

Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

CRP-Verlauf nach dorsaler Spondylodese

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Sebastian Höller

aus

Bad Honnef

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. D. Saul

Ko-Betreuer/in: PD Dr. med. J. Kowallick

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. D. Saul

Ko-Referent/in: PD Dr. med. J. Kowallick

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 02.02.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "CRP-Verlauf nach dorsaler Spondylodese" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Hoeller S, Roch PJ, Weiser L, Hubert J, Lehmann W, Saul D (2021): C-reactive protein in spinal surgery: more predictive than prehistoric. *Eur Spine J* 30, 1261-1269

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Therapie.....	3
1.2.1 Allgemeine Prinzipien & Indikationen zur operativen Therapie.....	4
1.2.2 Operative Verfahren.....	7
1.2.3 Häufigste Komplikationen nach Wirbelsäulenoperationen.....	9
1.3 Untersuchte Laborparameter.....	14
1.3.1 Hämoglobin.....	14
1.3.2 Thrombozyten.....	15
1.3.3 Leukozyten.....	16
1.3.4 C-reaktives Protein.....	17
1.4 Fragestellung.....	22
1.5 Ziel dieser Arbeit.....	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Patientenkollektiv.....	26
2.3 Blutentnahmen.....	28
2.4 Datenerhebung und -auswertung.....	29
2.5 Statistische Testmethoden.....	30
3 Ergebnisse	32
3.1 C-reaktives Protein.....	32
3.1.1 Prognostische Wertigkeit des CRP an Tag 2 und 3.....	35
3.1.2 Kinetik des CRP's.....	35
3.1.3 Einflussfaktoren auf das maximale CRP.....	35
3.1.4 Vorhersagekraft einzelner Variablen für das Auftreten einer postoperativen Infektion / Prognostische Wertigkeit.....	36
3.1.5 Vorhersagekraft einer binären logistischen Regression.....	39
3.1.6 CRP Analyse der Patientenkohorte "Infekt".....	41
3.2 Leukozyten.....	42
3.3 Hämoglobin.....	43
3.4 Thrombozyten.....	44
4 Diskussion	45
4.1 Die Rolle des C-Reaktiven Proteins im Rahmen postoperativer Infekte.....	45

4.1.1	Lassen sich im postoperativen Verlauf CRP Cut-Off Werte definieren?.....	45
4.1.2	Eignung des CRP's als Prädiktor infektiöser Komplikationen.....	47
4.1.3	Einflussfaktoren auf den postoperativen CRP Verlauf.....	48
4.1.4	Die Kinetik des CRP.....	50
4.2	Ausblick	53
5	Zusammenfassung.....	56
6	Anhang.....	57
7	Literaturverzeichnis	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stationäre Behandlungen aufgrund Kreuzschmerzes im Jahr 2013 in Deutschland.	4
Abbildung 2: Entwicklung der Anzahl stabilisierender Wirbelsäulenoperationen in Deutschland zwischen 2007/2008 und 2014/2015.	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Synthese des C-reaktiven Proteins.	18
Abbildung 4: Kinetik diverser Entzündungsmarker im Plasma nach Entzündungsreiz.	19
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Immunantwort.	21
Abbildung 6: Darstellung des Patientenkollektivs.	27
Abbildung 7: Darstellung des Vergleichs der Laborentnahmen pro Krankenhausaufenthaltstag.	29
Abbildung 8: Darstellung des CRP-Verlaufs innerhalb der Kontroll- und Infektgruppe über die Zeit.	33
Abbildung 9: Darstellung der CRP-Kinetik im postoperativen Verlauf.	34
Abbildung 10: ROC Kurve mit Übersicht der Sensitivität und Spezifität der binären logistischen Regression von ausgewählten Parametern.	40
Abbildung 11: Darstellung des Leukozytenverlaufs im Vergleich beider Gruppen.	42
Abbildung 12: Darstellung des Hämoglobins im Vergleich beider Gruppen.	43
Abbildung 13: Darstellung der Thrombozytenkonzentration im Verlauf mit Vergleich beider Gruppen.	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Statistische Parameter hinsichtlich einer Infektdetektion der CRP Cut-Off Werte von 100mg/l für Tag 3 sowie 200mg/l für Tag 2.....	35
Tabelle 2: Übersicht über mögliche Zusammenhänge zwischen Alter, Anzahl der betroffenen Segmente, präoperativem CRP-Wert, Geschlecht und Wirbelsäulenregion auf das CRP-Maximum.	36
Tabelle 3: Prognostische Wertigkeit einzelner Variablen (Cut-Off Wert von 225mg/l als maximaler CRP-Wert, einem fehlenden CRP-Abfall und einem zweiten CRP Gipfel), beziehungsweise deren Kombination hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes.....	37
Tabelle 4: Prognostische Wertigkeit des „Kombinationsscore“ hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes. Hierfür wurde der maximale CRP-Wert durch den Mittelwert der ersten sieben Tage dividiert.	38
Tabelle 5: Prognostische Wertigkeit des „empirischen CRP Wertes“ hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes. Hierfür wurde ein CRP Wert >200mg/l an Tag 2 beziehungsweise ein CRP-Wert, der an Tag 2 und 3 im Mittel über 200mg/l als Cutt-Off festgelegt.	39
Tabelle 6: Darstellung der Patienten mit Infekt mit Darstellung der entscheidenden CRP Parameter, Tag der Revision und Keimnachweis.	41

Abkürzungsverzeichnis

AAOS - American Academy of Orthopaedic Surgeons

Abb – Abbildung

AO - Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen

BSG – Blutsenkungsgeschwindigkeit

CRP - C-reaktives Protein

CT – Computertomografie

HB – Hämoglobin

MRT - Magnetresonanztomographie

NPW – negativer prädiktiver Wert

OF – *osteoporotic fracture*

PPW - positiver prädiktiver Wert

PCT – Procalcitonin

TNF – Tumornekrosefaktor

IL – Interleukin

WHO – World Health Organization

1 Einleitung

Die Anzahl der Patienten, die in Deutschland wegen einer Hauptdiagnose aus der ICD-10 Gruppe „Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens“ behandelt wurden, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Zu den Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens zählen beispielsweise Wirbelkörperfrakturen (traumatisch oder degenerativ), Deformitäten der Wirbelsäule (Spondylarthrose, Skoliose) oder entzündliche Erkrankungen im Sinne einer Spondylitis/Spondylodiszitis. Das häufigste Symptom dieser Krankheiten ist der „unspezifische Rückenschmerz“ oder „Kreuzschmerz“. Von diesem „unspezifischen Kreuzschmerz“, bei dem kein spezifischer Hinweis auf eine zu behandelnde Ursache besteht, ist der spezifische Kreuzschmerz, mit feststellbar somatischer Ursache, abzugrenzen (Hartvigsen et al. 2018).

1.1 Epidemiologie

Wie schon eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008, in der aus 54 verschiedenen Ländern 165 Studien ausgewertet wurden, zeigte, liegt die Prävalenz für den unspezifischen Rückenschmerz bei 18,3 %. Frauen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren haben dabei für dieses Symptom das höchste Risiko. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass in Ländern mit höherem Durchschnittseinkommen das Risiko, an Rückenschmerzen zu leiden, höher ausfiel als in Ländern mit mittlerem oder niedrigem Einkommen (Maher et al. 2017).

Auch in Deutschland gewinnt die Gruppe der Erkrankungen des Rückens zunehmend an Bedeutung. Nach der aktuellen Versorgungsleitlinie für nicht spezifischen Kreuzschmerz hat die Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten in Deutschland deutlich zugenommen (Bundesärztekammer 2017). Analysen zur Häufigkeit des Rückenschmerzes in Deutschland zeigten eine regionsabhängige Prävalenz zwischen 32% und 49%. Die Lebenszeitprävalenz wird zwischen 74% und 85% konstatiert (Schmidt et al. 2007).

Eine derart hohe Prävalenz geht unweigerlich mit einer hohen Anzahl an krankheitsbedingten Fehltagen im Beruf einher. Eine deutsche Krankenkasse analysierte

für das Jahr 2010 die Krankmeldungen aller Pflichtmitglieder. Hier fand sich die Gruppe des Rückenschmerzes mit 14,5 Millionen kumulativen Arbeitstagen auf dem ersten Rang, womit die sozioökonomische Relevanz dieser Erkrankungsgruppe unterstrichen wird (Klauber 2011).

In dem 2019 veröffentlichten Heilmittelbericht bestätigt sich die stark zunehmende Inzidenz. Dem Bericht zufolge waren 26,7% der Versicherten in den letzten 5 Jahren aufgrund chronischen Rückenschmerzes regelmäßig in ärztlicher Behandlung (AOK 2019).

Im stationären Sektor ist dieser Trend ebenfalls nachvollziehbar. So stieg die Anzahl der an Rückenschmerzen leidenden und in Deutschland stationär behandelten Patienten zwischen 2006 und 2014 von 282.000 auf 415.000. Neben den weiter steigenden Fallzahlen zeigt sich eine leichte Abnahme in der stationären Verweildauer. Laut des Krankenhausreports 2015 lag diese in den Jahren 2013-2014 bei 7,6 Tagen pro vollstationärem Krankenhausaufenthalt. Im Vergleich zu den Jahren 2006 und 2014 hat sich die Verweildauer von 8,7 auf 7,6 Tage reduziert.

Arztbesuche, Krankschreibungen, komplexe Schmerztherapien und nicht zuletzt Erwerbsminderungen im Kontext von Rückenschmerzen führten zu einem enormen Kostenanstieg im Gesundheitssystem (AOK 2019). Eine Kostenhochrechnung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2015 ergab für die Behandlung von „Erkrankungen der Wirbelsäule und des Rückens“ Gesamtkosten in Höhe von 338,207 Millionen Euro. Die diesbezüglich am häufigsten verschlüsselte ICD-10 Diagnose war demnach im Jahr 2015 die ICD-10-M54 für Rückenschmerz (4.494 Millionen Mal codiert). Betrachtet man die Geschlechterverteilung, so wurde bei Frauen 2,8 Millionen Mal, bei Männern 1,7 Millionen Mal die Diagnose M54 gestellt. Frauen waren somit deutlich häufiger betroffen. In der Aufschlüsselung nach Altersgruppen ließ sich vor allem in den Altersgruppierungen zwischen 65 und 85 Jahren sowie > 85 Jahren eine Mehrverteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts beobachten. Die ungleiche Verteilung hinsichtlich des Geschlechts spiegelt sich auch in den Kosten wider. So lagen, laut Hochrechnung des statistischen Bundesamts, die Behandlungskosten für Frauen mit 189,5 Millionen Euro deutlich höher als mit 148,7 Millionen Euro für Männer. Durch die hohe Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen (15% aller Arbeitsunfähigkeitstage sind auf Rückenschmerzen zurückzuführen), und Frühverrentung (18% aller Frühverrentungen sind auf Rückenschmerz zurückzuführen) entstanden allein im Jahr 2015 indirekte Kosten von etwa 7 Milliarden Euro (Ärzteblatt 2015). Die Behandlung der stationär versorgten

Patienten mit Rückenschmerzen verursachte 2015 in den gesetzlichen Krankenkassen Kosten in Höhe von 1,3 Milliarden Euro.

1.2 Therapie

Im Bereich der Wirbelsäulenerkrankungen existiert ein sehr breites Feld an konservativen und operativen Behandlungsmöglichkeiten. Die Wirksamkeit vieler Behandlungen, vor allem im konservativen Bereich, ist jedoch nur unzureichend mittels wissenschaftlicher Studien abgesichert (Bredow et al. 2016).

Im ambulanten Sektor sieht die allgemeine Therapie des „unspezifischen Rückenschmerz“[es] zunächst die Schmerzreduktion mit Wiederherstellung der protektiven, statischen und dynamischen Funktion der Wirbelsäule vor. Die hier vorwiegend zum Einsatz kommenden physiotherapeutischen Übungen und die damit einhergehende Stärkung der muskulo-ligamentären Strukturen sollen neben der Verbesserung der Stützfunktion zum Wiedererlangen der Beweglichkeit in allen drei Achsen führen. Dieser ambulante Behandlungsansatz setzt eine milde Beschwerdesymptomatik voraus.

Lässt eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik mit einer damit einhergehenden Immobilität kein ambulantes Therapieregime zu, so muss die Indikation einer stationären Aufnahme geprüft werden. Betrachtet man das stationär behandelte Patientenkollektiv, so fällt auf, dass bei einem Drittel der Patienten eine operative Therapie an der Wirbelsäule durchgeführt wurde.



Abbildung 1: Stationäre Behandlungen aufgrund Kreuzschmerzes im Jahr 2013 in Deutschland.

Überblick über die Verteilung der stationären Behandlungsoptionen in Deutschland aus dem Jahr 2013. Den größten Anteil bildete mit 34,2% die Gruppe mit „sonstigen Prozeduren“. In dieser Gruppe erfolgte überwiegend bildgebende Diagnostik. Die zweitgrößte Gruppe bildete mit 30,5% Anteil die operative Versorgung. Nahezu identisch groß war die Gruppe der interventionellen Schmerztherapie mit 29,9%. Die multimodale Schmerztherapie fand bei 5,4% Anwendung. Quelle basierend auf: (Ärzteblatt 2015).

1.2.1 Allgemeine Prinzipien & Indikationen zur operativen Therapie

Die am häufigsten durchgeführten Wirbelsäulenoperationen sind stabilisierende Operationen. Während unter den operativ versorgten Patienten dynamische Stabilisierungen (Osteosynthesen) an der Wirbelsäule 2005 noch zu den selten durchgeführten Operationen zählten, gehörten sie 2016 mit 140.406 Operationen in Deutschland zu den am häufigsten durchgeführten Prozeduren (Statistisches Bundesamt 2017). Betrachtet man für die Jahre 2007/2008 und 2014/2015 die Daten des statistischen Bundesamts der einzelnen Bundesländer, so ist in allen Ländern eine starke Zunahme der stabilisierenden Wirbelsäulenoperationen zu verzeichnen (dargestellt in Abb. 2). Für Deutschland zeigte sich insgesamt eine Zunahme von 44% (Volbracht 2017).

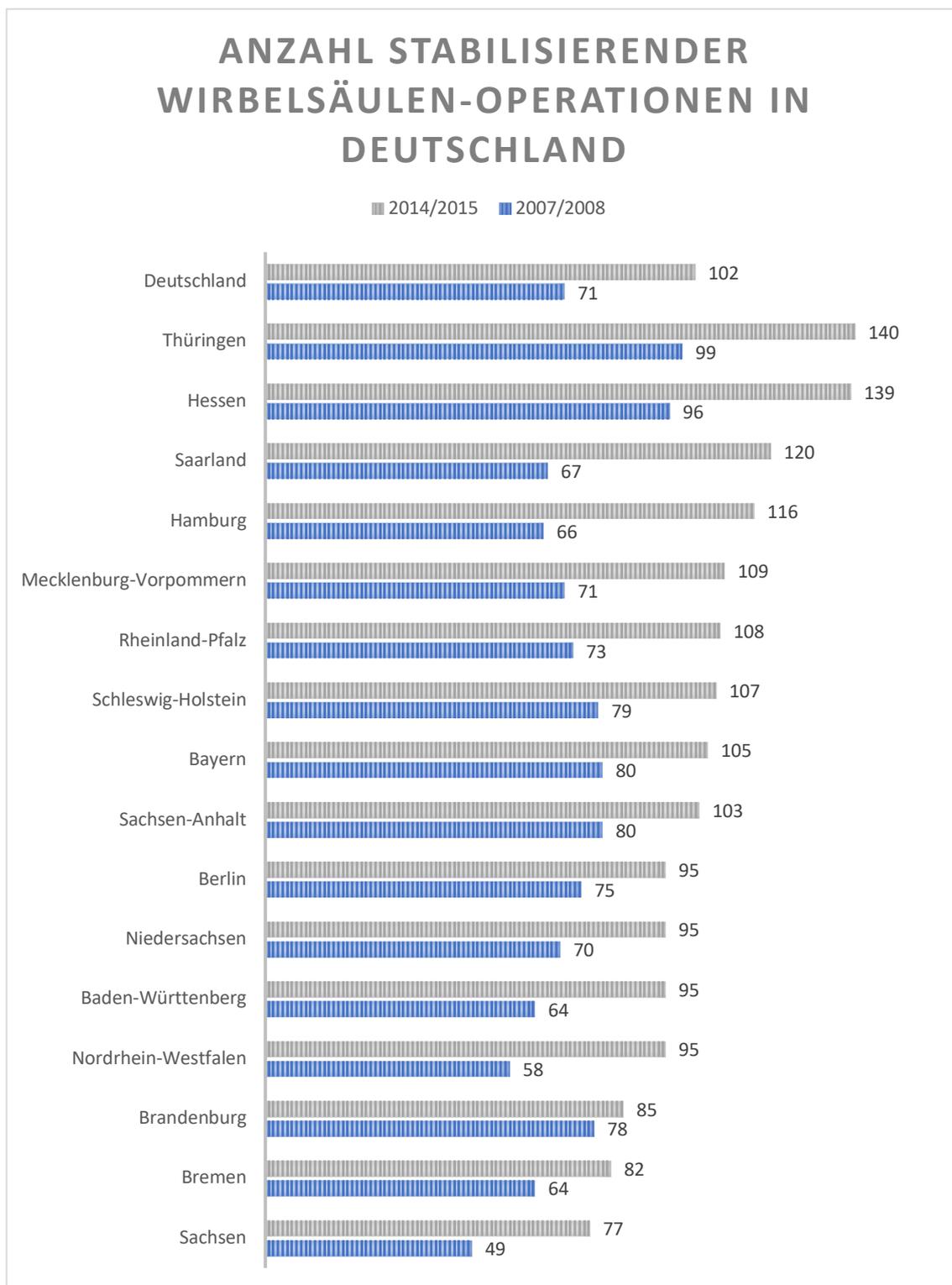


Abbildung 2: Entwicklung der Anzahl stabilisierender Wirbelsäulenoperationen in Deutschland zwischen 2007/2008 und 2014/2015.

Fälle je 100.000 Einwohner, direkt standardisiert an der Bevölkerung des Jahres 2014 nach Altersgruppen. Bevölkerung mit Alter ab 15 Jahren. Quelle basierend auf: (Statistisches Bundesamt 2017; Volbracht 2017).

Einen häufigen Grund für eine operative dorsale Stabilisierungsoperation stellen Wirbelkörperfrakturen dar.

Um diese hinreichend bezüglich einer operativen Versorgungindikation beurteilen zu können, wurden diverse Klassifikationsmodelle entwickelt. Allen gemeinsam ist, die Fraktur bezüglich Ihrer Stabilität einzuordnen, um die weitere Therapie planen zu können. Im klinischen Alltag finden die AO-Klassifikation und das „Drei-Säulen-Modell“ eine breite Anwendung. Im „Drei-Säulen-Modell“ nach Denis wird die Wirbelsäule in 3 anatomische Säulen eingeteilt: eine ventrale, mittlere und dorsale Säule (Denis 1983). Isolierte Frakturen im Bereich der ventralen Säule werden als stabil klassifiziert. Ein Risiko für Instabilität entsteht bei Verletzungen der mittleren oder dorsalen Säule oder Kombinationsverletzungen. Sobald zwei der drei Säulen betroffen sind, handelt es sich um eine instabile Fraktur.

Demgegenüber wurde die AO-Klassifikation 2013 entwickelt und baut auf der Klassifikation nach Magerl und dem „thoracolumbar Injury classification and severity Score“ auf (Lee et al. 2005; Schnake et al. 2017). Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) teilt die Wirbelkörperfraktur zunächst anhand des Traumamechanismus in drei Typen ein: Kompressionsverletzungen werden als Typ A, Distraktionsverletzungen als Typ B und Translationsverletzungen als Typ C kategorisiert. Auch hier wird anschließend anhand der Beteiligung der drei Säulen bewertet, ob es sich um einen stabilen oder instabilen Frakturtyp handelt.

Durch eine zunehmend älter werdende Gesellschaft steigt die Anzahl der osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen, welche in oben genannten Klassifikationssystemen nur unzulänglich abgebildet sind und folglich in ihrer Tragweite nur insuffizient erfasst werden. Im Jahre 2010 wurde daher die Arbeitsgruppe „osteoporotische Frakturen“ der deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) mit dem Ziel gegründet, eine alltagstaugliche Klassifikation osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen zu entwickeln. Aus der Arbeitsgruppe entstand die heute vielfach angewendete Einteilung nach OF („osteoporotic fracture“), die eine Unterteilung in fünf Subgruppen vornimmt (Divi et al. 2019). Bei OF 1 handelt es sich um osteoporotische Wirbelkörperfrakturen ohne Deformation im Sinne von Wirbelkörperödemen. OF 2 Frakturen haben keine oder eine nur sehr geringe Hinterwandbeteiligung, OF 3 Frakturen weisen eine ausgeprägte Hinterwandbeteiligung auf. Ab OF 4 Frakturen liegt ein Verlust der Rahmenstruktur vor. Bei OF 5 Frakturen handelt es sich um Distraktions- /Rotationsverletzungen.

OF 1 und 2 können in der Regel konservativ behandelt werden, OF 4 und 5 stellen klare Indikationen für ein operatives Vorgehen dar. Die Behandlung der OF 3 Frakturen muss im Einzelfall abgewogen werden (Schnake et al. 2017).

Bei asymptomatischen, fragilen Frakturen ohne adäquates Trauma wird zunächst ein konservatives Procedere angestrebt. Die Fragilitätsfraktur wird nach der World Health Organization (WHO) als eine Fraktur definiert, die durch ein inadäquates Trauma entsteht und bei normaler Knochenqualität nicht entstanden wäre (Oberkircher et al. 2018). Bei persistierenden Schmerzen und Immobilisation stellt die perkutane Wirbelkörperaugmentation die Therapie der Wahl dar (Gonschorek et al. 2017).

1.2.2 Operative Verfahren

Im Feld der operativen Frakturversorgung existieren diverse Therapiemöglichkeiten. Die Wahl des geeigneten Vorgehens ist eine Individualentscheidung und richtet sich unter anderem nach der Frakturform, der Segmenthöhe und der Gesamtsituation des Patienten.

Ein oft durchgeführtes und gut etabliertes Verfahren ist die Wirbelversteifung (Spondylodese). Hierbei werden einzelne (monosegmental) oder mehrere Segmente (multisegmental) mit Hilfe von eingebrachtem Osteosynthesematerial, wie einem Fixateur interne, Schrauben oder Platten, fusioniert. Diese stabilisierenden Maßnahmen können sowohl klassisch offen, aber auch perkutan durchgeführt werden.

1.2.2.1 Dorsale offene Spondylodese

Im Feld der offenen Spondylodesen existieren diverse Zugangswege. Es besteht die Möglichkeit eines ventralen, dorsalen oder kombinierten Zugangs. Die Entscheidung hängt vor allem von der Segmenthöhe, den Kombinationsverletzungen und Erfahrungen des Operateurs ab.

Bei der offenen dorsalen Spondylodese wird zunächst eine Hautinzision in der Mittellinie über den Dornfortsätzen der jeweiligen Segmente durchgeführt. Daraufhin erfolgt die Inzision der Fascia thoracolumbalis paraspinalis mit anschließender Ablösung der M. erector spinae der Dornfortsatzreihe bis auf die Wirbelbögen. Im nächsten Schritt wird

mit einem Kirschner Draht (K-Draht) die zukünftige Schraubeneintrittsstelle lokalisiert. Diese befindet sich in der Kreuzung zweier gedachter Hilfslinien, senkrecht der lateralen Kante des oberen Gelenkfortsatzes und horizontal der Mittellinie des Querfortsatzes. Nach Einbringung der K-Drähte erfolgt die Bildwandlerkontrolle in zwei Ebenen. Dann erfolgt der Austausch der K-Drähte gegen die Ahle zum Austasten des Pedikels. Im nächsten Schritt erfolgt der Eintritt in die betreffenden Wirbelkörper mittels Pfriem. Unter regelmäßigen Röntgenkontrollen erfolgt das schrittweise Vorbringen des Pfriems bis zur Wirbelkörpervorderkante. Nach erfolgreicher Lagekontrolle in zwei Ebenen folgt das Einbringen der transpedikulären Pedikelschrauben. Diese werden nun mit Längsträgern und frei beweglichen Backen verbunden. Das anschließende Repositionsmanöver richtet sich nach der vorliegenden Pathologie. Allen gemeinsam ist jedoch, dass zuerst die Lordosierung oder Kyphosierung, und erst danach die Distraction erfolgt. Nach der mono- oder multisegmentalen Stabilisierung erfolgt ein schichtweiser Wundverschluss (Ewerbeck 2014).

Indikationen für offen durchgeführte dorsale Spondylodesen sind neben Wirbelkörperfrakturen beispielsweise die Spondylolisthesis, Spinalkanalstenosen oder auch entzündliche Veränderungen wie eine Spondylodiszitis.

1.2.2.2 Perkutane Stabilisierung

Bei der perkutanen Stabilisierung erfolgt zunächst die Einbringung der Jamshidi-Nadeln, worüber im nächsten Schritt dann die kanülierten Schrauben eingebracht werden können. Für die Positionierung der Jamshidi-Nadeln muss auf eine exakte Lagerung und eine exakte Ausrichtung des Röntgengerätes geachtet werden. Im exakt ausgerichteten a.p. Strahlengang wird bei 10 Uhr beziehungsweise 2 Uhr eine Hautinzision am lateralen oberen Pedikelrand durchgeführt. Nach der Hautinzision folgt das vorsichtige Einschlagen der Jamshidi-Nadeln. Nach Lagekontrolle in zwei Ebenen kommt es zum Einbringen von Kirschnerdrähten über die Gewinde der Jamshidi-Nadeln. Nach dem Schneiden eines Gewindes für die passenden Pedikelschrauben können diese sicher in kanülierter Technik positioniert werden. Die nun folgende Reposition unterscheidet sich von der offen durchgeführten Technik, da hier keine Möglichkeit der direkten Hebelwirkung über die eingebrachte Schraube besteht. Es können bei Bedarf drei verschiedene Repositionsmanöver genutzt werden. Die geschlossene Reposition, die

Reposition über die Längsträger oder die Lastverteilung über mehrere Segmente (Ewerbeck 2014).

Grundsätzlich handelt es sich bei der perkutanen Variante durch den deutlich geringeren Weichteilschaden um eine minimalinvasive operative Versorgung. Faktoren wie die kürzere Operationszeit oder der geringere Blutverlust machen die perkutane Stabilisierung zur schonenderen Operationsform.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Gonschorek werden die möglichen Indikationen und Limitationen der perkutanen Stabilisierung am Beispiel von Wirbelkörperfrakturen mit vorbestehender Osteoporose dargestellt. Sie berichten, bei ausgewählten Frakturen, von einer Überlegenheit der perkutanen Stabilisierung vor allem hinsichtlich der Lebensqualität, der Funktion, der Mobilität und des Schmerzempfindens (Gonschorek et al. 2017). Pannu et al. (2019) zeigte in seiner Arbeit die möglichen Vorteile der perkutanen Stabilisierung im Vergleich zur offenen Versorgung bei Wirbelkörperfrakturen im thorakolumbalen Bereich. Er beschrieb eine geringere Infektrate sowie eine schnellere Mobilisierung der Patienten nach perkutan durchgeführter Spondylodese.

1.2.3 Häufigste Komplikationen nach Wirbelsäulenoperationen

Im Feld der operativen Wirbelsäulenchirurgie nahm, wie anfangs beschrieben, die Anzahl der Operationen in den vergangenen Jahren deutlich zu. In Deutschland stieg laut statistischem Bundesamt die Anzahl der durchgeführten Wirbelsäulenoperationen zur Versteifung zwischen den Jahren 2007/2008 und 2014/2015 um 44% (Volbracht 2017). Mit der Zunahme der durchgeführten Operationen stieg die Anzahl an postoperativen Komplikationen. Neben Nachblutungen, Hämatombildung und Wundheilungsstörungen stellen Infekte die häufigste Komplikation dar. Um das Behandlungsergebnis der Patienten mit einem postoperativen Wundinfekt zu verbessern, muss die Komplikation möglichst frühzeitig diagnostiziert werden. Neben der frühen Diagnosestellung (Arand und Stücker 2017) ist die multimodale Therapie der einzige Weg, einen kritischen und prolongierten Verlauf im Rahmen eines postoperativen Infektgeschehens abzuwenden (Kalfas et al. 2019).

Aus unserer Sicht bietet das C-reaktive Protein (CRP) das Potential die angesprochene frühe Diagnosestellung im klinischen Alltag nach Wirbelsäulenoperationen zu verbessern. Jedoch benötigt es diesbezüglich eine verbesserte Aufklärung hinsichtlich typischer und atypischer

Verläufe nach Wirbelsäulenoperationen. Zu diesem Zweck wurde diese zugrundeliegende Studie ins Leben gerufen.

1.2.3.1 Postoperative Wundinfektionen

Aufgrund der speziellen Anforderungen bei Operationen an der Wirbelsäule ergibt sich ein großes Feld an potenziellen Risiken und möglichen Komplikationen. Aus chirurgischer Sicht zählen neben Nachblutungen, Hämatombildung und Wundheilungsstörungen Infekte zu den häufigsten Gründen für postoperative Komplikationen. Schon 1953 beschrieb Turnbull erstmals postoperative Infekte nach operativ korrigierten Erkrankungen der lumbalen Bandscheiben (Turnbull 1953).

Die ordnungsgerechte und zügige Detektion eines Infektes stellt die behandelnden Chirurgen bis heute vor Herausforderungen. Aufgrund dessen wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Untersuchungen zur Prozessoptimierung bei der Infektdetektion veranlasst. Gilt es einen postoperativen Infekt auszuschließen oder zu bestätigen, so stellt der Keimnachweis den heutigen „Goldstandard“ dar (Yin et al. 2018). Die Tatsache, dass die mikrobiologischen Nachweisverfahren bis zu einem Keimnachweis häufig einige Zeit benötigen, macht die mikrobiologische Isolation allein nicht zu einem geeigneten diagnostischen Mittel. Sobald die Verdachtsdiagnose eines postoperativen Wundinfektes gesichert wurde, gilt es die Revisionsoperation schnellstmöglich durchzuführen. Je früher dies geschieht, desto besser fällt die Prognose des Patienten aus (Yin et al. 2018). Nach stattgehabter Revisionsoperation sollte eine antibiogrammgerechte und intravenöse Antibiotikatherapie begonnen werden. Ein Grund für die oft unzureichende Wirkung einer antibiotischen Therapie ist die Biofilmformation von Bakterien auf den eingesetzten Wirbelsäulenimplantaten. Eine Arbeit über das Wachstum und die Biofilmformation von Bakterien auf häufig genutzten Wirbelsäulenimplantaten zeigte, dass mit dem Tag der Implantation bereits die Bildung des Biofilms einsetzt (Garcia et al. 2020). Diese Tatsache verdeutlicht die hohe Relevanz der zeitlichen Komponente bei der Behandlung von postoperativen Infekten.

Neben den oben genannten, laborchemischen Untersuchungen wurden in der Vergangenheit auch weitere diagnostische Methoden zur Früherkennung getestet. Vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten Jahren als diagnostisch

wegweisend herausgestellt. Die gute Darstellung des paravertebralen Weichteilgewebes, der Bandscheiben und des Spinalkanals kann sehr wichtige Informationen liefern (Tyrrell et al. 1999). Demgegenüber stehen jedoch die hohen Kosten, die begrenzte Verfügbarkeit, sowie die Metallartefakte durch die Wirbelsäulenimplantate (Garfin 2018).

1.2.3.2 Risikofaktoren für postoperative Wundinfektionen

Im Jahr 2016 untersuchte Fei et al. in einer großen Metaanalyse die Risikofaktoren für postoperative Infektionen im Rahmen von Wirbelsäulenoperationen. Er führte eine internetbasierte Analyse von insgesamt 12 Kohorten- und Fallbezogenen Studien mit 13.476 Patienten durch. Die herausgearbeiteten prognostisch entscheidenden Risikofaktoren waren ein Diabetes mellitus, eine lange Operationszeit (> 3 Stunden) und ein BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ (Fei et al. 2016). Neben diesen bereits bekannten Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen spielte auch die Anzahl der operativ versorgten Segmente eine Rolle. Bei mehr als sieben Wirbelkörpersegmenten stieg das Risiko für eine Infektion signifikant an ($p = 0,009$).

Chahoud et al. (2014) bestätigte in seiner Übersichtsarbeit die oben genannten Risikofaktoren, sieht jedoch darüber hinaus Rauchen, Steroide und perioperative Transfusionen als wichtige Risikofaktoren an. Die Angaben zur Inzidenz postoperativer Infekte nach Wirbelsäuleneingriffen gehen sehr weit auseinander. Darüber hinaus beschrieben die Autoren in ihrer Arbeit Infektions-Inzidenzen zwischen 0,5 und 18,8% (Chahoud et al. 2014). Die sehr breite Streuung lässt sich zum einen durch die große Variation an operativen Möglichkeiten im Feld der Wirbelsäulen Chirurgie, zum anderen durch das sehr heterogene Patientenspektrum erklären. Dabei spielen neben den bereits diskutierten Risikofaktoren Zugangsweg, Operationstechnik, auch die Art der Implantate oder die Erfahrung des Operateurs eine Rolle.

So konnte Smith et al. (2011) in einer 108.419 Fälle umfassenden Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Operationstechnik und der Infektrate herstellen. Das Risiko nach einer traumatischen Wirbelkörperfraktur mit anschließender Operation einen Infekt zu erleiden, ist in dieser Studie nach einer traditionellen dorsalen Spondylodese mit 1,1% gegenüber der minimalinvasiven Technik (perkutan) mit 0,5% deutlich erhöht. Auch Operationen aufgrund maligner Metastasen oder entzündlicher Geschehen im Rahmen einer Spondylodiszitis haben mit 5% ein deutlich erhöhtes Infektrisiko. Darüber hinaus

konnte die Arbeitsgruppe auch einen Zusammenhang zwischen der Segmenthöhe und der Infektrate herstellen. Das höchste Risiko ließ sich mit 2,1% im thorakalen Bereich nachweisen, gefolgt von 1,6% im lumbalen und 0,8% im zervikalen Abschnitt. Auch der Zugangsweg im Rahmen der Fusion, ventral gegenüber dorsal, oder eine Kombination aus ventral und dorsal, wiesen unterschiedliche Infektraten auf. So zeigte die Gruppe der von ventral fusionierter Patienten mit 0,6% die niedrigste Komplikationsrate gegenüber einer 3,2% Infektrate bei den kombinierten ventro-dorsalen Fusionen (Smith et al. 2011).

Ein Großteil der in den vergangenen Jahren veröffentlichten wissenschaftlichen Arbeiten über postoperative Infekte analysieren die zugrundeliegenden Risikofaktoren. Neben dem Bewusstsein für die oben beschriebenen Risikofaktoren ist jedoch eine rechtzeitige Diagnosestellung sowie die Entscheidungsfindung zur operativen Revision essentiell. Im klinischen Alltag stellt dies oft eine chirurgische Herausforderung dar, welche sich auf verschiedene Säulen stützt. Neben der klinischen Evaluation der Wundverhältnisse spielen die neurologische Funktion sowie der Schmerz des Patienten eine wichtige Rolle. Bezüglich des Schmerzempfindens klagen die Patienten meist über einen unspezifischen Rückenschmerz. Dieser kann mit einer Latenz von 2 – 90 Tagen postoperativ auftreten. Neben der Evaluation des Schmerzempfindens spielen die regelmäßigen Wundkontrollen eine wichtige Rolle. Die Verläufe ohne klinisch sichtbare Wundheilungsstörung im Sinne von Rötung, Überwärmung, persistierender Sekretion und Wunddehiszenz lassen jedoch nicht immer eine schnelle Diagnosestellung zu. Bei dem Symptom „persistierende Wundsekretion“ handelt es sich um das Symptom mit der höchsten Spezifität (Chahoud et al. 2014). Sie tritt bei zwei Drittel aller betroffenen Patienten auf. Von diesen superfaszialen Infekten sind tieferliegende Infekte abzugrenzen, welche klinisch in der Mehrzahl weniger eindeutige Verläufe aufweisen (Klemencsics et al. 2016). Hier können äußerlich vollkommen intakte Wundverhältnisse oder auch der fehlende Rückenschmerz die behandelnden Ärzte vor eine diagnostische Herausforderung stellen.

1.2.3.3 Diagnostik

Neben den klinischen Symptomen stehen bildgebende Verfahren und verschiedene laborchemische Untersuchungen als diagnostische Hilfsmittel und therapeutische Entscheidungshilfen zur Verfügung. Zur Routinediagnostik gehört die konventionelle Röntgenaufnahme der betroffenen Wirbelsäulensegmente in zwei Ebenen. Diese wird in

der Regel an Tag zwei, vierzehn und um den zweiundvierzigsten postoperativen Tag durchgeführt (Gonschorek et al. 2015). Zusätzlich gibt es eine Reihe weiterer diagnostischer Verfahren, die in speziellen Fällen zur Entscheidungsfindung beitragen können. So können die Sonografie, die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT) im Bereich der bildgebenden Diagnostik weitere Erkenntnisse liefern. Daneben stehen im Feld der invasiven Diagnostik beispielsweise Punktionen oder die Gewinnung von Blutkulturen zur Verfügung (Chahoud et al. 2014).

Vor allem die bildgebenden Verfahren spielen im klinischen Alltag dabei eine wichtige Rolle. Neben der oben erwähnten konventionellen Röntgenaufnahme, die zur routinemäßigen Kontrolle der Materiallage gehört, stellt in unklaren Fällen die Computertomografie (CT) oft das bildgebende Verfahren der Wahl dar. So lassen sich im CT vor allem knöcherne Veränderungen im Sinne von Erosionen der Deck- und Grundplatten darstellen (Silber et al. 2002). So beschreibt Tyrrell et al. (1999) in seiner Arbeit am Beispiel einer Spondylitis ein Intervall von 10 bis 14 Tagen, bis sich die ersten radiologischen Veränderungen darstellen lassen. Dieser späte Zeitpunkt und die mangelhafte Darstellung des Weichteilgewebes machen die Magnetresonanztomographie (MRT) bei Bedarf zu einer sehr wichtigen ergänzenden Untersuchungsmethode. Die MRT ist mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 97% zur Detektion von postoperativen entzündlichen Geschehen, im Sinne einer Diszitis, das Diagnostikum der Wahl (Silber et al. 2002). Darüber hinaus lassen sich bereits nach drei bis fünf Tagen Veränderungen im MRT darstellen, womit eine frühere Diagnosestellung ermöglicht werden kann. Die stetige Weiterentwicklung der MRT-Geräte und der zugehörigen Software führen zu einer stetigen Reduktion der Metallartefakte und machen somit eine immer detailliertere Befundung möglich (Song et al. 2013). Aufgrund langer Untersuchungszeiten und hoher Anschaffungskosten ist die Verfügbarkeit einer solchen MRT Untersuchung jedoch weiterhin begrenzt.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer CT- gesteuerten Punktion. Diese wird bei vorliegendem tiefen Wundinfekt mit negativen Blutkulturen empfohlen (Di Martino et al. 2019). Im Vergleich zu einer rein empirischen Antibiose hat die CT-gesteuerte Punktion hier zu besseren Ergebnissen geführt (Adam et al. 2014).

Neben der oben diskutierten unabdingbaren klinischen Beurteilung des Patienten, stellen die laborchemischen Untersuchungen die wichtigste und einfachste Methode zur Verlaufsbeurteilung des Patienten dar. Die große Auswahl an den heute zur Verfügung stehenden Laborparametern bietet neben zahlreichen Chancen auch die Schwierigkeit,

sich auf wesentliche Werte zu fokussieren. Die Detektion entzündlicher Prozesse im menschlichen Organismus kann durch eine Vielzahl an Parametern erfolgen. Dazu gehören zum Beispiel die Anzahl der Leukozyten, das CRP, Interleukin 6, das Procalcitonin (PCT) sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). All diese Werte oder ihre Kombination können einen Hinweis auf einen möglicherweise vorliegenden Infekt geben, sind isoliert betrachtet jedoch nur bedingt aussagekräftig. So können Patienten mit septischem Verlauf eine Leukopenie, eine normale Leukozytenzahl oder eine massive Leukozytose aufweisen. Auch das CRP kann postoperativ rein durch den Weichteilschaden aufgrund des Operationszugangs über seinen Normalwert hinaus erhöht sein (Aljabi et al. 2019).

Im Folgenden möchte ich auf die von uns untersuchten Laborparameter genauer eingehen.

1.3 Untersuchte Laborparameter

1.3.1 Hämoglobin

Das Hämoglobin (Hb) ist der eisenhaltige Proteinkomplex der Erythrozyten, welcher für die Sauerstoffbindung im Blut verantwortlich ist. Hämoglobin besteht beim Menschen aus einem Tetramer mit 4 Untereinheiten, die jeweils ein Häm-Molekül gebunden haben. Die Untereinheiten, die sogenannten Globine, bilden durch ihre Form eine Globintasche, welche wiederum die Sauerstoffbindung ermöglicht. Abhängig von den Untereinheiten lassen sich verschiedene Hämoglobinformen differenzieren.

Die Synthese des Hämoglobins erfolgt in den Erythroblasten. Neben dem adulten Hämoglobin lassen sich das embryonale und das fetale Hämoglobin unterscheiden. Darüber hinaus existiert eine glykierte Form, das Glykohämoglobin, sowie eine deaktivierte Form des Hämoglobins, das Methämoglobin. Die oben genannten Hämoglobinformen unterscheiden sich vor allem im Hinblick auf die Sauerstoffaffinität. Neben der Sauerstoffbindung spielt das Hämoglobin eine Rolle bei der Pufferung des pH-Wertes.

Die postoperative Hb-Kontrolle gehört im klinischen Alltag zur Standarddiagnostik. Hauptziel der Hb-Kontrolle ist es einen perioperativen Blutverlust auszuschließen

beziehungsweise möglichst früh zu diagnostizieren. Ob es einen Zusammenhang zwischen perioperativen Infekten und einem erniedrigten Hb gibt, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht endgültig geklärt (Mantoani et al. 2019). Im Rahmen einer Meta-Analyse von Mantoani et al. wurde der Zusammenhang zwischen perioperativen, allogenen Bluttransfusionen und dem Auftreten von perioperativen Infekten untersucht: Nach Auswertung von 25 Studien konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Bluttransfusionen und perioperative Infektionen bei älteren weiblichen Patienten detektiert werden. Der Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und perioperativen Infekten konnte jedoch weder bestätigt noch ausgeschlossen werden (Mantoani et al. 2019).

1.3.2 Thrombozyten

Thrombozyten werden durch eine Abschnürung aus Megakaryozyten im Knochenmark gebildet. Dieser Abschnürungsprozess wird als Thrombopoese bezeichnet. Die Stimulation erfolgt durch Thrombopoetin sowie Interleukin 11.

Im Blut spielen die Thrombozyten sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Hämostase eine wichtige Rolle. Im Rahmen der primären Hämostase bilden sie untereinander ein dreidimensionales Netzwerk, das als Abscheidungsthrombus bezeichnet wird. Im weiteren Verlauf der Gerinnung, der sekundären Hämostase, dient der Thrombus als Oberfläche, an die alle nötigen Gerinnungsfaktoren binden und somit untereinander interagieren können. Diese Thrombozytenaggregation ist ein wichtiger Faktor für einen reibungslosen Ablauf der Gerinnungskaskade.

In der Regel erfolgt eine regelmäßige postoperative Kontrolle der Thrombozytenzahl. Neben der enormen Bedeutung für die Gerinnungssituation des Patienten und dem damit verbundenen Blutungsrisiko kann die Thrombozytenzahl auch im Rahmen eines septischen Geschehens beeinträchtigt sein. Von einer Thrombozytopenie spricht man, laborabhängig, ab einer Thrombozytenzahl unter 150.000/ μl .

1.3.3 Leukozyten

Bei den Leukozyten handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Abwehrzellen mit wichtigen Aufgaben sowohl im spezifischen als auch im unspezifischen Immunsystem. Die ursprüngliche und mittlerweile veraltete Bezeichnung der „weißen Blutkörperchen“ entstand durch das fehlende Hämoglobin und der somit mikroskopisch weißen Darstellung gegenüber den Erythrozyten. Die Leukopoese, die Bildung der Leukozyten, beginnt im roten Knochenmark. Bei Erwachsenen findet sich dieses in Sternum sowie Becken, bei Kindern zusätzlich in den langen Röhrenknochen der Extremitäten. Im Laufe der Leukopoese erfolgt eine Differenzierung, wodurch sich Zellen mit unterschiedlichen Funktionen und unterschiedlicher Morphologie entwickeln. Nach Abschluss der Leukopoese lassen sich Leukozyten im Knochenmark, in lymphatischen Organen und frei im Blut nachweisen (Parkin und Cohen 2001).

Morphologisch können diese in Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterteilt werden. Granulozyten werden aufgrund ihrer Färbeeigenschaften weiter in neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten unterteilt. Bei den Lymphozyten lassen sich B-Lymphozyten (B-Zellen), T-Lymphozyten (T-Zellen) und sogenannte natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) unterscheiden.

Allen gemeinsam ist das Ziel, körperfremde, pathogene oder unverträgliche Strukturen zu detektieren und diese im Anschluss unschädlich zu machen (Carrick und Begg 2008).

Die verschiedenen Untergruppen übernehmen in diesem komplexen Zusammenspiel zwischen dem spezifischen und unspezifischen Immunsystem unterschiedlichste Aufgaben. So nehmen zum Beispiel die neutrophilen Granulozyten und Monozyten eine entscheidende Rolle im Rahmen der Phagozytose ein (Lancaster et al. 2019). Eosinophile und basophile Granulozyten sind in hohem Maße an der Abwehr von Parasiten und allergischen Reaktionen beteiligt (Weller und Spencer 2017). B-Zellen stellen, nach der Spezialisierung zur Plasmazelle, die entscheidenden Zellen zur Antikörperproduktion dar. Die verschiedenen T-Zellen haben über diverse Regulationsmechanismen großen Einfluss auf die Modulierung des spezifischen und unspezifischen Immunsystems (Kumar et al. 2018).

Durch das im oberen Abschnitt grob erläuterte Aufgabengebiet der Leukozyten wird schnell ersichtlich, welche große Relevanz der Leukozytenzahl im Rahmen von entzündlichen Geschehen zufällt. Somit gehört die Bestimmung der Leukozytenanzahl ebenfalls zum Standard bei der Bewertung eines entzündlichen Geschehens. Vor allem der schnelle Anstieg

der Leukozytenzahl im Rahmen von entzündlichen Geschehen ist im klinischen Alltag von hoher Relevanz. Eine Übersichtsarbeit über Leukozyten von Abramson und Melton (2000) beschreibt, dass die oben genannten Stimuli der Leukopoese dazu führen können, dass binnen vier bis fünf Stunden eine deutliche Mobilisierung der Leukozyten aus dem Knochenmark ins Blut erfolgen kann. Über diese rasche Rekrutierung kann sich die Leukozytenzahl in dieser kurzen Zeit verdoppeln, zum Teil sogar verdreifachen. In der aktuellen Literatur ist jedoch vor allem die Sensitivität eines Leukozytenanstiegs nicht unumstritten. So beschreibt Hadjipavlou et al. (2000) in seiner Arbeit die limitierte Aussagekraft der Leukozytose am Beispiel einer Spondylodiszitis. Nur 42,6 % der Patienten mit einer gesicherten Spondylodiszitis zeigten eine erhöhte Leukozytenzahl. Aljabi et al. (2019) untersuchte jüngst die Eignung von Procalcitonin (PCT) als Marker für perioperative Infektionen nach Wirbelsäulenoperationen. Auch in dieser Arbeit zeigten die Leukozyten, im Vergleich zum CRP, PCT und der Blutsenkungsgeschwindigkeit, mit nur 35,8 % die niedrigste Sensitivität, während diese jedoch zugleich die höchste Spezifität mit 100% vorweisen konnten (Aljabi et al. 2019).

1.3.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde erstmals im Jahr 1930 durch William S. Tillett und Thomas Francis Junior beschrieben (Tillett und Francis 1930). Im Rahmen der Untersuchung von Patienten mit einer Pneumokokken-Infektion detektierten sie Reaktionen zwischen dem Serum des Patienten und einer isolierten Fraktion C der Kapseln des Bakteriums, die sogenannte „Präzipitationsreaktion“. Die Hoffnung, einen spezifischen Pathomechanismus für an einer Pneumonie leidende Patienten gefunden zu haben, legte sich schnell. Das Protein konnte in Patienten mit verschiedensten Erkrankungen nachgewiesen werden. Allen gemeinsam war jedoch, dass sie unter einer akuten Entzündung litten. Somit entwickelte sich der Begriff des „Akute-Phase-Proteins“, der bis heute Bestand hat. Mit der Zeit gelang es zunächst, das CRP als eigenständiges Protein darzustellen (Macleod und Avery 1941) und die Hepatozyten als produzierende Zellen zu identifizieren (Hurlimann et al. 1966). Auch wenn die zugrundeliegenden Gene und die Strukturformel des Proteins weitestgehend aufgeklärt ist, sind längst nicht alle Funktionen vollständig aufgedeckt.

Gesichert ist, dass durch eine Cytokin-Ausschüttung die Bildung des CRP in Hepatozyten induziert wird. Der Impuls der Cytokin-Produktion kann hierbei verschiedenste Ursachen

haben. Dazu zählen unter anderem akute oder chronische Entzündungen, Traumata, Neoplasien oder eine gestörte Regulation des Immunsystems (Kragstjerg et al. 1995). Zu den potentesten Cytokinen zählen neben dem Interleukin 6 (IL6), Interleukin 1 (IL1) und Interleukin 11 (IL11), der Tumornekrosefaktor α (TNF α) und das Interferon γ (IFN γ) (Cavaillon 2018) (Abbildung 3).

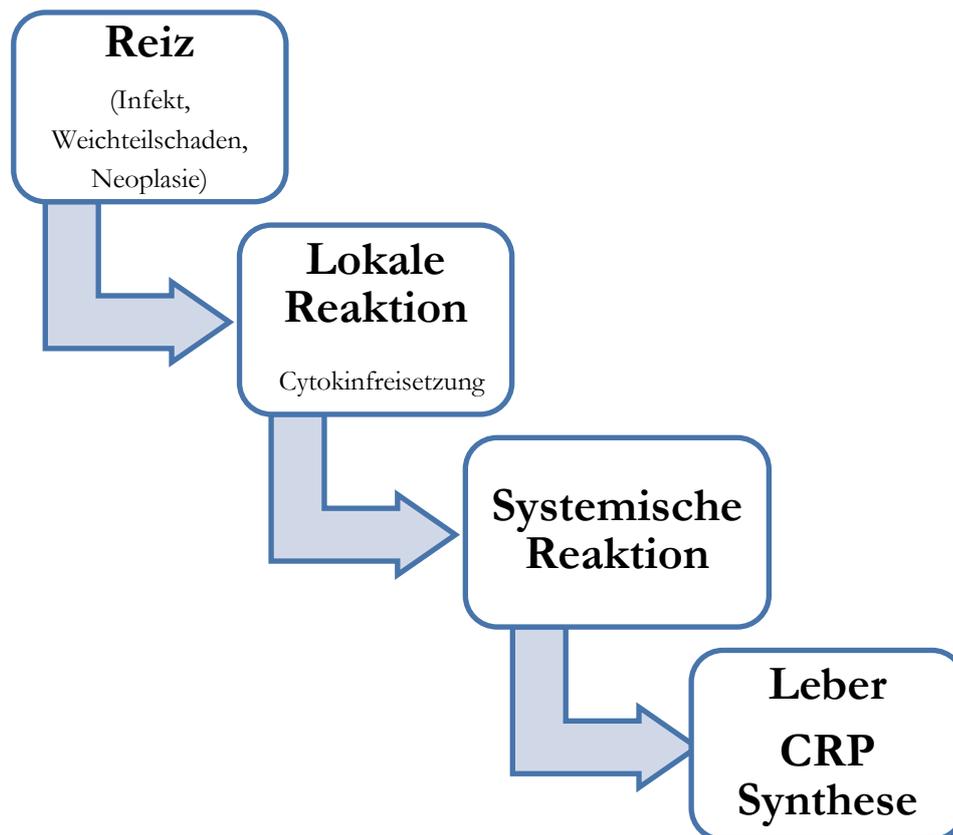


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Synthese des C-reaktiven Proteins.

Eine Infektion, welche initial durch einen unspezifischen Reiz erkannt wird, führt über eine lokale Weichteilreaktion (Rubor, Calor, Tumor, Dolor) zu einer Freisetzung zahlreicher Entzündungsmediatoren (Cytokine). Diese können ihrerseits die systemische Entzündungsreaktion vorantreiben. In der Leber hat dies beispielsweise die vermehrte Freisetzung des C-reaktiven Proteins zur Folge. Quelle basierend auf: (Suerbaum 2012).

Die daraus resultierende Aktivierung der CRP-Produktion führt innerhalb von 4 bis 6 Stunden zu einem Anstieg der CRP-Konzentration. Im Serum liegt das CRP an „very low density lipoprotein“ (VLDL) und „low density Lipoprotein“ (LDL) gebunden vor und hat in dieser Form eine Halbwertszeit zwischen 6 und 20 Stunden (Schmidt-Matthiesen und Oremek 1990). Thelander und Larsson (1992) beschrieben in ihrer Arbeit, dass das

CRP bereits 6 Stunden postoperativ erhöht ist und an Tag 3 sein Maximum erreicht. Bis zum Erreichen der Ausgangswerte vergehen in der Regel 10 bis 14 Tage. Als physiologisch werden laborabhängig CRP Werte $\leq 0,5$ mg/l gewertet. In Abbildung 4 ist die Kinetik des CRP's nach einem unspezifischen Entzündungsreiz im Vergleich mit anderen Entzündungsparametern dargestellt.

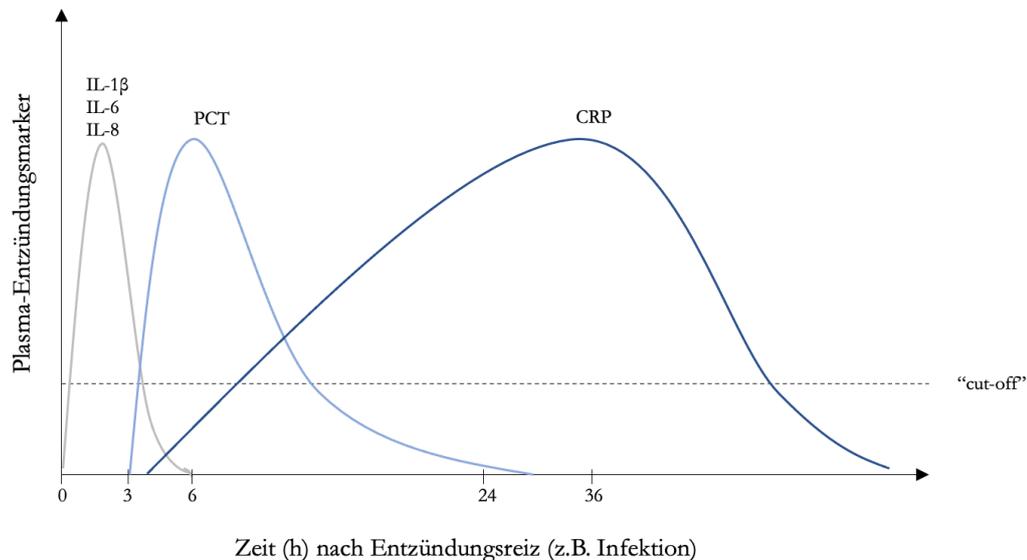


Abbildung 4: Kinetik diverser Entzündungsmarker im Plasma nach Entzündungsreiz.

Dargestellt ist die Kinetik unterschiedlicher Akute-Phase Proteine im Rahmen einer Infektion. Bereits in den ersten drei Stunden nach einem Entzündungsreiz kommt es zum Anstieg von Interleukin 1 β , Interleukin 6 und Interleukin 8. Zwischen der dritten und sechsten Stunde kommt es zum rasanten Anstieg des PCT, woraufhin ein kontinuierlicher Abbau folgt. Die Sekretion des CRP beginnt bereits ca. vier Stunden nach dem Reiz. Sein punctum maximum wird aber erst nach ca. 36 Stunden erreicht. Quelle basierend auf: (Niehues 2017).

Das aktive C-reaktive Protein löst anschließend eine Reihe von spezifischen und unspezifischen Immunreaktionen aus. So zeigte Szalai et al. (1999), dass eine ungerichtete Abwehrfunktion vor allem durch eine Kopplung des Komplementsystems an die Oberfläche von Mikroorganismen, nekrotischen Zellen oder Bakterien zustande kommt. Bei dieser Kopplung kommt es zu einer Verbindung der Untereinheiten des CRP mit der Zellmembran und dem Initiator des Komplementsystems (Thelander und Larsson 1992). Dies führt zur Aktivierung der Komplementkaskade, die letztlich über Perforationen in der Zellmembran eine Lyse zur Folge hat. Durch die Bindung des CRPs an die

Fremdorganismen kommt es außerdem zur Aktivierung der T-Lymphozyten (Kushner et al. 1981). Antigenpräsentierende Zellen phagozytieren in der Folge Antigene und transportieren diese zu den Lymphozyten innerhalb der sekundären Lymphorgane. Durch die dann stattfindende Antigen Präsentation erfolgt das “primen” und es kommt zur Proliferation der T-Zellen. Die zytotoxischen T-Zellen gehen zum einen direkt gegen die infizierten oder entarteten Zellen vor, wohingegen die weiter differenzierten T-Gedächtniszellen/Plasmazellen die passenden Antikörper bilden.

Die hier nur in Grundzügen skizzierten Funktionen und Wirkungen des CRP zeigen die komplexen Zusammenhänge des CRP mit der Akuten-Phase Reaktion und der weiterführenden spezifischen und unspezifischen Immunantwort. In der folgenden Abbildung (Abbildung 5) findet sich eine vereinfachte, schematische Darstellung der zellulären und humoralen Immunantwort.

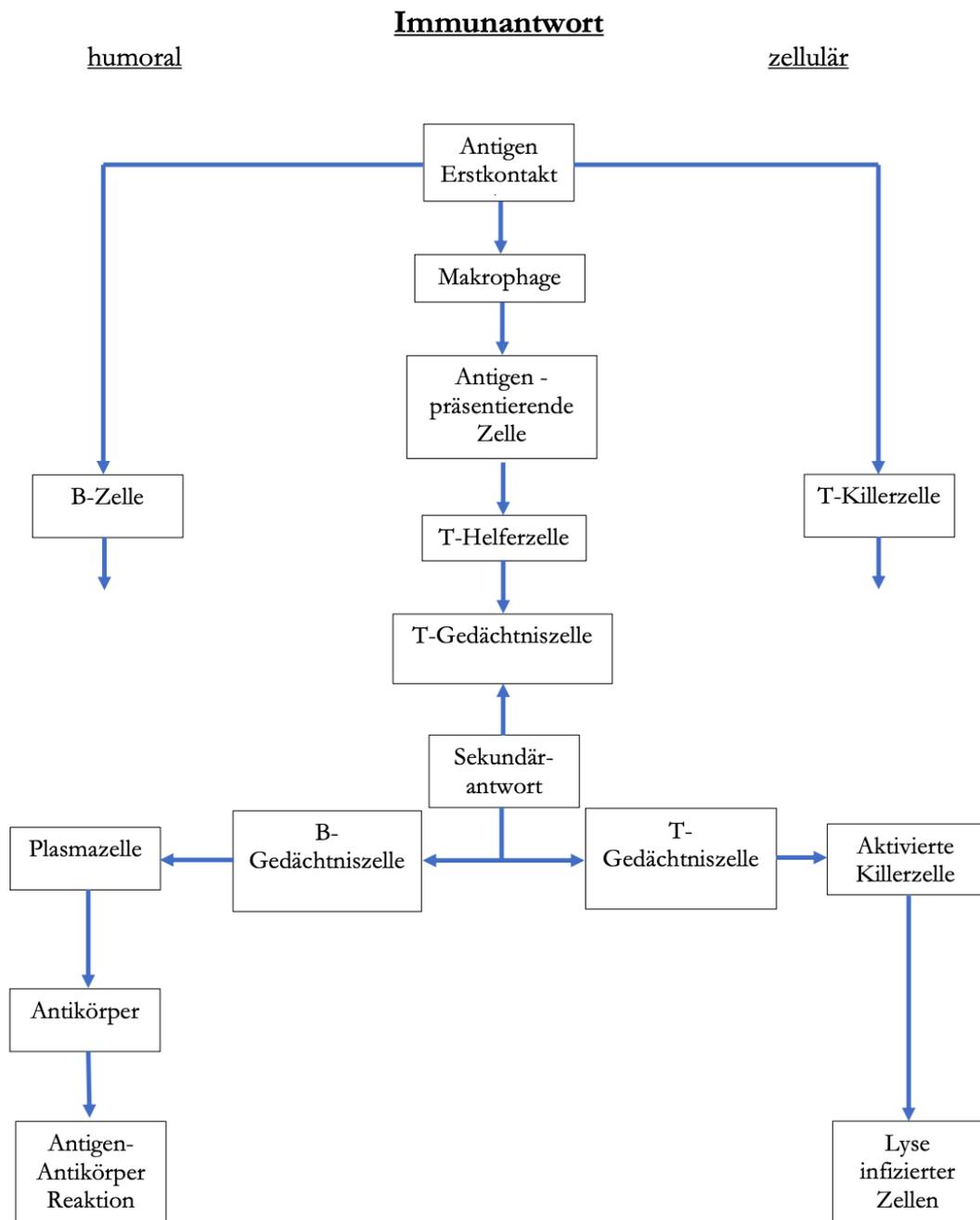


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Immunantwort.

Dargestellt ist die Immunreaktion des menschlichen Immunsystems, aufgeteilt in die humorale und zelluläre Antwort. Quelle basierend auf: (Suerbaum 2012).

1.4 Fragestellung

Wie bereits in obigem Abschnitt besprochen, existieren insbesondere bei operativ versorgten Patienten eine Vielzahl an Stimuli, die zu einem „physiologischen“ CRP-Anstieg führen, wodurch die hohe Sensitivität des CRP abgeschwächt wird. Hinzu kommt, dass die Bedeutung der CRP-Werte im klinischen Alltag nicht allein an der numerischen Skala abzuleiten ist. So konnten Studien belegen, dass weniger die absolute Höhe als der Verlauf des CRP eine relevante Aussage zum klinischen Fortgang liefern (Verkkala et al. 1987).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Tatsache dar, dass die Geschwindigkeit der postoperativen Normalisierung ohne Vergleichskurve interpretiert werden muss. Diese Problematik führt dazu, dass gerade chirurgische Fachdisziplinen auf der Suche nach „Normalverläufen“ sind um Komplikationen im Sinne von postoperativen Infekten möglichst frühzeitig detektieren zu können. Beispielhaft zeigte eine Arbeit aus der Herzchirurgie, dass ein CRP-Wert $> 200\text{mg/l}$ eine Woche nach einer Operation oder $> 150\text{mg/l}$ zwei Wochen postoperativ einen guten Indikator für eine infektiöse Komplikation darstellt. Derartige Cut-off Werte wurden bislang für postoperative Verläufe nach Wirbelsäulenoperationen nicht definiert.

Wie im Rahmen der Allgemeinen Einleitung bereits beschrieben, steigt die Anzahl der durchgeführten dorsalen Spondylodesen weltweit an. Die Komplikationsraten, im Sinne von postoperativen Infekten nach Spondylodesen, liegen laut Literatur aktuell zwischen 1,9% und 11,9 % (Bišćević et al. 2014). Im Vergleich dazu liegt die Rate der postoperativen Infekte nach orthopädischen Routineoperationen nur zwischen 1,9 und 2,2% (Mulwijk et al. 2006).

Ein derartiger Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate zeigt sich auch im Vergleich zwischen offen und perkutan durchgeführten Verfahren. Die Literatur beschreibt eine 5,8% höhere Infektrate bei offener gegenüber perkutan durchgeführter Spondylodese (Ee et al. 2014). Die beschriebene Problematik vermittelt einen Eindruck über die enorme Relevanz von postoperativen Infekten.

Wird im Verlauf nach operativer Wirbelsäulenversorgung die Diagnose eines postoperativen Wundinfektes gestellt, so ist die einzig adäquate Therapie die offen chirurgische Revision mit Probenentnahme, ausgiebiger Spülung, Wunddébridement und anschließend antibiogrammgerechter Antibiose (Dowdell et al. 2018). Dementsprechend hoch ist die Relevanz einer schnellen und sicheren Diagnosestellung.

Im nächsten Abschnitt werde ich auf das Ziel dieser Arbeit im Detail eingehen.

1.5 Ziel dieser Arbeit

Aktuell existieren nur wenige Studien zum CRP-Verlauf nach dorsaler offener Spondylodese, die normale mit pathologischen Verläufen vergleichen, um mögliche postoperative Infekte frühzeitig diagnostizieren zu können. Des Weiteren fehlt es an Studien, die die Sensitivität von CRP und Leukozyten hinsichtlich einer Detektion von Frühinfekten nach dorsal offener Spondylodese vergleichen.

Diese Arbeit hat das Ziel, physiologische und nicht physiologische Verläufe des CRP nach dorsal offener Spondylodese darzustellen. Dafür wurden die Patienten retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe ohne postoperativen Wundinfekt und eine Gruppe mit postoperativem Wundinfekt. Anschließend erfolgte die Auswertung der jeweiligen Laborverläufe mit dem Ziel, Gemeinsamkeiten innerhalb der Verläufe einer Gruppe bzw. charakteristische Unterschiede zwischen den Verläufen beider Gruppen darstellen zu können.

Darüber hinaus soll die Sensitivität des CRP und der Leukozyten hinsichtlich einer Infektfrüherkennung verglichen werden.

Langfristig sollen die Ergebnisse dazu dienen, pathologische CRP-Verläufe früher zu detektieren, um somit frühzeitig operative Revisionen durchführen zu können, bevor sich fatale Verläufe mit Septikämie/Sepsis einstellen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Genehmigung des Ethikantrags erfolgte am 16.07.2019 durch die Ethikkommission der Universität Göttingen. Die gesamte wissenschaftliche Arbeit folgte den Kriterien der Helsinki-Deklaration. Alle Teilnehmer gaben Ihre freiwillige Einwilligung (IRB Nummer 16/7/19).

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von insgesamt 192 volljährigen Patienten der unfallchirurgischen und orthopädischen Abteilung des Universitätsklinikums Göttingen, die zwischen 2016 und 2018 eine dorsale, offene Spondylodese erhielten. Die Indikation für die operative Versorgung reichte von einer degenerativen Spondylolisthese bis hin zu akuten traumatischen Wirbelkörperverletzungen.

Im Folgenden findet sich eine Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Volljährigkeit
- Die Patienten erhielten eine dorsale, offene Spondylodese in der Zeit zwischen dem 01.01.2016 und dem 31.12.2018

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit malignen Vorerkrankungen
- Patienten mit Begleitinfektion im Rahmen des postoperativen Verlaufs im Sinne einer Pneumonie oder Zystitis
- Patienten mit offenen Frakturen
- Patienten mit weiteren diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen im Rahmen der Nachuntersuchung
- Patienten mit inkompletter Dokumentation

Nach Selektion der Patienten erfolgte die retrospektive Analyse der Hämoglobin-, Thrombozyten-, Leukozyten- und CRP-Werte von präoperativ bis zum 20. postoperativen Tag. Im Rahmen der Datenerhebung wurde neben den oben genannten Laborwerten das

Alter und Geschlecht, die Anzahl der betroffenen Segmente sowie die OP-Indikation erfasst. Zeigte sich im Verlauf ein postoperativer Infekt, wurden die Anzahl der Revisionsoperationen und der nachgewiesene Erreger erfasst.

Nach der Auswertung wurden die Patienten einer der zwei Patientengruppen zugeordnet: Eine Gruppe mit postoperativem Infekt (“Inf”) und eine Gruppe ohne Infekt (Kontrollgruppe, “No inf”). Es folgte die Interpretation der Laborparameter während des stationären Verlaufs und insbesondere der Vergleich zwischen den beiden Gruppen.

2.2 Patientenkollektiv

Nach der Genehmigung durch die lokale Ethikkommission trugen wir alle durch die Abteilung der Unfallchirurgie und Orthopädie operierten Patienten zusammen, die zwischen den Jahren 2016 und 2018 am Universitätsklinikum Göttingen eine offene, dorsale Spondylodese erhielten. Im Jahr 2018 waren dies 244 Patienten, im Jahr 2017 184 Patienten und im Jahr 2016 170 Patienten. Somit wurden in den angegebenen drei Jahren insgesamt 598 Patienten im Sinne einer offenen, dorsalen Spondylodese an der Wirbelsäule operiert. Daraufhin wurde eine Selektion nach den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt.

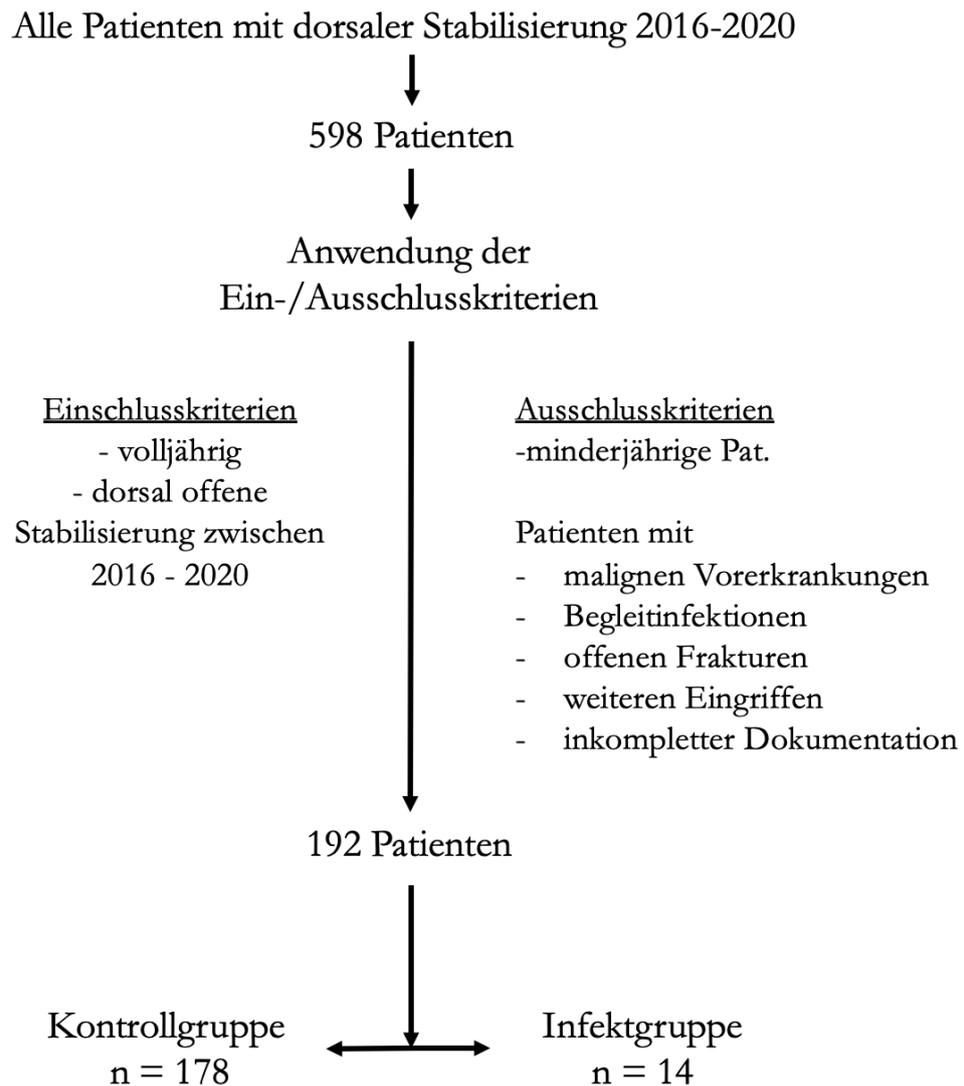


Abbildung 6: Darstellung des Patientenkollektivs.

Dargestellt ist die Auswahl der Studienteilnehmer mittels Flussdiagramm unter Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Nach Anwendung der oben genannten Kriterien konnten insgesamt 192 von den initial 598 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

Diese 192 Patienten wurden anschließend zwei Gruppen zugeordnet. Die erste Gruppe bildeten die Patienten mit postoperativem „Normalverlauf“ ohne Infektgeschehen („No inf“). Sie enthielt 178 Patienten und stellt die „Kontrollgruppe“ dar.

Patienten wurden der Infektgruppe zugeteilt, wenn ein positiver Keimnachweis aus den Biopsien (mindestens fünf Proben mit einer Inkubationszeit von drei Wochen) der

Wundrevision hervorging. Zur Probengewinnung wurden im Rahmen der Wundrevision fünf Gewebeproben entnommen und diese im Anschluss mikrobiologisch untersucht.

Darüber hinaus wurden die Probanden der Infektgruppe zugeteilt, wenn nach den von der „American Academy of Orthopaedic Surgeons“ (AAOS) (The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors 2018) oder den von der Arbeitsgruppe um Dowdell festgelegten Kriterien ein Infekt vorlag (Dowdell et al. 2018) (s. Abb. 6).

Die ausgearbeitete Leitlinie der AAOS für das Management von postoperativen Infekten beruht auf einer Meta-Analyse, in der unterschiedliche Faktoren, nach Evidenz geordnet, für das Auftreten einer postoperativen Infektion bewertet wurden. Die Faktoren wurden dann einer der folgenden Gruppen zugeteilt: Starke, moderate, geringe oder keine Evidenz. Die Gruppe mit der höchsten Evidenz wurde mit „stark“ betitelt und erfordert beispielsweise Gewebeproben zum Keimnachweis. Das in dieser Arbeit genauer analysierte C-reaktive Protein ist ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet. In unserer Kohorte ergab sich eine Infektgruppe („Inf“) mit 14 Probanden.

2.3 Blutentnahmen

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der oben beschriebenen Laborwerte. Der Unterschied hinsichtlich der Anzahl Blutentnahmen pro Aufenthaltstag zwischen beiden Gruppen ist in Abb. 13 dargestellt. In der Gruppe mit Infekt erfolgte durchschnittlich alle 0,57 Tage ($\pm 0,15$) eine Laborentnahme, in der Gruppe ohne Infekt alle 0,5 Tage (± 16). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Mann-Whitney test, $p = 0,11$).

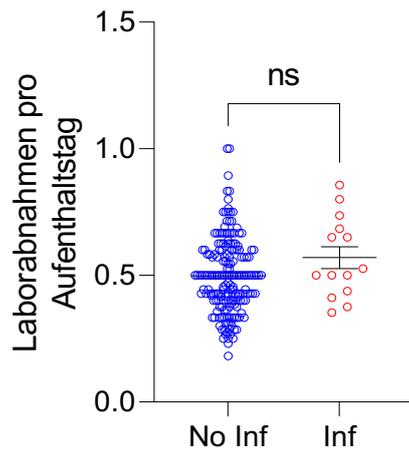


Abbildung 7: Darstellung des Vergleichs der Laborentnahmen pro Krankenhausaufenthaltstag.

Während in der Gruppe ohne Infektion im Durchschnitt alle 0,5 Tage ($\pm 0,15$) eine Laborentnahme erfolgte, wurde diese in der Gruppe mit Infekt im Durchschnitt alle 0,57 Tage ($\pm 0,16$) durchgeführt (Mann-Whitney test $p = 0,11$).

2.4 Datenerhebung und -auswertung

Nach Festlegung des Patientenkollektivs begannen wir mit der Datengewinnung der Patienten, die in den Jahren 2016, 2017 und 2018 am Universitätsklinikum Göttingen durch die Abteilung für Unfallchirurgie und Orthopädie eine dorsale, offene Spondylodese erhielten.

Die Datengewinnung der beschriebenen Laborwerte erfolgte retrospektiv aus der digitalen Patientenakte. Die Datenbank wurde mittels Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) erstellt. In der Datenbank wurden folgende Daten pseudoanonymisiert gespeichert:

- Patientenparameter (Alter und Geschlecht)
- Laborparameter vom dritten präoperativen bis zum zwanzigsten postoperativen Tag (s.o.)
- OP-Indikation
- Anzahl der stabilisierenden Segmente
- Im Falle eines Infektes das Ergebnis der intraoperativen Abstriche sowie die Anzahl der Revisionen

Im Rahmen der Studie wurden folgende Laborwerte untersucht:

- Hämoglobin (in Anzahl / μ l).
- Leukozyten (in Anzahl / μ l).
- Thrombozyten (in Anzahl/ μ l).
- C-reaktives Protein (in mg/l).

Die Blutentnahmen erfolgten jeweils am Morgen durch standardisierte intravenöse Punktion. Die Auswertung der Laborwerte wurde auf laborübliche Weise im Zentrallabor der Universitätsklinik Göttingen durchgeführt.

Die Einzelwerte wurden im zeitlichen Verlauf dokumentiert. Anschließend wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichung für die einzelnen Laborparameter und Tage mittels GraphPad Prism 8.02 (GraphPad Software, San Diego, USA) errechnet. Die grafischen Darstellungen wurde ebenfalls mit GraphPad Prism und R 3.4.2 (R Core Team 2020, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) angefertigt.

2.5 Statistische Testmethoden

Um das Verteilungsmuster der beiden Gruppen entsprechend der Gauß'schen Normalverteilung zu analysieren, führten wir einen D'Agostino's K-squared Test durch. Bestätigte sich die Normalverteilung, kam der two-tailed t-Test zur Anwendung. Lag keine Normalverteilung vor, wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test ein nichtparametrisches Testverfahren gewählt.

Zum Vergleich von kategorialen Variablen führten wir einen Chi-Quadrat-Test (bzw. Fisher's Exact Test) durch.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests erfolgte die Untersuchung der Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz.

Somit wurden zur Auswertung die folgenden Tests angewendet:

- D'Agostino's Test
- Two-tailed t-Test
- Mann-Whitney-U-Test

- Chi-Quadrat-Test / Exakter Test nach Fisher
- Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Als CRP Gipfel definierten wir den Höchstwert des postoperativ gemessenen CRP mit im Folgenden (und vorangehend) fallenden CRP-Werten. Kam es im weiteren Verlauf, nach bereits fallenden CRP Werten, zu einem erneuten Anstieg des CRP, wurde dies als “zweiter Gipfel” dokumentiert.

Die innerhalb der Infektgruppe gemessenen CRP Werte nach erfolgter operativer Revision wurden für die Bestimmung des CRP-Gipfels nicht berücksichtigt.

Zur Bestimmung der Parameter für die Regressionsanalyse wurde eine multiple lineare Regression verwendet. Mit dieser statistischen Methode untersuchten wir den Einfluss unabhängiger Variablen auf die abhängige Variable “Maximum CRP”.

3 Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der 178 Patienten in der Kontrollgruppe betrug 67,3 Jahre ($\pm 15,73$). Das durchschnittliche Alter der 14 Patienten in der Infektgruppe zeigte mit 67,6 Jahren ($\pm 10,13$) keinen signifikanten Unterschied hierzu ($p = 0,69$, Mann-Whitney-U-Test).

Im Hinblick auf das Geschlecht zeigte sich ebenfalls zwischen beiden Gruppen (Kontrollgruppe 50,6% männlich, Infektgruppe 71,4% männlich) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,17$, Exakter Test nach Fischer).

Von den insgesamt 192 operierten Patienten wurden 33 Patienten (17,2%) im cervikalen, 46 Patienten im thorakalen (24,0%) und 113 Patienten im lumbalen (58,9%) Bereich stabilisiert.

Die Anzahl der stabilisierten Segmente zeigte folgende Verteilung:

Ein Segment: 27 Patienten (Kontrollgruppe 27, Infektgruppe 0)

Zwei Segmente: 49 Patienten (Kontrollgruppe 47, Infektgruppe 2)

Drei Segmente: 19 Patienten (Kontrollgruppe 17, Infektgruppe 2)

Vier Segmente: 41 Patienten (Kontrollgruppe 39, Infektgruppe 2)

Fünf Segmente: 50 Patienten (Kontrollgruppe 46, Infektgruppe 4)

Es zeigt sich eine Tendenz einer steigenden Anzahl postoperativer Infekte mit steigender Anzahl der stabilisierten Segmente. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,06$, Exakter Test nach Fischer). Mit einer höheren Fallzahl könnte hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Segmenten und der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Infekts dargestellt werden.

3.1 C-reaktives Protein

Von den insgesamt 192 Patienten zeigten 82 der 178 Patienten aus der Kontrollgruppe (46,1%) und 9 der 14 Patienten der Infektgruppe (64,3%) bereits präoperativ ein erhöhtes CRP. Der durchschnittliche, präoperative CRP Wert betrug in der Kontrollgruppe 20,25 mg/l ($\pm 34,35$) und in der Infektgruppe 26,20 mg/l ($\pm 30,45$). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,25$, Mann-Whitney-U-Test).

Der höchste CRP Wert wurde in der Gruppe ohne Infekt im Durchschnitt am dritten Tag gemessen. In der Gruppe mit Infekt wurden die höchsten Werte im Durchschnitt bereits am zweiten Tag erreicht. An den genannten Tagen lag der durchschnittliche CRP-Wert in der Gruppe ohne Infekt bei 134,89 mg/l ($\pm 64,22$) und in der Infektgruppe betrug dieser 215,38 mg/l (Abbildung 7).

Vergleicht man den Verlauf der beiden Gruppen innerhalb des Untersuchungszeitraums, so zeigt sich nur an Tag 7 (Kontrollgruppe 66,5 mg/l $\pm 48,3$, vs. Infektgruppe 131,4 mg/l $\pm 79,7$) und Tag 8 (Kontrollgruppe 55,4 mg/l $\pm 45,5$ vs. Infektgruppe 121,0 mg/l $\pm 57,2$) ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Infektgruppe (Tag 7 $p = 0,044$, Tag 8 $p = 0,007$, Holm-Sidak Methode).

Betrachtet man den in Abbildung 7 dargestellten CRP-Verlauf nach Erreichen des maximal gemessenen CRP-Werts innerhalb der Kontrollgruppe, so fällt auf, dass das CRP ab Tag 3 (Tag des maximalen CRP-Werts) bis Tag 8 kontinuierlich fällt. In der Gruppe mit postoperativem Infekt zeigt sich hingegen eher ein undulierender Verlauf.

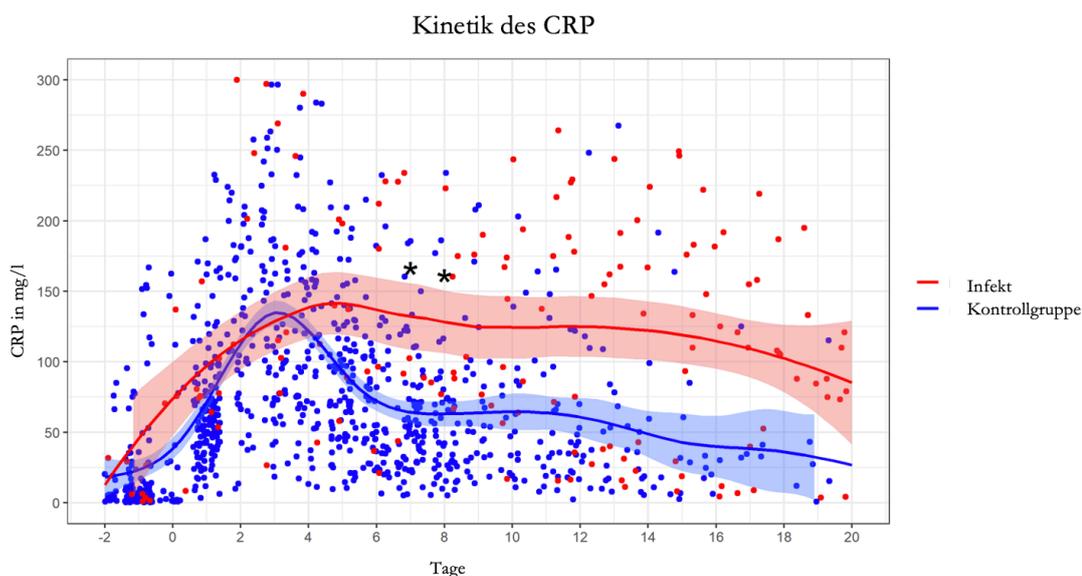


Abbildung 8: Darstellung des CRP-Verlaufs innerhalb der Kontroll- und Infektgruppe über die Zeit.

Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen der CRP-Werte im zeitlichen Verlauf. Die Messungen reichen vom dritten Tag vor der Operation bis zum zwanzigsten postoperativen Tag. Das CRP Maximum wird bei der Kontrollgruppe am dritten Tag, in der Infektgruppe am zweiten Tag erreicht. An Tag 7 und 8 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,012$, multipler t-test mit Bonferroni-Korrektur) zwischen beiden Gruppen. Diese sind mit einem * markiert.

Trotz des kontinuierlichen Rückgangs des CRP in der Kontrollgruppe lässt sich dieser keiner linearen ($p = 0,44$) oder exponentiellen ($p = 0,48$) Regression zuordnen, solange der maximale Wert für jeden Patienten einzeln bestimmt wird.

Adjustiert man den maximalen CRP Wert auf Tag 0 und berechnet anschließend die im folgenden gemessenen CRP Werte relativ dazu, kann eine exponentielle Regression mit einphasischem Verfall beobachtet werden ($y = 0,7537 * e^{(-0,3246 * x)} + 0,2423$; $R^2 = 0,7562$).

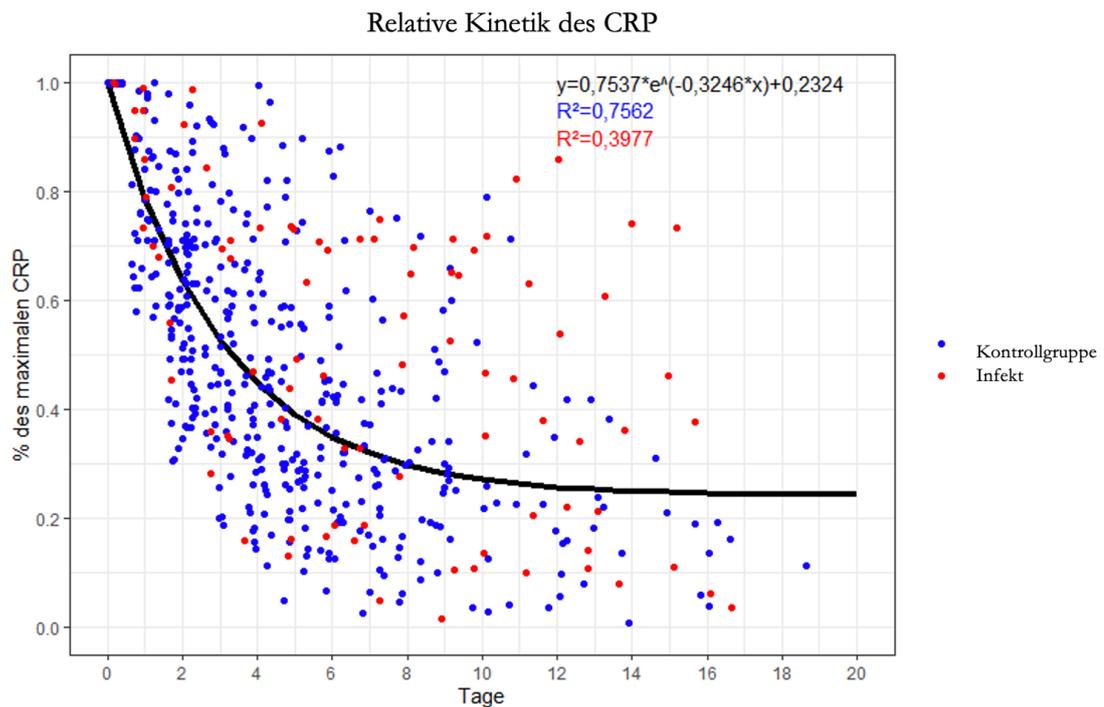


Abbildung 9: Darstellung der CRP-Kinetik im postoperativen Verlauf.

Dargestellt ist die Kinetik des CRP in Relation zum Tag des maximalen CRP in der Gruppe ohne Infekt (blau) und der Infektgruppe (rot). Hierfür wurde der Tag des maximalen CRP als Tag 0 festgelegt. Vergleicht man die beiden folgenden Verläufe, so zeigt sich innerhalb der Gruppe ohne Infekt eine exponentielle Regression (blau, $R^2 = 0,7562$, Halbierung an Tag 2,135). Eine derartige Annäherung blieb bei der Infektgruppe aus (rot, $R^2 = 0,3977$).

3.1.1 Prognostische Wertigkeit des CRP an Tag 2 und 3

Die Analyse der CRP Verläufe ergab, dass der höchste CRP Wert innerhalb der Infektgruppe durchschnittlich am zweiten, bei der Kontrollgruppe hingegen am dritten Tag gemessen wurde.

Ein festgelegter Cut-Off Wert von 200mg/l für Tag 2 ergab eine Spezifität und Sensitivität von 86% und 75% für eine Infektdetektion. Hinsichtlich des positiven und negativen prädiktiven Werts ergab sich einen Wert von 6,5% bzw. 97,7%. Die Ergebnisse der Berechnungen mit einem Cut-Off Wert von 100mg/l für Tag 3 sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Statistische Parameter hinsichtlich einer Infektdetektion der CRP Cut-Off Werte von 100mg/l für Tag 3 sowie 200mg/l für Tag 2

	Spezifität	Sensitivität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Cut-Off Wert von 100mg/l (Tag 3)	38%	75%	20%	92,3%
Cut-Off Wert von 200mg/l (Tag 2)	86%	75%	6,5%	97,7%

3.1.2 Kinetik des CRP's

Betrachtet man den postoperativen CRP Verlauf der beiden Gruppen, so zeigt sich bei 175 der 178 Patienten der Kontrollgruppe (98,3%) und bei 14 von 14 Patienten der Infektgruppe (100%) ein postoperativer CRP-Gipfel (CRP-Peak).

3.1.3 Einflussfaktoren auf das maximale CRP

Mittels multipler linearer Regression konnten wir das Alter ($p = 0,002$), die Anzahl der Segmente ($p = 0,009$) und das präoperative CRP ($p = 0,021$) als geeignete Parameter für die folgende Regressionsanalyse ermitteln. In Tabelle 2 ist der Einfluss der oben genannten Faktoren auf das maximale CRP dargestellt. Die Ergebnisse der multiplen linearen

Regressionsanalyse hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen Alter, Anzahl der Segmente, präoperativem CRP, dem Geschlecht oder der Wirbelsäulenregion sind dargestellt. Sowohl das Geschlecht als auch die Region ergaben keinen signifikanten Zusammenhang mit dem maximalen CRP. Die sich anschließende Analyse mit den oben genannten Variablen ergab in keiner Konstellation ein statistisch signifikantes Modell zur Prognose einer Infektion ($R^2 = 0,078$).

Tabelle 2: Übersicht über mögliche Zusammenhänge zwischen Alter, Anzahl der betroffenen Segmente, präoperativem CRP-Wert, Geschlecht und Wirbelsäulenregion auf das CRP-Maximum.

<u>Multiple Regression</u>	<u>p-Wert</u>	<u>Standard beta Koeffizient</u>
<u>Alter</u>	** (0,002)	0,244
<u>Anzahl der Segmente</u>	** (0,009)	0,207
<u>Präoperatives CRP</u>	* (0,021)	0,186
<u>Geschlecht</u>	n.s. (0,057)	0,154
<u>Region</u>	n.s. (0,790)	0,021

Die Berechnungen ergaben signifikante Ergebnisse für Alter, Anzahl der Segmente und präoperatives CRP. Diese sind mit * markiert. Für Geschlecht und Region bestand kein signifikanter Zusammenhang.

3.1.4 Vorhersagekraft einzelner Variablen für das Auftreten einer postoperativen Infektion / Prognostische Wertigkeit

Kam es, nach dem im vorherigen Abschnitt beschriebenen absoluten CRP Gipfel, im weiteren Verlauf zu einem erneuten Anstieg des CRP, könnte dieser einen möglichen Indikator für einen postoperativen Infekt darstellen. Ein derartig erneuter Anstieg ließ sich bei 15 der 178 Patienten der Kontrollgruppe (8,4%), und 5 der 14 Patienten der Infektgruppe (35,7%) beobachten. Somit ergab sich eine 35,7-prozentige Sensitivität und eine Spezifität von 91,6% für das Eintreten eines postoperativen Infektes nach einem zweiten CRP Anstieg. Der positive prädiktive Wert (PPW) betrug 25%, der negative prädiktive Wert (NPW) lag bei 94,8%.

Neben dem beschriebenen erneuten CRP Anstieg könnte auch ein nicht adäquat fallendes CRP hinweisgebend für einen Infekt sein (Abbildung 7). Bei 24 der 178 Patienten (13,5%) der Kontrollgruppe blieb ein derartiger Abfall des CRP bis zu den ermittelten Cut-Off

Werten von Tag 2 und 3 aus. Innerhalb der Infektgruppe zeigte sich dagegen bei 6 der 14 Patienten (42,9%) ein solch fehlender Abfall bis zu den definierten Cut-Off Werten.

Kombiniert man den fehlenden Abfall des CRP mit dem Auftreten eines zweiten CRP Gipfels, so ergab sich eine Sensitivität von 71,9% und eine Spezifität von 79,8%. Der positive prädiktive Wert betrug 21,7%, der negative prädiktive Wert 97,3%.

Als weiterer Parameter könnte der maximale CRP Wert eine prognostische Rolle spielen. Definiert man den maximalen CRP Cut-Off Wert bei 225mg/l, kombiniert das mit einem fehlenden CRP-Abfall und dem Auftreten eines zweiten CRP Gipfels, so ergaben sich die in Tabelle 3 zusammengefassten Werte.

Abschließend legten wir für den fehlenden Abfall einen Cut-Off Wert von 10mg/l fest. Somit wurde der fehlende Abfall nur dann gewertet, wenn das maximale CRP über 10mg/l lag. Kombiniert man diese Variable mit der des maximalen CRP Werts von 225mg/l, ergab sich eine Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW von 92,2%, 78,2%, 25% und 99,3% (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Prognostische Wertigkeit einzelner Variablen (Cut-Off Wert von 225mg/l als maximaler CRP-Wert, einem fehlenden CRP-Abfall und einem zweiten CRP Gipfel), beziehungsweise deren Kombination hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes

	Spezifität	Sensitivität	PPW	NPW
Erneuter CRP Anstieg ("zweiter Peak")	91,6 %	42,9 %	28,6 %	95,3 %
Kombination: Fehlender CRP-Abfall + zweiter CRP-Anstieg	78,7 %	71,4 %	20,8 %	97,2 %
Kombination: Cut-Off 225mg/l + Zweiter CRP-Anstieg + fehlender Abfall	70,2 %	85,7 %	18,4 %	98,4 %
Kombination: Fehlender Abfall (wenn CRP > 10mg/l) + Cut-Off 225mg/l	78,2 %	92,9 %	25 %	99,3 %

Nachdem sich die oben genannten Parameter als ungenügend valide hinsichtlich der Vorhersagekraft für einen postoperativen Infekt herausstellten, wurden weitere Parameter in Betracht gezogen.

Um die CRP-Werte der ersten Woche besser bewerten zu können, wurde der maximale CRP-Wert durch den Mittelwert der ersten sieben Tage dividiert. Als Indikator für einen Infekt galt ein Wert über 0,5. Angewendet auf die Kohorte zeigten 3 der 178 Patienten (1,7%) der Kontrollgruppe und 4 der 14 Patienten (28,6%) der Infektgruppe einen positiven „Kombinationsscore“ mit einer Sensitivität von 28,6% und einer Spezifität von 98,3%. Der positive und negative prädiktive Wert lag bei 57,1 beziehungsweise 94,6% (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Prognostische Wertigkeit des „Kombinationsscore“ hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes. Hierfür wurde der maximale CRP-Wert durch den Mittelwert der ersten sieben Tage dividiert.

	Spezifität	Sensitivität	PPW	NPW
Kombinationsscore (max.CRP-Wert/ Mittelwert Tag 1-7)	98,3 %	28,6 %	57,1 %	94,6 %

Neben dem statistisch signifikanten Unterschied des CRP an Tag 7 zwischen den beiden Gruppen wurde auch der fehlende CRP Abfall von Tag 6 auf Tag 7 untersucht. Bei 8 der 178 Patienten der Kontrollgruppe (4,5%) und in 4 von 14 Patienten der Infektgruppe (28,6%) blieb ein derartiger Abfall aus. Daraus ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 28,6% beziehungsweise von 95,5%. Der positive und negative prädiktive Wert lag bei 33,3% bzw. 94,5%.

Schließlich wurde ein „empirischer CRP Wert“ zur Detektion eines Infektes definiert. Hierzu wurde ein CRP Wert > 200mg/l an Tag 2 beziehungsweise ein CRP Wert, der an Tag 2 und 3 im Mittel über 200mg/l lag, als Cut-Off festgelegt. 14 der 178 Patienten der Kontrollgruppe (7,87%) und 4 der 14 Patienten der Infektgruppe (28,6%) zeigten derartig erhöhte CRP-Werte. Dies ergab eine Sensitivität von 28,6% und eine Spezifität von 92,1%. Positiv und negativ prädiktiver Wert lagen bei 22,2% beziehungsweise 94,2% (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Prognostische Wertigkeit des „empirischen CRP Wertes“ hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes. Hierfür wurde ein CRP Wert > 200mg/l an Tag 2 beziehungsweise ein CRP-Wert, der an Tag 2 und 3 im Mittel über 200mg/l als Cutt-Off festgelegt.

	Spezifität	Sensitivität	PPW	NPW
Empirischer CRP Wert	92,1 %	28,6 %	22,2 %	94,2 %

Kombiniert man nun alle drei genannten Parameter (das maximale CRP, der fehlende Abfall an Tag 7 sowie den empirischen CRP Wert), ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 71,4% beziehungsweise 87,6%. Der positive prädiktive Wert lag bei 31,3%, der negative prädiktive Wert bei 97,5%.

3.1.5 Vorhersagekraft einer binären logistischen Regression

Zur Etablierung eines mathematischen Modells mit einfacher klinischer Anwendbarkeit wurde ein binäres, logistisches Regressionsmodell für postoperative Infektionen entwickelt. Als Grundlage für die Berechnungen wurden die im Folgenden genannten Parameter verwendet, welche oben bereits einzeln hergeleitet wurden.

- Das maximale CRP (die CRP Mittelwerte der ersten 7 Tage, dividiert durch den individuell maximalen CRP Wert. Ein Wert über 0,5 spricht für das Vorliegen eines Infektes)
- Die Abnahme des CRP Werts am dritten oder vierten postoperativen Tag (dichotom: ja/nein)
- Empirischer CRP Wert: Die Summe der CRP Werte von Tag 1 – 7 über 1200mg/l sowie ein Mittelwert von Tag 3 und 4 über 150 mg/l.

Benutzt man diese genannten Parameter für ein binäres, logistisches Regressionsmodell, so zeigt sowohl das gesamte Modell als auch jeder der genannten Parameter für sich einen signifikanten prognostischen Wert für das Auftreten einer postoperativen Infektion (Nagelkerke R^2 : 0,37 , $p < 0,001$) :

$$y = -2,609 + 4,292 x \text{ maximale CRP} - 1,833 x \text{ Abnahme an Tag 3/4} + 3,132 x \text{ emp. CRP}$$

Wenn das maximale CRP, die fehlende Abnahme an Tag 3 oder 4 oder das empirische CRP wie angegeben in einem Punkt steigt, so führt dies zu einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für einen Infekt um 4,2% (maximales CRP), 1,8% (fehlender Abfall) und 3,1% (empirisches CRP).

In Anbetracht eines Nagelkerke R^2 von 0,37 ergibt sich mit 0,75 eine gute Effektstärke (Cohen`s Effekt). Um die diagnostische Qualität unseres Ansatzes zu evaluieren, erfolgte die Darstellung in der in Abbildung 10a dargestellten ROC Kurve.

Wie in Abbildung 10b dargestellt, erbrachten die Berechnungen des binären logistischen Regressionsmodelles in unserer Kohorte Werte zwischen 2,68 (Wert I) und -5,44 (Wert VII).

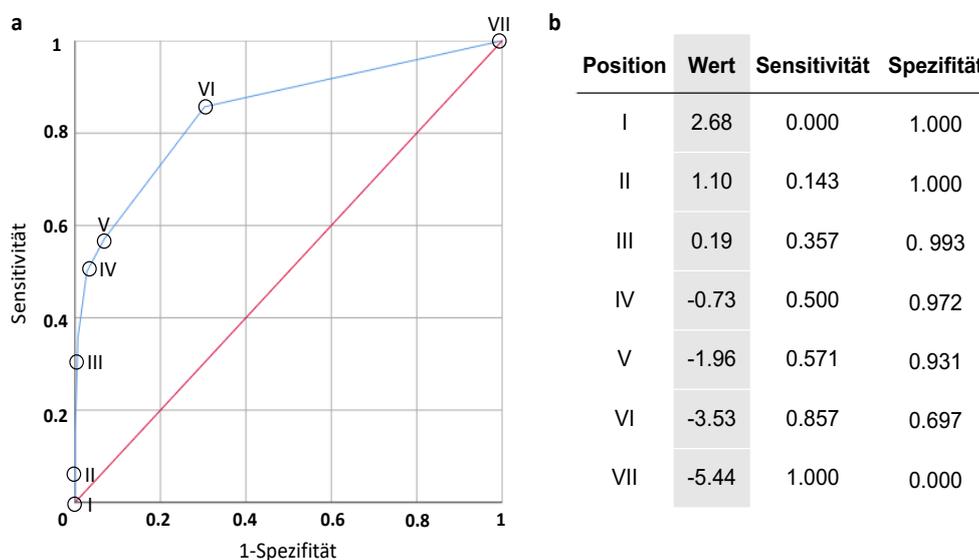


Abbildung 10: ROC Kurve mit Übersicht der Sensitivität und Spezifität der binären logistischen Regression von ausgewählten Parametern.

A: Darstellung der ROC Kurve mit einer Fläche (AUC) von 0,847. B: Übersicht der Sensitivitäts- und Spezifitätsberechnungen für ausgewählte Ergebnisse der binären logistischen Regression. Ein Wert von 1,1 (Spalte II) entspricht einer Sensitivität von 14,3 % und einer Spezifität von 100% für eine Infekterkennung. Ein Wert von -3,5 (Spalte VI) sagt hingegen mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 69,7% einen Infekt voraus.

3.1.6 CRP Analyse der Patientenkohorte "Infekt"

Bei 10 der 14 Patienten (71,4%) zeigt sich ein zweiter CRP-Peak oder ein fehlender Abfall des CRP. In 9 Fällen (64,3%) gelang ein direkter Keimnachweis. In den verbleibenden 5 Fällen erfolgte die klinische Diagnosestellung alleinig nach den Kriterien der AAOS oder von Dowdell (Dowdell et al. 2018) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Darstellung der Patienten mit Infekt mit Darstellung der entscheidenden CRP Parameter, Tag der Revision und Keimnachweis.

Pat.	Peak (Tag)	Peak (CRP mg/l)	zweiter peak (Tag)	Fehlender Abfall	Tag der Revision	prognostizierter CRP Wert Tag 3/4 (mg/l)	"wahres" CRP	Keim
1	2	201,3	9	Ja	12 ^{ter}	136,28 (Tag 3)	137,2	<i>Serratia marcescens</i>
2	14	224	9	Ja	9 ^{ter}	151,65 (Tag 3)	224	<i>Enterobacter cloacae</i>
3	3	102,6	-	Nein	10 ^{ter}	69,46 (Tag 3)	36,8	/
4	4	290	-	Nein	15 ^{ter}	196,33 (Tag 3)	102,5	<i>E. coli</i>
5	7	234	7	Ja	10 ^{ter}	158,42 (Tag 3)	167	<i>Enterobacter cloacae</i>
6	2	248	-	Ja	8 ^{ter}	148,30	180	<i>Staph Epi + Staph Aur</i>
7	0	75,6	12	Nein	16 ^{ter}	51,18 (Tag 3)	26,6	/
8	10	144,6	10	Nein	13 ^{ter}	86,47 (Tag 4)	22,5	<i>Propionibacterium acidum</i>
9	3	115,3	7	Ja	11 ^{ter}	78,06 (Tag 3)	96,5	<i>E. coli</i>
10	4	112,5	-	Ja	8 ^{ter}	67,38 (Tag 4)	92,3	<i>Staph Epi</i>
11	15	93,2	-	Nein	9 ^{ter}	-	-	<i>E. coli</i>
12	2	300	16	Ja	16 ^{ter}	-	-	/
13	11	264	-	Ja	4 ^{ter}	157,87 (Tag 4)	246,3	/
14	7	227,8	-	Nein	9 ^{ter}	154,22 (Tag 3)	64	/

3.2 Leukozyten

Dem in Abbildung 10 dargestellten Verlauf der Leukozyten ist zu entnehmen, dass es mit der Operation zunächst in beiden Gruppen zu einem schnellen Anstieg der Leukozytenzahl kam.

Der höchste Wert der Leukozyten wurde in der Kontrollgruppe am Tag der Operation erreicht und betrug im Durchschnitt, $15,47 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 18,98$ ($p = 0,604$).

Innerhalb dieser Gruppe kam es im weiteren Verlauf nach zunächst sinkenden Werten, zu einem erneuten Anstieg an Tag 6 ($11,61 \cdot 10^3/\mu\text{l}, \pm 32,67$; $p = 0,984$).

In der Infektgruppe zeigt sich mit $12,12 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 6,58$ am Tag der Operation ein ähnlich früher Anstieg, jedoch wurde der höchste Wert an Tag 7 erreicht $12,27 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 6,56$ ($p = 0,004$).

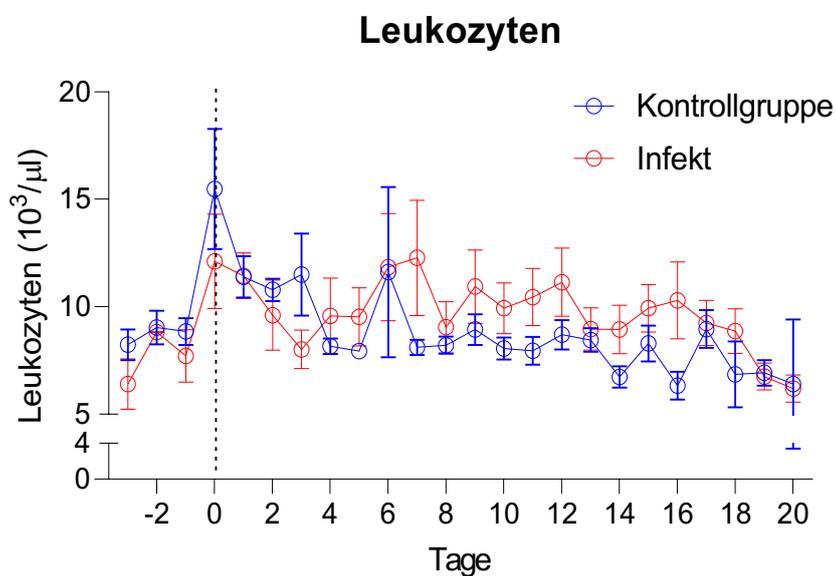


Abbildung 11: Darstellung des Leukozytenverlaufs im Vergleich beider Gruppen.

Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichung der Leukozytenanzahl ($10^3/\mu\text{l}$) der Kohorte vom dritten präoperativen, bis hin zum zwanzigsten postoperativen Tag.

Insgesamt zeigten sich weder im direkten Vergleich beider Gruppen noch hinsichtlich der Tage null, sechs und sieben statistisch signifikante Unterschiede.

3.3 Hämoglobin

Betrachtet man die in Abbildung 11 dargestellte Hämoglobin (Hb) Konzentration der beiden Gruppen im Vergleich, so zeigt sich insgesamt ein annähernd synchroner Verlauf. Am Tag vor der Operation (Tag -1) wiesen sowohl die Kontrollgruppe mit $11,89 \text{ g/dl} \pm 2,56$ und die Infektgruppe mit $12,95 \text{ g/dl} \pm 1,79$ eine normwertige Hämoglobinkonzentration auf. In beiden Gruppen ließ sich ein postoperativer Abfall der Hämoglobinkonzentration beobachten. An Tag 2 betrug der durchschnittliche Hb in der Kontrollgruppe $8,68 \text{ g/dl} \pm 1,41$ und in der Infektgruppe $8,38 \text{ g/dl} \pm 0,85$. In der Kontrollgruppe stellt dieser Tag 2 den Tag mit dem durchschnittlich geringsten Hb-Wert dar. Im weiteren Verlauf kam es innerhalb dieser Gruppe zu einem weitestgehend progredienten Wiederanstieg mit leicht undulierendem Verlauf. Innerhalb der Infektgruppe wurde an Tag 18 der niedrigste Hb-Wert gemessen ($7,68 \text{ g/dl} \pm 0,29$).

Insgesamt lässt sich in der Gruppe ohne Infekt ein im Durchschnitt geringfügig höherer Hb Wert ermitteln, jedoch zeigt dieser keine statistisch signifikanten Unterschiede.

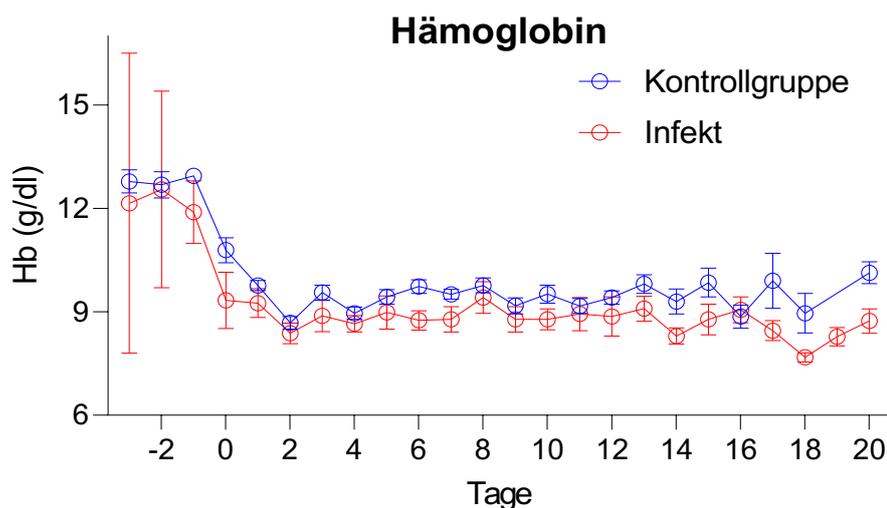


Abbildung 12: Darstellung des Hämoglobins im Vergleich beider Gruppen.

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung der Hämoglobinkonzentration in g/dl beider Kohorten (Infektgruppe sowie Gruppe ohne Infekt) vom dritten präoperativen bis zum 20 postoperativen Tag.

3.4 Thrombozyten

Der in Abbildung 14 dargestellte Verlauf der Thrombozytenkonzentration zeigt, dass am Tag vor der Operation (Tag -1) kein messbarer Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand (Kontrollgruppe $248,78 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 98,49$, Infektgruppe $215,75 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 92,64$; $p = 0,361$). Postoperativ ließ sich simultan zum Hb-Verlauf ein Absinken bis zum zweiten postoperativen Tag beobachten. So zeigte sowohl die Kontrollgruppe mit $197,52 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 130,50$, als auch die Infektgruppe mit $150,38 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 56,74$ an Tag 2 ihren geringsten Wert ($p = 0,319$).

Innerhalb der Kontrollgruppe kam es im weiteren Verlauf zu einem stetigen Wiederanstieg der Thrombozyten bis zu Tag 10. In der Infektgruppe hingegen ließ sich an Tag 7 ein zweiter Abfall der Thrombozyten bis auf $216 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 82,52$ beobachten. Bis Tag 10 ($328,22 \cdot 10^3/\mu\text{l} \pm 128,85$) schloss sich ein ausgleichender Wiederanstieg an (Abbildung 12).

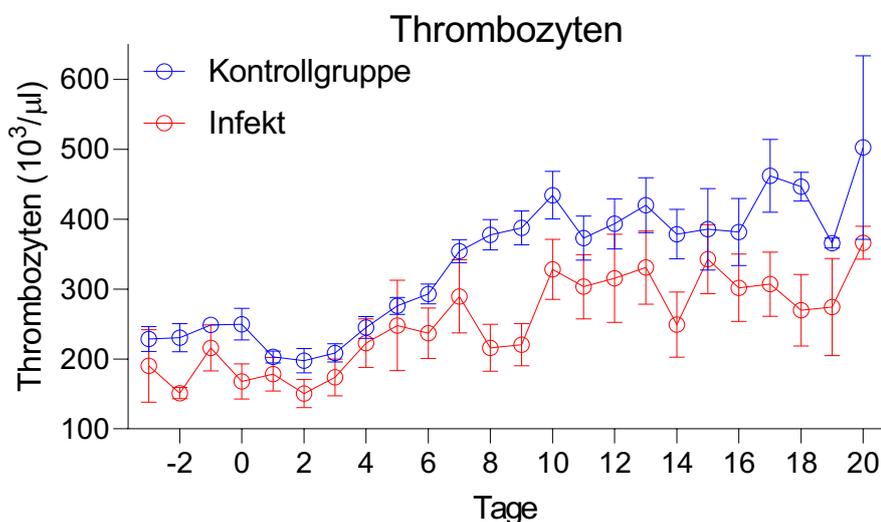


Abbildung 13: Darstellung der Thrombozytenkonzentration im Verlauf mit Vergleich beider Gruppen.

Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung der Thrombozytenkonzentration ($10^3/\mu\text{l}$) der Kohorte vom dritten präoperativen, bis zum 20. postoperativen Tag.

4 Diskussion

4.1 Die Rolle des C-Reaktiven Proteins im Rahmen postoperativer Infekte

Bereits in den neunziger Jahren wurden Studien über CRP Verläufe nach elektiven Operationen durchgeführt, um die Normalverläufe des C-reaktiven Proteins einordnen zu können (Larsson et al. 1992). Schon eine Arbeit von Verkkala et al. (1987) untersuchte postoperative CRP-Verläufe, um eventuelle Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von postoperativen Infekten und den dazugehörigen CRP Verläufen darstellen zu können. In dieser Arbeit wurden verschiedene diagnostische Kriterien, unter anderem das genannte CRP, hinsichtlich ihres Stellenwerts bezüglich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infekts nach offener Herzoperation untersucht. Die Autoren schrieben dem CRP einen hohen diagnostischen Wert zu, vor allem bei einer starken Erhöhung des CRP jenseits des dritten postoperativen Tages (Verkkala et al. 1987).

Auch eine Arbeitsgruppe um Kang setzte sich mit postoperativen CRP Verläufen auseinander. Sie untersuchten prospektiv die CRP Verläufe von insgesamt 348 Patienten, bei denen zwischen Februar und September 2008 eine elektive, offene Dekompression im Bereich der Wirbelsäule durchgeführt wurde. Mit 91,6% (n = 319/348) wurde ein Großteil der Probanden im lumbosakralen Bereich operiert. Der häufigste Zugangsweg war mit 87,3% (n = 304/348) der dorsale. Bei 221 Patienten (63,5%) erfolgte eine unisegmentale Dekompression. In dieser prospektiven Studie konnte, durch die hohe Spezifität und die charakteristischen Verläufe, die Eignung des CRP als Verlaufsparemeter nach einer unisegmentalen Dekompression bestätigt werden (Kang et al. 2010).

4.1.1 Lassen sich im postoperativen Verlauf CRP Cut-Off Werte definieren?

Erst die Festlegung von Cut-off Werten der Laborparameter macht eine Interpretation möglich. Derartige Cut-off Werte wurden bislang für CRP Verläufe nach Wirbelsäulenoperationen nicht definiert. Die Arbeitsgruppe um Neumaier untersuchte von

insgesamt 481 Patienten die Rolle des CRP im Rahmen verschiedenster unfallchirurgischer und orthopädischer operativer Eingriffe. Die Operationen reichten von Weichteileingriffen bis hin zu komplexen Wirbelsäulenverletzungen. Hier stellte sich das CRP generell als geeigneter Parameter für den Nachweis einer Infektion dar (Neumaier et al. 2015). Die Autoren betonen jedoch, dass das CRP nur in Kombination mit klinischen Symptomen interpretiert werden kann. Die hohe Anzahl der Patienten ist sicher als Stärke der Studie herauszustellen. Daneben ist jedoch das sehr breite Operationsspektrum und die damit einhergehende, sinkende Vergleichbarkeit der Patienten als mögliche Schwäche anzumerken.

Die Untersuchungen zum präoperativen CRP Verlauf bei Schenkelhalsfrakturen durch die Arbeitsgruppe von Zhao stellten einen Zusammenhang zwischen dem präoperativen CRP und dem Risiko für postoperative Komplikationen her (Zhao et al. 2019).

In einer aktuellen Arbeit wurden retrospektiv 164 Patienten mit (8 Patienten) und ohne (83 Patienten) perioperativem Gelenkinfekt auf mögliche Cut-Off Werte des CRP und der Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht. Die Autoren vertraten die Hypothese, dass die aktuell festgelegten Grenzwerte der Blutsenkungsgeschwindigkeit und die des CRP zu hoch sind, was zu einer geringeren Sensitivität hinsichtlich der Infekt Früherkennung führen würde. Somit erfolgte zum einen die retrospektive Analyse mit den festgelegten Grenzwerten von 30mm/hr (Blutsenkungsgeschwindigkeit) sowie 10 mg/l (CRP), zum anderen versuchte die Arbeitsgruppe mit Anpassung dieser Grenzwerte eine Sensitivität von 95% zu erreichen. Mit dem von den Autoren festgelegten CRP Grenzwert von 10 mg/l zeigte sich eine Sensitivität von 85,1% und Spezifität von 67,6%. Um die von den Autoren gewünschte Sensitivität von 95% zu erreichen, wäre eine Anpassung des Grenzwerts auf 5mg/l nötig (Bingham et al. 2020). Diese Anpassung führte zu einer Reduktion der Spezifität auf 63,3%.

Die Arbeitsgruppe um Fink untersuchte die Wertigkeit des CRP im Rahmen der Diagnostik von Spätinfekten nach einem totalen Hüft-/oder Kniegelenksersatz. Hierfür wurden retrospektiv die CRP Werte von insgesamt 390 Patienten nach Hüft- (n = 200) beziehungsweise Kniegelenksprothesenimplantation (n = 190) im Rahmen eines Revisionseingriffs analysiert. Bei 46% der Patienten (82 Fälle nach Kniegelenksersatz und 98 Fälle nach Hüftgelenksersatz) zeigte sich im Verlauf ein Spätinfekt. Innerhalb dieser Infektgruppe lag bei 77 Patienten (42,8%) ein CRP Wert unter 10mg/l vor. Ein CRP Cut-Off Wert von 10 mg/l ergab eine Sensitivität und Spezifität von 57,2% und 79%. Die Berechnung des positiven prädiktiven Werts ergab 70,1%, die des negativen prädiktiven Werts 68,3%. Bei 51 Patienten (28,3%) der Infektgruppe ergaben die CRP Messungen

hingegen sogar normale CRP Werte beziehungsweise Werte unter 5mg/l. Ein Cut-Off Wert von 5mg/l ergab folgende Werte: Sensitivität 71,7%, Spezifität 62,4%, positiver prädiktiver Wert 62%, negativer prädiktiver Wert 72%. Zusätzlich analysierte die Arbeitsgruppe einen möglichen Zusammenhang zwischen den Bakterientypen und CRP Werten. Es erfolgte die Einteilung in schnell und langsam wachsende Bakterien. In 112 der 180 Fälle (62,2%) wurde ein schnell wachsendes Bakterium, in 26 Fällen (14,4%) ein langsam wachsendes Bakterium nachgewiesen. In den restlichen 42 Fällen (23,3%) wurden 2 oder mehr Bakterien beider Gruppen nachgewiesen. Patienten mit einem schnell wachsenden Bakterium wiesen signifikant höhere CRP Werte auf (CRP $17,3 \pm 39,4$ mg/l, $p < 0,001$). Somit kamen die Autoren zu der Ansicht, dass das CRP allein kein geeigneter Parameter für den sicheren Ausschluss eines Spätinfekts sei (Fink et al. 2020). Ob im Rahmen der Arbeit auch andere Laborparameter wie beispielsweise die Leukozytenanzahl oder die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt wurden und ob eine Kombination dieser Entzündungsparameter geprüft wurde, ist der Arbeit nicht zu entnehmen. Auch die Tatsache, dass es sich um Revisionsoperationen mit sehr unterschiedlichen Zeitpunkten des sekundären Eingriffs handelt (zwischen 3 und 210 Monaten), führt zu einer erschwerten Vergleichbarkeit der Patienten.

Bis heute sind die CRP-Verläufe im Rahmen der Wirbelsäulenchirurgie nicht suffizient untersucht. Weder die Normalverläufe des CRP, noch die Verläufe im Rahmen von postoperativen Infekten sind klar definiert.

4.1.2 Eignung des CRP's als Prädiktor infektiöser Komplikationen

Die Wertigkeit des CRP ist daher weiterhin unklar. Die Arbeitsgruppe um Wang verglich in einer retrospektiven Studie die klinische Bedeutung des CRP als Prädiktor bei postoperativen Infekten mit der des Procalcitonins, der Leukozyten und der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Nach der Auswertung der jeweiligen Cut-Off Werte ergab sich für das CRP und seine Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes eine Sensitivität von 90% (Wang et al. 2015). Die höchste Sensitivität in unserer Studie betrug 85%. Eine Erklärung für die geringere Sensitivität könnte die in unserer Kohorte geringere Infektrate ($n = 14/192$ gegenüber $n = 26/58$ bei Wang et al. 2015) darstellen. Daneben könnten die festgelegten Cut-Off Werte eine Rolle spielen. Bei unseren Berechnungen führte ein Herabsetzen des Cut-Off Werts auf

beispielweise 100 mg/l zu einer inakzeptabel niedrigen Spezifität (hier 34%). Die Ergebnisse der Studie führte bei den Autoren zu dem Schluss, dass ein Cut-Off Wert an Tag 2 oder 3 nach einer Operation allein nicht in der Lage ist, einen postoperativen Infekt zuverlässig genug zur prognostizieren.

4.1.3 Einflussfaktoren auf den postoperativen CRP Verlauf

Betrachtet man den postoperativen CRP Verlauf in der Wirbelsäulenchirurgie, so ist die Berücksichtigung des operativen Procederes von hoher Bedeutung. Houten und Tandon (2011) verglich in einer seiner Arbeiten diesbezüglich die Unterschiede im Verlauf des CRP nach minimal invasiven und offen durchgeführten lumbalen spinalen Fusionen. Es wurden die CRP Verläufe von insgesamt 89 Patienten analysiert, die sich in einem Zeitraum von 1,5 Jahren entweder einer von dorsal offenen oder einer minimalinvasiven lumbalen Fusion unterzogen. Indikationen für die lumbale Fusion waren meist Spinalkanalstenosen mit Spondylolisthesen, Radikulopathien mit foraminale Stenosen oder Facettengelenksarthrosen. Traumatische Pathologien wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Art der operativen Versorgung (offen vs. minimalinvasiv) bestimmte der Operateur anhand seiner klinischen Erfahrung. Sämtliche Fälle mit postoperativen Infekten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (Infekt, unvollständige Laborparameter) zeigte sich in der Gruppe der minimalinvasiven Operationen ein signifikant geringerer postoperativer CRP-Peak (13,5 mg/l gegenüber 21,3 mg/l, $p < 0,01$) (Houten und Tandon 2011). Dies resultiert vermutlich vor allem aus dem deutlich geringeren Weichteilschaden.

Die Arbeitsgruppe um Kraft kam in einer anderen Studie zu vergleichbaren Ergebnissen. Sie analysierten retrospektiv die CRP Verläufe von insgesamt 347 Patienten nach offenen lumbalen Fusionsoperationen ($n = 150$) oder nach Nukleotomie ($n = 197$). Indikationen für die offen durchgeführte Fusion waren vorwiegend Spinalkanalstenosen, für die Nukleotomie symptomatische Bandscheibenvorfälle. Auch hier war das CRP in der Gruppe der offenen Fusionsoperationen signifikant höher (Kraft et al. 2011). 90% der Patienten nach Nukleotomie und 81% der Patienten nach offener Fusionsoperation zeigten zwischen Tag 2 und 3 den maximalen CRP Wert. Erlitten die Patienten einen postoperativen Infekt, wurden sie aus der Studie ausgeschlossen.

Auch Choi et al. (2014) untersuchte in einer Studie die Unterschiede im CRP Verlauf nach offener dorsaler Fusion und nach dorsaler Diskektomie. Es wurden die CRP Verläufe von insgesamt 40 Patienten untersucht, von denen sich 20 Patienten einer dorsal Diskektomie und 20 Patienten einer offenen lumbalen Fusion unterzogen. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Entschluss, dass die Sensitivität des CRP nach offen durchgeführter Operation deutlich höher liegt gegenüber der Sensitivität nach minimalinvasiver Operation (Choi et al. 2014).

In einer Metaanalyse zum Vergleich von minimalinvasiven und offen durchgeführten transforaminalen Wirbelkörperfusionen zeigte sich in der minimalinvasiven Gruppe eine etwas geringere Infektrate mit 2,4% (gegenüber offen 4,5%) (Tan et al. 2018). Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Die Arbeitsgruppe um O'Toole zeigte in einer Analyse von postoperativen Infekten nach unterschiedlichen, minimalinvasiven Wirbelsäuleneingriffen eine sehr geringe Infektrate mit im Durchschnitt 0,22% (O'Toole et al. 2009). Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 1.338 minimalinvasiv durchgeführten Wirbelsäulenoperationen ausgewertet. In 93% der Fälle stellte eine Facettengelenksdegeneration die Indikation zur operativen Versorgung dar. Bei 1.213 Patienten erfolgte daraufhin eine monosegmentale Operation. Ein Grund für die sehr niedrige Infektrate könnte das mit 55 Jahren recht junge Durchschnittsalter sein. Auch die Indikationen, die zum Großteil degenerativer Genese waren, könnten dabei eine Rolle gespielt haben.

Nicht nur der Zugangsweg, auch die Komplexität des Eingriffs scheint einen relevanten Einfluss auf den postoperativen CRP-Verlauf zu nehmen. So konnte eine Arbeit, in der unter anderem der CRP-Verlauf nach offener lumbaler Diskektomie mit dem CRP-Verlauf nach einer lumbalen Dekompression und instrumentierten Wirbelkörperfusion verglichen wurde, zeigen, dass die komplexere Operation sowohl Einfluss auf das maximale CRP als auch auf die Zeit bis zum Erreichen des präoperativen CRP-Niveaus hat (Gelalis et al. 2011).

Passend dazu konnten wir in unserer Arbeit einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der adressierten Wirbelkörpersegmente und dem CRP Verlauf darstellen. Je größer die Anzahl der Segmente, desto höher war das maximale CRP. Ein Zusammenhang mit der Infektrate zeigte sich jedoch nicht. Aufgrund der allgemein niedrigen Infektrate kann dieser Zusammenhang jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden.

4.1.4 Die Kinetik des CRP

Kang et al. (2010) analysierte ebenfalls CRP Messungen nach spinaler Wirbelsäulenchirurgie. Nach den in dieser Studie vorwiegend durchgeführten lumbosakralen Dekompressionen zeigte sich der maximale CRP Wert im Durchschnitt am dritten postoperativen Tag und somit einen Tag später als in unserer Kohorte (Kang et al. 2010). Unsere Ergebnisse decken sich eher mit denen der Arbeitsgruppe von Fischer et al. (1976), in deren Studie das CRP 48 Stunden nach einer Operation sein Maximum erreichte.

Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens des maximalen CRP Werts ergaben die von uns und Kraft et al. (2011) durchgeführten Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse. Hier zeigte sich ebenfalls zwischen Tag 2 und 3 der postoperative Peak.

Die von der Arbeitsgruppe um Aljabi beschriebene postoperative Kinetik des C-reaktiven Proteins weist hingegen deutliche Unterschiede auf. Grundlage dieser Studie sind die Labordaten von 200 Patienten, die zwischen Januar 2014 und Januar 2016 eine elektive Wirbelsäulenoperation erhielten. 72 Patienten (36%) unterzogen sich einer monosegmentalen Mikrodiskektomie, 48 Patienten (24%) einer lumbalen, monosegmentalen Dekompression mit anschließender Fusion, 44 Patienten (22%) einer lateralen, lumbalen Fusion und 36 Patienten (18%) einer von ventral durchgeführten Diskektomie mit anschließender Fusion. Nach Ausschluss von Patienten mit Begleitinfektionen wie einem Harnwegsinfekt oder einer Pneumonie boten 13 Patienten (6,5%) einen postoperativen Infekt. Innerhalb dieser Infektgruppe handelte es sich bei 10 Patienten um oberflächliche Wundinfekte, welche mittels antibiotischer Therapie erfolgreich therapiert werden konnten. Bei den übrigen drei Patienten erfolgte eine operative Wundrevision mit anschließender prolongierter intravenöser Antibiotikatherapie. Betrachtet man nun die CRP Kinetik der oben beschriebenen Probanden, so kommt es von Tag 0 bis 5 zu einem kontinuierlichen Anstieg des CRP. Der von uns beschriebene Peak am zweiten oder dritten postoperativen Tag lässt sich somit nicht nachvollziehen. Darüber hinaus lag der maximal gemessene CRP Wert innerhalb der Infektgruppe an Tag 5 bei durchschnittlich 200 mg/l (Aljabi et al. 2019). Der Unterschied zu unserer Studie mit einem maximal gemessenen Wert von 215,38 mg/l könnte sich durch die unterschiedliche Art der operativen Versorgung oder auch durch unterschiedliche Laborverfahren erklären lassen.

Die von Kraft et al. (2011) beschriebene, fehlende Normalisierung des CRP ($< 5\text{mg/l}$) binnen der ersten 10 postoperativen Tage lässt sich in unserer Kohorte ebenfalls nachvollziehen. Darüber hinaus wurde in dieser Arbeit ein Zeitraum bis zur Normalisierung des CRP von etwa 14 Tagen beschrieben. Diesen Verlauf konnten wir anhand unserer Ergebnisse nicht bestätigen. Innerhalb der Kontrollgruppe beobachteten wir ein Erreichen des Ausgangswertes zwischen dem achtzehnten und dem zwanzigsten Tag, bei der Infektgruppe zeigte sich ein verzögerter Verlauf. Der dargestellte, schnelle postoperative Anstieg der Leukozyten mit dem zugehörigen Höchstwert am ersten postoperativen Tag, spiegelte sich sowohl in unserer als auch in Krafts Ergebnissen wider.

Die Arbeitsgruppe um Choi untersuchte die Kinetik des CRP's, der Leukozyten und die der Blutsenkungsgeschwindigkeit im Rahmen von Wirbelsäulenoperationen. Zu diesem Zweck wurden die Laborparameter von 40 Patienten, die sich zum Teil einer offenen und zum Teil einer minimalinvasiven Wirbelsäulenoperation unterzogen, analysiert. In dieser Studie erhielten 20 Patienten eine offene Diskektomie und 20 Patienten eine lumbale Wirbelkörperfusion. Auch hier stieg das CRP innerhalb der erste drei Tage auf seinen maximalen Wert, was sich mit unseren Ergebnissen deckt (Choi et al. 2014).

Auch die Autoren der Studie um Chung kamen bei der Untersuchung von 103 Patienten nach einer elektiven Wirbelsäulenoperation zu dem Ergebnis, dass der CRP Gipfel bereits am zweiten postoperativen Tag erreicht wurde (Chung et al. 2011). Die von uns beschriebene, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem maximalen CRP und dem Alter der Patienten ließ sich in dieser Arbeit ebenfalls nachvollziehen. Den darüber hinaus von uns beschriebenen Zusammenhang zwischen dem präoperativen CRP, dem maximalen CRP und der Anzahl der fusionierten Segmente ließ sich in der Arbeit von Chung et al. (2011) nicht verifizieren.

Ein vergleichbarer CRP Verlauf mit einem CRP Gipfel am vierten Tag wurde auch von Aono et al. (2007) beschrieben. Die Arbeitsgruppe untersuchte unter anderem den Verlauf der CRP Werte von 168 Patienten nach einer dorsalen Wirbelkörperfusion. Laborabnahmen erfolgten am ersten, vierten, siebten und vierzehnten postoperativen Tag. Bei 94% der Patienten wurde der höchste Wert am vierten postoperativen Tag gemessen und erreichte bis zum vierzehnten Tag eine Rückbildung bis auf die physiologische Grenze von 5mg/l .

Eine prospektive Studie, in der CRP-Werte und die Blutsenkungsgeschwindigkeit von 149 Patienten nach Wirbelsäulenoperationen (vorwiegend dorsale Fusionen im lumbosakralen

Bereich) ausgewertet wurden, kam zum Ergebnis, dass sowohl ein zweiter Anstieg des CRP als auch ein fehlender Abfall für einen postoperativen Infekt sprechen (Mok et al. 2008). Für den Fall eines zweiten CRP-Anstieges oder eines fehlenden Abfalls des CRP beschrieben die Autoren eine Sensitivität von 71%. Die sich aus unserer Studie ergebende Sensitivität von 71,4% ist somit nahezu identisch. Hinsichtlich der Spezifität zeigen sich jedoch Unterschiede. Die beschriebene Spezifität der Arbeitsgruppe um Mok betrug 51%, unsere Spezifität lag hingegen mit 79,8% deutlich darüber. Die von den Autoren durchgeführte Analyse der postoperativen Kinetik des CRP mit Darstellung einer exponentiellen Trendlinie ergab eine Varianz von 70% ($R^2 = 0,7011$). Der von uns mittels linearer Regression berechnete CRP-Verlauf spiegelte den tatsächlichen Verlauf annähernd wider ($R^2 = 0,7562$).

Bereits im Jahr 1992 wurde von Thelander und Larsson im Rahmen einer prospektiven Studie versucht, den physiologischen „Normalverlauf“ des CRP nach Wirbelsäulenoperationen darzustellen. Sie beschrieben einen, abhängig von der Operationstechnik, typischen Anstieg des CRP. Nach Mikrodiskektomien sowie nach ventralen Fusionen war ein Anstieg am zweiten postoperativen, nach konventioneller Diskektomie mit posterolateraler Fusion am dritten postoperativen Tag zu beobachten. Bei beiden Gruppen kam es zwischen dem fünften und dem vierzehnten postoperativen Tag zu einer Normalisierung des CRP (Thelander und Larsson 1992). Nach der Auswertung sämtlicher Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass sowohl ein erneuter Anstieg des CRP, als auch der fehlende Abfall, Anzeichen für einen Infekt darstellen. Dies ließ sich in unserer Arbeit ebenfalls beobachten. Kombiniert man die Variable eines fehlenden Abfalls des CRP's, unter der Berücksichtigung der Tatsache, dass das maximale CRP über 10mg/l gelegen haben muss, mit einem maximalen CRP Wert über 225mg/l, so erreichten wir eine Sensitivität von 92,9% und eine Spezifität von 78,2%.

Aktuell finden sich keine vergleichbaren Arbeiten, die eine ähnlich hohe Sensitivität und Spezifität aus der binären, logistischen Regression vorweisen können. Mit einer Sensitivität von 85,7% und der Spezifität von 69,7% zeigen unsere Ergebnisse hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes gute Ergebnisse. Auch die ROC Kurve mit einer AUC von 0,847 wurde bisher nicht in anderen Arbeiten beschrieben.

Berücksichtigt man alle oben genannten Aspekte, so zeigt diese Studie, dass nicht einzelne CRP Werte, sondern vielmehr die unterschiedliche Kinetik, die hohe Sensitivität des CRP als Prädiktor eines postoperativen Infektes ausmacht. Vor allem das maximale CRP, der

fehlende Abfall und das Auftreten eines zweiten Anstiegs sind von hoher Bedeutung, um eine Vorhersage bezüglich einer etwaigen postoperativen Infektion treffen zu können.

4.2 Ausblick

Um die eigenen Ergebnisse zu verifizieren, und den klinischen Nutzen zu belegen, haben wir nach dieser retrospektiven Studie eine prospektive Studie begonnen. In dieser Studie werden Patienten nach einer von dorsal offen durchgeführten Wirbelsäulenoperation hinsichtlich des Auftretens eines postoperativen Wundinfekts untersucht. Am Tag der Operation sowie im weiteren stationären Verlauf erfolgen regelmäßige Blutentnahmen mit der Bestimmung eines kleinen Blutbilds und unterschiedlicher Entzündungsparameter wie Leukozyten und CRP. Neben diesen beiden häufig bestimmten Werten werden wir das Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 (IL6) und den Tumornekrosefaktor α (TNF α) bestimmen. Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgt insbesondere die Analyse der genannten Entzündungsparameter mit der Frage nach möglichen Vor- und Nachteilen hinsichtlich der Diagnosestellung eines postoperativen Wundinfektes.

Als Schwäche der Studie könnte die geringe Anzahl an Patienten (178) und der daraus resultierend geringen Anzahl an Infekten (14) sowie das retrospektive Design angeführt werden. Auch die von uns ausgeschlossenen Patienten mit Begleitinfekten hätten in einem anderen Design wichtige Informationen liefern können. Aufgrund dessen wurde bereits eine prospektive Studie gestartet.

Neben der von uns bereits initiierten prospektiven Studie haben unsere Ergebnisse bereits jetzt Einfluss auf unseren klinischen Arbeitsalltag. Mit dem Wissen unserer Studienergebnisse wurde unser Bewusstsein für den siebten und achten postoperativen Tag sensibilisiert. Vor allem die signifikanten Unterschiede an Tag 7 und 8 spielen in Anbetracht der zunehmend kürzeren Hospitalisierungszeiten eine wichtige Rolle. Bei nicht eindeutigen Wund- und/oder Laborverhältnissen, sollte eine Verlängerung des stationären Aufenthalts über den 7./8. postoperativen Tag in Betracht gezogen werden.

Auch wenn in dieser Arbeit die Eignung des C-reaktiven Proteins als Parameter zur Detektion von postoperativen Infekten bestätigt werden konnte, so besteht der Wunsch

nach weiterer Prozessoptimierung. Eine Möglichkeit hierzu liegt in der Bestimmung des Interleukin 6 (IL-6). Eine aktuelle Studie untersuchte die Eignung von IL-6 als Parameter zur Detektion von postoperativen Wundinfekten. Die Arbeitsgruppe untersuchte in den Jahren 2011 – 2016 prospektiv insgesamt 98 postoperative Verläufe von Patienten nach dorsaler Dekompression im cervikalen, thorakalen und lumbalen Bereich aufgrund degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen. Die Analyse der 9 Patienten mit, und 89 Patienten ohne postoperativen Infekt ergab für das Interleukin 6, bei einem Cut-Off Wert von 15,3pg/ml, eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 97,3%. Die AUC wird mit 0,954 angegeben. Das ebenfalls bestimmte CRP (Cut-Off Wert 0,8 mg/l) lag mit einer Sensitivität von 88,9% und einer Spezifität von 84,5% leicht unter der des Interleukin 6 (Lenski et al. 2021).

Auch das Procalcitonin (PCT) könnte in Zukunft in diesem Kontext einen Beitrag zur Infektdetektion leisten. Aljabi et al. untersuchten die Eignung des PCT als Marker für postoperative Infekte. Im Rahmen der Studie wurden 200 Patienten nach elektiven Wirbelsäulenoperation fünf Tage lang klinisch und laborchemisch nachuntersucht. Hier erwies sich das Procalcitonin als der Parameter mit der höchsten Sensitivität und Spezifität von 100% beziehungsweise 95,2% (Aljabi et al. 2019). Auch das CRP zeigte eine Sensitivität von 100%, jedoch mit 91,7 eine geringere Spezifität. Grund dafür könnte die relativ kurze Beobachtungszeit von nur 5 postoperativen Tagen sein. Der in unserer Arbeit beschriebene Unterschied lag an Tag 7 und 8 und fand somit in der angegebenen Studie keine Berücksichtigung.

Auch in den übrigen chirurgischen Disziplinen spielen postoperative Infekte eine große Rolle für das Therapieergebnis der Patienten. So planen wir, neben der bereits im obigen Abschnitt beschriebenen prospektiv laufenden Studie im Bereich Wirbelsäulen Chirurgie eine ergänzende Arbeit im Bereich Traumatologie. Dort starteten wir eine retrospektiv/prospektive Studie über die Kinetik bei Azetabulumfrakturen.

Ein sehr hohes Maß an Bedeutung kommt dem CRP ebenfalls im Bereich der Implantation von Endoprothesen zu. Bei derart elektiven Eingriffen mit der Implantation von Fremdmaterial spielt die Infektfrüherkennung eine große Rolle, da der Zeitpunkt der Diagnose direkten Einfluss auf das folgenden Behandlungskonzept hat (Vasso und Schiavone Panni 2015).

Nicht nur im unfallchirurgischen und orthopädischen Bereich, auch in der Abdominalchirurgie zählt der postoperative Infekt zu den häufigsten Komplikationen (Alkaaki et al. 2019). Auch hier könnten bessere Kenntnisse über die Kinetik der Entzündungsparameter die Diagnosestellung verbessern.

Alles in allem konnten wir in dieser Arbeit das Potential des CRP hinsichtlich der Vorhersagekraft eines postoperativen Infektes bestätigen. Wie dargestellt, ist vor allem die Kombination aus verschiedenen Variablen gut geeignet, um postoperative Infekte mit hinreichender Wahrscheinlichkeit vorherzusagen.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie lag darin, das CRP hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit für das Auftreten eines postoperativen Infektes nach einer dorsalen Spondylodese zu evaluieren. Diesbezüglich wurden die Laborwerte von insgesamt 192 Patienten retrospektiv in ihren Verläufen analysiert. Von den 192 Probanden erlitten 14 einen postoperativen Infekt, 178 hingegen wiesen einen unkomplizierten Verlauf auf.

Der maximal gemessene CRP Wert wurde innerhalb der Kontrollgruppe durchschnittlich am dritten (134,89 mg/l), in der Infektgruppe bereits am zweiten (215,38 mg/l) postoperativen Tag erreicht. Innerhalb der Kontrollgruppe ließ sich nach dem Erreichen des Maximalwertes an Tag 3 ein kontinuierlicher Abfall bis zum achten postoperativen Tag beobachten. Bei der Infektgruppe hingegen fehlte dieser und es zeigte sich ein undulierender Verlauf. Ein festgelegter Cut-Off Wert von 200mg/l für Tag 2 ergab eine Spezifität und Sensitivität von 86% und 75%. Hinsichtlich des positiven und negativen prädiktiven Werts ergaben sich Zahlen von 6,5% und 97,7%.

Vor allem der signifikante Unterschied an Tag 7 und 8 zwischen der Kontroll- und der Infektgruppe kann einen großen Beitrag zur frühen Diagnosestellung leisten und sollte im klinischen Kontext Berücksichtigung finden.

Ein maximaler CRP Wert $> 225\text{mg/l}$, ein zweiter Anstieg oder ein fehlender Abfall ergeben hinsichtlich der Vorhersagekraft eines vorliegenden Infekts eine Sensitivität von 92,9% und eine Spezifität von 78,2%. Eine daraus abgeleitete binäre logistische Regression kann mit einer Sensitivität von 85,7 % und einer Spezifität von 69,7% vergleichbare Ergebnisse liefern.

Eine einphasische exponentielle Regression sagt den "natürlichen" CRP-Verlauf nach offener dorsaler Spondylodese (nach initialem Peak) mit hinreichend genauer Varianz voraus ($R^2 = 0,7562$).

Diese Erkenntnisse machen das C-reaktive Protein aufgrund seines spezifischen Verlaufs zu einem sehr geeigneten Protein zur Detektion von postoperativen Infekten, vor allem nach offen durchgeführten Operationen.

6 Anhang

7 Literaturverzeichnis

Abramson N, Melton B (2000): Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am Fam Physician* 62, 2053-2060

Adam D, Papacocea T, Hornea I, Croitoru R (2014): Postoperative spondylodiscitis. A review of 24 consecutive patients. *Chirurgia (Bucur)* 109, 90-94

Aljabi Y, Manca A, Ryan J, Elshawarby A (2019): Value of procalcitonin as a marker of surgical site infection following spinal surgery. *Surgeon* 17, 97-101

Alkaaki A, Al-Radi OO, Khoja A, Alnawawi A, Alnawawi A, Maghrabi A, Altaf A, Aljiffry M (2019): Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Can J Surg* 62, 111-117

AOK WId (2019): Heilmittelbericht 2019. hrsg. [<https://www.wido.de/publikationen-produkte/buchreihen/heilmittelbericht/2019/>, Zugriff am 28.01.2022]

Aono H, Ohwada T, Kaneko N, Fuji T, Iwasaki M (2007): The post-operative changes in the level of inflammatory markers after posterior lumbar interbody fusion. *J Bone Joint Surg Br* 89, 1478-1481

Arand M, Stücker R: Wirbelsäule interdisziplinär: operative und konservative Therapie; Schattauer, Stuttgart 2017

Ärzteblatt DÄGRD (2015): Krankenhausreport: Mehr Patienten mit Rückenschmerzen in der Klinik. hrsg. [<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/63546/Krankenhausreport-Mehr-Patienten-mit-Rueckenschmerzen-in-der-Klinik>, Zugriff am 29.10.2019]

Bingham JS, Hassebrock JD, Christensen AL, Beauchamp CP, Clarke HD, Spangehl MJ (2020): Screening for Periprosthetic Joint Infections With ESR and CRP: The Ideal Cutoffs. *J Arthroplasty* 35, 1351-1354

Bišćević M, Bišćević S, Ljuca F, Smrke BU, Krupić F, Habul Ć (2014): Postoperative infections after posterior spondylodesis of thoracic and lumbar spine. *Surgical spine infections. Psychiatr Danub* 26 Suppl 2, 382-386

Bredow J, Bloess K, Oppermann J, Boese CK, Löhner L, Eysel P (2016): [Conservative treatment of nonspecific, chronic low back pain : Evidence of the efficacy - a systematic literature review]. *Orthopade* 45, 573-578

Bundesärztekammer, KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2017): Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz. hrsg. [<http://www.kreuzschmerz.versorgungsleitlinien.de/>], Zugriff am 28.01.2022]

Carrick JB, Begg AP (2008): Peripheral blood leukocytes. *Vet Clin North Am Equine Pract* 24, 239-259

Cavaillon JM (2018): Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon* 149, 45-53

Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS (2014): Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 1, 7

Choi MK, Kim SB, Kim KD, Ament JD (2014): Sequential Changes of Plasma C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Spine Surgery : Comparison between Lumbar Open Discectomy and Posterior Lumbar Interbody Fusion. *J Korean Neurosurg Soc* 56, 218-223

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

Denis F (1983): The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)* 8, 817-831

Divi SN, Schroeder GD, Oner FC, Kandziora F, Schnake KJ, Dvorak MF, Benneker LM, Chapman JR, Vaccaro AR (2019): AOSpine-Spine Trauma Classification System: The Value of Modifiers: A Narrative Review With Commentary on Evolving Descriptive Principles. *Global Spine J* 2, 77S-88S

Dowdell J, Brochin R, Kim J, Overley S, Oren J, Freedman B, Cho S (2018): Postoperative Spine Infection: Diagnosis and Management. *Global Spine J* 8, 37s-43s

Ee WWG, Lau WLJ, Yeo W, Von Bing Y, Yue WM (2014): Does minimally invasive surgery have a lower risk of surgical site infections compared with open spinal surgery? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472, 1718-1724

Ewerbeck V, Wentzensen A, Grützner PA, Holz F, Krämer KL, Pfeil J, Sabo D: Standardverfahren in der operativen Orthopädie und Unfallchirurgie; 4. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2014

Fink B, Schlumberger M, Beyersdorff J, Schuster P (2020): C-reactive protein is not a screening tool for late periprosthetic joint infection. *J Orthop Traumatol* 21, 2

Fischer CL, Gill C, Forrester MG, Nakamura R (1976): Quantitation of "acute-phase proteins" postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am. J. Clin. Pathol.* 66, 840-846

Garcia DR, Deckey DG, Zega A, Mayfield C, Spake CSL, Emanuel T, Daniels A, Jarrell J, Glasser J, Born CT, et al. (2020): Analysis of growth and biofilm formation of bacterial pathogens on frequently used spinal implant materials. *Spine Deform* 8, 351-359

Garfin SR, Eismont F, Bell GR, Fischgrund JS, Bono CM: Rothman-Simeone and Herkowitz's *The Spine*; 7. Auflage; Elsevier, Philadelphia 2018

Gelalis ID, Arnaoutoglou CM, Politis AN, Batzalexis NA, Katonis PG, Xenakis TA (2011): Bacterial wound contamination during simple and complex spinal procedures. A prospective clinical study. *Spine J* 11, 1042-1048

Gonschorek O, Hauck S, Weiß T, Bühren V (2015): [Fractures of the thoracic and lumbar spine]. *Chirurg* 86, 901-914; quiz 915-906

Gonschorek O, Hauck S, Weiß T, Bühren V (2017): Percutaneous vertebral augmentation in fragility fractures-indications and limitations. *Eur J Trauma Emerg Surg* 43, 9-17

Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ (2000): Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 25, 1668-1679

Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, et al. (2018): What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 391, 2356-2367

Houten JK, Tandon A (2011): Comparison of postoperative values for C-reactive protein in minimally invasive and open lumbar spinal fusion surgery. *Surg Neurol Int* 2, 94

Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM (1966): The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 123, 365-378

Kang B-U, Lee S-H, Ahn Y, Choi W-C, Choi Y-G (2010): Surgical site infection in spinal surgery: detection and management based on serial C-reactive protein measurements. *J Neurosurg Spine* 13, 158-164

- Klauber J, Geraedts M, Friedrich J, Wasem J (2011): Krankenhaus-Report 2011. hrsg. [https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produkte/Buchreihen/Krankenhausreport/2011/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_khr2011_gesamt.pdf, Zugriff am 13.02.2022]
- Klemencsics I, Lazary A, Szoverfi Z, Bozsodi A, Eltes P, Varga PP (2016): Risk factors for surgical site infection in elective routine degenerative lumbar surgeries. *Spine J* 16, 1377-1383
- Kraft CN, Krüger T, Westhoff J, Lüring C, Weber O, Wirtz DC, Pennekamp PH (2011): CRP and leukocyte-count after lumbar spine surgery: fusion vs. nucleotomy. *Acta Orthop* 82, 489-493
- Kragsbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T (1995): Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 161, 17-22
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL (2018): Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity* 48, 202-213
- Kushner I, Gewurz H, Benson MD (1981): C-reactive protein and the acute-phase response. *J. Lab. Clin. Med.* 97, 739-749
- Lancaster CE, Ho CY, Hipolito VEB, Botelho RJ, Terebiznik MR (2019): Phagocytosis: what's on the menu? (1). *Biochem Cell Biol* 97, 21-29
- Lee JY, Vaccaro AR, Lim MR, Oner FC, Hulbert RJ, Hedlund R, Fehlings MG, Arnold P, Harrop J, Bono CM, et al. (2005): Thoracolumbar injury classification and severity score: a new paradigm for the treatment of thoracolumbar spine trauma. *J Orthop Sci* 10, 671-675
- Lenski M, Tonn JC, Siller S (2021): Interleukin-6 as inflammatory marker of surgical site infection following spinal surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 163(6), 1583-1592
- Macleod CM, Avery OT (1941): THE OCCURRENCE DURING ACUTE INFECTIONS OF A PROTEIN NOT NORMALLY PRESENT IN THE BLOOD : III. IMMUNOLOGICAL PROPERTIES OF THE C-REACTIVE PROTEIN AND ITS DIFFERENTIATION FROM NORMAL BLOOD PROTEINS. *J. Exp. Med.* 73, 191-200
- Mantoani CC, Margatho AS, Dantas RAS, Galvão CM, de Campos Pereira Silveira RC (2019): Perioperative Blood Transfusion and Occurrence of Surgical Site Infection: An Integrative Review. *AORN J* 110, 626-634

Mok JM, Pekmezci M, Piper SL, Boyd E, Berven SH, Burch S, Deviren V, Tay B, Hu SS (2008): Use of C-reactive protein after spinal surgery: comparison with erythrocyte sedimentation rate as predictor of early postoperative infectious complications. *Spine* 33, 415-421

Muilwijk J, Walenkamp GHM, Voss A, Wille JC, van den Hof S (2006): Random effect modelling of patient-related risk factors in orthopaedic procedures: results from the Dutch nosocomial infection surveillance network 'PREZIES'. *J. Hosp. Infect.* 62, 319-326

Niehues T (2017): C-reaktives Protein und andere immunologische Biomarker. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165, 560-571

O'Toole JE, Eichholz KM, Fessler RG (2009): Surgical site infection rates after minimally invasive spinal surgery. *J Neurosurg Spine* 11, 471-476

Oberkircher L, Ruchholtz S, Rommens PM, Hofmann A, Bücking B, Krüger A (2018): Osteoporotic Pelvic Fractures. *Dtsch Arztebl Int* 115, 70-80

Pannu CD, Farooque K, Sharma V, Singal D (2019): Minimally invasive spine surgeries for treatment of thoracolumbar fractures of spine: A systematic review. *J Clin Orthop Trauma* 10, S147-S155

Parkin J, Cohen B (2001): An overview of the immune system. *Lancet* 357, 1777-1789

Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W, Kohlmann T (2007): Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 32, 2005-2011

Schmidt-Matthiesen A, Oremek G (1990): [C-reactive protein in the recognition of postoperative infectious complications]. *Chirurg* 61, 895-899

Schnake KJ, Schroeder GD, Vaccaro AR, Oner C (2017): AOSpine Classification Systems (Subaxial, Thoracolumbar). *J Orthop Trauma* 31 Suppl 4, S14-s23

Smith JS, Shaffrey CI, Sansur CA, Berven SH, Fu K-MG, Broadstone PA, Choma TJ, Goytan MJ, Noordeen HH, Knapp DR, et al. (2011): Rates of infection after spine surgery based on 108,419 procedures: a report from the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Committee. *Spine* 36, 556-563

Song KD, Yoon YC, Park J (2013): Reducing metallic artefacts in post-operative spinal imaging: slice encoding for metal artefact correction with dual-source parallel radiofrequency excitation MRI at 3.0 T. *Br J Radiol* 86, 20120524

Statistisches Bundesamt (2017): Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern. hrsg. [<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Methoden/fallpauschalenbezogene-krankenhausstatistik.html>, Zugriff am 28.01.2022]

Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie 7. Auflage; Springer 2012

Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE (1999): C-reactive protein: structural biology and host defense function. *Clin. Chem. Lab. Med.* 37, 265-270

Tan JH, Liu G, Ng R, Kumar N, Wong HK, Liu G (2018): Is MIS-TLIF superior to open TLIF in obese patients?: A systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 27, 1877-1886

The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors (2018): Management of Surgical Site Infections. hrsg. [https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/surgical-site-infections/ssi-sr_8-29-, Zugriff am 28.01.2022]

Thelander U, Larsson S (1992): Quantitation of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate after spinal surgery. *Spine* 17, 400-404

Turnbull F (1953): Postoperative inflammatory disease of lumbar discs. *J. Neurosurg.* 10, 469-473

Tyrrell PN, Cassar-Pullicino VN, McCall IW (1999): Spinal infection. *Eur Radiol* 9, 1066-1077

Vasso M, Schiavone Panni A (2015): Low-grade periprosthetic knee infection: diagnosis and management. *J Orthop Traumatol* 16, 1-7

Verkkala K, Valtonen V, Järvinen A, Tolppanen EM (1987): Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open-heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infections. *Thorac Cardiovasc Surg* 35, 78-82

Volbracht E, Fürchtenicht A, Grote-Westrick M (2017): Spotlight Gesundheit - Thema: Rückenoperationen hrsg. [https://faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/VV_SpotGes_Rueckenoperation_dt_final.pdf, Zugriff am 13.02.2022]

Wang L, Yang B, Yin B, Zhang Z, Zhang L, Tang L, Lou A-j (2015): [Clinical significance of PCT, CRP, ESR, WBC count as predictors in postoperative early infectious complications with fever after posterior lumbar internal fixation]. *Zhongguo Gu Shang* 28, 66-70

Weller PF, Spencer LA (2017): Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 17, 746-760

Yin D, Liu B, Chang Y, Gu H, Zheng X (2018): Management of late-onset deep surgical site infection after instrumented spinal surgery. *BMC Surg* 18, 121

Zhao C, Wang J, Zhang H, Wang X, Sun B, Zhang K, Yang B (2019): [Preoperative C-reactive protein level has a dose-response relationship with postoperative complications in elderly patients with femoral neck fracture]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 39, 1511-1514

Danksagung

Lieber Dominik. Zunächst möchte mich von ganzem Herzen bei dir bedanken. Ob auf der Suche nach einem geeigneten Projekt, der Datenauswertung oder der Verschriftlichung, ich habe mich zu jeder Zeit exzellent betreut gefühlt. Aber nicht nur deine Art der Betreuung, auch die Gabe deine Begeisterung für sämtliche Forschungsvorhaben so weitergeben zu können, habe ich als sehr hilfreich empfunden.

Daneben gilt mein aufrichtiger Dank Prof. Lehmann, der mir zu jeder Zeit die nötige Unterstützung gab, diese Arbeit umzusetzen.