> 3 mg/dl	87	16	103 100%
Total		87 84,5	16 15,5	103 100,0%

		3. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 3 mg/dl	0	0	0 0%
	> 3 mg/dl	87	17	104 100,0%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

		4. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 3 mg/dl	0	0	104 100,0%
	> 3 mg/dl	87	17	104 100,0%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

		5. day		
		normal	pathol.	Total
CRP	<= 3 mg/dl	1	0	1 1,0%
	> 3 mg/dl	86	17	103 99,0%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

4. Ergebnisse

	> 6. day		Total
	normal	pathol.	
CRP	-----+-----+-----+		
<= 3 mg/dl	424	0	424
			81,5%
> 3 mg/dl	11	84	95
			18,3%
	-----+-----+-----+		
Total	435	84	519
	83,8	16,2	100,0%

4.2.4. Wundsekretanalyse

4.2.4.1. Leukozytenverlauf im tiefen Drain- System

In der Wundsekretanalyse zeigt der Leukozytenverlauf zunächst am ersten Tag für die normale Verlaufsgruppe signifikant höhere Werte. Am zweiten Tag steigen die Leukozytenwerte in der entzündlichen Gruppe über die normale Gruppe hinaus und sind am vierten Tag im Mittel über 10000/ μ l. Dagegen fallen die Leukozyten in der normalen Gruppe kontinuierlich ab und unterschreiten ab dem dritten postoperativen Tag die 3000/ μ l- Grenze. Entsprechend ist der statistische Vergleich mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) ab dem 2. Tag mit steigenden Leukozytenwerten in der entzündlichen Verlaufsgruppe signifikant mit $p < 0,00001$. In der Vierfeldertafel erfolgt die Trennung der Verläufe zwischen den beiden Gruppen anhand des Leukozytenwertes mit 3000/ μ l. Signifikant trennen sich die Verläufe hierbei ab dem 3. Tag, wobei ab dem 4. Tag in der entzündlichen Gruppe alle Leukozytenwerte $> 3000/\mu$ l liegen. In der normalen Gruppe sind am dritten Tag 91% aller Leukozytenbestimmungen im Wundsekret $< 3000/\mu$ l. Die Sekretionsmenge zeigt in den ersten beiden postoperativen Tagen signifikante Unterschiede, wobei die normale Gruppe mehr Volumen sezerniert. In den weiteren Tagen zeigen sich keine Unterschiede im U-Test. Erythrozyten- und Hämatokritbestimmung in den tiefen Drainsystemen zeigen zwischen normaler und pathologischer Gruppe keinen signifikanten Unterschied.

4. Ergebnisse

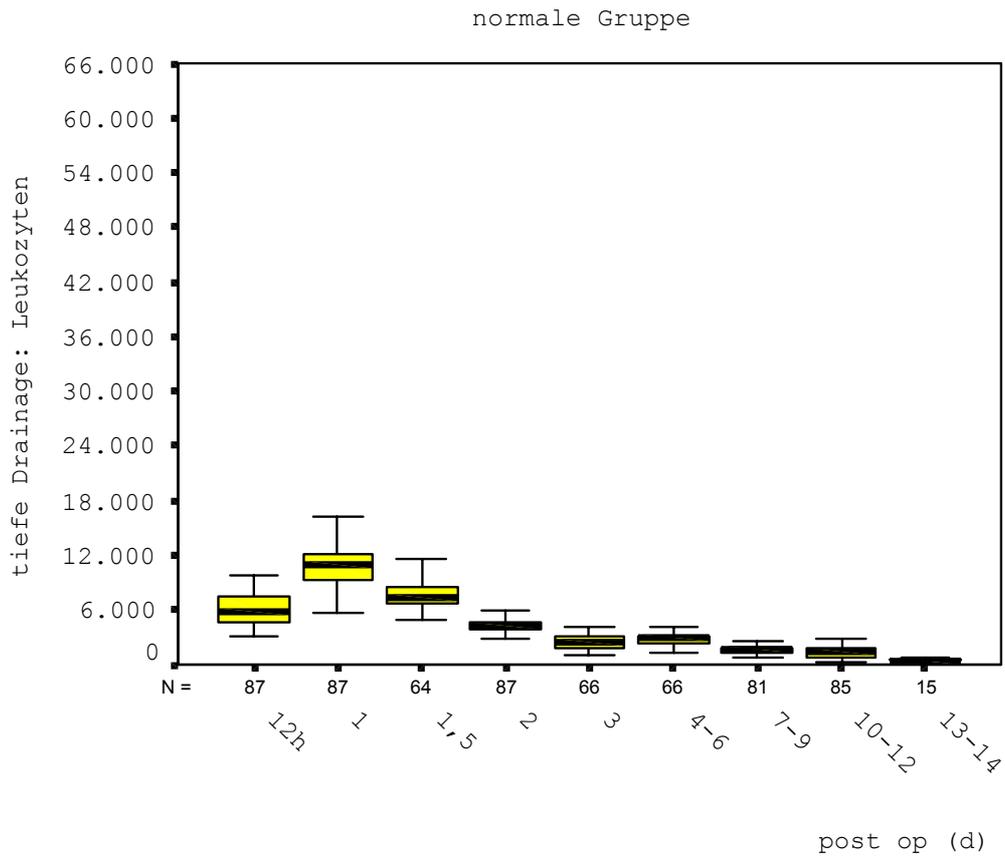


Abb.7

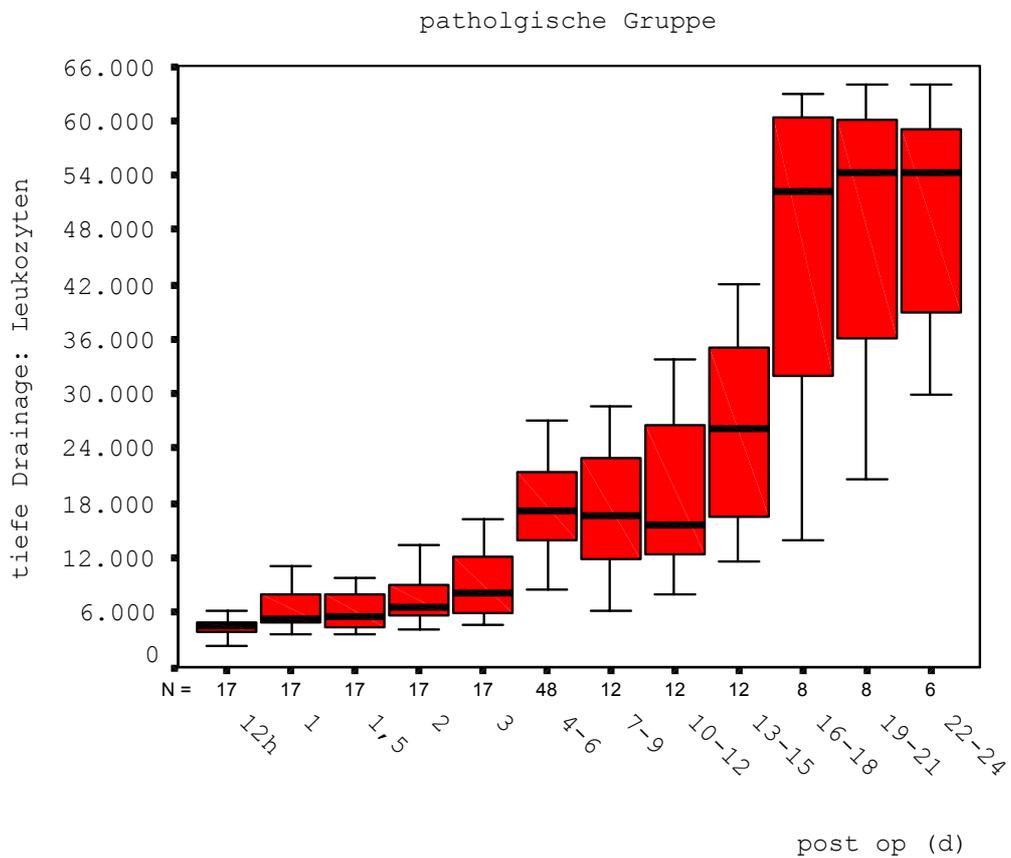


Abb.8

4. Ergebnisse

1.) Normale und pathologische Gruppe im Vergleich

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
12 Std.	6011,49	1711,82	3100	9700	87	0,001
1. Tag	10848,28	2403,48	5600	17800	87	0,0001
1,5. Tag	7320,23	1900,02	5400	14100	64	0,001
2. Tag	4212,64	680,94	2800	5900	87	0,0001
3. Tag	2393,94	879,14	1100	4100	66	0,0001
4.- 6. Tag	2410,10	839,14	800	4100	66	0,0001
7.- 9. Tag	2110,54	790,90	800	2100	81	0,0001
10.- 12. Tag	1456,47	631,03	300	2900	85	0,0001
12.- 14. Tag	526,67	109,98	400	700	15	0,0001
> 6. Tag	1317,01	671,51	300	2900	181	0,0001

Leukozyten tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
12 Std.	4188,24	1058,23	2400	6300	17
1. Tag	6567,65	2473,92	3700	12000	17
1,5. Tag	6085,88	1939,51	3600	9800	17
2. Tag	7717,65	2688,92	4100	13600	17
3. Tag	9652,94	4134,93	4700	16200	17
4.- 6. Tag	17500,0	5297,21	8500	27100	48
7.- 9. Tag	17233,33	7511,97	6200	28500	12
10.- 12. Tag	18991,67	9126,93	8100	33700	12
13.- 15. Tag	26588,33	10246,73	11500	41900	12
16.- 18. Tag	45787,50	17944,55	13800	63000	8
19.- 21. Tag	48187,5	17092,22	20600	64000	8
22.- 24. Tag	50100,0	13235,10	30000	64000	6
> 6. Tag	31134,48	17971,09	6200	64000	58

Tabelle 4.15 und 4.16 Statistischer Vergleich des Leukozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit ' nicht entzündlichem' und ' entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

2.) Osteomyelitis im Vergleich

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
1. Tag	8275,68	3357,69	4200	18200	29	0,0001
2. Tag	5365,91	1632,08	2500	9200	29	0,0001
3. Tag	2289,47	617,25	1200	3500	29	0,0001
4.- 6. Tag	1899,0	615,82	800	3400	25	0,0001
> 6. Tag	1394,64	638,58	300	3500	114	0,0001

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	5636,0	2134,13	2400	11200	14
2. Tag	7796,48	2984,28	3300	13600	14
3. Tag	17739,13	5342,18	8500	27100	14
4.- 6. Tag	9323,91	3747,90	4700	16200	45
> 6. Tag	30145,83	18399,06	6200	64000	55

Tabelle 4.17 und 4.18 Statistischer Vergleich des Leukozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit Osteomyelitis bei 'nicht entzündlichem' und 'entzündlichem Verlauf'.

3.) Endoprothetik im Vergleich

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	8191,49	3109,53	3100	16300	21
2. Tag	5795,31	2267,47	2800	11500	21
3. Tag	2425,0	1006,14	1100	4100	21
4.- 6. Tag	2220,69	736,22	1000	3900	19
> 6. Tag	1178,57	547,97	400	2100	37

4. Ergebnisse

Leukozyten tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	4216,7				1
2. Tag	6835,0				1
3. Tag	11160,0				1
4.- 6. Tag	22980,0	2722,5			1
> 6. Tag	14671,4	4160			1

Tabelle 4.19 und 4.20 Statistischer Vergleich des Leukozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit einer Prothesenimplantation bei '■ nicht entzündlichem' und '■ entzündlichem Verlauf'.

4.) Tumor im Vergleich

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	8633,33	3700,45	4900	12300	14
2. Tag	5800,0	2216,3	3700	8900	14
3. Tag	2400,0				1
4.- 6. Tag	1675,0	377,49	1200	2100	9
> 6. Tag	1675,0	377,49	1200	2100	9

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	6400,0	150	6100	6400	2
2. Tag	7800,0		7800	7800	2
3. Tag	8500,0	705	7790	9200	2
4.- 6. Tag	13500,0	5600	7900	19100	2
> 6. Tag	35000,0	10000	25000	45000	2

Tabelle 4.21 und 4.22 Statistischer Vergleich des Leukozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit Tumorresektion bei '■ nicht entzündlichem' und '■ entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

5.) Spantransplantation im Vergleich

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	9478,57	3394,15	4400	15200	19
2. Tag	5810,0	2446,03	2100	11500	19
3. Tag	2416,67	911,38	1100	4100	11
4.- 6. Tag	2366,67	1008,51	1200	3900	11
> 6. Tag	1886,67	782,73	400	2900	17

Tabelle 4.23 Leukozytenverlauf im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit Spantransplantation bei nicht entzündlichem Verlauf. (Keine Pat. mit entzündl. Verlauf).

6.) Wirbelsäulen-Operationen normaler Verlauf

Leukozyten : tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	10641,67	4010,54	5100	16200	4
2. Tag	6146,67	2436,59	3600	11500	4
3. Tag	2260,0	1161,03	1200	3800	4
4.- 6. Tag	2566,67	1369,18	1000	4100	4
> 6. Tag	900,0	170,2	800	1100	4

Tabelle 4.24 Leukozytenverlauf im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit Wirbelsäulenoperationen bei nicht entzündlichem Verlauf. (Keine Pat. mit entzündl. Verlauf).

Häufigkeiten aus der Vierfeldertafel

		1. Tag		Total
		normal	entzündl.	
Leukozyten	<= 3000/ μ l	0	0	0 0%
	> 3000/ μ l	87	17	104 100%
Total		87 83,7	17 16,3	104 100,0%

4. Ergebnisse

2. Tag			
	normal	entzündl.	Total
Leukozyten			
<= 3000/ μ l	3	0	3
			0%
> 3000/ μ l	84	17	101
			100%
	87	17	104
Total	83,7	16,3	100,0%

3. Tag			
	normal	entzündl.	Total
Leukozyten			
<= 3000/ μ l	60	0	0
			0%
> 3000/ μ l	6	17	0
			100%
	66	17	94,0
Total	70,2	18,1	100,0%

4.-6. Tag			
	normal	entzündl.	Total
Leukozyten			
<= 3000/ μ l	60	0	50
			43,9%
> 3000/ μ l	6	48	64
			56,1%
	66	48	114
Total	57,9	42,1	100,0%

> 6. Tag			
	normal	entzündl.	Total
Leukozyten			
<= 3000/ μ l	176	0	176
			75,2%
> 3000/ μ l	0	58	58
			24,8%
	176	58	234
Total	75,2	24,8	100,0%

4. Ergebnisse

4.2.4.2. Volumen im tiefen Drain- System

1.) Normale Gruppe

Volumen tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p-Wert
1. Tag	142,65	111,51	10	740	87	0,001
2. Tag	242,89	161,44	20	1310	87	0,061
3. Tag	282,94	243,39	25	1435	66	0,2298
4.- 6. Tag	325,64	217,37	25	1320	66	0,1669
> 6. Tag	504,46	243,48	75	1575	181	0,1273

Pathologische Gruppe

Volumen tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	82,68	83,26	30	330	17
2. Tag	177,87	100,45	40	450	17
3. Tag	254,17	105,40	50	500	17
4.- 6. Tag	316,79	184,57	70	1000	48
> 6. Tag	484,11	306,63	220	1180	58

Tabelle 4.25 und 4.26 Volumen im tiefen Drainagesystem bei Patienten bei ' nicht entzündlichem' und ' entzündlichem Verlauf'.

4.2.4.3. Erythrozyten im tiefen Drain- System

1.) Normale Gruppe

Erythrozyten tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p- Wert
1. Tag	2,47	1,26	0,04	5,95	87	0,9836
2. Tag	1,44	1,12	0,03	5,45	87	0,9946
3. Tag	0,98	0,93	0,08	4,3	66	0,1460
4.- 6. Tag	0,79	0,9	0,03	3,79	66	0,1216
> 6. Tag	0,5	0,94	0,01	6,62	181	0,1226

4. Ergebnisse

Pathologische Gruppe

Erythrozyten tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	2,54	1,43	0,04	7	17
2. Tag	1,50	1,26	0,12	3,73	17
3. Tag	1,2	0,97	0,09	4,21	17
4.- 6. Tag	0,87	0,75	0,06	3,49	48
> 6. Tag	0,5	0,53	0,04	2,3	58

Tabelle 4.27 und 4.28 Statistischer Vergleich des Erythrozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit ' nicht entzündlichem' und ' entzündlichem Verlauf'.

4.2.4.4. Hämatokritbestimmung im tiefen Drain- System

1.) Normale Gruppe

Hämatokrit tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p- Wert
1. Tag	23,64	11,82	0,5	61,2	87	0,5760
2. Tag	14,22	10,78	0,6	57,4	87	0,9570
3. Tag	11,08	13,69	0,8	86	87	0,2148
4.- 6. Tag	8,05	8,75	0,4	38,5	66	0,1702
> 6. Tag	5,17	9,82	0,1	49,3	181	0,13

Pathologische Gruppe

Hämatokrit tiefe Drainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	23,1	12,86	0,5	63,5	17
2. Tag	14,8	12,12	1,4	36,8	17
3. Tag	11,58	9,07	1	40,9	17
4.- 6. Tag	9,02	7,76	0,7	34,2	48
> 6. Tag	5,39	5,52	0,4	23,5	58

Tabelle 4.29 und 4.30 Statistischer Vergleich des Hämatokritverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit ' nicht entzündlichem' und ' entzündlichem Verlauf'.

4. Ergebnisse

4.2.4.5. Leukozytenverlauf im subcutanen Drain- System

1.) Normale Gruppe

Leukozyten SubcDrainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N	p- Wert
1. Tag	15026,67	14091,47	1000	75200	67	0,0006
2. Tag	10844,78	9033,43	800	41500	67	0,0185
3. Tag	4005,0	2577,12	500	9300	11	-
4.- 6. Tag	321,0	2906,93	500	14100	25	-
> 6. Tag	2066,67	450,92	1600	2500	3	-

Pathologische Gruppe

Leukozyten SubcDrainage	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum	N
1. Tag	5814,29	4860,58	800	20400	21
2. Tag	7694,12	12032,69	1000	51400	17
3. Tag	3566,67	3957,69	800	8100	3
4.- 6. Tag	23500,0	785,28	1400	3300	2

Tabelle 4.31 und 4.32 Statistischer Vergleich des subcutanen Leukozytenverlaufes im tiefen Drainagesystem bei Patienten mit ' nicht entzündlichem' und ' entzündlichem Verlauf'.

Der Leukozytenverlauf im subcutanen (oberflächlichen) Drain-System zeigt in den ersten beiden postoperativen Tagen in der normalen Verlaufsgruppe eine höhere Leukozytensekretion im Vergleich zur entzündlichen Verlaufsgruppe, die im Mann-Whitney-Wilcoxon-Test (U-Test) deutlich signifikant ausfällt. Im Verlauf reduzieren sich die Probenentnahmen infolge der Drainentfernung, so dass ein weiterer statistischer Vergleich nicht möglich ist.

5. Diskussion

Unsere Studie konnte als erste prospektiv angelegte Untersuchung darstellen, dass eine effektive Frühdiagnostik in der postoperativen Osteomyelitisbehandlung mit der Leukozytenkonzentration im Wundsekret möglich ist. Die Leukozytenkonzentration steht im direkten Zusammenhang mit der Wundheilung und ermöglicht eine erhebliche Einflussnahme in der weiteren Therapieplanung seitens der Antibiose bis hin zur operativen Behandlung mit konsekutiv besseren Therapieergebnissen. Bisher gab es in der Literatur keine derartigen Untersuchungen, die prospektiv die korpuskuläre Wundsekretzusammensetzung untersuchten [8, 38, 39]. Wir führten erstmals Wundsekretanalysen anhand fünf verschiedener Operationsverfahren mit unkomplizierten (normalen) und pathologischen (entzündlichen) Wundheilungsverläufen im Vergleich mit etablierten Verfahren durch [41]. Als etablierte Laborparameter wurden die Leukozyten im Blutbild, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein herangezogen, die in der prognostischen Beurteilung der Wundheilung bislang nur eine geringe Aussagekraft bewiesen haben, da sie mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung reagieren [91, 99]. Genauso waren die histologische Beurteilung und die klinischen Messparameter der Wundsekretanalyse in der Frühdiagnostik unterlegen [11, 107, 99]

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass sich die Leukozytenkonzentration im Wundsekret entzündungsorientiert verhält und mit zunehmender Leukozytenemigration im Wundsekret Auskunft über die Ausprägung der Entzündung gibt. Das Wundsekret fungiert somit als Bote und spiegelt das Wundheilungsgeschehen im Operationsgebiet direkt wider:

5. Diskussion

Die vorliegende Studie ergab, dass eine Leukozytenkonzentration im Wundsekret von $\geq 3000/\mu\text{l}$ am 3. postoperativen Tag in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Infektgeschehen im Wundgebiet steht. Ab dem sechsten postoperativen Tag zeigt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Prägnanz im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung im Vierfeldertest.

Der Vorteil dieser Studie liegt in dem prospektiven Studiendesign bei 126 Patienten, die ein erhöhtes Risiko für postoperative Infektionen aufwiesen. Der Gruppenvergleich ergab eine annähernd gleiche Verteilung der prädisponierenden Faktoren sowie anderer potenzieller Einflussgrößen. Hierzu zählen Op- Zeit und -größe, die ohne Einfluss auf die Leukozytenkonzentration im Wundsekret waren. Die Gruppeneinteilung in die fünf verschiedenen Gruppen mit Osteomyelitis-, Totalendoprothesen-, autologen Knochentransplantations-, onkologischen und Wirbelsäulenoperationen ergab ebenso eine vergleichbare Verteilung hinsichtlich der Parameter Wundgröße, Blutverlust, Alter der Patienten, Begleiterkrankungen und systematische Antibiose. Die lokale Antibiose mit Gentamycin- Ketten war ohne Einfluss in der Leukozytenkonzentration.

Um die diagnostische Wertigkeit der Leukozytenkonzentration im Wundsekret zu untersuchen, wurde als Entfernungskriterium eine Drainagesekretionsmenge unter 15 ml/Tag definiert. Dadurch ergab sich eine verlängerte Redondrainagezeit von 14 Tagen. Diese vergleichsweise lange Drainageverweildauer ist evtl. ein möglicher Nachteil dieser Studie, da die Gefahr einer sekundären Infektionsgefahr mit der Drainagezeit ansteigt [41, 42, 43, 100]. Durch unsere engmaschige Hygienekontrolle konnte ein derartiger Zusammenhang in unserem Patientengut nicht gesehen werden. Eine erhöhte Infektionsquote lag nicht vor.

Ein weiterer möglicher Nachteil unserer Studie kann darin liegen, dass nicht bei allen Patienten der entzündlichen Gruppe ein Keimnachweis ermittelt werden konnte. Allerdings wird der ergänzende histologische Nachweis für die Einteilung in die entzündlichen Gruppe als Selektionskriterium als ausreichend angesehen [42, 100].

Auch kann die Art der Probengewinnung mit einem potenziellen Nachteil verbunden sein, die sich bei den herkömmlichen Drainagenverbindungsstücken schwierig gestaltet und eine sekundäre Kontaminationsgefahr bedingen könnte, besonders dann, wenn nachhaltige Undichtigkeiten im geschlossenen Unterdrucksystem auftreten [38, 100]. Ausführliche Desinfektion und einheitliche Abnahmetechnik gehörten zum Ablauf. Redonflaschenwechsel in unserer Studie war infolge der verlängerten Redondrainagezeit erforderlich und auch Folge für Undichtigkeit bzw. Vakuumverlust. Außerdem erschwerte der Wechsel das Ausrechnen von Flussgeschwindigkeit und Volumenmengenbestimmung, die in der täglichen Wund- und Verbandkontrolle (nach DGOT) dokumentiert werden musste. Sekundäre Wundinfektionen lagen insgesamt nicht vor.

Ein weiteres Problem sind ausgespülte Partikel aus der Wunde, die in die Proben gelangen und evtl. bei der maschinellen Bestimmung der Leukozytenkonzentration eine Fehlauswertung vortäuschen könnten. Diese Unsicherheit wurde durch stichprobenartige mikroskopische Vergleiche minimiert. Wir führten mikroskopische Ausstriche als Kontrollstichproben nur orientierend durch. Starke Leukozytenkonzentrationen wurden hiermit einer objektiven Überprüfung unterzogen und opponierten bei uns nicht gegen die Coulter- Ergebnisse.

Der interessante Leukozytenkonzentrationsvergleich zwischen subkutanen und tiefen Drainagen kann vergleichend nur für die ersten beiden postoperativen Tage befriedigend analysiert werden, da die oberflächlich liegenden Drainagen infolge ihrer geringen Drainagesekretionsmenge (unter 15 ml/Tag) mit nur kurzer Redondrainagezeit verbleiben konnten. Der Leukozytenverlauf im oberflächlichen Drain- System zeigte in den ersten beiden postoperativen Tagen in der normalen Verlaufsgruppe eine signifikant höhere Leukozytensekretion im Vergleich zur entzündlichen Verlaufsgruppe: im Mittel (am ersten/ zweiten Tag) 15026,6 (SD 14091) / 10844,7 (SD 9033) in der normalen subkutanen Verlaufsgruppe im Vergleich zu 5814,2 (SD 4860) / 7694,1 (SD 12033) in der entzündlichen Gruppe. Im späteren Verlauf reduzierten sich die Probenentnahmen infolge der Drainerntfernung, was einen weiteren statistischen Vergleich nicht erlaubte. Die höhere Leukozytenkonzentration im Subkutan- Drain erklärt sich vermutlich durch die höhere lokale Abwehrreaktion im subkutanen Wundbereich [[38, 41, 100]. Hierbei ist es spekulativ, ob diese Abwehrreaktion auf eine vermehrte Keimbelastung oder Belastung durch Nahtmaterial im Vergleich zum tiefen Wundbereich zurückzuführen ist. Untersuchungen von Härle von 1989 zeigten mit steigender OP- Zeit eine zunehmende Kontamination des OP Bereiches (evtl. auch infolge einer vermehrten Keimbelastung oder auch durch das verwendete Nahtmaterial) [38, 39, 100, 8].

Die Studie konnte für die Blutsenkungsgeschwindigkeit bereits in der ersten Woche einen signifikanten Unterschied ($p= 0,01$) zwischen der normalen und entzündlichen Gruppe zeigen, ab dem dritten Tag ergab sich in der pathologischen Gruppe ein initiales Plateau zwischen dem dritten und zwölften Tag mit Werten von 76 bis 80 mm. Dieser Phase folgte ein langsamer Anstieg bis zur dritten Woche. Dagegen fielen die BSG- Werte in der normalen Gruppe auf die Ausgangswerte bis zu dritten Woche ab. Erst in der zweiten postoperativen Woche zeigten sich keine Wertüberlappungen mehr, sodass erst spät eine Wundbeurteilung möglich wurde. Für Walenkamp stellte die Blutsenkungsgeschwindigkeit ein Bewertungskriterium im späteren Follow-up

dar, weniger in der aktuellen Entzündungsbeurteilung, wobei der genaue Zeitpunkt hier vom Autor nicht definiert wird [114], andere Autoren sehen die Grenze bei 4 Wochen [91, 89]. Somit lässt sich nur spät und erst ab der zweiten postoperativen Woche eine Wundheilungseinschätzung abgeben, die regelmäßige Laborabnahmen erwartet, um einen Trend in der Blutsenkungsgeschwindigkeit für einen entzündlichen Verlauf zu erkennen. Die Trägheit der Blutsenkung drückt sich in der Untersuchung von Forster und Crawford aus, die erst von einer Normalisierung der BSG- Werte nach Monaten berichten [29]. Die Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit hinkt dem klinischen Bild zeitlich versetzt von mindestens zwei bis vier Wochen nach [13], womit chirurgische Revisionen in der Entscheidung abhängig von humoralen Entzündungsparametern schwieriger werden [114, 90].

Das C-reaktives Protein wies bei 86 Patienten (98,8%) in der normalen (nicht entzündlichen) Verlaufsgruppe ab dem zwölften postoperativen Tag Normalwerte auf. In der entzündlichen Gruppe zeigten alle Patienten einen pathologischen Wert, wobei ein CRP- Wert von 3,5 mg/dl ab dem ersten postoperativen Tag nicht mehr unterschritten wurde. Die CRP- Diagnostik in unserer Studie konnte zeigen, dass zwischen normaler und pathologischer Wundheilung ab dem vierten postoperativen Tag unterschieden werden konnte (4. Tag mit CRP 5,93 mg/dl in der normalen und 7,64 mg/dl in der entzündlichen Gruppe, $p= 0,00001$). Frühere Studien über den postoperativen Verlauf des C-reaktiven Proteins zeigten individuelle Unterschiede von absoluten Werten zu 10-fachem Anstieg vom Ausgangswert [67, 1]. In der normalen Wundheilung zeigte sich ein typisches zeitabhängiges Verhalten des CRP mit einem Maximum vom ersten zum zweiten oder dritten postoperativen Tag [1, 108]. Dieses ließ sich auch bei unseren Daten vom zweiten zum dritten postoperativen Tag feststellen. Auch Larsson beschreibt für nichtentzündliche orthopädische Wahleingriffe einen CRP- Anstieg innerhalb von sechs bis zwölf Stunden bis zum Erreichen eines Maximalwertes zwischen dem zweiten und dritten Tag mit Abfall auf Normalwerte innerhalb der zweiten bis dritten Woche [67, 1]. In Fällen mit postoperativen Infektionen ergaben sich in der Literatur

CRP- peakes mit bis zu zwei Tagen Verzögerung. Am vierten Tag dann ein signifikanter Unterschied der CRP- Werte im Vergleich zum klinischen Bild des Wundheilungsverlaufes [67, 1]. Die unterschiedlichen orthopädischen Operationsverfahren mit Endoprothesenimplantation, Tumoroperation und Knochentransplantation zeigten in unserer Studie keine unterschiedlichen CRP- Verläufe post operationem und hatten hiermit keinen relevanten Einfluß, erklärlich durch vergleichbare Operationsgrößen und kollagenen Gewebeschaden. In der Vierfelderanalyse konnte bei uns am vierten Tag bei 6 mg/dl ein signifikanter Unterschied vom normalen zum pathologischen Verlauf nachgewiesen werden. Ab dem fünften Tag fand sich kein CRP- Wert unter 6 mg/dl, wobei in der normalen Verlaufgruppe 83,7 % der Patienten unter diesem CRP- Wert lagen. Weder in unserer noch in früheren Studien konnte bisher ein Zusammenhang von Wundgröße, Operationszeit, intraoperativen Transfusionen, Anästhesie-, Antibiotika- oder antiphlogistische Behandlung nachgewiesen werden [41]. In der Infektionsdiagnostik ist die Zeitabhängigkeit und das zeitabhängige Verhalten der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CRP in der initialen postoperativen Periode sehr wichtig [90]. Allerdings verspricht die Normalisierung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der CRP- Werte nicht die zwingende Konsequenz einer nicht vorliegenden Infektion. Zunächst ist der Wundinfekt ein lokaler Prozess, der den Ablauf der systemischen Entzündungskaskade nicht immer automatisch auslöst. Das CRP wird als Teil der Akute- Phase- Proteine in der Leber synthetisiert [37, 104] und ist ein Teil der unspezifischen allgemeinen Reaktion des Organismus auf eine Entzündung, die allerdings lokal bleiben kann, aber nicht muss [88, 37]. Auch normale Werte können also den Beginn eines Infektionsgeschehens nicht ausschließen [90, 103] und spiegeln somit individuelle Unterschiede im CRP- Verlauf wider [99]. Mit Rücksicht auf diese Erkenntnis sind rückläufige BSG- und CRP- Werte nur Hinweise für eine Normalisierung der Wundheilung, aber keine Garantie [99, 103].

Das zeitabhängige Verhalten von C- reaktivem Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit offenbart im direkten Vergleich desweiteren einen relevanten

Unterschied: Die zügige postoperative CRP- Elevation steht einem langsamen BSG- Anstieg gegenüber. Ein schneller Rückgang auf Normalwerte des C-reaktiven Proteins innerhalb einer Woche steht einem trägen Abfall der BSG von über vier Wochen gegenüber [33, 108, 67, 1].

Den CRP- Wert hält Walenkamp für hilfreicher als die Blutsenkungsgeschwindigkeit, um innerhalb von zwei Wochen eine Entscheidung über ein weiteres Behandlungskonzept zu treffen [114, 99], allerdings zeigt sich auch bei unkomplizierten Wahleingriffen in den ersten drei bis fünf Tagen ein starker CRP- Anstieg mit einer kurzen Plateauphase mit erst dann abfallendem C- reaktiven Protein auf Normalwerte innerhalb 5 bis 21 Tage [67, 99], so dass sich möglicherweise erst im Verlaufe einer Woche mit anhaltender CRP- Elevation (bzw. fehlenden CRP- Abfall auf Normalwerte) eine pathologische Wundheilung beurteilen lässt. In unserer Untersuchung konnte ab dem vierten Tag bei 6 mg/dl der erste signifikante Unterschied vom normalen zum pathologischen Verlauf nachgewiesen werden. Ab dem fünften Tag waren die CRP- Werte in der normalen Verlaufsgruppe unter 6 mg/dl. Im weiteren Verlauf fielen die Werte auf Normalwerte innerhalb der nächsten Woche ab, während die pathologische Verlaufsgruppe über 6 mg/dl verbleibt.

Unsere Studie konnte nachweisen, dass nur die Leukozytenkonzentrationen im tiefen Drain- System eine prognostische Aussage über die postoperative Wundheilung erlauben, die im Vergleich zu etablierten Laborverfahren bereits am dritten post- Op Tag statistisch signifikant ist. Die Betrachtung der untersuchten Verfahren mit der korpuskulären Wundsekretbestimmung und CRP erlauben eine effektive Frühdiagnostik. Blutsenkungsgeschwindigkeit und auch weitere alternative Verfahren wie die Leukozytenszintigramme sind in ihren Aussagen bekannterweise zeitlich zu spät [90, 42, 114, 118].

Im Vergleich der Wundheilungsbeurteilung mit den obig aufgeführten Laborverfahren und den klinischen Parametern, die auch bei völlig reizlosen Wundverhältnissen nicht immer zweifelsfrei ein Infektionsgeschehen

ausschließen können, vermag die tiefliegende Drainage mittels des Leukozytengehaltes bei ausreichender Wundsekretion wichtige Informationen über ein potenzielles Infektgeschehen geben, die allerdings im zeitlichen Verlauf beeindruckender sind als bei der einzelnen Probenentnahme.

- weitere Beobachtungsparameter:

Leukozyten im Blut:

Die Blutleukozytenzahl, die bei den Patienten unseres Patientenkollektivs am ersten oder am zweiten, dann am dritten postoperativen Tag und im weiteren Verlauf im Dreitagesintervall bestimmt wurde, wies bei den Patienten der normalen und pathologischen Gruppe keine relevanten Unterschiede in der Verteilung auf. Auffällig ist ein Leukozytenabfall am dritten Tag in der pathologischen Verlaufsgruppe ($p= 0,0755$), der sich allerdings im normalen Referenzbereich bewegt und keine prognostische Deutung erlaubt. In der Literatur werden unterschiedliche Erfahrungen zur Leukozytose angegeben: Patienten mit ossären Infekten hatten einem Anstieg bis zu 30% [99] und bei einer bakteriellen Arthritis bis zu 50% [90], andererseits liest man, dass die Leukozytenzahl bei einem chronischen Entzündungsprozeß gar nicht oder nur mäßig erhöht ist [37] und dass die Leukozyten für die laborchemische Diagnostik von Knocheninfekten eine zu geringe Sensitivität aufweisen [91]. Wir können die niedrige Wertigkeit der Leukozytenbestimmung bestätigen. Auch andere Autoren weisen auf die geringe Sensitivität der Leukozytenzahl bei entzündlichen Prozessen bei tiefen Frühinfekten nach Hüftendoprothesen [117, 99] und der Spondylodiszitis [24] hin.

Erythrozytenkonzentration im Wundsekret:

Als weiterer untersuchter korpuskulärer Bestandteil im Wundsekret ergaben die Erythrozyten keinen signifikanten Unterschied zwischen der normalen und

entzündlichen Verlaufsgruppe. Der Erythrozytengehalt (Mio./ μ l) fiel ab und entsprach einer Verdünnung der Erythrozytenkonzentration. In der Literatur wird das Wundsekret nach dem Operationsende als sehr blutähnlich beschrieben und zeigt entsprechende korpuskuläre Bestandteile und Zusammensetzung. Erythrozyten und Hämoglobingehalt sind zunächst in Blut und Wundsekret vergleichbar [38], diese Phänomene konnte auch von uns bestätigt werden. Die Erythrozytenzahl blieb für die ersten sechs postoperativen Stunden auf dem Ausgangsniveau konstant [38]. Nach dem ersten Tag fielen diese bei uns auf die Hälfte ab und am Ende des zweiten postoperativen Tag befanden sich die Erythrozyten bei rund 1,50 Mio./ μ l. Das Wundsekret war dann klar und durchsichtig und ähnelte dem Serum. Die Abnahme des Erythrozytengehaltes setzte sich fort, so dass bei etwa 6 Tagen nach Operationsende die Grenze von 0,5 Mill./ μ l als Durchschnittswert unterschritten wurde. Die Erythrozyten wurden zunehmend im Wundsekret herausgefiltert [38].

Hämatokritbestimmung im Wundsekret:

Die Hämatokritbestimmung verlief zum Erythrozytenverlauf gleichsinnig. Im postoperativen Wundheilungsverlauf fielen die Werte als Ausdruck einer Verdünnung ohne signifikanten Unterschied zwischen der normalen und pathologischen Gruppe ab.

Temperatur:

Der Verlauf der Temperatur ergab zwischen der normalen und pathologischen Gruppe insgesamt keinen klinisch relevanten Unterschied, der in der Entscheidung der Wundheilungsbeurteilung hilfreich sein könnte. Fieberhafte Verläufe lagen in der entzündlichen Verlaufsgruppe nicht vor. Im Gegenteil zeigten die Temperaturwerte minimal niedrigere Werte als in der normalen Gruppe. Im weiteren Verlauf normalisieren sich die Temperaturen bis zum fünften und sechsten postoperativen Tag in beiden Gruppen. Inwiefern die leicht abfallende Tendenz ($\bar{\varnothing}$ 37,5 C° min. 35,8 C° zu max. 39,1 C°) in der pathologischen Gruppe auch eine Abwehrschwäche widerspiegelt, ist bei den

17 Patienten eher schwierig zu beantworten. Bis zum zweiten postoperativen Tag liegt im U-Test ein signifikanter Unterschied vor. In der Literatur werden hierzu keine Hinweise gegeben [38].

Wundheilung:

Anhand der täglichen Wund- und Verbandskontrolle (nach DGOT) wurde während des postoperativen Verlaufes in beiden Verlaufgruppen Wundheilungsstörungen registriert [41]. In der entzündlichen (pathologischen) Verlaufgruppe wurden 13 Fälle mit normaler reizloser Wundheilung (76,5%) protokolliert und eine Wundheilungsstörung machten 23,5% der Patienten durch. In der nicht_entzündlichen (normalen) Verlaufgruppe wurden 73 Patienten mit einer unauffälligen Wundheilung notiert (83,9%). Eine Wundheilungsstörung machten 16,1% der Patienten durch. Eine unterschiedliche Verteilung von Wundheilungsstörungen zwischen den verschiedenen Wundheilungsgruppen lag nicht vor ($p=0,273$). Hierbei verteilten sich die Patienten zu gleichen Teilen auf die Gruppen ohne signifikante Aussage im Hinblick auf die Wundheilung. Relevante Wundheilungsstörungen im Sinne einer Wundinfektion wie z. B. eine protrahierte Wundsekretion lagen in allen Gruppen nicht vor.

Praktische Bedeutung und Frühdiagnostik in der Wundinfektionsbehandlung - Schlussfolgerung:

In der Analyse der Wundsekretion mit ihren korpuskulären Anteilen konnten für die Leukozyten frühdiagnostisch relevante Werte ermittelt werden, die die Empfehlung ergeben, dass bereits am dritten und sechsten postoperativen Tag Drainagenproben zur Wundsekretbestimmung erfolgen sollten. Die vorliegende Studie ergab, dass eine Leukozytenkonzentration in der Wundsekretbestimmung von $\geq 3000/\mu\text{l}$ am 3. postoperativen Tag in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Infektgeschehens im Wundgebiet steht. Ab dem sechsten postoperativen Tag zeigt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Prägnanz im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung im Vierfeldertest.

Während der akuten Phase einer Osteomyelitis zeigt sich in der Analyse der Serologie, dass C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht sind [114], allerdings können sie während einer chronischen Phase normal ausfallen und deshalb weniger oder gar nicht informativ sein [114]. In unserer prospektiven Untersuchung wurden Bewertungskriterien gefunden, um eine Frühinfektion postoperativ erkennen zu können. Nur das C-reaktive Protein konnte bei den labordiagnostischen humoralen Entzündungsparametern frühzeitig über das Entzündungsgeschehen Auskunft geben, wobei unsere Studie zeigen konnte, dass nicht der absolute CRP-Wert, sondern der zeitabhängige Verlauf wichtig für die frühe Infektionserkennung bei Risikopatienten ist.

6. Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurde die diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse (Leukozyten) bei orthopädischen Operationen vergleichend mit humoralen Laborparametern (Blutbild, BSG und CRP) untersucht, um eine frühzeitige Wundheilungsstörung oder Wundinfektion erkennen zu können.

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 126 Patienten (69 Männer, 57 Frauen) im Durchschnittsalter von 46,9 Lebensjahre (17,5 - 83,4 Jahre), die in der Zeit vom 1. Mai 1987 bis zum 1. Juli 1991 stationär in der Klinik für Allgemeine Orthopädie des UKM am Haltungs- und Bewegungsapparat operiert wurden. Die Patienten wurden in fünf verschiedenen Gruppen mit Osteomyelitis-, Totalendoprothesen-, autologen Knochentransplantations-, onkologischen und Wirbelsäulenoperationen eingeteilt. Hinsichtlich der Parameter Wundgröße, Blutverlust, Alter der Patienten, Begleiterkrankungen und systematische Antibiose waren sie vergleichbar verteilt.

Die Studie konnte darstellen, dass eine effektive Frühdiagnostik in der postoperativen Osteomyelitisbehandlung mit der Leukozytenkonzentration im Wundsekret möglich ist. Die Leukozytenkonzentration steht im direkten Zusammenhang mit der Wundheilung und ermöglicht eine erhebliche Einflussnahme in der weiteren Therapieplanung seitens der Antibiose bis hin zur operativen Behandlung mit konsekutiv besseren Therapieergebnissen und ergibt eine wesentliche diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse bei orthopädischen Wundinfektionen.

Eine Leukozytenkonzentration im Wundsekret von $\geq 3000/\mu\text{l}$ am 3. postoperativen Tag steht in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Infektgeschehen im Wundgebiet. Ab dem sechsten postoperativen Tag zeigt sich dieser Zusammenhang mit zunehmender Prägnanz im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung im Vierfeldertest. Im

6. Zusammenfassung

Vergleich wurden die etablierten Laborparameter mit Leukozyten im Blutbild, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein herangezogen. Das zeitabhängige Verhalten von C-reaktivem Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit und Leukozyten im Blutbild offenbart im direkten Vergleich keine verlässliche Auskunft. Nur das C-reaktive Protein konnte bei den labordiagnostischen humoralen Entzündungsparametern frühzeitig über das Entzündungsgeschehen Auskunft geben, wobei unsere Studie zeigen konnte, dass nicht der absolute CRP-Wert, sondern der zeitabhängige Verlauf wichtig für die frühe Infektionserkennung bei Risikopatienten ist.

Literaturverzeichnis

1. Aalto K, Östermann K, Peltola H, Räsänen J (1984)
Changes in erythrocyte sedimentation rate and c- reactive protein after total hip arthroplasty. In: Clin. Orthop. 184, S118
2. Abri O, Poschel F, Lohde E (1988)
Überprüfung spezifischer Indikatoren zur Bestimmung postoperativer septischer Komplikationen. In: Zentralbl. Chir. 113/21, S1393- 1405
3. Albrecht T, Michiels I (1995)
Ist die Spül- Saug- Drainage noch zeitgemäß? In Jerosch J (Hrsg), Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie. In: Thieme Verlag, Stuttgart New York, S45- 47
4. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Mc Conkey B (1977)
Rheumatoid arthritis: Relation of serum c- reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiografic changes. In: Brit. Med. J 1, S195
5. Aschoff J (1970)
Circulum rhythm of activity and of body temperature in physiological and behavioral temperature regulation. In: Springfield/III, Ch. C. Thomas, S122
6. Aschoff J, Weyer R (1958)
Kern und Schale im Wärmehaushalt des Menschen. In: Naturwissenschaften 45, S477
7. Begemann, H (1977)
Praktische Hämatologie, Auflage 7, In: Thieme Verlag, Stuttgart, S25- 75

7. Literaturverzeichnis

8. Bettin D, Härle A (1989)
Die diagnostische Wertigkeit der Wundsekretanalyse, In: Z. Orthop.: 127, S518- 521
9. Beyeler C (1994)
Infektiöse Spondylitiden- Diagnostik und Therapie. In: Ther. Umsch. 51, S425- 430
10. Bottiger LE, Svedberg CA (1967)
Normal erythrocyte sedimentation rate and age. In: Brit. Med. J. I, S85
11. Büsch HG (1988)
Knochtentuberkulose, BCG- Osteomyelitis und hämatogene Osteomyelitis- Gedanken zur Differentialdiagnose. In: Cotta H, Braun A (Hrsg), Knochen- und Gelenkinfektionen- Diagnose und Therapie, Springer- Verlag, Berlin Heidelberg, S222- 231
12. Calhoun JH, Klemm K, Anger DM, Mader JT (1994)
Use of antibiotic- PMMA beads in the ischemic foot. In: Orthopedics 17 (5), S453- 457
13. Carlson AS (1978)
Erythrocyte sedimentation rate in infected and noninfected total hip arthroplastics. In: Acta Orthop. Scand. 49, S287
14. Carr WP (1983)
Acute phase proteins. In: Clinics in rheumatic diseases 1, S227
15. Cierny G (1990)
Classification and treatment of adult osteomyelitis. In: Evarts CM (Hrsg): Surgery of the Musculoskeletal System. Churchill Livingstone, New York, S4337- 4379

16. de Zwart PM, Müller JE, Ebert B (1994)
CRP als Indikationsparameter bei klinischem Verdacht auf eine postoperative Infektion nach unfallchirurgischen und orthopädischen Eingriffen, In: Akt. Traumatol. 24, S228- 231
17. Dixon JS, Bird HA, Sitton NG, Pickup ME, Wright V (1984)
C- reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. In: Scand. J. Rheumatol. 13, S39- 44
18. Downton SB, Colten HR (1988)
Acute phase reactants in inflammation and infection. In: Seminars in Hematology 25, S84
19. Edelmann M, Röddecker K, Pfeifer T (1992)
Pyogene Spondylitis, In: Medwelt 43, S323- 330
20. Eder M, Gedigk P (1991)
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
In: Springer Verlag, (Berlin) 2001
21. Eibel M (1988)
Die Bedeutung von Immundefekten in der Pathogenese der Osteomyelitis und mögliche Ansatzpunkte einer adjuvanten immunologischen Therapie.
In: Cotta H, Braun A (Hrsg), Knochen- und Gelenkinfektionen- Diagnose und Therapie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S55- 65
22. Engler R (1995)
Akute Phase Proteine: Marker der Entzündung. In: Marburg: Med. Verlagsgesellschaft mbh 5- 11, S2ff

23. Eskola A, Santavirta S, Konttinen YT (1990)
Cementless revision of aggressive granulomatous lesions in hip replacements, In: J. Bone Joint. Surg. 72B, S212- 216
24. Eysel P, Peters KM (1997)
Spondylodiscitis. In: Grifka J. (Hrsg), Bakterielle Infektionen der Knochen und Gelenke. Enke Verlag Stuttgart, Bd 69, S52- 68
25. Fehr J (1988)
Die klinische Bedeutung des CRP- (c- reaktiven Proteins) Monitoring. In: Therapeut. Umschau (45), S85- 92
26. Fey GH, Gauldie J (1990)
The acute phase response of the liver in inflammation. In: Prog. Liver Dis. (9), S89- 116
27. Fischbach W (1991)
Laborchemische Entzündungsparameter bei chronischen entzündlichen Darmerkrankungen, In: Med. Klin. (86), S535- 539
28. Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R (1976)
Quantitation of 'acute phase proteins' postoperatively. Value in detection and monitoring of complications, In: Am. J. Clin. Pathol. 66, S840
29. Forster IW, Crawford R (1982)
Sedimentation rate in infected and uninfected total hip arthroplasty
In: Clin. Orthop. (168), S48

30. Friedrich B, Fischer V, Ferbert W, Döll W (1991)
Früherkennung der akuten posttraumatischen Osteomyelitis durch bakteriologische Untersuchung der Redon- Drainagen. In: Langenbecks Arch. Klin. Chir. 329, S1163
31. From PS; Margaliot PS, Caine Y, Benbassat J (1984)
Significance of erythrocyte sedimentation rate in young adults. In: Amer. J. Clin. Path. 82, S198
32. Gewurz H (1982)
Biology of c-reactive protein and the acute phase protein response. In: Hosp. Pract. 6, S 67- 81
33. Giehl JP, Kluba T, Lebherz C (2000)
Entzündungsparameterverlauf nach elektiven orthopädischen Eingriffen. Z. Orthop. ihre Grenzgeb. 138 (2), S81- 184
34. Gozzard DI, Liu Yin JA, Delamore IW (1986)
Annotation: The clinical usefulness of c- reactive Protein measurements. In: Br. J. Haematol. 63, S411- 414
35. Grimmer RJ, Belthur M, Chandrasekar C, Carter SR, Tillmann RM (2002)
Two- stage revision for infected endoprostheses used in tumor surgery. In: Clin. Orthop. (395), S193- 203
36. Grollmus J, Perkins RK, Russel W (1974)
Erythrocyte sedimentation rate as a possible indicator of early disc space infection. In: Neurochirurgia 17, S30- 35

37. Groth J, Kaden J (1985)
Das C- reaktive Protein- biologische und klinisch- diagnostische Bedeutung. In: Z. Klin. Med. (40), S1557- 1562
38. Härle A (1981)
Die postoperative Wund- Saug- Drainage und ihr Einfluss auf die Wundheilung. Habilitationsschrift, Münster
39. Härle A (1982)
Wunddrainage. Unfallheilmunde 158, S491- 501
40. Härle A (1989)
Spondylitis Infektionen. In: Bauer A, Kerschbaumer F, Poisel S (Hrsg). Sonderausgabe aus Orthopädische Operationslehre. Thieme Verlag Stuttgart New York, Bd.I: Wirbelsäule, S453- 483
41. Härle A (1989)
Häufigkeit von Wundheilungsstörungen (Ergebnisse der DGOT- Studie). Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. 127 (4), S476- 480
42. Härle A (1989)
Infection mangament in total hip replacement. In: Arch. Ortho. Trauma Surg. 108, S63- 71
43. Härle A (1991)
Die Infektion bei Knieendoprothese. In: Orthopädie 20, S227- 238
44. Halm H, Lilienuist U, Castro WHM (1995)
Konservative und operative Therapie der unspezifischen und spezifischen Spondylitis. In: Jerosch J. (Hrsg): Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie. In: Georg Thieme Verlag, New York, S86- 93

45. Hansis M, Weller S (1987)
Therapie infizierter Gelenke und Gelenkprothesen, In: Chirurgie 58, S706-711
46. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB (1997)
Production of C- reactive protein and risk of coronary events in stabile and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. In: Lancet Infect. Dis. 349, S 463- 466
47. Heeg P, Harke HP, Niedner R (1990)
Klinische und hygienische Aspekte der Wundbehandlung. In: Hygiene u. Med.: 15: S298- 306
48. Heineke A, Hultsch E, Reppes R (1992)
Medizinische Biometrie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, S20f
49. Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, Kohler E, Assmann G, (1995)
Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute- phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. Thromb. Hämost. 73 (3): S374- 379
50. Hernandez- Richter HJ, Struck H (1970)
Die Wundheilung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970), S10ff
51. Highton I (1984)
The acute phase response: a clinical perspective, In: Aust. NZ J. Med. (14), S173- 178
52. Howard CB, Einhorn M, Dagan R, Yagupski P (1994)
Fine needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis. In: J. bone joint surg. 76-B: S311- 314

53. Jerosch J, Linder N, Fuchs S (1995)
Langfristige Therapieergebnisse der chronischen, posttraumatischen Osteomyelitis mit Gentamycin-PMMA-Ketten. Unfallchirurg 98: S338- 343
54. Judet R, Judet J (1955)
Le drainage avec aspiration continue en chirurgie osteoarticulaire. In : Wem. acad. chir. 81: S304
55. Kallio P, Michelsson JE, Lalla M, Holm T (1990)
C- reactive protein in tibial fractures, J. bone Joint. surg. 72B: S4
56. Kaperonis AA, Michelsen CB, Askanazzi J, Kinney JM, Chiens S (1988)
Effects of total hip replacement and bed rest on blood rheology and red cell metabism. J. trauma 28: S453- 457
57. Kattermann R (1985)
Blutsenkungsgeschwindigkeit, In: Dtsch. Med. Wschr. 110: S1011
58. Katz PR, Gutman SI, Richmond G (1989)
Erythrocyte sedimentation rate and c- reactive protein compared in the elderly. In: Clin. Chem. 35: S468
59. Kaufmann W (1989)
Differentialdiagnostik und Differentialtherapie unklarer Fieberzustände. Medwelt 40: S1120ff
60. Kaufner HK, Friedrich B (1974)
Erhöht die längere Liegezeit der Redondrainage das postoperative Infektionsrisiko? In: Chirurg: 45, S137- 138

61. Klemm K (1988)
Gentamicin- PMMA- chains (Septopal chains) for the local antibiotic treatment of chronic osteomyelitis. *Reconstr Surg Traumatol.* 20: S11- 35
62. Kock- Jensen C, Brandslund I, Sogaard I (1998)
Lumbar disc surgery and variation in c- reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and the complement split product C3d, In: *Acta Neurochir.* 90: S42
63. Köttgen E, Hell B, Müller C (1990)
Untersuchungen zur Art und biologischen Bedeutung der Wechselwirkung von C- reactivem Protein (CRP), In: *Z. Gastroenterol.* (1) S703
64. Küster M (1989)
Moderne Aspekte der Entzündungsdiagnostik. *MTA* (4), S285- 289
65. Kushner I (1982)
The phenomom of the acute phase response. In: *Ann. Ny. Acad. Sci.* 389: S39- 48
66. Kushner I, Gewurz H, Benson MD (1981)
C- reactive protein and acute phase response. In: *J. Lab. Clin. Med.* 97 : S739
67. Larsson S, Thelander U, Friberg S (1992)
C- reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery, In: *Cin. Orthop.* 275, S237- 242

68. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A (1994)
The prognostic value of C- reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N. Engl. J. Med. 331: S417- 424
69. Lünenburger KH (1979)
Die postoperativen Wundheilungsstörungen sowie Infektionen bei den orthopädischen Operationen. In: Inaugural- Dissertation Münster (1979), S21ff
70. Mallaya RK, Berry H, Mace BEW, de Beer FC, Pepys MB (1982)
Diurnal variation of erythrocyte sedimentation rate related to feeding. In: Lancet 13: S389
71. Mallaya RK, Berry H, Hamilton E.D.B., Mace BEW, Pepys MB (1982)
Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of c- reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. In: J. rheumatology 9: S224
72. Mankin HJ, Doppelt SH, Sullivan TR, Tomford WW (1982)
Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone. Cancer; 50: S613- 630
73. Marinkovic SJ, Jahreis GP, Wong GG (1989)
IL- 6 modulates the synthesis of a specific set of acute phase plasma proteins in vivo, J. immunol. (142). S808- 812
74. Mattar J, Lemmel EM, Dziol P (1991)
Das Rheumalabor- Hilfen zur sinnvollen Stufendiagnostik, Testfibel Klinik, Böhringer Mannheim GmbH, S5ff

75. Medlog (1983)
Medizinisches Datenverwaltungs- und Analyse- System, Information.
Analysis Corporation
76. Mendall MA, Patel P, Ballum L, Strachan D, Northfield TC (1996)
C- reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a
population based cross sectional study. BMJ. 312 (7038): S1061- 1065
77. Morley JJ, Kushner I (1982)
Serum C- reactive protein levels in disease. In: Ann. N.Y. acad. sci. 7:
S406
78. Morrissy RT, Haynes DW (1989)
Acute hematogenous osteomyelitis: A model with trauma as an etiology. J.
pediatr. Orthop. 9: S447-556
79. Moshage HJ, Roelofs HMJ, von Pelt JF (1988)
The effect of interleucin- 1, interleucin- 6 and its interrelationship on the
synthesis of serum amyloid A and C- reactive protein in primary cultures of
adult human hepatocytes, Biochem. Biophys. Res. Com. (155): S112- 117
80. Mustard JRA, Bohnen JMA, Haseeb S, Kasina R (1987)
C- reactive protein levels predict postoperative septic complications. In:
Arch. Surg. S.(122): S169
81. Niethard FU, Pfeil J (1997)
Infektionen von Knochen und Gelenken. In Bob A, Bob K (Hrsg),
Orthopädie. Hippokrates– Verlag, Stuttgart.
82. O'Brien T, Mc Manus F, Mc Auley PH, Ennis J.T (1982)

83. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N (1992)
Interleucin- 6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleucin- 6 and c- reactive protein after surgery. *Surgery* 111/ 2, S201- 209
84. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K(1990)
Potential clinical application of C- reactive protein, *J. Clin. Lab. Anal.* (4): S231- 235
85. Palosuo T, Husman T, Koistinen J, Aho K (1986)
C- reactive protein in population samples. In: *Acta med. Scand.* (220): S75
86. Peltola H., Jaakkola M (1998)
Serious bacterial infections: C- reactive protein as a serial index of severity. *Clin. Pediatr. (phila.)* 27: S532- 537
87. Peltola H, Vahvanen V and Aalto K (1984)
Fever, c- reactive protein and erthrocyte sedimentation rate in monitoring recovery from septic arthritis: A preliminary study, *J. pediatr. Orthop.* 4: S170
88. Pepys MB (1983)
C- reactive protein fifty years on. In: *Lancet* 21. S653- 656
89. Perry M (1996)
Erythrocyte sedimentation rate and C- reactive protein in the assessment of suspected bone infection- are they reliable indices? *J R Coll Surg Edinb* 41 (2): S116- 118
90. Peters KM, Klosterhalfen B (1997)
Osteomyelitis. In: Grifka J (Hersg), *Bakterielle Infektionen der Knochen und Gelenke.* Enke Verlag, Stuttgart, Bd 69, S1-51

91. Peters KM, Klosterhafen B, Koberg K, Haubeck HD (1995)
Kosteneffiziente Labordiagnostik bei Knocheninfektionen. In: Jerosch J (Hrsg), Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie. Thieme Verlag Stuttgart New York, S8-11
92. Peters KM, Kohberg K, Kehren H, Zilkens KW (1991)
Die PMN- Elastase als Marker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Knochen und Gelenkinfektionen. In: Unfallchirurg 94/7, S376- 379
93. Puranen J, Mäkela J, Lähde S (1984)
Postoperative intervertebral discitis. In: Acta orthop. Scan. 55: S461
94. Reinhart WH (1988)
Die Blutsenkung- ein einfacher und nützlicher Test? In: Schweiz. Med. Wschr. 118: S839
95. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH (1997)
Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N. Engl. J. Med. 336: S973- 979
96. Sanzen L, Carlsson AS (1989)
The diagnostik value of c- reactive protein in infected total hip arthroplasties. In: J. bone Joint surg. 71B: S638
97. Schlosser D (1962)
Erfahrungen mit der Saugdrainage nach Redon, I: Chi. Praxis 6: S161
98. Schmidt, Thews (2005)
Physiologie des Menschen mit Phatophysiologie Springer Verlag, (Berlin), S888-906

99. Schmidt- Matthiesen A, Oremek G (1990)
C- reaktives Protein zur Erkennung postoperativer infektiöser
Komplikationen. Chirurgie 61: S895
100. Schmitt S, Weyand F (1997)
Zusammenhang zwischen postoperativer Liegedauer der Redon-
Drainage und Wundheilung, In: Unfallchirurgie: 23: S205- 209
101. Schul B, Winkelmann W, Schwering L (1995)
Systematische Therapie des Gelenkinfektes. In: Jerosch J. (Hrsg),
Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie, Thieme
Verlag Stuttgart New York, S24- 26
102. Schulitz KP (1977)
Wundheilungsstörungen. In: Z. orthop. 115: S534
103. Shih LY, Wu JJ, Yang DJ (1987)
Erythrocyte sedimentation rate and c- reactive protein values in patients
with total hip arthroplasty. In: Clin. Orthop. (225):238- 246
104. Siegenthaler W (2001)
Klinische Pathophysiologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York,
S200
105. Stahl WM(1987)
Acute phase protein response to tissue injury. In: Crit. Care Med. 15:
S545- 550
106. Tegtmeyer FK, Otte J, Horn C (1990)
Bestimmung des c- reaktiven Proteins (CRP) aus Kapillarblut- ein
Vergleich mit der CRP- Konzentration im venösen Serum. In: Monatsschr.
Kinderheilkd. 138: S443

107. Thiery JA (1989)

Arthroscopic drainage in septic arthritides of the knee: a multicenter study.
Arthroscopy 5: S65- 69

108. Unkila- Kallio L, Kallio MJ, Eskola J, Peltola H (1994)

Serum C- Protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. Pediatrics 93 (1): S59- 62

109. Unten SK, Hokama Y (1987)

Enzyme immunoassay for c- reactive protein analysis, J. Clin. Lab. Anal. (1), S136- 139

110. Vécsei (1995)

Osteomyelitis- Interne Stabilisierung. In: Jerosch J (Hrsg), Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie. Thieme Verlag Stuttgart New York, S79- 85

111. Vestring T (1995)

Radiologische Verfahren bei Infektionen des Skelettsystems. In: Jerosch J. (Hrsg), Infektionen des Bewegungsapparates- Diagnostik und Therapie. Thieme Verlag Stuttgart New York, S3- 7

112. Wald ER (1985)

Risk factors for osteomyelitis. Am. J. Med. 78: S206- 212

113. Waleczek H, Kozińska J, Everts H (1991)

Das C- reaktive Protein zur Früherkennung postoperativer Infektionen nach Knochenoperationen, In: Chirurg 62: S866- 870

114. Walenkamp GH (1997)
Chronic osteomyelitis. Acta Orthop. Scand. 68 (5): S497- 506
115. Walenkamp GH (1983)
Interaction between the renal excretion rates of beta2- micro- globulin and gentamicin in man. Clin. Chemica Acta 127: S229- 238
116. Willenegger H (1970)
Klinik und Therapie der pyogenen Knocheninfektion. In: Chirurg 41; S215
117. Winkelmann W, Schulitz KP (1988)
Die infizierte Hüftendoprothese- Frühinfekt. In: Cotta H, Braun A (Hrsg), Knochen- und Gelenkinfektionen- Diagnose und Therapie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, S69- 89
118. Winker KH, Reuland P, Weller S, Feine U (1989)
Diagnosis of infection of the locomotor system with Tc- 99m- HMPAO leucocyte scintigraphy. Langenbecks Arch. Chir. 374: S200- 207
119. Wolstenholme GEW, Birch J (1972)
Pyrogenes and Fever, In: J. appl. Physiol. 33: S547
120. Wolter D, Müller A, Kinzl L, Burri C (1974)
Strömungsphysikalische Untersuchung an der Redon- Saug- Drainage. Langb. Arch. Klin. Chir. 336: S163
121. Wünsch PH, Woltmann A (1992)
Knocheninfektionen- pathologische Abläufe. In Schultheis KH, Rehm KE, Ecke H (Hrsg), Chirurgische Infektionen von Knochen, Gelenken und Weichteilen. De Gryter Verlag, Berlin Heidelberg New York, S1- 7.

8. Danksagung

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Dieter Bettin für die Übernahme und intensive Betreuung unserer Studie, die so unter schwierigen Arbeitsbedingungen erfolgreich zum Abschluss gebracht werden konnte. Insbesondere möchte ich mich für seine unermüdliche hilfreiche Unterstützung und Motivation mit seinen zahlreichen Anregungen bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn F. Abbink für seine Unterstützung bei der Erstellung der Datenauswertung und Statistiken.

9. Curriculum vitae

Name : Franz Niehoff

Geburtstag : 10. Oktober 1963

Geburtsort : Borken (i. Westf.)

Familie : Mutter: Helene Niehoff (geb. Wöbkenberg)
Vater: Dr. med. dent. Franz Niehoff (verstorb. 1984);
drei Geschwister

Familienstand : ledig

Schulbildung : 1970- 1974 Remigius Grunddschule
(in Borken) 1974- 1980 Nünning Realschule
1980- 1983 (Abitur) Gymnasium Remigianum

Medizinstudium: WS 1983/84 Immatrikulation an der
Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

August 1985 Physikum

März 1987 1. Staatsexamen

März 1989 2. Staatsexamen

Mai 1990 3. Staatsexamen

Prakt. Jahr in Minden, Zürich, Bern

Arzt im Prakt.: 05/1990- 10/1991 Chirurgie im Marienkrankenh.
Nordhorn, CA Dr. Petermann.

Approbation als Arzt am 15.11.1991

Assistenzarzt : 11/1991- 03/2000 Innere Medizin:St. Elisabeth-
Khs Dorsten, CA Dr. Steinfurt

04/2000- 09/2002 Rheumazentrum Ruhrgebiet
St. Josefskrankenhaus Herne,
Chefarzt Prof. Braun.

Niederlassung : seit 10/2002 in Borken als Facharzt für
Innere Medizin u. Schwerpkt.
Rheumatologie.

Facharztprüfung und Weiterbildungen:

- 10.12.1997: Zusatzbezeichnung Sportmedizin
- 28.01.1998: Zusatzbezeichnung Umweltmedizin
- 22.08.1998: Facharzt für Innere Medizin
- 15.06.2002: Schwerpunkt Rheumatologie
- 24.08.2002: Zusatzbezeichnung Physikalische Therapie
- 20.11.2002: Zusatzbezeichnung Chirotherapie
- 24.02.2006: Qualifikation: Osteologie

Borken, den 01.05.2007