

Aus der Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Evangelischen
Waldkrankenhauses Spandau - Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Modulation bakterieller Entzündungen des muskuloskelettalen
Systems durch die Applikation von Immunglobulinen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Naatz
aus Berlin

Gutachter/in:

1. Professor Dr. W. Noack
2. Professor Dr. C. Perka
3. PD Dr. H. Mellerowicz

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Bakterielle Entzündungen des muskuloskelettalen Systems.....	1
1.1.1	Epidemiologie.....	2
1.1.2	Pathogenese.....	3
1.1.3	Klassifikation bakterieller Infektionen.....	4
1.1.4	Grundlagen der laborchemischen und bildgebenden Diagnostik.....	5
1.1.5	Grundlagen der systemischen Antibiotikatherapie.....	6
1.1.6	Grundlagen der operativen Therapie.....	7
1.2	Störungen der Immunantwort bei bakteriellen Entzündungen.....	8
1.3	Fragestellung.....	10
2	Material und Methoden.....	11
2.1	Studiengliederung.....	11
2.2	Patienten und Behandlungsmodalitäten.....	11
2.2.1	Einschlusskriterien.....	11
2.2.2	Stratifizierung und Gruppenbildung.....	12
2.2.3	Ausschlusskriterien.....	14
2.2.4	Chirurgisches Behandlungsprotokoll.....	14
2.2.4.1	Implantatinfektionen.....	14
2.2.4.2	Wirbelsäuleninfektionen.....	15
2.2.4.3	Gelenkinfektionen.....	16
2.2.5	Antibiotikatherapie.....	16
2.2.6	Immunglobulintherapie.....	16
2.3	Untersuchungsmethoden.....	17
2.3.1	Klinische Untersuchungen.....	17
2.3.1.1	Systemischer Krankheitsverlauf.....	17
2.3.1.2	Lokaler Krankheitsverlauf.....	19
2.3.2	Laborchemische Untersuchungen.....	19
2.4	Statistische Datenbearbeitung.....	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Klinische Ergebnisse.....	23
3.1.1	Systemischer Krankheitsverlauf.....	23
3.1.1.1	Aufnahmestatus: APACHE- und Sepsisscore.....	23
3.1.1.2	Behandlungsverlauf.....	24
3.1.2	Lokale Entzündungsreaktion.....	30
3.2	Laborchemische Ergebnisse.....	32
3.2.1	Immunreaktion.....	32
3.2.1.1	Gesamtleukozytenzahl und Lymphozytenzahl.....	32
3.2.1.2	Unspezifische Immunreaktion: Granulozyten.....	34
3.2.1.3	Unspezifische Immunreaktion: Monozyten.....	35
3.2.1.4	Spezifische Immunreaktion: T-Lymphozyten.....	36
3.2.1.5	Spezifische Immunreaktion: B-Lymphozyten.....	38
3.2.1.6	Humorale Immunreaktion: Immunglobuline, Komplement.....	40
3.2.2	Entzündungsmodulation.....	42
3.2.2.1	Infektmonitoring: C-reaktives Protein und Procalcitonin.....	42
3.2.2.2	Zytokine.....	43
3.3	Mikrobiologische Ergebnisse.....	45
3.3.1	Erregerspektrum.....	45

3.3.2 Resistenzverhalten.....	46
4 Diskussion.....	47
4.1 Pathophysiologie bakterieller Infektionen am Bewegungsapparat.....	47
4.1.1 Sekundäre Immundefizienzen.....	48
4.1.1.1 Die unspezifische Immunität.....	48
4.1.1.2 Die spezifische Immunität.....	49
4.1.1.3 Autokrine Immunmodulatoren.....	50
4.2 Immunmodulatoren in der Diagnostik bakterieller Entzündungen.....	53
4.2.1 Leukozyten.....	53
4.2.2 Zytokine.....	53
4.2.3 CRP, PCT.....	54
4.2.4 Immunglobulin-G.....	55
4.3 Immunmodulation durch Immunglobuline.....	56
4.3.1 Wirkung.....	56
4.3.2 Wirkungsmechanismen	57
4.3.2.1 Inaktivierung von Antigen.....	57
4.3.2.2 Direkte und synergistische antimikrobielle Wirkung auf Bakterien.....	58
4.3.2.3 Inaktivierung von Entzündungsmediatoren.....	58
4.3.2.4 Aktivierung des Komplementsystems.....	58
4.3.2.5 Stimulation von B-Lymphozyten.....	59
4.4 Indikationsstellung zur adjuvanten Immunglobulingabe	60
5 Zusammenfassung.....	62
6 Literatur.....	64
7 Abkürzungen.....	70
8 Danksagungen.....	72
9 Lebenslauf.....	73
10 Erklärung	74

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten konnte die Zahl an Infektionen im Bereich des muskuloskelettalen Systems deutlich verringert werden. Dazu beigetragen haben differenziertere Indikationsstellungen sowie die Etablierung neuer Operationstechniken, der gezielte lokale und systemische Einsatz von Chemotherapeutika und die Entwicklung neuer Implantate.

Dennoch ziehen Infektionen am Bewegungsapparat weiterhin oftmals erhebliche gesundheitliche und ökonomische Folgen nach sich. In den letzten Jahren sind zunehmend die körpereigene Immunabwehr, ihre Mechanismen und die Steuerung der Interaktion ihrer Zellen bei der Abwehr bakterieller Mikroorganismen in den Fokus des Interesses gerückt. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss einer Immunglobulinsubstitution bei Patienten mit Infektionen des muskuloskelettalen Systems auf den Krankheitsverlauf zu beobachten. Besonderes Augenmerk wurde auf die Modulation der Serumfaktoren gerichtet.

1.1 *Bakterielle Entzündungen des muskuloskelettalen Systems*

Die modernen Prinzipien der Behandlung von Knocheninfektionen wurden bereits in der frühen Neuzeit festgelegt: Das Débridement der Wunde, die Entfernung von Sequestern und Fremdkörpern und nicht zuletzt die Verbesserung des Allgemeinzustandes der Erkrankten.

Mit der Einführung der Antisepsis durch J. Lister in den sechziger Jahren des 19. Jahrhunderts und der daraus von Ernst von Bergmann entwickelten Asepsis wurde erstmals eine Infektionsprophylaxe bei der Behandlung offener Wunden möglich.

Im zwanzigsten Jahrhundert revolutionierten die Entdeckung des Penicillins 1926 durch Alexander Flemming und die Einführung der Sulfonamide 1935 durch Dormak die Therapie von bakteriellen Infektionen auch am Bewegungsapparat.

In den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts führte Klemm die lokale Applikation von Antibiotika über PMMA-Ketten ein. Die Kombination aus lokaler und systemischer Antibiotikatherapie führte schon zu einer deutlich verbesserten Beherrschbarkeit der Osteitis.

In den letzten zwanzig Jahren wurde neben der klinischen Einführung neuer Stoffklassen in die Pharmakotherapie die intensiviertere Antibiotikatherapie mit Hilfe individueller Wirkspiegelkontrollen unter dem Begriff des "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM) etabliert. Auf operativem Gebiet wurden mit der Einführung von Verfahren wie dem knöchernen Segmenttransfer durch Ilizarov oder der plastischen Rekonstruktion des Weichteilmantels mit Hilfe mikrochirurgischer Techniken wesentliche Prinzipien der extremitätenerhaltenden operativen Behandlung in der Osteitisbehandlung allgemein anerkannt.

Die Erfahrungen mit diesen Verfahren haben jedoch auch gezeigt, dass sich infektiologische Probleme der Knochen und Gelenke auch durch eine sinnvolle Kombination aus operativem Vorgehen und gezielter Antibiotikatherapie nicht immer lösen

lassen. In den letzten Jahren wurde das Augenmerk bei der Osteitisbehandlung in verstärktem Maß auf die natürlichen Reaktionsmechanismen des menschlichen Körpers bei der Abwehr von Mikroorganismen gerichtet.

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz von operationsassoziierten septischen Komplikationen am Bewegungsapparat ist durch die Einführung der standardisierten Antibiotikaphylaxe sowie durch Verbesserung der Implantationstechniken in den letzten Jahrzehnten stark gesunken.

In den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts lag die Rate von septischen Komplikationen bei Wirbelsäuleneingriffen bei 7,5%, Anfang der neunziger Jahre nur noch um 1%. Im gleichen Zeitraum ist die Inzidenz von septisch bedingten Revisionseingriffen im Bereich der Hüft- und Knieendoprothetik von rund 9,5% auf rund 0,7% gesunken (1).

Nicht von dieser positiven Entwicklung betroffen ist die Zahl von hämatogenen, also nicht operationsassoziierten Infektionen (1). Auch die Therapie dieser Infektionen ist häufig trotz konsequenter Orientierung an Behandlungsstandards nicht erfolgreich. Bei sekundär infizierten Endoprothesen kommt es in bis zu 30% der Fälle auch unter einer Kombination aus operativer und chemotherapeutischer Therapie zu einer Chronifizierung der Infektion (2).

Persistierende funktionelle Defizite führen nicht selten zur Invalidisierung der Patienten, damit hat die Osteitis neben den dramatischen Folgen für den Patienten auch eine ernstzunehmende sozioökonomische Bedeutung. Muhr bezifferte die Behandlung der implantatassoziierten Infektion nach operativer Knochenbruchbehandlung mit 42.500 Euro (3). Arens hat in einer Untersuchung zu den Behandlungskosten infizierter Endoprothesen ausgehend von einer Infektionsrate von 2% bei einer Implantation von 150.000 Endoprothesen jährlich für Deutschland eine volkswirtschaftliche Belastung von etwa 150 Millionen Euro ermittelt (4). In den USA haben sich die Kosten für die Behandlung infizierter Endoprothesen in den letzten zehn Jahren auf rund 600 Millionen Dollar verdoppelt (5).

Von epidemiologischem Interesse ist besonders die Frage, welche Patienten bevorzugt von Infektionen des muskuloskeletalen Systems betroffen werden.

Nachuntersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigten eine deutlich erhöhte Inzidenz von septischen Komplikationen bei denjenigen am Bewegungsapparat operierten Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Eingriffs eine klinisch manifeste Dysfunktion zumindest eines inneren Organs vorlag. Diese Beobachtung wird von den Autoren mit dem Vorliegen einer durch diese Organdysfunktion bestehenden Einschränkung der Immunantwort erklärt (1). Auch bezüglich sekundärer Infektionen primär aseptischer Endoprothesen sind Patienten mit Grunderkrankungen, die mit einer Beeinträchtigung der Immunantwort in Verbindung gebracht werden, überproportional repräsentiert (6).

1.1.2 Pathogenese

Einfluß auf die Manifestation und den Verlauf von Infektionen am Bewegungsapparat haben sowohl wirtsspezifische als auch erregerspezifische Faktoren.

An wirtsspezifischen Faktoren sind die lokale und systemische Immunkompetenz des Patienten von Bedeutung. Während bei exogenen Infektionen die lokale Durchblutungssituation (traumatische Devaskularisation, Revaskularisationsstörungen durch Noxen, Ödem, Druckschädigung) entscheidend sind, steht bei endogenen Infektionen die systemische Abwehrlage im Vordergrund (7).

Entscheidende erregerspezifische Faktoren sind das Spektrum und die Zahl der Erreger, deren Resistenzbildungsmechanismen und ihre Befähigung zur lokalen Adhäsion (7).

Der führende Mikroorganismus bei Infektionen in der orthopädischen Chirurgie ist *Staphylococcus aureus*. Mit erheblichem Abstand folgen koagulasenegative Staphylokokken wie *Staphylococcus epidermidis* und Enterokokken (8)

Der Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* wurde lange Zeit als Kontaminierung abgetan, bei Untersuchungen zum septischen Implantatversagen zeigte sich jedoch, dass diesem Nachweis sehr wohl pathologische Bedeutung zukommt (9)

Staphylokokken und Streptokokken kommt die Rolle klassischer Erreger sowohl postoperativer wie sekundärer Infektionen zu, gramnegative Bakterien gelten als typische Erreger hämatogen erworbener Infektionen von Knochen und Gelenken.

Neben der Virulenz der die Infektion verursachenden Keime gilt die Anzahl inokulierter Bakterien in der Literatur als wesentlicher prädisponierender Faktor für das Auftreten und das Ausmaß primär bakterieller Entzündungen. Hierbei existiert keine absolute Grenze, so dass das individuelle kritische Inokulum für Knochen, Weichteile und Gelenke bis heute unbekannt ist (7).

Als weiterer erregerspezifischer Faktor ist die Resistenzbildung anzusehen. Staphylokokken haben in den letzten 60 Jahren eine mit zunehmender Geschwindigkeit fortschreitende Resistenzentwicklung durchgemacht. Die Penicillinempfindlichkeit ist heute eine absolute Rarität. Im Bereich der Orthopädie muss bereits mit rund 20% Methicillinresistenz gerechnet werden (8).

Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Infektentstehung spielt die lokale Adhäsion und Abkapselung der Mikroorganismen. GRISTINA et al. haben gezeigt, dass sich der hierbei zugrundeliegende Mechanismus für so unterschiedliche Materialien wie Knochen, vorgeschädigte Knorpelsubstanz oder metallische Implantate prinzipiell gleicht. Die entscheidende Gemeinsamkeit liegt in der offenliegenden oberflächlichen Deckschicht dieser Strukturen, die nicht oder nicht mehr durch ein schützendes Endothel überzogen sind (10).

Die Oberflächenhaftung von pathogenen Mikroorganismen ist ein direktes Resultat dieser fehlenden endothelialen Überdeckung sowie spezifischer Rezeptoren, die auf der Oberfläche von *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurden. Nach Bindung eines bakteriellen Oberflächenrezeptors an die nicht von Endothel bedeckten Flächen kommt es zur Primäranhaftung und anschließend zur Ausbildung eines Films, der aus Serumproteinen, zellulärer Debris, Fibronektin, Kollagen sowie Fibrinogen und Laminin besteht. Nach Ausbildung dieses als Glykokalix bezeichneten Filmes ist die Oberflächenanhaftung sekundär stabilisiert. Die

Schicht bietet einen biologischen Schutz gegen die Erkennung der antigenen Bakterienoberfläche durch immunkompetente Zellen (11). Eine Größenzunahme der Kolonie, mechanische Scherkräfte oder auch Schwankungen im Nährstoffangebot können zu einer partiellen Loslösung von Subpopulationen führen und eine lokale Infektprogredienz oder stumme Bakteriämien auslösen.

Neben der Infektionsausbreitung erklärt das Modell einer fehlenden endothelialen Abdeckung in anschaulicher Weise, weshalb vorgeschädigte Strukturen des muskuloskelettalen Systems wie osteochondrotische Bandscheiben, entzündlich oder degenerativ veränderte Gelenke sowie aus dem Knochenlager heraus exponierte allogene Implantate prädisponierende Lokalisationen für die Ansiedlung hämatogen eindringender Keime darstellen.

1.1.3 Klassifikation bakterieller Infektionen

Die Klassifikation von bakteriellen Infektionen des muskuloskelettalen Systems ist entsprechend der Bandbreite der klinischen Symptomatik uneinheitlich. Eine Einteilung hinsichtlich des zeitlichen Auftretens einer Wundinfektion zu einem operativen Eingriff nimmt das System des amerikanischen Center of Diseases Control (CDC) vor. So wird die Grenze zwischen Primär- und Sekundärinfektionen bei einem Zeitintervall von zwölf Monaten definiert. Innerhalb der Primärinfektionen wird zwischen oberflächlichen und tiefen Infektionen differenziert.

Oberflächliche Infektionen entstehen dabei typischerweise in einem Zeitraum von 30 Tagen postoperativ und beinhalten eine Entzündung der Haut, des Unterhautfettgewebes sowie fakultativ der Muskulatur oberhalb der die Knochen beziehungsweise Gelenke deckenden Faszienschicht. Sie sind klinisch durch eine persistierende Sekretion durch die Wunde oder die Drainagenexzision gekennzeichnet.

Im Gegensatz dazu ist bei einer tiefen Wundinfektion per Definitionem auch das Gewebe unterhalb der tiefen Faszienschicht betroffen. Klinisch kommt hier eine spontane Wundperforation mit Fistelung dazu, fakultativ bestehen auch Schmerzen und Fieber.

Ein vielschichtiges Klassifikationsmodell der University of Texas beinhaltet unter der Bezeichnung "Location of Infection Index" neben der Quantifizierung der lokalen Infektausbreitung auch die Beurteilung der immunologischen Situation des Patienten anhand der Serumeiweißkonzentration sowie der Lymphozytenzahl im peripheren Blut.

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchung kamen diese beiden Klassifikationen zum Einsatz. Eine aktuell häufig angewendete Klassifikation von Borens zielt mehr auf den Algorithmus der Therapie ab und unterscheidet Frühinfektionen, die sich bis drei Monate nach der Operation manifestieren, von verzögerten Infektionen, die drei Monate bis 24 Monate nach der Operation auftreten. Anschließende Manifestationen werden als Spätinfektionen bezeichnet (12)

1.1.4 Grundlagen der laborchemischen und bildgebenden Diagnostik

Die Diagnostik bakterieller Infektionen des muskuloskelettalen Systemes ist in den Fällen unproblematisch, in denen das klinische Vollbild der Erkrankung mit systemischen Zeichen der Infektion sowie einem typischen Lokalbefund vorliegt. Patienten mit protrahierten Verläufen und „low-grade-Infektionen“ bieten häufig nur unspezifische Symptome, wie Gelenk- oder Weichteilschwellungen, persistierende Beschwerden nach Implantatversorgung beziehungsweise lumbalgiforme oder pseudoradikuläre Schmerzzustände. Zur Diagnose einer bakteriellen Entzündung sind daher weiterführende Untersuchungen erforderlich (13).

Die „klassischen“ laborchemischen Entzündungsparameter wie CRP, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Leukozytenzahl sind in der Diagnostik von nicht hochakuten Infektionen am Bewegungsapparat oft von geringem Nutzen(14). Bei Infektionen mit geringer Keimzahl und selbst bei ausgeprägten chronischen Infektionen können sich diese Parameter sogar im Normbereich befinden.

Auch das konventionelle Röntgenbild ist in vielen Fällen einer Infektion am Bewegungsapparat nicht diagnostisch (15).

Septische Implantatlockerungen gehen häufig mit der Ausbildung von Lysezonen beziehungsweise Lockerungssäumen im periprothetischen Knochenlager einher, wobei eine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen septischen und aseptischen Implantatlockerungen ausschließlich aufgrund bildgebender Diagnostik kaum möglich ist (13).

Das gleiche gilt für die Arthrographie mit Kontrastmitteln, die allerdings schon früher als die konventionelle Röntgendiagnostik bindegewebige Interfacebereiche zwischen Implantat und Knochenlager darstellen kann.

Im Bereich der Wirbelsäule zeigt die konventionelle Röntgendiagnostik bei dem Vollbild einer Spondylodiszitis charakteristische Veränderungen. Differentialdiagnostisch kommt hier lediglich das Krankheitsbild der erosiven Osteochondrose in Betracht, eine Unterscheidung anhand des konventionellen Röntgenbildes ist jedoch nicht möglich.

Die höchste Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik einer chronischen Osteomyelitis erreicht die MRT-Untersuchung (16). Bei der Spondylodiszitis gibt sie wertvolle Hinweise, ist allerdings auch hier nicht beweisend (17). Postoperative Narben oder sterile Flüssigkeitsansammlungen sind schwer abgrenzbar. Im Bereich von Endoprothesen ist sie aufgrund der Metallartefakte von geringem Wert.

Hier sind nuklearmedizinische Verfahren von Vorteil, die ebenfalls in der Diagnostik von bakteriellen Entzündungen am Bewegungsapparat zum Einsatz kommen. Die Antileukozytenszintigraphie hat dabei gegenüber dem Standardverfahren mit Technetium-99 Vorteile, die sich in der Praxis aufgrund von methodologischen Schwierigkeiten allerdings wieder nivellieren (18). Die Spezifität ist auch bei den szintigraphischen Verfahren nicht ausreichend zur Diagnose einer bakteriellen Infektion. Neuere Untersuchungen wie die Positronenemissionstomographie (PET) könnten sich als spezifischer in der Diagnostik von bakteriellen Infektionen herausstellen (18), (19).

Dennoch ist zur Sicherung der Verdachtsdiagnose in der Regel der mikrobiologische Erregernachweis notwendig. Problematisch sind hier die oft sehr geringen Keimzahlen und die hohen Ansprüche der Erreger an die Transportmedien. Wundabstriche sind hier nicht

ausreichend, es müssen Kulturen mit nachfolgender Konzentrierung angelegt werden. Bei Gelenken sollte gegenüber der einfachen Punktion der Gelenklavage der Vorzug gegeben werden. Das gleiche Verfahren kann CT-gesteuert auch im Bereich infektverdächtiger Wirbelsäulenabschnitte erfolgen.

In einigen Fällen ist erst die operative Exploration diagnostisch beweisend. Intraoperativ sollten möglichst keine oberflächlichen Abstriche, sondern Biopsien aus Knochen und tief liegendem Gewebe vorgenommen werden, da oberflächliche Abstriche oft nicht aussagekräftig sind.

Auch die intraoperative Anfertigung von Gefrierschnitten aus tiefen Gewebsschichten ermöglicht mit hoher Zuverlässigkeit die Unterscheidung zwischen aseptischer und septischer Lockerung (14).

Obligat bei allen Verfahren ist die Versendung des Materials in aeroben und anaeroben Kulturen unter Verwendung von Antibiotikahemmedien (20).

1.1.5 Grundlagen der systemischen Antibiotikatherapie

Den wichtigsten Schlüssel in der nicht operativen Therapie von bakteriellen Entzündungen des muskuloskelettalen Systems stellt zweifellos die antimikrobielle Chemotherapie dar (2).

Grundlage einer erfolgreichen Antibiotikatherapie ist der Keimnachweis mit einer mikrobiologischen Untersuchung der Resistenzlage. Für die Auswahl der Antibiotika sind der klinische Zustand des Patienten und die Ausdehnung der Infektion wichtig.

Bei schweren Infektionen oder immunsupprimierten Patienten ist zur Erzielung synergistischer Effekte und zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung die Kombination mehrerer Wirkstoffgruppen sinnvoll. So schädigen beispielsweise Betalactamantibiotika die Zellwand und ermöglichen so dem bakteriziden Gentamicin eine bessere Penetration.

Die parenterale Applikation erreicht höhere Wirkspiegel am Knochen als die orale (2).

Das klassische Therapiekonzept in englischsprachigen Lehrbüchern sieht eine parenterale Therapie von sechs Wochen vor, alternativ eine vierwöchige parenterale mit nachfolgender vierwöchiger oraler Therapie. Neuere Arbeiten haben für moderne, gut knochengängige Antibiotika wie Ciprofloxacin oder Clindamycin ein auf zehn Tage verkürztes parenterales Behandlungsintervall mit nachfolgender vier- bis sechswöchiger oraler Weiterbehandlung empfohlen.

Dabei gelten als zwingende Indikation für eine parenterale Therapie ein fehlender Keimnachweis oder die fehlende Empfindlichkeit des Keimes gegen ein oral zu verabreichendes Antibiotikum. Auf der Patientenseite werden neben einer Unverträglichkeit des oral zu verabreichenden Antibiotikums ein Patientenalter über 75 Jahre und eine Immundefizienz genannt.

In jedem Fall sollte die Antibiotikatherapie bis zur Normalisierung der klinischen Lokalbefunde und des CRP-Wertes fortgeführt werden.

1.1.6 Grundlagen der operativen Therapie

Bei infizierten Endoprothesen bleibt eine rein antibiotische Behandlung ohne operatives Vorgehen Patienten vorbehalten, die aufgrund ihrer Komorbidität einem operativen Vorgehen nicht zugänglich sind. Zwei synergistische Antibiotika können hier die Keime nicht eliminieren, jedoch teilweise einen kontrollierten Zustand schaffen (21).

Ein alleiniges radikales Débridement unter Belassung der Endoprothese in Kombination mit einer Antibiotikatherapie ist lediglich bei Frühinfektionen und geringer klinischer Symptomatik vertretbar, die Erfolgchance liegt dann bei ungefähr 50% (22).

Der Vorteil eines zweizeitigen Wechsel einer infizierten Endoprothese gegenüber einem einzeitigen Wechsel ist in der Literatur nach wie vor umstritten (23).

Ein einzeitiger Wechsel scheint bei Frühinfektionen fast gleich gute Ergebnisse wie ein zweizeitiger Wechsel mit einer dauerhaften Infektionsfreiheit von fast 90% zu erreichen (24). Die Vorteile des einzeitigen Wechsels liegen in einer geringeren Morbidität des Patienten mit einem guten Funktionserhalt der Weichteile und einer deutlichen Verkürzung der Hospitalisierungsdauer. Ein Nachteil ist die zwingend erforderliche Verwendung von antibiotikahaltigem Knochenzement, eine zementfreie Implantation ist nicht möglich.

Die nach Studienlage geringste Reinfektionsrate bei über einen Monat nach Implantation aufgetretenen Infektionen bringt der zweizeitige Wechsel mit einem prothesenfreien Intervall von sechs bis zwölf Wochen (25). Hier ist der Einsatz von anatomisch nachempfundenen Spacern aus antibiotikahaltigem Knochenzement im Intervall sinnvoll, dadurch wird eine deutliche Verbesserung der Mobilität und der Funktionalität erreicht (26).

Bei den Wirbelsäuleninfektionen steht die gezielte Antibiotikatherapie nach Erregerbestimmung durch eine CT-gestützte Punktion im Vordergrund. Kommt es darunter nicht zu einer Ausheilung, treten neurologische Komplikationen auf oder eine intraspinale Abszessbildung, muss operativ interveniert werden mit einer Infektausräumung über einen ventralen Zugang. Nach dem radikalen Débridement des infizierten Gewebes kommt es meistens zu ausgeprägten Instabilitäten, so dass eine instrumentierte Stabilisierung der betroffenen Abschnitte erforderlich wird (27).

Bei Gelenkinfektionen ist die Therapie der Wahl eine notfallmäßig durchgeführte arthroskopische, bei ausgeprägten Befunden oder schlecht arthroskopisch zugänglichen Gelenken auch offene Synovektomie und ausgiebige Spülung, diese bei ausgeprägten Befunden in Form einer Etappenlavage (28). Zusätzlich erfolgt eine Antibiotikatherapie, zunächst mit einem staphylokokkensänsiblen Antibiotikum, später gegebenenfalls an das Antibiogramm angepasst.

1.2 Störungen der Immunantwort bei bakteriellen Entzündungen

In den letzten Jahren ist bei bakteriellen Infektionen des muskuloskelettalen Systems zunehmend die körpereigene Immunabwehr in den Fokus des Interesses gerückt. Primäre Störungen der Immunantwort können durch einen quantitativen Mangel an immunkompetenten Zellen oder Immunglobulinen beziehungsweise deren Subklassen verursacht sein (29). Diese Krankheitsbilder sind insgesamt selten und treten familiär gehäuft auf. Ihre Relevanz für bakterielle Entzündungen des muskuloskelettalen Systems ist als gering anzusehen.

Von größerer Bedeutung sind sekundär erworbene Immundefizienzen. Passagere Funktionsstörungen des Immunsystems nach orthopädischen Wahleingriffen sind seit längerem bekannt. Regelmäßig sind sie im Zusammenhang mit einer peri- und postoperativen Malnutrition beschrieben worden, dabei fand sich eine positive Korrelation mit der Inzidenz von Infektionen und Revisionseingriffen (30), (31).

Das Phänomen einer posttraumatischen oder postoperativen Immundepression ist auch aus nichternährungsspezifischen Untersuchungen bekannt (32). Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen vorbestehenden Grunderkrankungen und einer perioperativen Immunsuppression dargestellt. Patienten mit Diabetes mellitus sowie Hepatonephropathien wurden als Risikogruppen für die Entstehung einer spontanen oder perioperativen Osteitis identifiziert (33).

Zusätzlich wurde eine immunsuppressive Wirkung durch den in der Knochenchirurgie häufig angewendeten Knochenzement nachgewiesen (34).

Erste Untersuchungen auf zellulärer Ebene wurden an Brandverletzten durchgeführt. Zwei unabhängige Arbeitsgruppen fanden übereinstimmend eine erniedrigte Aktivität CD-19 aktivierter B-Zellen sowie CD-4 aktivierter T-Zellen bei gleichzeitig stark erhöhter CD-8-T-Suppressorzellaktivität (35), (36).

Ähnliche Konstellationen wurden auch für die Entstehung von postoperativen Knochen- und Gelenkinfektionen mitverantwortlich gemacht (37). Seit Beginn der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts wurde die Behandlung bakterieller Infektionen des muskuloskelettalen Systems in zunehmendem Maße als immunologisches Problem angesehen (38).

Jedoch sind die von den einzelnen Arbeitsgruppen vermuteten pathophysiologischen Mechanismen einer immunologischen Dysfunktion höchst unterschiedlich. Eine erste Arbeitsgruppe sah eine verminderte Aktivität unspezifischer phagozytischer Zellen als ursächliches Problem der postoperativen Immundefizienz an (39).

Eine andere Untersuchung zeigte, analog zu den Beobachtungen bei Brandverletzten, auch am osteomyelitischen Knochengewebe eine Reduktion der CD-4-positiven T-Helfer-Zellen bei gleichzeitigem Anstieg der CD-8-positiven T-Suppressorzellen. Eine zentrale Rolle wurde zusätzlich einer starken Erhöhung der Prostaglandin-E2 Konzentration beigemessen (37). Eine andere Studie bestätigte diese Beobachtungen, zusätzlich wurden am osteomyelitischen Knochengewebe erhöhte Werte für Leukotrien-B₄, für Tumornekrosefaktor- α sowie Interleukin-6 gefunden (38).

Eine weitere Arbeitsgruppe fand bei Patienten mit septischem Implantatversagen eine spezifische Erhöhung der CD-15-Expression auf der Oberfläche von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, was im Gegensatz zu oben genannten Beobachtungen sogar auf eine gesteigerte Aktivität der unspezifischen Immunantwort hindeutete. Bei Patienten

mit septischem Implantatversagen fand sich außerdem ein starker Anstieg des Interleukin-6-Serumspiegels (1).

Nur sehr wenige Arbeitsgruppen haben sich bisher mit dem Verhalten der humoralen Abwehr unter Infektionsbedingungen am Bewegungsapparat befasst.

Die für das infektiöse Geschehen bei bakteriellen Entzündungen des muskuloskelettalen Systems verantwortlichen Bakterien vermehren sich bei den drei diskutierten Krankheitsbildern Implantat-, Wirbelsäulen- und Gelenkinfektionen histopathologisch gesehen im Extrazellulärraum. Auch im Falle einer transzellulären Infektausbreitung bewegen sich die Keime zumindest passager innerhalb dieser extrazellulären Bereiche. Als Angriffspunkt für die körpereigene Abwehr kommt somit dem interstitiellen Flüssigkeitsraum eine entscheidende Bedeutung zu. Hier leistet der humorale Teil des Immunsystems physiologischerweise die Hauptfunktion bei der Abwehr bakterieller Infektionen.

Die humorale Immunantwort beinhaltet die von B-Lymphozyten sezernierten Immunglobuline sowie das auf klassischem Weg durch Immunkomplexe aktivierte Komplement, das zusammen mit dem unspezifisch aktivierten alternativen Teil der Komplementkaskade eine direkte Phagozytoseleistung bedingt. Von aktivierten B-Lymphozyten synthetisierte monoklonale Immunglobuline sind antigenspezifische Produkte dieser Zelle (40). Molekularbiologisch handelt es sich um Glycoproteine, die aus mindestens zwei identischen schweren und leichten Kettenstrukturen bestehen. Nach der Ultrastruktur unterscheidet man eine konstante Region (Fc) von einer variablen Region (Fab). Die Fab-Region bedingt die Spezifität des Immunglobulins, indem sie nur ein bestimmtes Antigen mit hoher Affinität binden kann. Bei der Zellreifung im Knochenmark werden die einzelnen Genabschnitte zufällig und antigenunabhängig rekombiniert. Resultat des Prozesses ist eine enorme Heterogenität der Immunglobulinmoleküle, die nach JANEWAY die Grundlage für die klonale Selektion bilden (40). Nach dieser Theorie ist die Bindungsstelle eines Immunglobulinmoleküls bereits vollständig determiniert, bevor es mit dem spezifischen Antigen in Kontakt kommt. Das Antigen beeinflusst somit zwar die Menge, nicht jedoch die Spezifität des monoclonal sensibilisierten Immunglobulins. Die Strukturvariationen der konstanten Immunglobulinregion, die den Isotyp des Moleküls festlegen, sind für die funktionelle Spezialisierung verantwortlich. Die über die einfache Neutralisierung von Antigenen durch Komplexbildung hinausgehenden Eliminationsmechanismen erfordern die Aktivierung anderer Zelllinien und Moleküle, die über die Fc-Region vermittelt wird (41). Diese besitzt somit eine Effektorfunktion und ist außerdem für die räumliche Verteilung der Isotypen im Organismus verantwortlich, indem sie den aktiven und passiven Transport reguliert.

Immunglobuline tragen auf verschiedenen Wegen zur humoralen Immunität bei. Sie neutralisieren Antigene und inflammatorische Moleküle durch Bindung an ihre Fab-Region. Sie opsonisieren Erreger zur Phagozytose über Fc-Rezeptoren und führen via Komplementaktivierung zur direkten Zellabtötung.

In der Literatur wird postuliert, dass das Ausmaß einer B-Zell-Antwort bei bakteriellen Infektionen auf Basis der Antikörperproduktion quantitativ abgeschätzt werden kann (38). Unter Nichtinfektbedingungen wird als unterer Normbereich im Erwachsenenalter ein Serum-IgG-Spiegel von 1.000 mg/dl angegeben. Serumspiegel zwischen 500 mg/dl und 1.000 mg/dl gelten als mittelschwer klassifizierter Mangelzustand, der keine Änderung der Abwehrlage gegenüber akuten, jedoch eine Disposition zur Chronifizierung bestehender Infektionen impliziert. Serum-IgG-Spiegel von weniger als 500 mg/dl werden bei adulten Individuen einem Immunmangelzustand gleichgesetzt und führen zur Entwicklung

spontaner bakterieller Infektionen. Bei Osteitispatienten wurde die Untergrenze für eine adäquate Immunreaktion bei einem Serum-IgG-Spiegel von 1.500 mg/dl festgelegt (38).

Es gibt Hinweise aus einer von Alejandria 2002 publizierten Metaanalyse auf eine Beeinflussbarkeit des humoralen Teils der Immunantwort und über Rückkopplungsmechanismen auch des gesamten spezifischen Immunsystems durch die Substitution des Endprodukts (42).

1.3 Fragestellung

Der Arbeit zugrunde gelegt wurde die Hypothese, dass die humorale Immunität eine wesentliche Rolle bei der Abwehr bakterieller Infektionen des muskuloskelettalen Systems spielt.

Die mit dieser Arbeit zu untersuchende Fragestellung bestand aus zwei Komplexen:

In einem ersten Schritt sollte die Häufigkeit immunkompetenter Zellen sowie spezifischer Modulatoren unter Infektbedingungen im Serum untersucht werden, um eine eventuell vorliegende Immundefizienz lokalisieren zu können. In einem zweiten Studienabschnitt sollte die Möglichkeit einer Beeinflussung des Infektionsverlaufes durch eine immunmodulierende Therapie untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiengliederung

Während des Untersuchungszeitraumes von Oktober 1994 bis Januar 2000 wurden insgesamt 236 Patienten wegen bakterieller Entzündungen von großen Gelenken, der Wirbelsäule oder implantierter Endoprothesen in der orthopädischen Abteilung des Ev. Waldkrankenhauses Spandau operativ behandelt. Aus dieser Gruppe wurden sieben Individuen sowie acht Kontrollpatienten ohne Infektionen in diese prospektive Studie aufgenommen.

Der individuelle Anfangspunkt der Untersuchung war der Einschluss eines geeigneten Patienten nach Abschluss der klinischen, laborchemischen und mikrobiologischen Aufnahmediagnostik. Dieser Zeitpunkt wurde als Aufnahmezeitpunkt (T1) definiert. Die zweite festgelegte Zeitmarke war der erste Tag nach operativer Primärversorgung, der post-OP Zeitpunkt (T2) benannt wurde. Für die Länge des Intervalls T1 → T2 gab es keine Festlegungen, da der Schweregrad der Erkrankung sowie der daraus resultierende präoperative Behandlungsaufwand Beobachtungsvariablen waren. In Anlehnung an die Dauer der späteren Immunglobulintherapie, die zwischen dem dritten und fünften postoperativen Tag begann und in der Regel fünf Tage dauerte, wurde der zehnte post-OP Tag als Beginn des Beobachtungsintervalls (T3) definiert. Die maximale Beobachtungs- und Dokumentationsdauer innerhalb der Untersuchung betrug 30 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums wurden die Patienten einheitlich nach den Kriterien des medizinischen und chirurgischen Protokolls behandelt. Nach Beendigung der Untersuchung schloss sich bei jedem Patienten ein Nachbeobachtungsintervall an, das 24 Monate dauerte. In diesem Zeitraum wurden die Patienten in sechsmonatigen Abständen klinisch und laborchemisch nachuntersucht, um etwaige Infektionsrezidive aufzudecken.

2.2 Patienten und Behandlungsmodalitäten

2.2.1 Einschlusskriterien

Primär aufgenommen wurden alle Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes in der orthopädischen Abteilung des Evangelischen Waldkrankenhauses Berlin Spandau mit einer der nachfolgend genannten drei Diagnosegruppen zur stationären Behandlung aufgenommen oder aus einem anderen Krankenhaus verlegt wurden:

1. Implantatinfektionen:

In diese Gruppe wurden Patienten mit bakterieller Infektion im Bereich einer liegenden Endoprothese des Hüft- oder Kniegelenkes mit oder ohne septisches Versagen der köchernen Implantatverankerung aufgenommen. Die Art der primären

Prothesenverankerung spielte ebenso wie die Zahl der möglichen septisch bedingten Voreingriffe keine Rolle. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit Sekundärinfektionen (Spätinfekte).

2. Bakterielle Entzündungen der Wirbelsäule:

In diese Gruppe wurden Patienten mit dem Krankheitsbild der Spondylitis sowie der im deutschen Sprachgebrauch häufig synonym verwendeten Spondylodiszitis eingeschlossen. Gemäß Definition war eine aktive, bakterielle Spondylitis dabei durch die Destruktion eines oder beider an eine Bandscheibe grenzenden Wirbelabschnitte mit oder ohne Bandscheibenbeteiligung gekennzeichnet. Als Einschlusskriterium bei Studienaufnahme galten alle computer- oder kernspintomographisch nachweisbaren, nichtspezifischen, mono- oder bisegmentalen infektiösen Destruktionen der Lenden- und Brustwirbelsäule unterhalb des Segmentes Th9 mit oder ohne spinale oder paravertebrale Abszessbildung.

3. Gelenkinfektionen:

In diese Gruppe wurden Patienten mit akuter bakterieller Arthritis sowie Gelenkempyemen aufgenommen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Befall des Knie-, Hüft-, oder Schultergelenks unabhängig von koinzidenten Weichteilinfektionen oder sekundärer Beteiligung weiterer Gelenke.

Allgemeine Einschlusskriterien waren die komplette Durchführung der Primärdiagnostik sowie die Einhaltung des medizinischen und chirurgischen Therapieprotokolls.

Neben der Bestimmung der zu untersuchenden Mediatoren und Zellen bestand die überprüfte therapeutische Intervention in der intravenösen Applikation von polyvalentem Immunglobulingemisch.

Aufnahmebedingung in die Untersuchung war das Einverständnis sowohl bezüglich einer möglichen Immunglobulinsubstitution als auch bezüglich einer Entnahme von Blut und anderen Geweben zu wissenschaftlichen Zwecken.

2.2.2 Stratifizierung und Gruppenbildung

Zur Untersuchung des Einflusses von Immunglobulinen auf den Krankheitsverlauf war entsprechend der Ausgangshypothese zunächst eine Teilung der Patienten in immunkompetente und nicht immunkompetente Individuen notwendig. Die in der Literatur für Infektionen der Knochen und Gelenke als "adäquat" eingestuften IgG-Spiegel variierten mit einer Breite zwischen 700 mg/dl und 2000 mg/dl je nach Autor erheblich (38), (42), (43). Aus diesem Grund wurde während des Voruntersuchungszeitraumes ein interner Standard zur späteren Randomisierung der Patienten entwickelt. Zu diesem Zweck wurden sämtliche Patienten, die während der Voruntersuchung wegen einer bakteriellen Entzündung im Bereich der Wirbelsäule oder der Extremitäten behandelt wurden, eine quantitative Bestimmung der Serumimmunglobuline durchgeführt. Für den Hauptteil der Untersuchung wurden Patienten mit Serum-IgG- Spiegeln unterhalb der zweifachen Standardabweichung vom Gesamtmittel des Voruntersuchungskollektives als immunsupprimiert klassifiziert. Dieser Grenzwert wurde zur Vereinfachung einheitlich von

821 mg/dl abgerundet und auf 800 mg/dl festgelegt. Insgesamt wurden 35 der 70 im Hauptteil der Studie untersuchten Infektpatienten als immunsupprimiert klassifiziert.

Um den möglichen therapeutischen Effekt einer Immunglobulinsubstitution zu untersuchen, war zusätzlich die Teilung der immunsupprimierten Patienten in zwei Gruppen notwendig. Hierbei ergab sich die Notwendigkeit, nach Möglichkeit "gleich schwer" erkrankte Individuen zu vergleichen, ohne während der laufenden Substitution Patienten willkürlich von dieser Behandlung ausschließen zu müssen. Zu diesem Zweck wurde während der ersten Hälfte der Untersuchung keine Substitutionsbehandlung verabreicht. In der zweiten Hälfte wurde dann mit jedem neu als immunsupprimiert in die Studie aufgenommenen und behandelten Patienten ein Paar mit einem unbehandelten Individuum gebildet. Formal entsprach dieses Vorgehen einem gematchten, prospektiven Studienansatz. Kriterien waren organsystemspezifisch vergleichbare Infektionsschwere und pathophysiologischer Zustand. Diese wurden anhand des APACHE II- (44) und des SEPSIS- (45) Aufnahmescores sowie der SIRS (ACCP/CCMCC)- Kriterien ermittelt.

Von den 70 untersuchten Patienten entfielen auf die einzelnen Lokalisationen:

Infektionsart	Anzahl [n]
Implantat	34
Wirbelsäule	17
Gelenk	19

Tabelle. 1: Patientenverteilung nach Art der Infektion

Die 35 immunsupprimiert klassifizierten Patienten verteilten sich bezogen auf die betroffenen Lokalisationen Protheseninfektionen n = 18, Wirbelsäuleninfektionen n = 8 und Gelenkinfektionen n = 9. 19 dieser 35 Patienten wurden mit Immunglobulinen behandelt, 16 blieben unbehandelt.

Die Aufschlüsselung verteilte sich auf die einzelnen Lokalisationen wie folgt:

Infektionsart	therapiert [n]	nicht therapiert [n]
Implantat	11	7
Wirbelsäule	4	4
Gelenk	4	5

Tab. 2: Patientenverteilung nach Art der Infektion und Therapiestatus

2.2.3 Ausschlusskriterien

Primäres Ausschlusskriterium während der Untersuchung war eine von der standardisierten Behandlung abweichende chirurgische oder medizinische Therapie. Hiervon waren in erster Linie Patienten mit nicht studienkonformen Operationen betroffen. Zu diesen Eingriffen zählten Implantatinfektionen, bei denen lediglich ein Débridement mit belassen der Prothese oder ein einzeitiger Prothesenwechsel vorgenommen wurde. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten mit Wirbelsäuleninfektionen, bei denen keine operative Intervention durchgeführt wurde.

Bei der Behandlung von Gelenkinfektionen führte die Lavage eines Gelenks ohne Anlage einer Spül-Saug-Drainage, einem Behandlungsstandard zum Zeitpunkt der Studiendurchführung, zum primären Studienausschluss.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war das Auftreten von Komplikationen, die die Verlegung in ein anderes Krankenhaus erforderlich machten, zum Beispiel eine längerfristige Dialysebehandlung.

Sekundäres Ausschlusskriterium war außerdem eine unvollständige Behandlungsdokumentation.

2.2.4 Chirurgisches Behandlungsprotokoll

Bei sämtlichen untersuchten Patienten erfolgte eine operative Herdsanierung. Um eine einheitliche Beurteilung der Patienten in der postoperativen Phase zu ermöglichen, wurden Eingriffe und Eingriffskombinationen definiert, bei denen von einer vergleichbaren Radikalität hinsichtlich Keimreduktion und Débridement bei gleichzeitig weitest möglichem Erhalt knöcherner und weichteiliger Strukturen auszugehen war.

2.2.4.1 Implantatinfektionen

Bei klinischen, laborchemischen und ggf. auch radiologischen Zeichen einer Implantatinfektion wurde die zeitnahe, je nach Symptomatik auch dringliche Indikation für eine operative Revision gestellt.

Im Rahmen der Untersuchung war sowohl für das Knie- wie auch das Hüftgelenk ein zweizeitiger Endoprothesenwechsel obligat. Als erster Schritt erfolgte der Ausbau des infizierten Implantats in Verbindung mit einem radikalen Débridement der periprothetischen Weichteile und des Knochenlagers. Beim Ausbau einer Hüftgelenksprothese erfolgte bei allen Patienten die Implantation von PMMA-Palacos-Ketten mit Gentamycin-Zusatz in die Femurmarkhöhle sowie das Acetabulum. Ein äußerer oder innerer Platzhalter wurde nicht implantiert. Bis zum Wiedereinbau einer Prothese wurde die Girdlestone-Situation belassen. Für drei bis vier Wochen wurde eine suprakondyläre Femurextension angelegt. Bei sämtlichen Patienten mit Implantatinfektion des Hüftgelenks wurde als Sekundäreingriff die Implantation einer zementfreien Totalendoprothese vorgenommen.

Im Bereich des Kniegelenkes beinhaltete das Behandlungsprotokoll als Ersteingriff den Prothesenausbau mit Débridement des infizierten Knochenlagers und kompletter Synovektomie des Kniegelenkes. Der resultierende Knochendefekt wurde mit einem ein- oder zweiteiligen PMMA-Palacos-Spacer überbrückt. Verwendet wurde Knochenzement mit Gentamycin-Zusatz (Palacos R®, Fa. Merck Pharma, Darmstadt). Bei zwei Patienten mit Kniegelenksprotheseninfektion wurde als definitiver Eingriff eine Versteifung des Gelenkes durch zementierte Implantation eines Arthrodesen-Stabes, bei allen anderen Patienten die zementierte Implantation einer achsgekoppelten Knie-Prothese vorgenommen. In sämtlichen untersuchten Fällen wurde der Knochenzement auch bei der definitiven Versorgung mit Gentamycin versetzt. Bei 14 von insgesamt 34 Patienten beider Lokalisationen war eine erneute Revisionsoperation als Abszeßausräumung oder Weichteilrevision zwischen Ausbau und definitiver Versorgung erforderlich. Der Zeitpunkt zur Wiederimplantation einer Gelenkprothese wurde für beide Lokalisationen individuell festgelegt. Als Kriterien hierfür galten die klinische Infektionsfreiheit und das Fehlen einer Leukozytose sowie ein Serum-CRP-Wert von $< 2,0$ mg/dl. Als Mindestzeit zwischen Erst- und Zweiteingriff galten bei unkompliziertem Verlauf sechs Wochen. Nach Reimplantation einer Prothese erhielten alle Patienten über einen Zeitraum von zwei Wochen eine parenterale sowie für weitere sechs Wochen eine orale Antibiotikatherapie.

2.2.4.2 Wirbelsäuleninfektionen

Bei Infektpersistenz unter adäquater Antibiotikatherapie, Abszessbildung oder neurologischen Komplikationen wurde die Indikation zur operativen Versorgung gestellt. Das betraf laut Einschlusskriterien alle der 17 untersuchten Patienten.

Als operative Sanierungsmaßnahmen wurden innerhalb der Untersuchung ein- oder zweizeitige dorsoventrale oder ventrodorsale Versorgungen durchgeführt. Zur dorsalen Infektsanierung wurden sämtliche débridierenden Weichteileingriffe, paravertebrale Abszessausräumungen sowie bei intraspinaler Abszedierung die Eröffnung des Spinalkanals und Dekompression des Myelons vorgenommen. Zur ventralen Herdsanierung wurde bei allen Patienten eine Ausräumung des betroffenen Wirbelkörpers mit konsekutiver partieller oder kompletter Entfernung des Bandscheibenfaches durchgeführt. Die Defektstabilisierung erfolgte von dorsal durch transpedikuläre Instrumentierung von jeweils mindestens einem Wirbelkörper proximal und distal des Defektes. Zur ventralen Defektüberbrückung war sowohl die Implantation kortikospongiöser Knochenspäne als auch eines Wirbelkörperersatzes möglich. Im Falle eines Wirbelkörperersatzes erfolgte eine zusätzliche Fixierung durch eine ventrale Verplattung. Bei nur 2 von 17 Patienten waren erneute operative Revisionen erforderlich. Diese bestanden in einer dorsalen und einer kombiniert dorsoventralen Abszessausräumung.

2.2.4.3 Gelenkinfektionen

Bei klinischen und laborchemischen Zeichen einer Gelenkinfektion wurde unverzüglich als Primäreingriff eine arthroskopisch unterstützte Gelenklavage mit einem Spülvolumen von mindestens zehn Litern isotoner NaCl- Lösung durchgeführt. In gleicher Sitzung wurde bei allen Patienten eine arthroskopische, partielle Synovektomie des Gelenkes vorgenommen. Zur mikrobiologischen Verlaufskontrolle wurde entsprechend dem Standard bei Durchführung der Studie eine Saugspül drainage eingelegt. Es wurden mindestens zwei Abläufe mit einem Drainagevolumen von 16 Charrière eingelegt. Die weitere Spülung erfolgte mit Ringerlaktatlösung und einem Volumen von 3l/24h. Die Spülflüssigkeit enthielt keinen Antibiotikazusatz und es erfolgte eine 24-stündliche Bilanzierung der Saugspül drainage. Aus der Saugspül drainage wurden während der Studie im Abstand von jeweils 72 Stunden Flüssigkeitsproben zur mikrobiologischen Kultivierung und Untersuchung in Antibiotikahemmedien entnommen. Nach Eingehen dreier negativer Untersuchungen im angereicherten Medium in Folge wurden die Drainagen entfernt. Bei unter dieser Therapie nicht ausheilender Infektion war als nächst radikaler Eingriff die komplette Synovektomie des Gelenkes über eine Standardarthrotomie festgelegt. Dieses Vorgehen war bei 6 von insgesamt 19 Patienten erforderlich.

2.2.5 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie war sowohl hinsichtlich der verwendeten Medikamente als auch hinsichtlich der eingesetzten Pharmakakombinationen in einer Leitlinie standardisiert. Als Basistherapie bei unbekanntem Erregern diente die Monotherapie mit dem Zweitgenerationscephalosporin Cefotiam, beim Vorliegen einer β -Lactamallergie mit Fosfomycin. Nach Eingang der mikrobiologischen Ergebnisse erfolgte das Umsetzen der Antibiotikatherapie gemäß Erreger- und Resistenzbestimmung. Bei unkompliziertem Verlauf wurden die Medikamente über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen parenteral, daran anschließend enteral appliziert (Sequenztherapie). Bei Gelenkinfektionen betrug die Behandlungsdauer fünf Tage über den letzten negativen Kontrollabstrich hinaus. Patienten mit Prothesenreimplantationen oder Instrumentierungen der Wirbelsäule erhielten nach Absetzen der parenteralen Antibiose für weitere sechs Wochen eine orale Antibiotikamedikation.

2.2.6 Immunglobulintherapie

Die Immunglobulinsubstitution erfolgte durch intravenös verabreichtes, polyvalentes Immunglobulingemisch. Verwendet wurde bei allen therapierten Patienten das Präparat Venimmun® der Firma Aventis-Behring Pharma, Marburg. Das Medikament wird aus gepooltem Humanplasma gewonnen.

Um eine Verstoffwechslung der applizierten Medikamente im katabolen Eiweißstoffwechsel zu vermeiden, wurde postoperativ bei allen zur Immunglobulintherapie randomisierten Patienten Albumin bis zum Erreichen eines Serumspiegels von 3,0 mg/dl transfundiert. Die individuelle Immunglobulingesamtdosierung betrug 1.000 mg/kg KG

(Körpergewicht). Diese wurde innerhalb von fünf Tagen verabreicht. Dabei wurde ein Drittel der Gesamtdosis innerhalb der ersten 48 Stunden verabreicht. Die Restmenge wurde gleichmäßig über die verbleibenden Applikationstage aufgeteilt.

2.3 Untersuchungsmethoden

2.3.1 Klinische Untersuchungen

2.3.1.1 Systemischer Krankheitsverlauf

Der Zustand der Patienten bei Aufnahme und im Verlauf wurde sowohl systemisch als auch für den Infektionsfokus erfasst. Zur Beschreibung des systemischen Krankheitsverlaufes wurden vier Erfassungssysteme mit unterschiedlichen Schwerpunkten eingesetzt:

1. Der APACHE Score zur Erfassung des klinischen Allgemeinzustands bei Studienaufnahme.
2. Der SEPSISSCORE zur Beurteilung der systemischen Entzündungsreaktion bei Aufnahme und im Verlauf.
3. Der TISS Score zur klinischen Verlaufsbeurteilung.
4. Die SIRS-Klassifikation zur Erfassung infektionsbedingter systemischer Dysfunktionen im Verlauf.

Dokumentation des Aufnahmebefundes

Als Hauptstratifizierungsmerkmal diente der klinische Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. Dieser wurde über die anamnestischen Angaben mit Hilfe des "Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation System" (APACHE) quantitativ erfasst, da der in dieser Arbeit für den klinischen Verlauf verwendete TISS-Score für jeweils 24 Stunden retrospektiv erfasst wird und somit keine Dokumentation des Aufnahmebefundes zulässt. Der Score wurde von Knaus erstmals 1986 publiziert (44) und ist grundsätzlich in drei Versionen verfügbar. Seit Beginn der 90er Jahre waren insbesondere die Versionen APACHE II und III in klinischem Gebrauch. Die Version II beinhaltet dabei je ein Modul zur Abschätzung des pathophysiologischen Status, des Alters sowie der Grunderkrankungen. Im Gegensatz zum APACHE-II-Test ermöglicht die Version III eine Verlaufsbeobachtung und Verlaufsprognose der Patienten. Hierzu ist jedoch eine elektronische Datenerfassung und Weiterleitung an eine zentrale Studiensammelstelle notwendig. Aufgrund der hierzu fehlenden logistischen Voraussetzungen wurde für die gesamte Studie die APACHE II Version als Aufnahme-Score verwendet.

Die systemische Entzündungsreaktion bei Aufnahme der Patienten und auch der Verlauf der bakteriellen Entzündung wurde mit Hilfe des "Sepsis grading Systems" nach ELEBUTE und STONER (45) erfasst. Der Score ist geeignet, eine perioperative Sepsis in ihrem Schweregrad zu erfassen. Ein Grenzwert von zwölf Punkten trennt dabei zwischen septischen und nicht septischen Kranken, wobei der Score weniger die Organdysfunktionen als vielmehr das septische Krankheitsbild charakterisiert.

Dokumentation des Behandlungsverlaufes

Da bei der Studienplanung ein gemeinsamer Score für die Verlaufsbeobachtung des klinischen Verlaufes und der bakteriellen Entzündung nicht zur Verfügung stand, wurden beide Parameter getrennt voneinander bewertet. Der klinische Allgemeinzustand im Verlauf wurde dabei mit Hilfe des "Therapeutic Intervention Scoring System" (TISS, (46)) erfasst. Der Score quantifiziert in einer Viererkategorisierung die in 24 Stunden an einem Patienten anfallenden pflegerischen und medizinisch-therapeutischen Interventionen. Als intensiv überwachungspflichtig gelten Patienten mit einem TISS-Punkt-Wert zwischen 10 und 19 Punkten, als intensivpflichtig gelten Patienten mit einem TISS-Wert zwischen 20 und 39 Punkten.

Zur Beschreibung der systemischen Entzündungsreaktion im Verlauf wurden zwei unabhängige Erfassungssysteme verwendet. Zum einen erfolgte eine quantitative Verlaufsdocumentation mit Hilfe des Sepsisscores von Stoner und Elebute, der eher auf das septische Krankheitsbild abzielt und damit der klassischen Definition einer Sepsis entspricht. Um der modernen Sepsisdefinition, die neben dem Lokalbefund eher auf die korrespondierenden Organdysfunktionen abzielt, gerecht zu werden, wurde zusätzlich für jeden Patienten deskriptiv erfasst, ob im Beobachtungszeitraum eine systemische Sepsisreaktion (Systemic Inflammatory Response to Sepsis, SIRS) auftrat oder nicht. Als Grundlage hierfür diente die gemeinsame Definition der American Society of Chest Surgeons (ASCS) sowie der Critical Care Medicine Consensus Conference (CCMCC). Innerhalb der Studie erfolgte die Klassifikation einer SIRS unabhängig von einem kulturellen Erregernachweis, wenn die vier nachfolgend genannten Kriterien gleichzeitig vorlagen und eine infektiobiologische Genese nach klinischen Kriterien plausibel war.

1. Rektale Körpertemperatur über 38,3 oder unter 36,0 °C.
2. Herzfrequenz über 90 pro min.
3. Atemfrequenz über 20 pro min.
4. Leukozytenzahl über 12.000 oder unter 4.000.

Das Auftreten von Organdysfunktionen im Beobachtungszeitraum wurde entsprechend der von Bartlett publizierten "Guidelines for classification of organ failure and dysfunction in sepsis" definiert.

2.3.1.2 Lokaler Krankheitsverlauf

Die Beurteilung der lokalen Entzündungsreaktion erfolgte auf Basis des "Location-of-Infection Index" der University of Texas. Zur Verwendung innerhalb der vorliegenden Untersuchung wurde das Originalprotokoll um die Bereiche "A-C", die die systemische Immunkompetenz eines Patienten beschreiben, gekürzt. Verwendet wurde die deskriptive Stadieneinteilung der lokoregionalen Entzündungsreaktion.

Diese wurde in vier Schweregrade differenziert:

1. Lokale Entzündung
2. Oberflächliche Entzündung
3. Tiefe Entzündung
4. Diffuse Entzündung mit Substanzverlust

Lokale Entzündungen waren durch das Vorhandensein einer Rötung mit oder ohne Wundsekretion bei intakten Hautverhältnissen definiert. Eine oberflächliche Entzündung lag vor, wenn die Hautkontinuität unterbrochen war und das epifasziale Gewebe in die Entzündung miteinbezogen war. Tiefe Entzündungen waren durch Penetration der Faszie gekennzeichnet, unterschieden sich von diffusen Infekten jedoch dadurch, dass keine radiologisch nachweisbaren Osteo- oder Chondrolysen vorlagen. Die Beurteilung der lokalen Entzündungsreaktion erfolgte täglich. Ein lokales Infektrezidiv wurde immer dann diagnostiziert, wenn sich die Beurteilung, bezogen auf den Ausgangsbefund, um mindestens eine Kategorie verschlechterte und diese Änderung über einen Zeitraum von 72 Stunden persistierte oder eine weitere Progression auftrat. Mikrobiologische Untersuchungen oder Befundänderungen hatten keinen Einfluss auf die Klassifikation.

2.3.2 Laborchemische Untersuchungen

Probengewinnung, Untersuchungsintervalle

Als Untersuchungsmaterial diente venöses Vollblut. Die Routinediagnostik umfasste die Bestimmung folgender Parameter: Blutbild (Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Erythrozytenzahl, Thrombozytenzahl, maschinelles Differentialblutbild); Elektrolyt- (Natrium, Kalium, Chlorid) und Glucosehaushalt, Gerinnungsdiagnostik (TPZ, PTT), Plasmaproteindiagnostik (Totalprotein, Albumin, C-reaktives Protein (CRP)), nephrologische Diagnostik (Kreatinin, Harnstoff), Leberfunktionsdiagnostik (ASAT, ALAT, Bilirubin, Alkalische Phosphotase). Bei Intensivpflegepatienten wurden zusätzlich eine Blutgasanalyse sowie die Elektrolyt- und Glucoseausscheidung im Urin bestimmt. Bei parenteral ernährten Patienten wurden zusätzlich die Blutfettwerte sowie Amylase und Lipase bestimmt. Während der Intensivüberwachung erfolgte die Abnahme in 24-stündlichen Intervallen, wobei kurzfristige Wiederholungsmessungen in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten durchgeführt wurden. Im anschließenden Beobachtungsintervall der Studie erfolgten Routinelaborkontrollen in Abständen von 96 Stunden. Für die nachfolgend beschriebenen zusätzlichen Untersuchungen wurden in Anlehnung an die

Gliederung der Beobachtungsabschnitte im Hauptstudienintervall die folgenden drei Untersuchungszeitpunkte definiert:

Zeitpunkt (T1): Bei Studienaufnahme (Aufnahmezeitpunkt)

Zeitpunkt (T2): 24 Stunden nach operativer Intervention, vor Ig-Substitutionsbeginn

Zeitpunkt (T3): 48 Stunden nach Beendigung der Ig-Substitutionstherapie

Unspezifische Immunreaktion, Granulozytenfunktion und Monozytenfunktion

Im Rahmen der humanen Immunreaktion spielen neutrophile Granulozyten eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Erregerabwehr. Nach erfolgter Phagozytose werden von den Granulozyten Proteinasen zur Lyse des inokulierten antigenen Materials produziert. Eine dieser Proteinasen ist die PNM-Elastase. Während der Endolyse wird PNM-Elastase partiell auch extrazellulär sezerniert und kann quantitativ bestimmt werden als Maß der Granulozytenaktivierung. Die quantitative Bestimmung von PNM-Elastase im Rahmen der Studie erfolgte als in-vitro stimulierter Sandwich-Immunoassay (ELISA, enzyme linked immunoabsorbant assay).

Die Untersuchung der Monozyten erfolgte quantitativ durch Bestimmung der Zellzahl im Differentialblutbild. Der Aktivierungsgrad der Zellen wurde durch Ermittlung des prozentualen Anteils an CD14/HLADR+ Monozyten sowie durch Bestimmung des Anteils an Zellen mit Expression der Oberflächenmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 bestimmt.

Spezifische Immunreaktion, Lymphozytentypisierung

Als Untersuchungsmaterial dienten jeweils 5ml venöses Vollblut. Dieses wurde unmittelbar nach Abnahme mit EDTA versetzt. Die Untersuchung der Zellen erfolgte nach Abnahme der Blutprobe durch das immunologische Labor Prof. Schmolke in Berlin beziehungsweise die Gemeinschaft für interdisziplinäre Labordiagnostik, München. Die Lymphozytentypisierung wurde mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern durchgeführt. Untersucht wurden naive und stimulierte B-Zellen sowie T-Lymphozyten und aktivierte T-Helfer- und zytotoxische T-Zellen.

Humorale Immunreaktion, Immunglobuline, Komplement

Bei der durch B-Lymphozyten vermittelten humoralen Immunantwort können als wichtigste Endprodukte die im Serum vorkommenden Immunglobuline der Klassen IgG und IgM beschrieben werden. Bei gesunden Erwachsenen stellt IgG mit ca. 75% des Gehalts an Gamma-Globulinen die größte Fraktion innerhalb des Serums und anderer Körperflüssigkeiten dar. Die Untersuchungen wie auch die Untersuchungen zum Komplementsystem wurden als quantitative Nephelometrie mit Hilfe von spezifischen Antikörperseren durchgeführt.

Laborchemisches Infektionsmonitoring

Konkurrierend zum CRP-Monitoring wurde der Procalcitonin-Spiegel bestimmt. Procalcitonin ist ein Polypeptid aus 116 Aminosäuren und stellt das Prohormon von Calcitonin dar. Stimulanz für eine gesteigerte Procalcitonin (PCT)-Synthese ist die systemische Freisetzung von endotoxisch wirksamen, bakteriellen Lipopolysacchariden (LPS). Dabei wird Procalcitonin nicht oder nur in quantitativ unbedeutenden Mengen bei viralen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Malignomen oder durch operative Traumata induziert. Die Höhe des Blutspiegels steht in enger Korrelation mit dem Ausmaß der inflammatorischen Reaktion.

Zytokine, Entzündungsmediatoren

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Serumspiegel der Zytokine Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6) sowie Interleukin 10 (IL-10) quantitativ als in-vitro stimulierter Sandwich-Immunoassay (ELISA) bestimmt. Nach der gleichen Methode wurden Prostaglandin E2 (PGE2) und Leukotrien B4 (LTB4) als biologisch aktive Metaboliten der Arachidonsäure bestimmt.

Als Untersuchungsmaterial wurde tiefgefrorenes Patientenserum verwendet. Zur Bestimmung von Zytokinkonzentrationen wurden nur Blutproben der Patienten mit Implantatinfektionen verwendet. Ausgangsmaterial waren jeweils 20 ml venöses Vollblut. Die Blutproben wurden innerhalb einer Stunde mit 3.000 U/Minute 15 min zentrifugiert. Der Serumüberstand wurde anschließend abpipettiert und gleichmäßig auf drei Kunststoffröhrchen verteilt. Nach Etikettieren der Proben wurden diese bei -80°C tiefgefroren. Zur Lagerung wurden die Proben kontinuierlich bei einer Temperatur von -65°C aufbewahrt. Die zur Untersuchung vorgesehenen Teströhrchen wurden in gefrorenem Zustand entnommen und ins Untersuchungslabor transportiert. Dort wurden die Proben jeweils direkt vor Bearbeitung aufgetaut und sofort analysiert.

Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologische Aufnahmeuntersuchung diente zur Abklärung der Infektausdehnung sowie als Screeninguntersuchung zur Aufdeckung möglicher Zweitinfektionen. Diese Untersuchung umfasste das Anlegen venöser Blutkulturen und einer Urinkultur sowie bei intensivpflichtigen Patienten das Gewinnen von Sputum beziehungsweise Trachealsekret. Alle Untersuchungen erfolgten vor Beginn einer systemischen Antibiotikatherapie und vor einer operativen Intervention. Zur Herdabklärung erfolgte die gezielte Punktion des betroffenen Gelenks oder Wirbelsäulensegments. Die Lokisationskontrolle erfolgte bei Punktionen des Hüft- und Schultergelenks ultraschallgestützt oder mit Hilfe eines Bildwandlers. Ließ sich bei der Punktion nicht ausreichend Material aspirieren, erfolgte eine Lavage mit 10ml isotoner NaCl Lösung. Bei Infektionen der Wirbelsäule erfolgte die Punktion bei allen Patienten CT-gestützt. Hier war die Durchführung einer Lavage obligat.

Das gewonnene flüssige Material wurde zunächst nativ beziehungsweise nach Gramfärbung ausgestrichen und direkt mikroskopisch untersucht. Bei allen Punktaten wurde außerdem eine maschinelle Zellzählung durchgeführt. Zur Erreger- und Resistenzbestimmung erfolgte die Beimpfung aerober und anaerober Kulturflaschen mit Antibiotikahemmedium. Gewebiszylinder wurden auf festem Nährboden ebenfalls zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt. Zum Ausschluss einer Infektion mit Mycobakterium tuberculosis wurde bei allen Wirbelsäulenpunktionen zusätzlich eine PCR-

Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen des operativen Primäreingriffs wurden bei allen Patienten nochmals Kulturen mit Antibiotikahemmedium sowie Gewebeproben zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen. Postoperative Folgeuntersuchungen wurden bei Patienten mit Saug-Spül-Drainagen durchgeführt. Beginnend mit dem dritten postoperativen Tag wurde in 72-stündigen Intervallen nach Abklemmen der Drainage für 15 Minuten frisches Sekret zur Gramfärbung und Beimpfung von Kulturflaschen entnommen.

2.4 Statistische Datenbearbeitung

Die statistische Bearbeitung der gewonnenen Daten erfolgte nach Beratung und mit Unterstützung des Instituts für medizinische Datenverarbeitung, Informatik und Statistik der Freien Universität Berlin am Klinikum Benjamin Franklin. Die Datensätze wurden elektronisch erfasst und als Software mit SPSS-Standardversion 6.1 für Standardrechenoperationen bearbeitet.

Bei sämtlichen erfassten Parametern handelte es sich um ordinal skalierte Daten. Die deskriptive Datenbeschreibung umfasste die Bestimmung des Mittelwertes, des Medians, der Standardabweichung sowie des erfassten Wertebereiches inklusive Minimal- und Maximalwert. Außerdem wurde die Werteverteilung innerhalb der Perzentilen sowie die Normalverteilung nach Gauss überprüft. Die Signifikanzanalysen von gruppendifferenten Werten erfolgten mit der Wahl der Laborbefunde, klinischen Ergebnissen und monoklonalen Antikörpern als abhängiger und der randomisierten Untergruppe als unabhängiger Variable. Es wurden folgende Signifikanzniveaus definiert: $p < 0,1$ Trendergebnis mit einer Signifikanz von 90%, $p < 0,05$ Signifikanz von 95%, $p < 0,01$ Signifikanz 99% und $p < 0,001$ Signifikanz 99,9%.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Ergebnisse

3.1.1 Systemischer Krankheitsverlauf

3.1.1.1 Aufnahmestatus: APACHE- und Sepsisscore

Klinischer Allgemeinzustand: Der APACHE-2 Score betrug für alle untersuchten Patienten im Durchschnitt 10,8 Punkte (SD 3,7 Punkte). Dabei ergaben sich deutliche gruppenspezifische Unterschiede. Bei 29/35 als immunkompetent klassifizierten Patienten wurden Aufnahmescorewerte zwischen fünf und zehn Punkten gemessen, höhere Scorewerte wurden von sechs Patienten erreicht, wobei kein Patient einen Aufnahmescore von über 20 Punkten aufwies. Der Mittelwert für die immunkompetenten Patienten betrug zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (T1) 7,8 Punkte (SD 3,0 Punkte). Von den 35/70 immunsupprimiert klassifizierten Patienten wiesen 11/35 Patienten Aufnahmescores über 10 Punkte und 9/35 Werte über 15 Punkte auf. Der mittlere Punktwert betrug 12,1 Punkte (SD 5,0 Punkte). Die Differenz der gruppenspezifischen Mittelwerte waren für den Aufnahmezeitpunkt (T1) signifikant ($p < 0,001$).

Systemische Entzündungsreaktion: Die Höhe des APACHE-2- Aufnahmescores korrelierte positiv mit der Höhe des Aufnahmesepsisscores nach Stoner und Elebute ($r = 0,84$, $p = 0,03$) (siehe Abb. 3.1, Seite 31). Der Sepsisscorepunktwert betrug zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (T1) für alle untersuchten Patienten im Durchschnitt 9,7 Punkte. Der Mittelwert lag für immunkompetente Patienten bei 6,9 (SD 2,2) Punkten, für immunsupprimierte Patienten bei 10,8 Punkten (SD 3,7; $p < 0,001$). Aufnahmesepsisscorewerte von 12 oder mehr Punkten erreichten 4/35 immunkompetente und 12/35 immunsupprimierte Patienten.

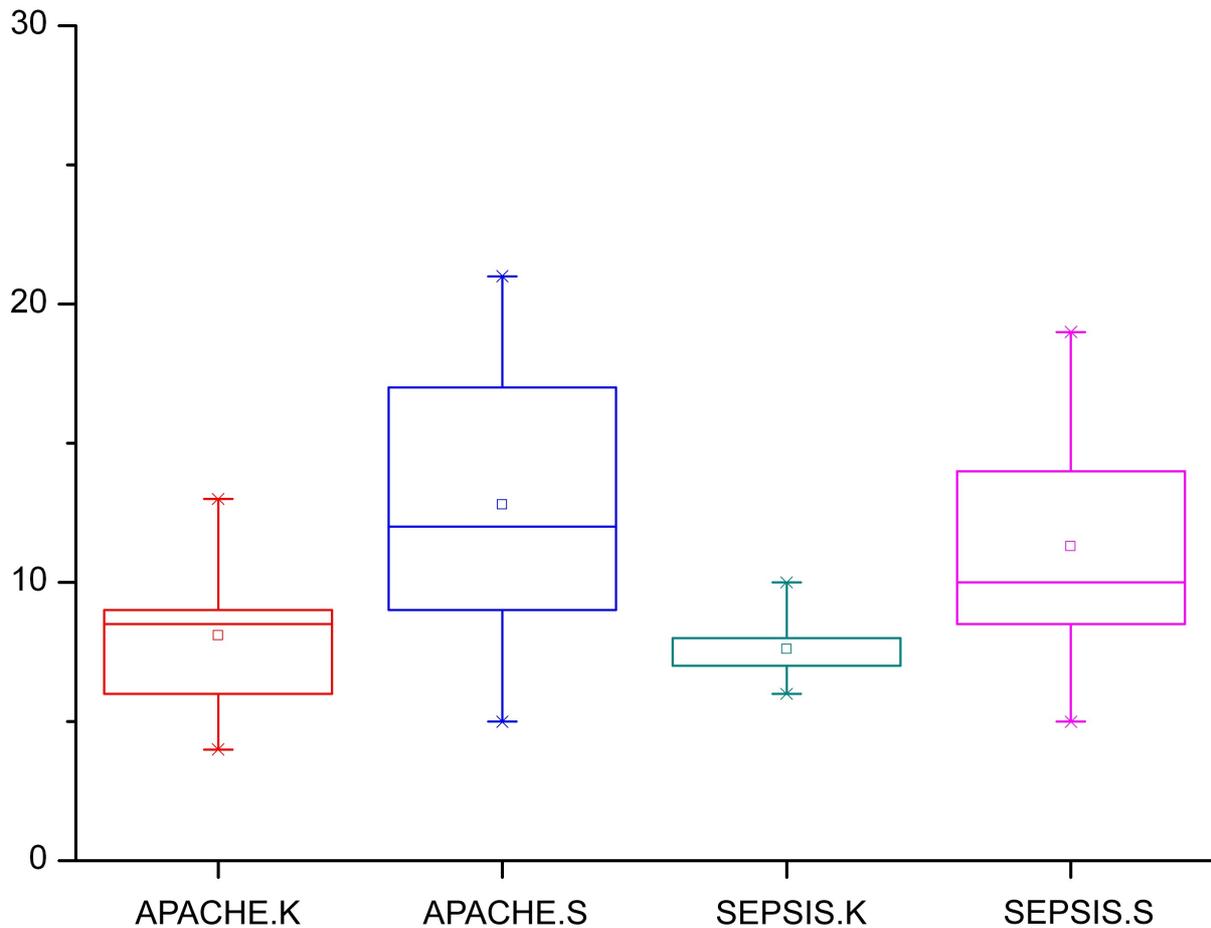


Abb. 1: Physiologischer Aufnahmescore (APACHE), Sepsis-Score (STONER und ELEBUTE). Quantitative Auswertung [Punkte]. Vergleich zwischen immunkompetent [APACHE.K und SEPSIS.K] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten [APACHE.S und SEPSIS.S]. Darstellung des ermittelten Wertebereiches, sowie der Standardabweichung mit Maximal- und Minimalwerten.

3.1.1.2 Behandlungsverlauf

Verlauf des klinischen Allgemeinzustands, Behandlungsaufwand, TISS-Score

Der TISS Score wurde im Rahmen der Untersuchung erstmalig am ersten postoperativen Tag (Beobachtungszeitpunkt T2) dokumentiert. Zur Verlaufsbeschreibung des klinischen Allgemeinzustands wurden aus den erhobenen Punktwerten drei Parameter analysiert.

Als Maß für den Schweregrad der Erkrankung im postoperativen Intervall wurde der jeweils höchste Behandlungsaufwand anhand des individuell erreichten, maximalen TISS-Scorewertes ermittelt. Das Ansprechen der Patienten auf die durchgeführte Therapie wurde anhand der gruppenspezifischen Entwicklung des Scorewertes vom Zeitpunkt T2 an beurteilt. Als Kriterium für den absoluten Behandlungsaufwand diente die Summe aller im Beobachtungszeitraum an einem Patienten erbrachten therapeutischen Interventionen, die wiederum durch die Summe der TISS-Punkte abgebildet wurde.

Maximalwerte

Bezogen auf die maximal erreichte Punktzahl wiesen Patienten mit Wirbelsäuleninfektionen die höchsten TISS Scorewerte sowie die geringsten Gruppenunterschiede auf. Wesentlicher Prädiktor für die Höhe der Bewertung war der eingriffsspezifische Nachbehandlungsaufwand, insbesondere die Dauer der Beatmungspflichtigkeit sowie das parenterale Ernährungsintervall. Immunkompetente Patienten mit Wirbelsäuleninfektionen erreichten im Mittel einen maximalen TISS Score von 22,6 Punkten (SD 6,8 Punkte), immunsupprimierte Patienten wiesen mit 26,5 Punkten (SD 9,0 Punkte) ohne Ig-Behandlung beziehungsweise 27,8 Punkten (SD 9,8 Punkte) mit Ig-Behandlung die höchsten innerhalb der Studie gemessenen TISS-Maximalwerte auf. Während der Unterschied zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten signifikant war ($p = 0,013$), erbrachte die adjuvante Ig-Substitution für die behandelten Patienten keine signifikante Verbesserung des maximal erreichten TISS Wertes ($p = 0,076$).

Noch ausgeprägter waren die gruppenspezifischen Unterschiede nach peripheren Eingriffen. Die erreichten Maximalwerte waren hier weniger durch die Invasivität des operativen Eingriffs, sondern durch die Prävalenz lokaler Infektrezidive sowie systemischer Komplikationen bedingt. Diese Aussage kann gut anhand eines Vergleichs der Standardabweichungen sowie absoluten Maximalwerte belegt werden. Gelenkinfektionen immunkompetenter Patienten führten zu einem mittleren maximalen TISS Score von 11,6 Punkten. Der Maximalwert betrug für diese Patientengruppe 18 Punkte, die Standardabweichung lag bei 4,6 Punkten. Immunsupprimierte Patienten ohne adjuvante Ig-Therapie wiesen demgegenüber einen signifikant erhöhten mittleren TISS Maximalwert von 19,4 Punkten (SD 9,8 Punkte) auf ($p = 0,015$).

Noch deutlicher wird der Unterschied bei Betrachtung des gruppenspezifischen absoluten Maximalwerts, der mit 34,0 Punkten für unbehandelte und 31,0 Punkten für adjuvant behandelte Patienten den Punktebereich von Wirbelsäulenpatienten erreichte, die Standardabweichung lag für beide Untergruppen bei etwa 9,5 Punkten. Somit hatte die adjuvante Ig-Substitution auch bei Patienten mit Gelenkinfektionen keinen signifikanten Einfluß auf die maximale TISS Punktzahl ($p = 0,22$). Ein ähnliches Bild ergab sich beim Wertevergleich für Patienten mit Implantatinfektionen, bei denen der durchschnittliche maximale TISS-Score 16,2 Punkte (SD 4,9) für immunkompetente, jedoch 22,4 Punkte (SD 8,2) für immunsupprimierte unbehandelte und 21,4 (SD 7,4) für immunsupprimierte adjuvant behandelte Patienten erreichte. Wiederum war die Differenz zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten signifikant ($p = 0,009$), die zwischen adjuvant substituierten und nichtsubstituierten Patienten jedoch nicht ($p = 0,57$).

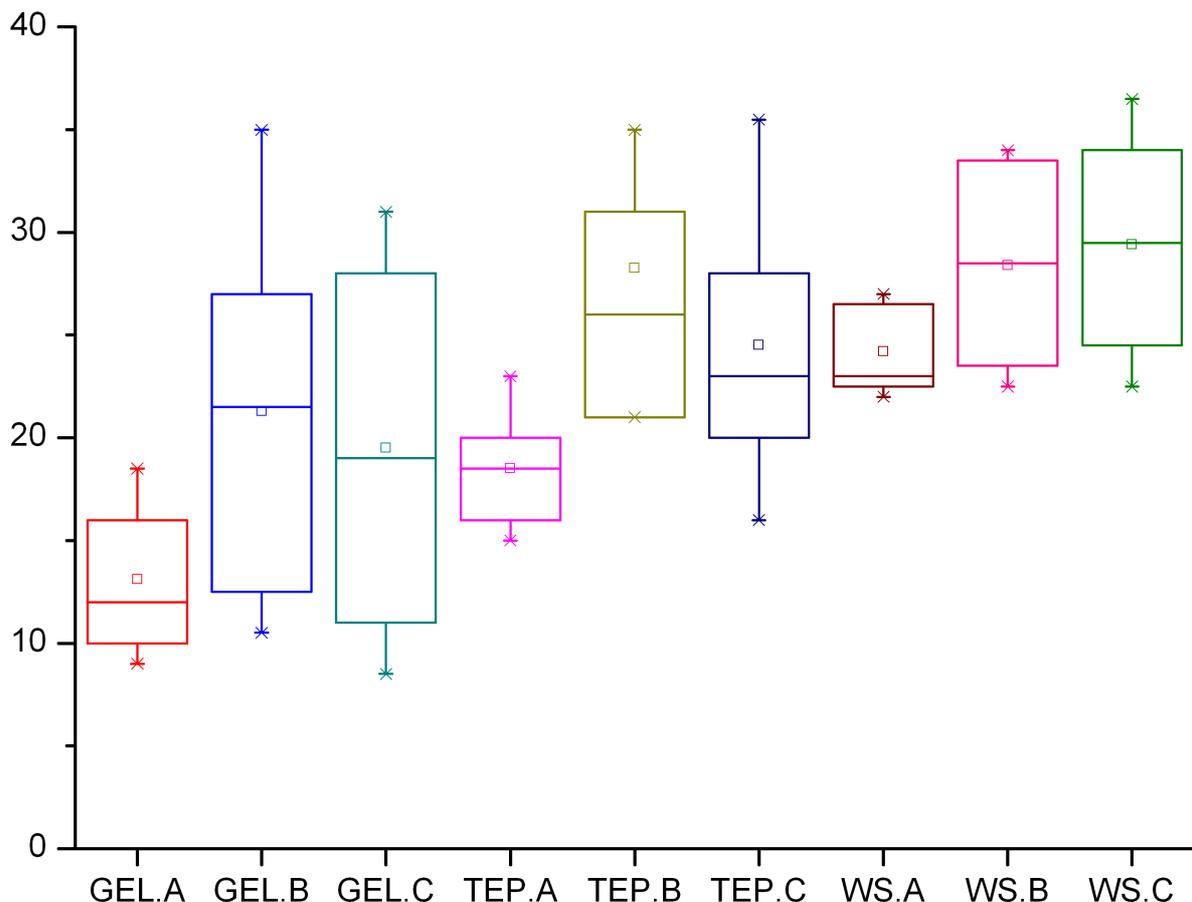


Abb. 2: Maximaler TISS Score.

Quantitative Auswertung [Punkte]. Vergleich zwischen immunkompetent [A] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten mit [C] und ohne [B] adjuvante ivIg Behandlung. Beobachtungsdauer war das gesamte Studienintervall. Untersuchte Krankheitsbilder Gelenkinfektionen [GEL], Protheseninfektionen [TEP] und Wirbelsäuleninfektionen [WS]. Darstellung des ermittelten Wertebereichs sowie der Standardabweichung mit Maximal- und Minimalwerten.

Verlaufsbeobachtung

Anders als in der Maximalwertanalyse konnten in der Verlaufbeobachtung gruppenspezifische Unterschiede sowohl hinsichtlich der Immunkompetenz wie auch der therapeutischen Intervention beobachtet werden. Die adjuvante Immunglobulingabe führte im Mittel aller behandelten Patienten innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einem deutlichen Abfall des TISS Scorewertes. Bezogen auf alle 35 immunsupprimiert klassifizierten Patienten betrug der durchschnittliche TISS Wert vor Beginn der Behandlung 18,9 Punkte für behandelte und 17,2 Punkte für unbehandelte Patienten und war damit gruppenspezifisch nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,83$). Nach Beginn der Ig-Therapie fiel der Punktwert bei den behandelten Patienten ab, während er bei den nichtsubstituierten Patienten konstant blieb oder anstieg. Diese Entwicklung führte zu einer deutlich differentiellen Entwicklung der Mittelwerte, wobei ab dem vierten Behandlungstag mit einem Mittelwertverhältnis von 21,5 Punkten für adjuvant behandelte Patienten zu 24,1 Punkten für unbehandelte Patienten erstmals ein signifikanter Unterschied meßbar war ($p = 0,045$), der je nach Infektlokalisation unterschiedlich lange

anhielt. Bei Berücksichtigung aller immunsupprimierten Patienten führte die therapieinduzierte Reduktion des TISS Mittelwertes rechnerisch zu einer Verkürzung des Intensivbehandlungsintervalls von 7,4 auf 4,9 Tage sowie des Intensivbeobachtungsintervalls von 13,6 auf 10,6 Tage, was einen gruppenspezifisch signifikanten Unterschied bedeutete ($p = 0,037$).

Unter Zugrundelegung des Beobachtungszeitraums von 30 Tagen waren zur Versorgung von immunkompetenten Patienten mit Wirbelsäuleinfektionen therapeutische Interventionen mit einer mittleren Punktsumme von 241,2 TISS-Punkten (SD 64,03) notwendig, bei Patienten mit Immunsuppression waren im gleichen Zeitraum 365,6 (SD 101,27) Punkte erforderlich ($p = 0,013$). Bei Gelenkinfektionen betrug der mittlere Behandlungsaufwand bei immunkompetenten Patienten 236,5 Punkte (SD 77,4) in 30 Tagen, bei immunsupprimierten Patienten im gleichen Beobachtungszeitraum 351,3 (SD 82,4) Punkte ($p = 0,006$). Für Patienten mit Implantatinfektionen betrug die Vergleichszahlen 214,5 (SD 69,9) Punkte bei immunkompetenten und 402,9 (SD 93,6) Punkte bei immunsupprimierten Patienten ($p = 0,005$).

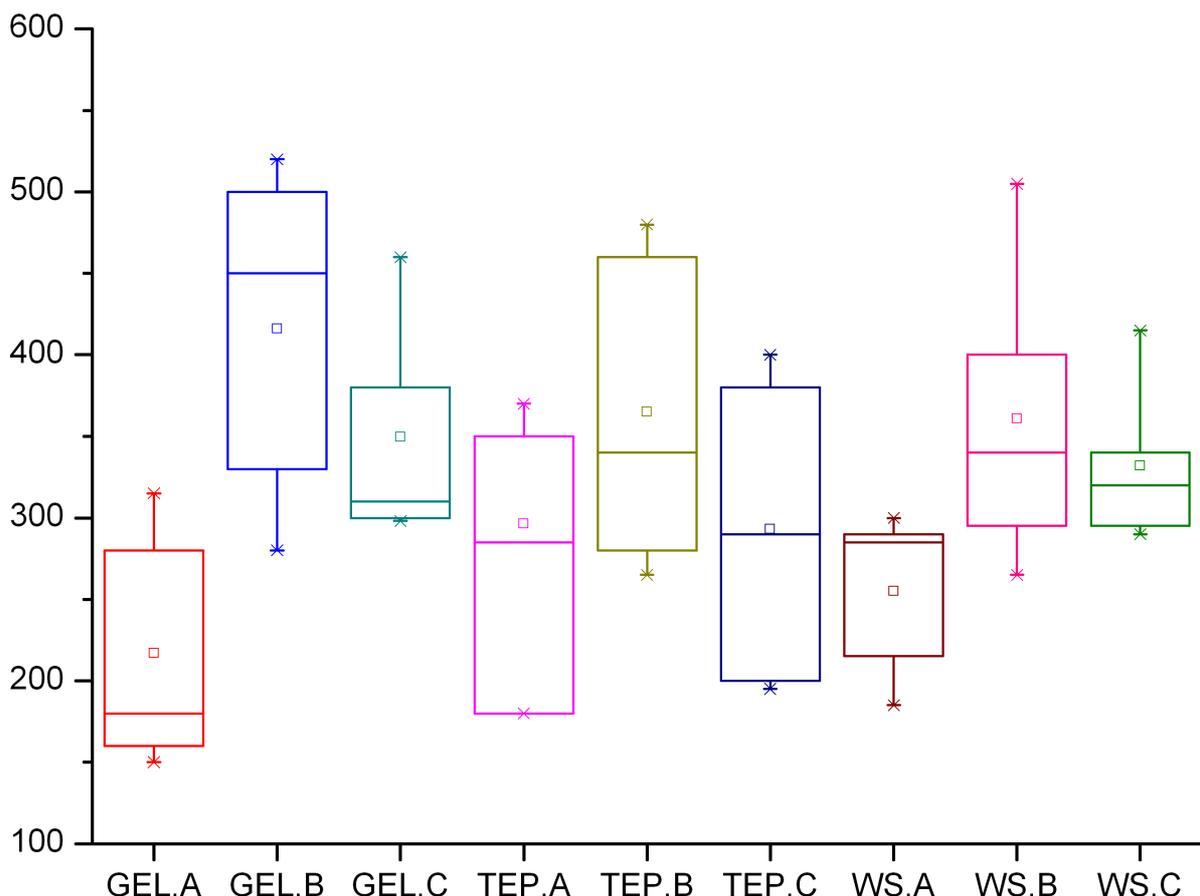


Abb. 3: TISS Scoresummen

Quantitative Auswertung [Punkte]. Vergleich zwischen immunkompetent [A] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten mit [C] und ohne [B] adjuvante ivlg Behandlung. Beobachtungsdauer war das gesamte Studienintervall. Untersuchte Krankheitsbilder Gelenkinfektionen [GEL], Protheseninfektionen [TEP] und Wirbelsäuleninfektionen [WS]. Darstellung des ermittelten Wertebereichs sowie der Standardabweichung mit Maximal- und Minimalwerten.

Verlauf der systemischen Entzündungsreaktion quantitativ, Sepsisscore

Korrespondierend zum klinischen Behandlungsaufwand wurde der Schweregrad der systemischen Infektion in 24-stündigen Abständen mit Hilfe des Sepsisscores von Stoner und Elebute ermittelt. Zum Gruppenvergleich wurden drei Parameter verwendet: 1) Der maximal ermittelte Scorewert, 2) Therapieinduzierte Scorewertänderungen sowie 3) Die Länge des Zeitintervalls, in dem Patienten durchgehend einen Scorewert größer als 10 Punkte aufwiesen. Der dabei am Aufnahmetag (T1) im Rahmen der Stratifizierung beobachtete signifikant unterschiedliche Sepsisscorewert zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten bestand auch im weiteren Beobachtungszeitraum fort.

Im gesamten Beobachtungsintervall (T1 → T3) betrug die ermittelte maximale Sepsisscorehöhe bei immunkompetenten Patienten im Mittel 8,25 Punkte (SD 2,71 Punkte), bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten 12,5 Punkte (SD 4,5 Punkte) und war damit gruppenspezifisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,004$). Die Behandlung mit Immunglobulinen hatte innerhalb der immunsupprimiert klassifizierten Patienten keinen Einfluß auf die maximal ermittelten Scorewerte. Diese betragen für die adjuvant behandelten Patienten im Mittel 12,37 Punkte (SD 4,72) und für die unbehandelten Patienten 12,80 Punkte (SD 4,53) ($p = 0,61$).

Deutlicher fielen die gruppenspezifischen Unterschiede bei den Scorewertänderungen nach operativer und antibiotischer Behandlung aus. Während bei immunkompetenten Patienten am zweiten, dritten und vierten Behandlungstag postoperativ (Beobachtungszeitraum T2 → T3) eine Abnahme des Sepsisscores auftrat, die ab dem vierten Behandlungstag zu einem signifikanten Unterschied zum Aufnahmebefund führte ($p = 0,017$), war diese Änderung bei immunsupprimierten Patienten uneinheitlich. Am ersten und zweiten Behandlungstag war auch in dieser Gruppe ein Absinken des Sepsisscores zu beobachten. Am dritten und vierten Behandlungstag kam es dann jedoch bei einer Anzahl von immunsupprimierten Patienten zur Stagnation oder zum Wiederansteigen des Scorewertes, was klinisch mit dem Auftreten von Infektrezidiven oder bakteriellen Zweitinfektionen assoziiert war. Dieses Phänomen konnte durch die adjuvante Gabe von Immunglobulinen beeinflusst werden. Bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten führte die intravenöse Immunglobulingabe ab dem vierten Behandlungstag erstmals zu einem signifikanten Unterschied des Sepsisscores im Vergleich zu den unbehandelten Patienten dieser Gruppe ($p = 0,034$). Bei der 48 Stunden nach Beendigung der adjuvanten Behandlung durchgeführten Scoreerhebung (Zeitpunkt T3) betrug der durchschnittliche Sepsisscorewert für nicht behandelte supprimierte Patienten 7,8 Punkte (SD 2,56) und für behandelte supprimierte Patienten 5,3 Punkte (SD 2,83; $p = 0,033$).

Korrespondierend zu dieser Beobachtung traten auch beim Vergleich der Länge des Behandlungszeitraums mit Sepsisscorewerten größer 10 Punkte signifikante Unterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten auf. Bei immunkompetent klassifizierten Patienten wurden Sepsisscorewerte über 10 Punkte im Mittel über einen Zeitraum von 0,71 Tagen (SD 1,6) festgestellt. Die Gesamtgruppe der immunsupprimiert klassifizierte Patienten wies entsprechende Scores über einen durchschnittlichen Zeitraum von 2,3 Tagen (SD 2,1) auf ($p = 0,007$). Innerhalb der als immunsupprimiert klassifizierten Gruppe trat dabei kein signifikanter Unterschied zwischen adjuvant behandelten Patienten (Mittelwert 1,8 Tage, SD 2,4) und nicht behandelten Patienten (Mittelwert 3,0 Tage, SD 3,1) auf ($p = 0,17$).

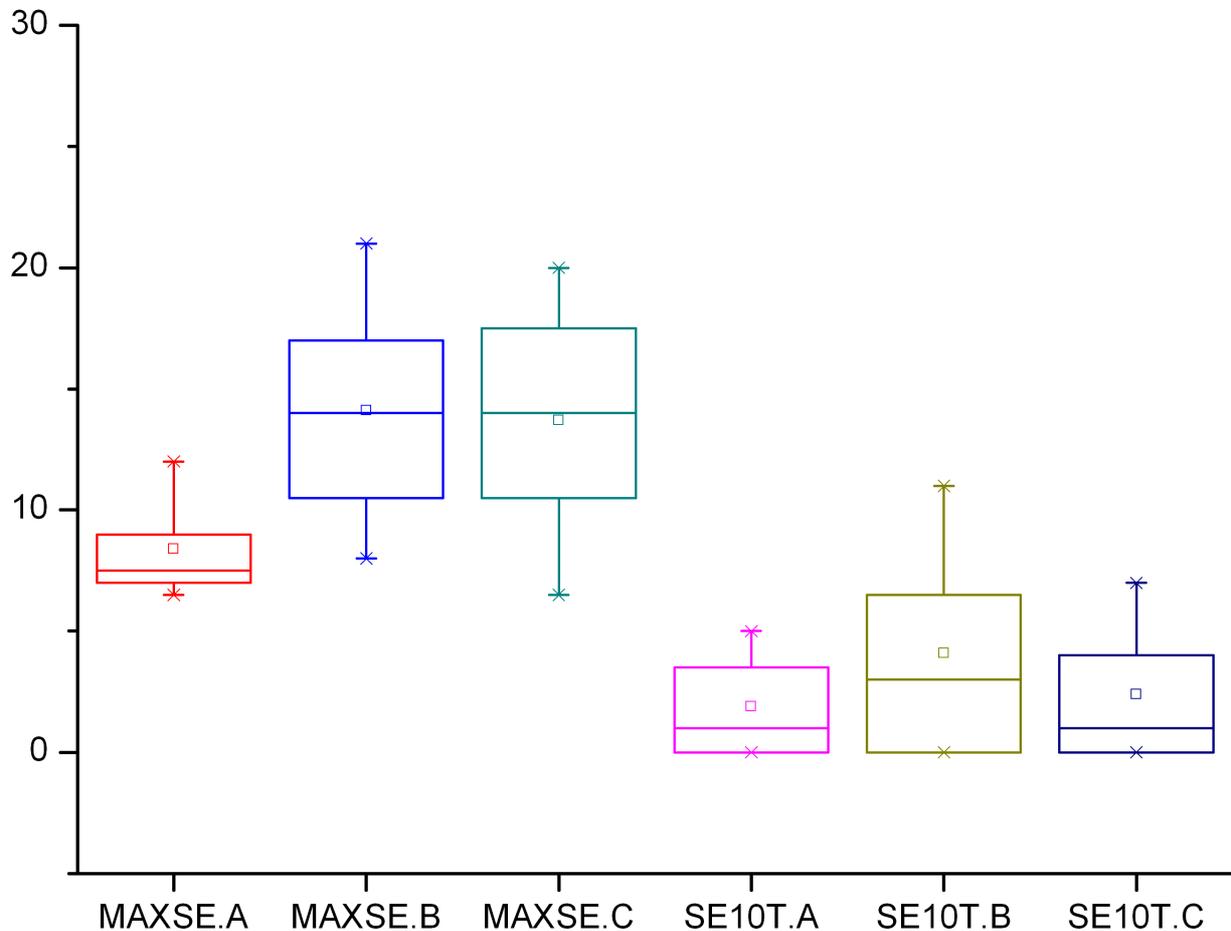


Abb. 4: Sepsis scorewerte nach Stoner und Elebute.

Quantitative Auswertung [Punkte]. Vergleich zwischen immunkompetent [A] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten mit [C] und ohne [B] adjuvante ivlg Behandlung. Vergleich des ermittelten maximalen Punktwertes [MAXSE] sowie des Zeitintervalls mit Sepsis scorewerten > 10 Punkte pro Beobachtungstag [SE10]. Darstellung des ermittelten Wertebereiches sowie der Standardabweichung mit Maximal- und Minimalwerten.

Verlauf der systemischen Entzündungsreaktion deskriptiv, SIRS, Sepsis

Aus der Gruppe mit immunsuppressiv klassifizierten IgG-Serumspiegeln wiesen 25/35 Patienten primär oder sekundär eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) auf. Die Inzidenz betrug bei immunkompetent klassifizierten Patienten mit 13/35 Individuen lediglich die Hälfte dieser Rate.

Bei 27/70 Patienten wurde eine Sepsis gemäß ACCP/CCMCC Kriterien diagnostiziert. Hiervon waren 21/35 immunsupprimiert und 6/35 immunkompetent klassifizierte Patienten betroffen ($p = 0,007$).

Alle Patienten mit mehrfacher Organdysfunktion stammten aus der Gruppe mit supprimiert klassifizierten Immunglobulinspiegeln. Die absolute Häufigkeit von Dysfunktionen

mehrerer Organe in dieser Gruppe betrug 14,2%. Gemäß den ACCP/CCMCC Kriterien erlitten sechs Patienten während des Beobachtungszeitraumes einen septischen Schock. Insgesamt verstarben 4/70 Patienten, was bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs einer Mortalitätsrate von 5,7% entspricht. Betroffen waren zwei Patienten mit Dreifachorganversagen sowie ein Patient mit Zweifachorganversagen. Diese drei Patienten stammten aus dem Studienzweig immunsupprimierter Patienten, die keine adjuvante Immunglobulinbehandlung erhalten hatten. Der vierte verstorbene Patient stammte aus der Gruppe immunsupprimierter Patienten mit adjuvanter Immunglobulintherapie. Er verstarb am 8. Tag nach Substitutionsbeginn an einer fulminante Lungenarterienembolie. Der Patient war zum Zeitpunkt des Todes seit drei Tagen nicht mehr als SIRS-Patient klassifiziert und wies im Gegensatz zu den drei anderen verstorbenen Patienten einen fallenden Sepsisscorewert auf.

Durch die adjuvante Gabe von Immunglobulinen konnte die Gesamtinzidenz von bakteriell bedingten Komplikationen wie Bronchopneumonien und Harnwegsinfektionen nicht signifikant verringert werden.

Während des Nachbeobachtungszeitraumes von 24 Monaten kam es bei 7/70 Patienten an den behandelten Abschnitten des muskuloskelettalen Systems zu einer erneuten Infektion. Betroffen hiervon waren in drei Fällen Patienten mit Implantatinfektionen, in vier Fällen Patienten mit Gelenkinfektionen. Immunkompetente Patienten waren in 2/70 Fällen betroffen, wobei ein Fall wiederum einen Patienten mit grenzwertigem IgG-Serumspiegel betraf. Die rechnerische Inzidenz von Rezidivinfektionen betrug für diese Teilgruppe somit 5,7%. In der Gruppe der immunsupprimiert klassifizierten Patienten entwickelten 4/35 Patienten (Inzidenz 11,4%) ein Infektrezidiv ($p = 0,11$). Die Nachbeobachtung ergab hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit einen Unterschied zwischen adjuvant mit Immunglobulinen behandelten und nicht behandelten Patienten. So erlitt nur 1/19 adjuvant behandelten Patienten eine Rezidivinfektion, was einer Inzidenz von 5,2% entspricht und somit dem Langzeitergebnis bei immunkompetenten Patienten vergleichbar war.

3.1.2 Lokale Entzündungsreaktion

Bezogen auf die immunologische Ausgangsklassifikation der Patienten ergaben sich zum Aufnahmezeitpunkt T1 hinsichtlich des Lokalbefundes keine signifikanten Unterschiede (Siehe Tabelle 4). Lokale Infektzeichen waren mit einer Inzidenz von 11/35 (immunkompetent) und 15/35 (immunsupprimiert) ebenso wie "tiefe" und "diffuse" Entzündungen in beiden Untergruppen etwa gleich häufig vorhanden ($p = 0,67$). Dieses Bild wandelte sich bei der Betrachtung des postoperativen Verlaufs. So war innerhalb des Beobachtungszeitraumes die Inzidenz "oberflächlicher" Entzündungen bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten doppelt so hoch, "tiefe" Entzündungen kamen zum Beobachtungszeitpunkt T2 ausschließlich in dieser Gruppe vor. Eine Signifikanzanalyse wurde wegen der geringen Fallzahl zu diesem Zeitpunkt ($n = 9$ Patienten) nicht durchgeführt. Bei der Gesamtbetrachtung der 33/70 Patienten, die im Behandlungsintervall T2 → T3 eine Verschlechterung des lokalen Infektes entwickelten, war das Verhältnis ebenfalls deutlich unterschiedlich. Immunsupprimiert klassifizierte Patienten waren mit einem Anteil von 21/35 nicht nur deutlich häufiger von einem lokalen Infektrezidiv betroffen als immunkompetente Patienten (12/35) ($p = 0,007$). Different war auch die Schwere der postoperativen Entzündung. So ließen sich 8/14 "oberflächliche",

7/11 "tiefe" und 6/8 "diffuse" Rezidivinfekte dieser Untergruppe zuordnen. Das überproportional häufige Auftreten schwerer postoperativer Entzündungen führte im Gruppenvergleich zu einer signifikanten Erhöhung von infektbedingten Rezidiveingriffen bei immunsupprimierten Patienten ($p = 0,019$).

Untersuchungszeit	Immunität	lokal / oberflächlich	Tief	diffus
T1	Immunkompetent	11	2	1
T1	Immunsupprimiert mit Sub.	9	2	2
T1	Immunsupprimiert ohne Sub.	6	2	0
T2	Immunkompetent	2	0	0
T2	Immunsupprimiert mit Sub.	2	1	0
T2	Immunsupprimiert ohne Sub.	3	1	0
T3	Immunkompetent	6	4	2
T3	Immunsupprimiert mit Sub.	3	2	2
T3	Immunsupprimiert ohne Sub.	5	5	4

Tab. 4: Klinische Ergebnisse, lokale Wundverhältnisse, Location of Infection Klassifikation nach Immunstatus.

Im Vergleich der adjuvant therapierten und nichttherapierten immunsupprimierten Patienten konnten sowohl die Inzidenz lokaler Infektionen wie auch deren Schwere und daraus abgeleitet die Häufigkeit von Revisionseingriffen im Beobachtungszeitraum T2 → T3 nicht signifikant herabgesetzt werden. Postoperativ (T2) war der Proporz sowohl bei "oberflächlichen" (2:3) als auch bei "tiefen" Entzündungen (1:1) weitgehend ausgeglichen. Am Ende des Substitutionsintervalls (T3) betrug die Relationen bei Betrachtung substituierter zu nichtsubstituieren Patienten für "oberflächliche" Infektionen (3:5), für "tiefe" Infektionen (2:5) und für "diffuse" Infektionen (2:4). Ein signifikanter Unterschied konnte aus dieser Betrachtung nicht abgeleitet werden ($p = 0,28$).

3.2 Laborchemische Ergebnisse

3.2.1 Immunreaktion

3.2.1.1 Gesamtleukozytenzahl und Lymphozytenzahl

Auffällig war, dass insgesamt 9/70 Patienten trotz klinisch und mikrobiologisch nachgewiesener Infektion im Beobachtungszeitraum keine Leukozytose >10.000 Zellen/ μl entwickelten. Betroffen hiervon waren in 8/9 Fällen Patienten, die als immunsupprimiert klassifiziert worden waren, was sich für diese Untergruppen auch bei der Mittelwertberechnung und im Gruppenvergleich auswirkte.

Zum Aufnahmezeitpunkt (T1) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 13.630 Zellen/ μl (SD 5.275 Zellen/ μl) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 12.235 Zellen/ μl (SD 5.230 Zellen/ μl). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 13.670 Zellen/ μl (SD 4.090 Zellen/ μl) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 12.500 Zellen/ μl (SD 5.170 Zellen/ μl). Weder in der Ausgangsbefundung ($p = 0,33$) noch durch die operative Intervention ($p = 0,22$) ergab sich somit ein signifikanter Gruppenunterschied. Auch während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) änderte sich diese Beobachtung hinsichtlich der verglichenen Untergruppen nicht.

Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug die mittlere Leukozytenzahl für immunkompetent klassifizierte Patienten 7.600 Zellen/ μl (SD 2.020 Zellen/ μl). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 8.320 Zellen/ μl (SD 2.690 Zellen/ μl), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 9.280 Zellen/ μl (SD 1.860 Zellen/ μl). Die Signifikanzanalyse ergab für den Vergleich zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten einen Wert von $p = 0,002$ sowie zwischen mit Immunglobulin behandelten und nicht behandelten Patienten von $p = 0,019$. Trotz der bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten unter klinischen Infektzeichen häufiger vorkommenden, individuell nicht erhöhten Leukozytenspiegel, erbrachte der quantitative Vergleich der Gesamtleukozytenzahl somit einen signifikanten, gruppenspezifischen Unterschied zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten sowie eine Abhängigkeit von der adjuvanten Immunglobulingabe.

Zum Aufnahmezeitpunkt (T1) betrug der Mittelwert der Lymphozyten 2.260 Zellen/ μl (SD 890 Zellen/ μl) für immunkompetent klassifizierte Patienten und unterschied sich somit signifikant von dem mit 1.900 Zellen/ μl (SD 450 Zellen/ μl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ermittelten Durchschnittswert ($p = 0,009$). Zwischen der Aufnahme in die Studie und dem postoperativen Beobachtungszeitpunkt T2 kam es sowohl bei immunsupprimiert wie bei immunkompetent klassifizierten Patienten zu einem Anstieg der Lymphozytenzahl. Im Mittel betrug die Gesamtlmphozytenzahl zum Beobachtungszeitpunkt T2 für immunkompetent klassifizierte Patienten 2.980 Zellen/ μl (SD 735 Zellen/ μl) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 1.950 Zellen/ μl (SD 620 Zellen/ μl) und war somit wiederum signifikant unterschiedlich ($p = 0,046$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) kam es in beiden untersuchten Gruppen in der Mittelwertbetrachtung dann wieder zu einem leichten Absinken der

Gesamtlymphozytenzahl. Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) wurde für die Gruppe immunkompetenter Patienten ein Mittelwert von 2.755 Zellen/ μ l (SD 1.025 Zellen/ μ l) ermittelt. Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ohne adjuvante Behandlung betrug der Mittelwert zu diesem Zeitpunkt 1.050 Zellen/ μ l (SD 408 Zellen/ μ l), was zwischen diesen beiden Gruppen erneut einen signifikanten Unterschied bedeutete ($p = 0,012$). Mit Immunglobulinen behandelte Patienten wiesen zum Beobachtungszeitraum T3 durchschnittlich 1.630 Zellen/ μ l auf (SD 570 Zellen/ μ l, $p = 0,019$).

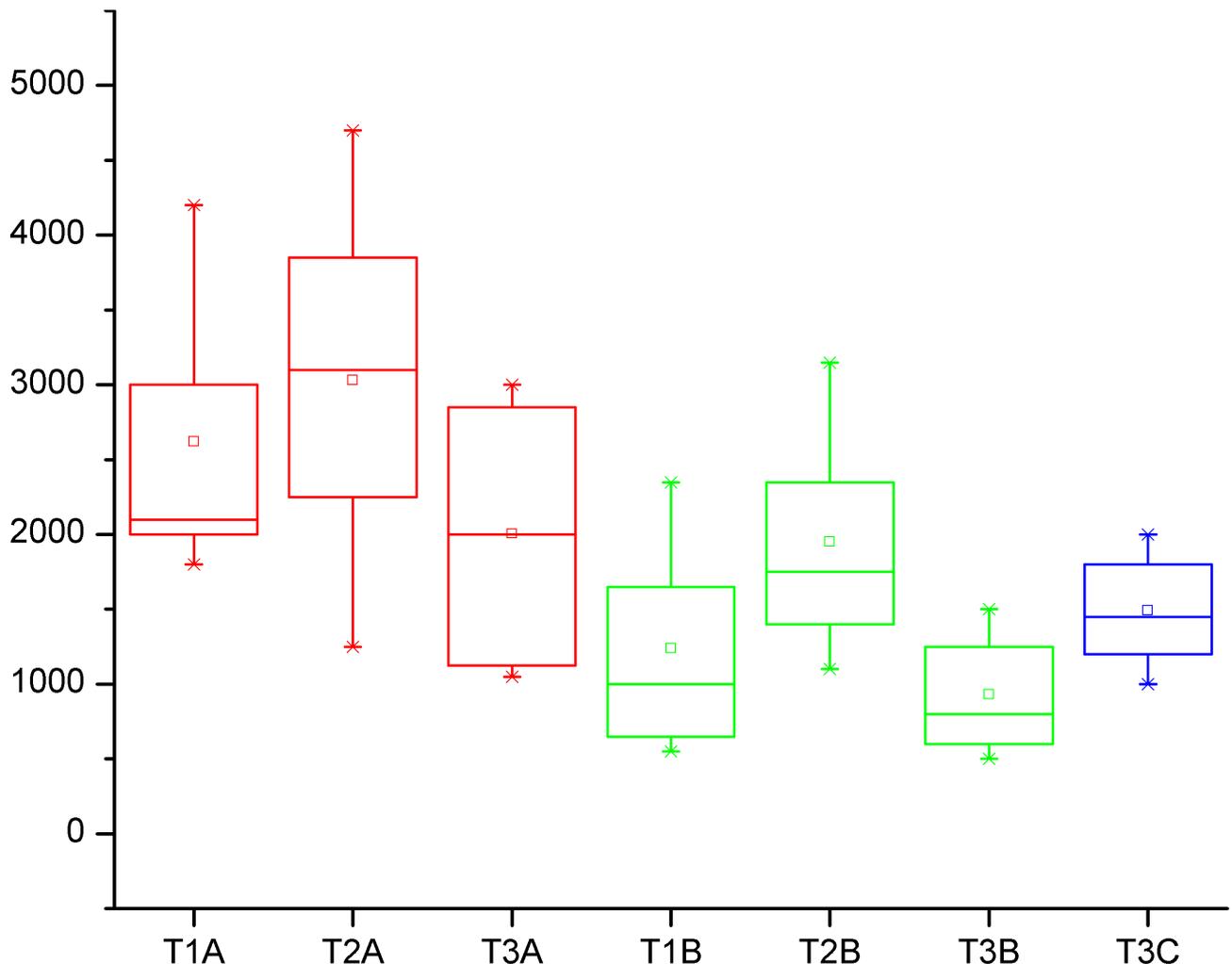


Abb. 5: Lymphozytenzahl. Quantitative Auswertung [Zellen/ μ l].

Vergleich zwischen immunkompetent [T1A, T2A, T3A] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten mit [T3C] und ohne [T1B, T2B, T3B] adjuvante ivlg Behandlung. Untersuchungszeitpunkte T1 = Studienaufnahme, T2 = 24h post-OP, T3 = 48h nach Beendigung der adjuvanten ivlg Behandlung bzw. äquivalenter Zeitpunkt.

3.2.1.2 Unspezifische Immunreaktion: Granulozyten

Die Untersuchung der Granulozytenaktivität erfolgte im Rahmen der Untersuchung zum einen durch die Bestimmung der Zellzahl, zum anderen durch die quantitative Abschätzung der Funktion mittels Bestimmung der granulozytenabhängigen PNM-Elastase. Zwischen beiden Parametern ergab sich bei grenzwertiger Signifikanz ein positiver Korrelationskoeffizient ($r = 0,741$, $p = 0,052$). Bei der Betrachtung der Granulozytenzahl war zum Aufnahmezeitpunkt T1 in der Gruppe immunkompetent klassifizierter Patienten ein höherer Durchschnittswert zu ermitteln als bei den immunsupprimiert klassifizierten Individuen. Zu den Beobachtungszeitpunkten T2 und T3 war dieses Verhältnis jeweils umgekehrt. Wie schon bei der Analyse der Gesamtleukozytenzahl dürfte der Befund am ehesten durch die fehlende Erhöhung der Granulozyten bei acht immunsupprimiert klassifizierten Patienten bedingt sein. Im Kontrast zur quantitativen Bestimmung der Zelllinie zeigte die qualitative Analyse der Funktion zu allen Beobachtungszeitpunkten eine Erhöhung des PNM-Elastase- Serumspiegels in der immunsupprimiert klassifizierten Patientengruppe. Die Höhe der ermittelten PNM-Elastase-Serumspiegel korrelierte in der weiteren Auswertung positiv mit den Serumspiegeln von IL-10 ($r = 0,90$, $p = 0,001$), IL-6 ($r = 0,88$, $p = 0,001$) und TNF-a ($r = 0,86$, $p = 0,001$) sowie dem Anteil nach Interleukin-2-Kontakt autokrin stimulierter (CD3 IL2+) T-Zellen ($r = 0,690$, $p = 0,006$).

Bei der Untersuchung der Granulozytenfunktion durch Bestimmung des PNM-Elastase-Serumspiegels wiesen die nicht infizierten Kontrollpatienten präoperativ ausnahmslos einen PNM-Elastase-Spiegel unterhalb einer Grenze von 40 pg/ml Serum auf. Durch das operative Trauma kam es innerhalb dieser Gruppe zu einem maximalen Anstieg des PNM-Elastasespiegels auf einen Mittelwert von 53,5 pg/ml. Zum Aufnahmezeitpunkt (T1) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 221 pg/ml (SD 106 pg/ml) und 306 pg/ml (SD 130 pg/ml) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,34$). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) war die PNM-Elastasekonzentration bei immunkompetent klassifizierten Patienten auf einen mittleren Spiegel von 179 pg/ml (SD 104 pg/ml) gegenüber dem Aufnahmezeitpunkt leicht abgefallen. In der Gruppe der immunsupprimiert klassifizierten Patienten kam es zum gleichen Zeitpunkt bei Betrachtung der Mittelwerte zur gegenläufigen Entwicklung eines leichten Anstiegs des Serumspiegels auf einen Mittelwert von 314 pg/ml (SD 160 pg/ml), was einen grenzwertigen, gruppenspezifischen Unterschied ($p = 0,049$) bedingte. Die divergente Entwicklung der Werte hielt während des Beobachtungszeitraums T2 → T3 an und erreichte an dessen Ende die deutlichste Ausprägung. Während der PNM-Elastasespiegel bei immunkompetent klassifizierten Patienten auf einen Mittelwert von 128 pg/ml (SD 47 pg/ml) weiter absank, stagnierte er bei unbehandelten, immunsupprimierten Patienten bei einem Mittelwert von 243 pg/ml (SD 103 pg/ml), was einen gruppensignifikanten Unterschied ausmachte ($p = 0,043$). Durch die adjuvante Gabe von Immunglobulinen konnte in der entsprechenden Untergruppe eine Mittelwertreduktion auf 166 pg/ml (SD 77 pg/ml) erreicht werden. Die Differenz zwischen behandelten und unbehandelten Patienten war mit $p = 0,005$ wiederum signifikant.

3.2.1.3 Unspezifische Immunreaktion: Monozyten

Die Untersuchung der Monozyten erfolgte quantitativ durch Bestimmung der Zellzahl im Differentialblutbild. Der Aktivierungsgrad der Zellen wurde durch Ermittlung des prozentualen Anteils an CD14/HLADR+ Monozyten sowie durch Bestimmung des Anteils an Zellen mit Expression der Oberflächenadhäsionsmoleküle CD14/CD56 (ICAM-1) und CD14/CD106 (VCAM-1) untersucht. Die Expression von CD14/CD56 wurde bei der rechnerischen Aufarbeitung der Ergebnisse nicht berücksichtigt, da der Marker in allen untersuchten Proben mit einer Penetranz von 100% der untersuchten Zellen exprimiert wurde. Beim Vergleich der Monozytenzahl wie auch der Expression von VCAM-1 Adhäsionsmolekülen traten keine gerichteten Schwankungen der Gruppenergebnisse zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten auf. Durch die operative Intervention kam es in allen untersuchten Gruppen zu einem leichten, nicht signifikantem Anstieg der Monozytenzahl. Gruppenspezifische Unterschiede ergaben sich hinsichtlich des Anteils aktivierter Monozyten, der bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten bereits zum Beginn der Untersuchung im Gruppenvergleich erniedrigt war. Diese Mittelwertdifferenz setzte sich auch im postoperativen Behandlungszeitraum fort und führte insbesondere bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten zu einem Abfall des Anteils HLA-DR positiver Zellen. Bei insgesamt vier Patienten traten während der Studie HLA-DR Expressionen von weniger als 30% der Zellen auf, alle Patienten stammten aus der Gruppe immunsupprimiert klassifizierter Individuen. Durch die adjuvante Therapie konnte der Abfall der HLA-DR Expression in der behandelten Untergruppe begrenzt werden. Im Rahmen der Korrelationsanalyse konnten keine signifikanten Korrelationen der untersuchten Parameter zu anderen Zelllinien nachgewiesen werden.

Für die CD14/CD43 (HLADR+)- Expression konnte zum Zeitpunkt der Studienaufnahme kein signifikanter gruppenspezifischer Unterschied nachgewiesen werden. Die mittlere HLA-DR Expression der untersuchten Monozyten differierte zum Zeitpunkt T1 zwischen 60% (SD 6,1%) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 57% (SD 6,2%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,31$). Die operative Intervention führte trotz der leicht steigenden Gesamtzahl an Monozyten zu einem Abfall der HLA-DR- Expression in allen untersuchten Gruppen. Dieser Abfall war bei den immunsupprimiert klassifizierten Patienten ausgeprägter als in der immunkompetenten Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt T2 differierten die entsprechenden Mittelwerte zwischen 52% (SD 7,9%) für immunkompetent und 46% (SD 10,3%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,38$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) setzte sich diese im Gruppenvergleich gegenläufige Entwicklung fort. Während es bei immunkompetenten Patienten zu keinem weiteren Abfall der HLA-DR Expression kam, wurde genau dieser Trend bei den immunsupprimiert klassifizierten Patienten beobachtet. Im Vergleich der immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Untergruppen war der Mittelwertunterschied zum Beobachtungszeitraum T3 signifikant. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Anteil HLA-DR positiver Monozyten für immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 51% (SD 6,7%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 45% (SD 7,9%), immunsupprimiert klassifizierte unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 40% (SD 8,7%). In der Untergruppe adjuvant mit Immunglobulinen behandelter, immunsupprimiert klassifizierter Patienten konnte die weitere Reduzierung von HLA-DR+ Monozyten

demnach verhindert werden. Zwischen den behandelten und nicht behandelten Patienten resultierte jedoch keine signifikante Mittelwertdifferenz ($p = 0,39$).

3.2.1.4 Spezifische Immunreaktion: T-Lymphozyten

Die Untersuchung der T-Lymphozytenfunktion umfaßte neben der quantitativen Erfassung CD3 positiver Zellen die Ermittlung unterschiedlicher Aktivitätszustände. Um die unterschiedlichen Aktivierungswege der Zellen nachzuverfolgen, wurden der Anteil aktivierter CD3-Lymphozyten (CD3/CD69+), der Anteil an T-Lymphozyten mit Aktivierung des HLA-Oberflächenantigens (CD3/HLA+) sowie der Anteil autokrin über IL-2 Rezeptoren stimulierter CD3-Lymphozyten (CD3/IL2+) bestimmt. Quantitativ bestimmt wurden auch die T-Lymphozyten, die sich in T-Helferzellen (CD4+), T-Suppressorzellen (CD8+), natürliche Killerzellen (CD3/CD16+) sowie zytotoxische T-Zellen (CD3/CD56+) differenziert hatten.

In der Bewertung der Zahl CD3- positiver T-Lymphozyten konnten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme keine gruppenspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. Die Mittelwerte differierten zum Zeitpunkt T1 zwischen 1.220 Zellen/ μ l (SD 130 Zellen/ μ l) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 1.120 Zellen/ μ l (SD 180 Zellen/ μ l) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,37$). Die operative Intervention führte in beiden Untergruppen zu einer nicht signifikanten, gerichteten Werteverchiebung. Innerhalb der Gruppe immunkompetent klassifizierter Patienten vergrößerte sich der Mittelwert auf 1.520 Zellen/ μ l (SD 161 Zellen/ μ l). In der Gruppe immunsupprimierter Patienten vergrößerte sich der Mittelwert auf 1.300 Zellen/ μ l (SD 246 Zellen/ μ l). Die resultierende Mittelwertdifferenz beider Untergruppen betrug zum Beobachtungszeitpunkt T2 $p = 0,092$. Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) kam es bei den immunkompetenten und den nicht behandelten immunsupprimierten Patienten zu einer Stagnation beziehungsweise einem leichten Abfall der T-Lymphozyten. Im Einzelnen wiesen immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 1.500 Zellen/ μ l (SD 240 Zellen/ μ l), immunsupprimierte hingegen 1.280 Zellen/ μ l (SD 220 Zellen/ μ l) auf. Das Signifikanzniveau betrug am Ende des Behandlungszeitraums $p = 0,28$. Immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung zeigten im Gegensatz zu den beiden anderen Untergruppen während des postoperativen Behandlungszeitraums einen geringen Anstieg der T-Lymphozytenzahl. Zum Beobachtungszeitpunkt T3 betrug der Mittelwert für diese Gruppe 1.475 Zellen/ μ l (SD 245 Zellen/ μ l), was jedoch keine signifikante Mittelwertdifferenz im Vergleich mit den immunsupprimiert klassifizierten, unbehandelten Patienten darstellte ($p = 0,21$).

Bezüglich der aktivierten T-Lymphozyten (CD3/CD69+) wurden schon zum Zeitpunkt der Studienaufnahme gruppenspezifische Unterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten nachgewiesen. Die Mittelwerte differierten zum Zeitpunkt T1 zwischen 10,5% (SD 1,4%) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 8,3% (SD 1,2%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,005$). Die operative Intervention führte zu einem Anstieg der Zahl an CD3/CD69+ T-Lymphozyten in beiden Gruppen, ohne dass sich an der signifikanten Werteverchiebung zwischen den beiden Untergruppen eine Änderung ergab. So vergrößerte sich der Anteil aktivierter T-Lymphozyten für immunkompetent klassifizierte Patienten auf 11,1% (SD 1,55%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten wurde eine Mittelwertvergrößerung auf 9,4% (SD 1,1%) festgestellt. Im Vergleich beider Untergruppen betrug das Signifikanzniveau zum

Zeitpunkt T2 $p = 0,009$. Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) ging die Zahl CD3/CD69+ aktivierter Zellen in allen Untersuchungsgruppen leicht zurück, die Mittelwerte glichen sich einander an und es waren keine gruppenspezifisch signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar. Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug der Anteil CD3/CD69 positiver Zellen für immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 10,5% (SD 1,4%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 9,8% (SD 1,0%), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 9,4% (SD 1,1%). Das Signifikanzniveau der Mittelwertdifferenzen zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten betrug $p = 0,067$, das zwischen behandelten und unbehandelten Patienten $p = 0,47$.

Bei der Bewertung des Anteils an T-Lymphozyten mit Oberflächenaktivierung (CD3/HLA+) konnten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme keine gruppenspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. Die Mittelwerte differierten zum Zeitpunkt T1 zwischen 8,5% (SD 1,1%) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 8,3% (SD 1,3%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,38$). Die operative Intervention führte analog zur CD3/CD69 Expression sowohl zu einem absoluten Anstieg der Zahl HLA-positiver T-Zellen als auch zu einer Mittelwertvergrößerung zwischen den beiden Untergruppen. Der Anteil HLA-aktivierter T-Lymphozyten vergrößerte sich für immunkompetent klassifizierte Patienten auf 10,5% (SD 1,7%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten wurde eine Mittelwertvergrößerung auf nur 9,5% (SD 1,1%) festgestellt. Im Vergleich beider Untergruppen resultierte aus dieser Werteverstärkung zum Zeitpunkt T2 eine signifikante Differenz zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten ($p = 0,015$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) stieg die Zahl HLA-exprimierender Zellen in den Untersuchungsgruppen mit immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten weiter an und erreichte am Ende dieses Intervalls eine lediglich nicht signifikante Differenz. In der Untergruppe immunsupprimierter, adjuvant behandelter Patienten war dieser Anstieg stärker ausgebildet und führte zum Beobachtungszeitraum T3 zu einem signifikant größeren Anteil CD3/HLA- positiver Zellen in dieser Gruppe. Im Einzelnen betrug die Mittelwerte für immunkompetent klassifizierte Patienten 11,3% (SD 1,7%), für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung 13,5% (SD 2,1%, $p = 0,007$), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 10,6% (SD 1,4%). Aus der Mittelwertdifferenz resultierte kein signifikanter Unterschied zwischen immunkompetenten und unbehandelten, immunsupprimierten Patienten ($p = 0,95$).

Bei der Bewertung des Anteils an autokrin IL-2 stimulierten T-Lymphozyten (CD3/CD25-IL-2+) bestand zum Zeitpunkt der Studienaufnahme kein gruppenspezifischer Unterschied zwischen kompetent und supprimiert klassifizierten Patienten. Die Mittelwerte differierten zu diesem Zeitpunkt zwischen 2,1% (SD 0,4%) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 1,4% (SD 0,3%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,59$). Durch die operative Intervention vergrößerte sich diese Wertedifferenz bis zu einem grenzwertig signifikanten Unterschied. Der Anteil CD3/CD25-IL-2+ T-Lymphozyten vergrößerte sich für immunkompetent klassifizierte Patienten auf 2,3% (SD 0,5%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten wurde eine Mittelwertveränderung auf 1,2% beobachtet (SD 0,3%, $p = 0,052$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 \rightarrow T3) stagnierte der Anteil autokrin stimulierter T-Lymphozyten in beiden

Untergruppen. Auch die adjuvante Gabe von Immunglobulinen führte zu keiner signifikanten Wertänderung bei den behandelten Patienten. Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) resultierten daher beim Mittelwertvergleich lediglich nicht signifikante Unterschiede. So betrug der Anteil CD3/CD25-IL2 positiver Zellen für immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 2,1% (SD 0,4%). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 1,9% (SD 0,6%), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 2,1% (SD 0,8%). Das Signifikanzniveau zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten lag bei ($p = 0,39$), das zwischen adjuvant behandelten und unbehandelten Patienten bei ($p = 0,91$).

Die Bestimmung von aktivierten T-Lymphozyten (CD4+) sowie der zytotoxischen T-Zellen (CD56+), der natürlichen Killerzellen (NK) (CD16+) sowie der T-Suppressorzellen (CD8+) ergaben für den Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns keine signifikanten gruppenspezifische Mittelwertunterschiede.

3.2.1.5 Spezifische Immunreaktion: B-Lymphozyten

Die Analyse der durch B-Lymphozyten vermittelten spezifischen Immunreaktion wurde quantitativ durch die Bestimmung der Zellzahl sowie hinsichtlich der Aktivierung durch Bestimmung des prozentualen Anteils an CD19-positiven B-Zellen vorgenommen. Die Gesamtzahl ruhender B-Lymphozyten verhielt sich dabei im zeitlichen Verlauf der Untersuchung gleichgerichtet zur Entwicklung der Gesamtlymphozytenzahl. Durch die operative Intervention kam es zu einem nichtsignifikanten Anstieg in beiden Untergruppen. Bei der Bestimmung der B-Lymphozytenzahl ergaben sich sowohl zum Zeitpunkt der Studienaufnahme als auch zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraums signifikante Gruppenunterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten. Eine signifikante Beeinflussung der Zahl ruhender B-Lymphozyten durch die Gabe von Immunglobulinen konnte nicht nachgewiesen werden. Ein entsprechender Zusammenhang bestand jedoch für die Subpopulation CD19-positiver, aktivierter B-Zellen, die am Ende des postoperativen Behandlungszeitraums in der adjuvant therapierten Untergruppe signifikant erhöht war. Bei der Betrachtung beider Untersuchungsparameter bestand eine positive Korrelation zwischen den Gesamtzahlen an B-Lymphozyten und aktivierten Zellen ($r = 0,68$, $p = 0,004$). Im Vergleich mit den übrigen Untersuchungsparametern konnte eine negative Korrelationen zwischen dem Anteil aktivierter B-Lymphozyten und der Serumkonzentrationen IL-10 ($r = -0,61$, $p = 0,01$) ermittelt werden.

Zur Bewertung der Gesamtzahl an ruhenden B-Lymphozyten wurden insgesamt 107 Messwerte herangezogen. Der Datenbereich schwankte zwischen einem Maximalwert von 310 Zellen/ μ l und einem Minimalwert von 177 Zellen/ μ l, der Median aller Befunde lag bei 235 Zellen/ μ l, die Standardabweichung betrug 60 Zellen/ μ l. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme konnten keine gruppenspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. Die mittlere B-Lymphozytendichte differierte zum Zeitpunkt T1 zwischen 170 Zellen/ μ l (SD 40 Zellen/ μ l) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 134 Zellen/ μ l (SD 32 Zellen/ μ l) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,14$). Die operative Intervention führte bei der absoluten Zahl an B-Lymphozyten innerhalb der Untersuchungsgruppen nicht zu einer signifikanten, gerichteten Werteverstärkung. Zum Zeitpunkt T2 differierten die entsprechenden Mittelwerte zwischen 169 Zellen/ μ l (SD 65

Zellen/ μ l) für immunkompetent und 156 Zellen/ μ l (SD 60 Zellen/ μ l) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,50$). Bezogen auf die beobachteten Absolutzahlen waren im postoperativen Behandlungszeitraums (T2 \rightarrow T3) ebenfalls keine signifikanten Werteverstärkungen innerhalb der Untergruppen nachweisbar. So vergrößerte sich zwar der Mittelwert in der adjuvant behandelten, immunsupprimiert klassifizierten Untersuchungsgruppe gegenüber den nichtbehandelten Patienten, erreichte jedoch kein signifikantes Niveau. Zum Beobachtungszeitraum T3 wurde für immunkompetente Patienten ein Mittelwert von 185 Zellen/ μ l (SD 85 Zellen/ μ l) und für immunsupprimierte Patienten von 126 Zellen/ μ l (SD 42 Zellen/ μ l) ermittelt ($p = 0,22$). Behandelte, immunsupprimierte Patienten wiesen zum Beobachtungszeitpunkt T3 einen Mittelwert von 159 Zellen/ μ l (SD 55 Zellen/ μ l) auf ($p = 0,68$).

Bei der Ermittlung des Anteils CD19 positiver, aktivierter B-Lymphozyten schwankte der Datenbereich zwischen einem Maximalwert von 24% und einem Minimalwert von 3% der Zellen, der Median aller Befunde lag bei 11%, die Standardabweichung betrug 3,8%. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme differierte der Anteil aktivierter B-Lymphozyten gruppenspezifisch. Der mittlere Anteil an CD19 positiven B-Lymphozyten betrug zum Zeitpunkt T1 11,7% (SD 2,4%) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 8,8% (SD 1,8%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,043$). Die operative Intervention führte bei CD19 positiven B-Lymphozyten analog zur Betrachtung der Gesamtzellzahl zu einer Vergrößerung des Unterschiedes zwischen den beiden Untergruppen. Zum Zeitpunkt T2 differierten die entsprechenden Mittelwerte zwischen 14,1% (SD 2,4%) für immunkompetent und 10,9% (SD 2,2%) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,019$). Im Gegensatz zur Betrachtung der Gesamtzahl an B-Lymphozyten blieben sowohl das gruppenspezifische Mittel als auch die Differenz zwischen behandelten und unbehandelten Patienten während des postoperativen Behandlungszeitraum T2 \rightarrow T3 signifikant unterschiedlich. Der mittlere Anteil an CD19 positiven B-Lymphozyten betrug zum Beobachtungszeitraum T3 13,2% (SD 2,1%) für immunkompetente und 9,9% (SD 1,5%) für immunsupprimierte Patienten ($p = 0,012$). Im Gruppenvergleich zwischen unbehandelten, immunsupprimierten Patienten und denjenigen, die mit Immunglobulinen behandelt worden waren, ergab sich für die adjuvant behandelten zum Beobachtungszeitpunkt T3 ein Mittelwert von 10,8% (SD 0,9%) ($p = 0,017$).

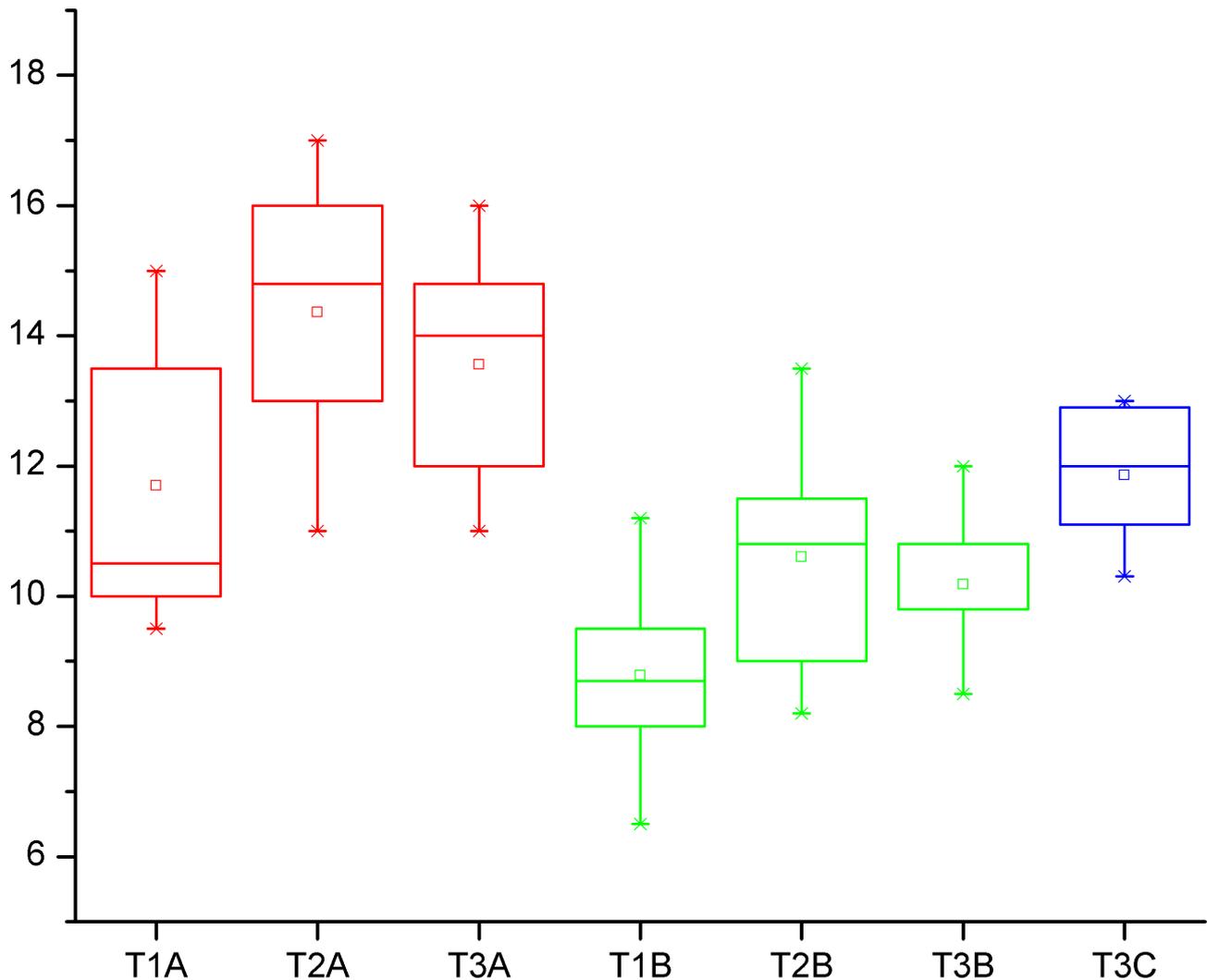


Abb. 6: B-Lymphozytenaktivierung (CD19+ Zellen)

Quantitative Auswertung [Anteil an Zellpopulation %]. Vergleich zwischen immunkompetent [T1A, T2A, T3A] und immunsupprimiert klassifizierten Patienten mit [T3C] und ohne [T1B, T2B, T3B] adjuvante ivlg Behandlung. Untersuchungszeitpunkte T1 = Studienaufnahme, T2 = 24h post-OP, T3 = 48h nach Beendigung der adjuvanten ivlg Behandlung bzw. äquivalenter Zeitpunkt.

3.2.1.6 Humorale Immunreaktion: Immunglobuline, Komplement

Die Betrachtung der Messergebnisse zu den Serumimmunglobulinkonzentrationen und den Bestandteilen des klassischen und alternativen Wegs der Komplementkaskade muss unter einem zweifachen Vorbehalt erfolgen. Zum einen diente die Höhe des Serum-IgG Spiegels in der Untersuchung als Trennungsmerkmal zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten. Als zweites erfolgte die therapeutische Intervention mit einem kommerziell hergestellten Immunglobulinpräparat, so dass bei der adjuvanten Gabe auch die Serumkonzentration von Immunglobulinen der Klassen IgM und IgA sowie die untersuchten Komplementfaktoren C1q, C3c und C4 beeinflusst wurden. Zum Zeitpunkt der Studienaufnahme waren die Mittelwerte für die Serum-IgG-Konzentration im Vergleich immunkompetenter und immunsupprimierter Patienten aufgrund der Gruppenbildung stark unterschiedlich, während die quantitativen Unterschiede bei den IgM- und IgA-Immunglobulinen weniger ausgeprägt waren. Für alle drei untersuchten Immunglobulinklassen waren die gruppenspezifischen Unterschiede

jedoch signifikant. Durch die operative Intervention kam es in beiden Untersuchungsgruppen zu einem Absinken der Serumimmunglobulinkonzentrationen, ohne dass sich hierdurch die Mittelwertdifferenzen verschoben, so dass zum postoperativen Beobachtungszeitpunkt T2 bezüglich der Signifikanzniveaus die Gruppendifferenzen des Aufnahmezeitpunktes weiterbestanden. Durch die intravenöse Gabe von Immunglobulinen kam es in der behandelten Gruppe erwartungsgemäß zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen, die gegen Ende des postoperativen Behandlungszeitraums T3 durchweg das Niveau immunkompetent klassifizierter Patienten erreichte oder überschritt. In der unbehandelten Kontrollgruppe persistierten die erniedrigten Serumkonzentrationen und die hierdurch bedingten signifikanten Gruppenunterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten sowie zwischen behandelten und unbehandelten Patienten.

Der Datenbereich zur Bewertung der IgG-Serumkonzentration schwankte zwischen einem Maximalwert von 2.385mg/dl und einem Minimalwert von 502mg/dl, der Median aller Befunde lag bei 1.120mg/dl, die Standardabweichung betrug 400mg/dl. Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 1.110mg/dl (SD 310mg/dl) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 741mg/dl (SD 125mg/dl, $p < 0,001$). Am Ende des adjuvanten Behandlungsintervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug die mittlere IgG- Konzentration im Serum für immunkompetent klassifizierte Patienten 1.220mg/dl (SD 280mg/dl). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 1.250mg/dl (SD 290mg/dl), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 830mg/dl (SD 240mg/dl). Die Mittelwertdifferenz zwischen immunsupprimierten unbehandelten und immunkompetent klassifizierten war mit $p = 0,001$ ebenso signifikant unterschiedlich wie zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ($p = 0,003$).

Der Datenbereich bei der Bewertung der IgM-Serumkonzentration schwankte zwischen einem Maximalwert von 254 mg/dl und einem Minimalwert von 17 mg/dl, der Median aller Befunde lag bei 104 mg/dl, die Standardabweichung betrug 45 mg/dl. Zum Aufnahmezeitpunkt (T1) war die Mittelwertdifferenz für immunkompetent klassifizierte Patienten mit 110 mg/dl (SD 33 mg/dl) und 100 mg/dl (SD 38 mg/dl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten signifikant unterschiedlich ($p = 0,05$). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 108 mg/dl (SD 38 mg/dl) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 81 mg/dl (SD 43 mg/dl, $p = 0,082$). Am Ende des adjuvanten Behandlungsintervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug die mittlere IgM- Konzentration im Serum für immunkompetent klassifizierte Patienten 110 mg/dl (SD 34 mg/dl). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 117 mg/dl (SD 40 mg/dl), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 91 mg/dl (SD 39 mg/dl). Die Mittelwertdifferenz zwischen immunsupprimierten unbehandelten und immunkompetent klassifizierten war mit $p = 0,03$ ebenso signifikant unterschiedlich wie zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ($p = 0,01$).

Bei der Untersuchung der ebenfalls der humoralen Immunabwehr zuzuordnenden Komplementkaskade zeigten sich zum Zeitpunkt der Studienaufnahme (T1) signifikante gruppenspezifische Unterschiede im Bereich der den alternativen Weg abbildenden C3c-Serumkonzentration sowie grenzwertig signifikante Unterschiede hinsichtlich des Komplementfaktors C4, mit dessen Hilfe die gemeinsame Endstrecke der Aktivierungswege abgebildet wurde. Ein nichtsignifikanter Unterschied bestand hinsichtlich

der den klassischen Aktivierungsweg beschreibenden C1q- Serumkonzentration. Durch die operative Intervention sanken die Serumkonzentrationen aller untersuchten Komplementproteine ab. Dieses Absinken war bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten quantitativ stärker ausgeprägt als bei immunkompetenten Patienten, so dass zum Beobachtungszeitpunkt T2 alle untersuchten Mittelwertdifferenzen signifikant unterschiedlich waren. Analog zu den Beobachtungen bei den IgG-Subklassen kam es auch bei den Komplementfaktoren durch die Gabe von Immunglobulinen zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration, so dass zum Beobachtungszeitraum T3 entsprechende Gruppenunterschiede sowohl zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten, als auch zwischen adjuvant behandelten und unbehandelten Patienten resultierten.

3.2.2 Entzündungsmodulation

3.2.2.1 Infektmonitoring: C-reaktives Protein und Procalcitonin

Das laborchemische Infektionsmonitoring der Patienten erfolgte vergleichend durch Bestimmung der Serumkonzentrationen an C-reaktivem Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT).

Bei der individuellen Verfolgung des Infektionsverlaufs erwies sich die Bestimmung des Procalcitoninspiegels als vorteilhaft, da bei dieser Bestimmung nur in einem Fall ein negatives Messergebnis auftrat, obwohl die gleichzeitig erhobenen TISS- und Sepsisscorewerte in Verbindung mit dem klinischen Zustand des Patienten eine bakterielle Entzündung nachwies. Trotz dieses falschnegativen Testergebnisses ergab der Vergleich der PCT-Serumkonzentration mit dem TISS-Scorewert der Patienten eine signifikante, positive Korrelation beider Parameter ($r = 0,72$, $p = 0,003$). Bei der Bestimmung des C-reaktiven Proteins zeigte sich im Therapieverlauf bei 8/70 untersuchten Patienten keine beziehungsweise eine inadäquate Konzentrationsveränderung. Die Sensitivität des Verfahrens war damit in dieser Untersuchung der Beobachtung der Leukozytenzahl vergleichbar. Im Gegensatz zur PCT-Bestimmung ergab sich auch keine signifikante Korrelation mit dem TISS Score ($r = 0,43$, $p = 0,68$). Betroffen von den inadäquaten Untersuchungsergebnissen waren 2/35 als immunkompetent und 6/35 als immunsupprimiert klassifizierte Patienten.

Bezüglich der CRP- Serumkonzentration zeigten sich zum Zeitpunkt der Studienaufnahme keine gruppenspezifischen Unterschiede. Die Mittelwerte differierten zum Zeitpunkt T1 zwischen 18,9 mg/dl (SD 9,8 mg/dl) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 17,3 mg/dl (SD 10,7 mg/dl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,34$). Die operative Intervention führte zu keiner gerichteten Werteverstärkung zwischen den Untergruppen. Im Vergleich immunkompetenter und immunsupprimierter Patienten resultierte zum Zeitpunkt T2 eine nicht signifikante Differenz zwischen 17,1 mg/dl (SD 8,6 mg/dl) für immunkompetente und 20,7 mg/dl (SD 11,2 mg/dl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,24$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) kam es in allen untersuchten Patientengruppen zu einem Absinken des CRP Spiegels. Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug der CRP- Wert für immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 6,6 mg/dl (SD 3,3 mg/dl). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert

8,3 mg/dl (SD 3,4 mg/dl), immunsupprimiert klassifizierte, unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 9,1 mg/dl (SD 2,7 mg/dl). Die Gruppendifferenz zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten war mit $p = 0,015$ zum Zeitpunkt T3 signifikant, die zwischen behandelten und unbehandelten Patienten mit $p = 0,79$ nicht.

Bezüglich der PCT- Serumkonzentration konnte im Gegensatz zur CRP-Bestimmung bereits zum Zeitpunkt der Studienaufnahme ein gruppenspezifischer Unterschied nachgewiesen werden. Die Mittelwerte differierten zum Zeitpunkt T1 zwischen 3,0 ng/dl (SD 0,9 ng/dl) für immunkompetent klassifizierte Patienten und 5,1 ng/dl (SD 1,6 ng/dl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,02$). Die operative Intervention führte zu keiner gerichteten Werteveränderung sondern vielmehr zu einer Annäherung der Messwerte, so dass zwischen den Untergruppen zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar war. Im Vergleich immunkompetenter und immunsupprimierter Patienten zum Zeitpunkt T2 betrug der PCT- Spiegel 3,3 ng/dl (SD 0,8 ng/dl) für immunkompetente und 4,2 ng/dl (SD 1,5 ng/dl) für immunsupprimiert klassifizierte Patienten ($p = 0,12$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) kam es bei den immunkompetent klassifizierten Patienten sowie für die adjuvant behandelten, immunsupprimierten Patienten zu einem stärkeren Absinken des PCT Spiegels. Am Ende des Intervalls (Beobachtungszeitraum T3) betrug der PCT-Wert für immunkompetent klassifizierte Patienten im Mittel 1,3 ng/dl (SD 0,7 ng/dl). Für immunsupprimiert klassifizierte Patienten mit adjuvanter Behandlung betrug der Mittelwert 1,9 ng/dl (SD 0,9 ng/dl), immunsupprimiert klassifizierte unbehandelte Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 2,2 ng/dl (SD 1,0 ng/dl). Die Gruppendifferenz zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten war mit $p = 0,035$ zum Zeitpunkt T3 signifikant, die zwischen behandelten und unbehandelten Patienten mit $p = 0,051$ ebenfalls.

3.2.2.2 Zytokine

Die Untersuchung der Zytokinkonzentrationen ergab schon zum Aufnahmezeitpunkt der Patienten in die Studie gruppenspezifisch deutliche Unterschiede. So waren die Serumspiegel von Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) bei Patienten mit als immunsupprimiert klassifizierten IgG- Serumspiegeln erhöht. Im Beobachtungsverlauf kam es zwar zu einer gleichgerichteten Werteveränderung, diese trat jedoch im zeitlichen Ablauf unterschiedlich akzentuiert auf. Parallel entwickelten sich die Serumspiegel von TNF- α und Interleukin-6. Die Konzentration beider Zytokine stieg durch die operative Intervention in beiden Patientengruppen, insbesondere bei den immunsupprimierten Patienten nochmals an und erreichte zum Beobachtungszeitpunkt T2 jeweils ihr Wertmaximum sowie einen signifikanten gruppenspezifischen Unterschied. Zu einem quantitativ geringeren Anstieg durch die operative Intervention kam es bei der Messung des Interleukin-10 Spiegels. Dieses, für das Intervall zwischen den Beobachtungszeitpunkten eins und zwei geltende Verhältnis kehrte sich im darauffolgenden Behandlungszeitraum um. Bis zum Beobachtungszeitpunkt T3 kam es zum Abfall der IL-6- und TNF- α - Konzentrationen, während sich der IL-10 Spiegel im Vergleich der Beobachtungszeitpunkte zwei und drei nicht wesentlich veränderte. Durch die Gabe von Immunglobulinen konnten in der behandelten Gruppe die Konzentrationen deutlich gesenkt werden, so dass zum Beobachtungszeitpunkt T3 signifikante Gruppenunterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten bestanden.

IL-6: Für die Interleukin-6- Serumkonzentration betrug der Mittelwert zum Aufnahmezeitpunkt für immunkompetent klassifizierte Patienten 152 pg/ml (SD 60 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 173 pg/ml (SD 110 pg/ml, $p = 0,092$). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 136 pg/ml (SD 88 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 320 pg/ml (SD 220 pg/ml, $p = 0,022$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) kam es in der Gruppe immunkompetenter Patienten zu einem spontanen Abfall der IL-6- Konzentration auf einen Mittelwert von 94 pg/ml (SD 35 pg/ml). Eine deutliche Reduzierung der zum Teil stark erhöhten IL-6 Konzentrationen trat auch in der Gruppe immunsupprimiert klassifizierter, adjuvant mit Immunglobulinen behandelter Patienten auf. Hier wurde eine Mittelwertreduktion auf durchschnittlich 185 pg/ml (SD 135 pg/ml) gemessen. Auch bei den unbehandelten, immunsupprimiert klassifizierten Patienten kam es im Beobachtungszeitraum T2 → T3 zu einem Abfall der IL-6 Konzentration, der mittlere Spiegel fiel hier jedoch nur auf einen Wert von 247 pg/ml, wobei in den beiden immunsupprimiert klassifizierten Untergruppen deutlich höhere individuelle Spiegel persistierten, was sich in der SD von 190 pg/ml ausdrückt. Im Gruppenvergleich waren sowohl die Mittelwerte der immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten ($p = 0,003$) als auch die der immunsupprimiert behandelten und unbehandelten Patienten ($p = 0,006$) signifikant unterschiedlich.

TNF-a: Bei der TNF-a- Konzentration betrug der Mittelwert zum Aufnahmezeitpunkt für immunkompetent klassifizierte Patienten 16 pg/ml (SD 7 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 31 pg/ml (SD 9 pg/ml, $p = 0,018$). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 17 pg/ml (SD 7 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 32 pg/ml (SD 12 pg/ml, $p = 0,003$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) kam es in der Gruppe immunkompetenter Patienten zu einem leichten, spontanen Abfall der TNF-a- Konzentration auf einen Mittelwert von 15 pg/ml (SD 5 pg/ml). Eine Reduzierung der zum Zeitpunkt T2 noch deutlich erhöhten TNF-a- Konzentrationen auf das Mittelwertniveau immunkompetenter Patienten trat in der Gruppe immunsupprimiert klassifizierter, adjuvant mit Immunglobulinen behandelter Patienten auf. Hier wurde eine Mittelwertreduktion auf durchschnittlich 16 pg/ml (SD 7 pg/ml) gemessen. Auch bei den unbehandelten immunsupprimiert klassifizierten Patienten kam es im Beobachtungszeitraum T2 → T3 zu einem Abfall der TNF-a- Konzentration, der mittlere Spiegel fiel hier jedoch nur auf einen Wert von 24 pg/ml (SD 9 pg/ml). Im Gruppenvergleich waren die Mittelwerte der immunsupprimierten und immunkompetenten Patienten ($p = 0,007$) sowie die der immunsupprimiert behandelten und unbehandelten Patienten ($p = 0,008$) signifikant unterschiedlich.

IL-10: Bei der Interleukin-10-Konzentration betrug der Mittelwert zum Aufnahmezeitpunkt für immunkompetent klassifizierte Patienten 10 pg/ml (SD 3,3 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 13 pg/ml (SD 3,5pg/ml, $p = 0,36$). Zu Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2) betrug der Mittelwert für immunkompetent klassifizierte Patienten 11 pg/ml (SD 4,1 pg/ml) und für immunsupprimiert klassifizierte Patienten 17 pg/ml (SD 6,6 pg/ml, $p = 0,009$). Während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) kam es in der Gruppe immunkompetenter Patienten zu einem Abfall der IL-10 Konzentration auf einem Mittelwert von 10 pg/ml (SD 2,9 pg/ml). Eine Reduzierung der IL-10 Konzentrationen trat auch in der Gruppe immunsupprimiert klassifizierter, adjuvant mit Immunglobulinen behandelter Patienten auf. Hier wurde mit durchschnittlich 11 pg/ml wiederum das Mittelwertniveau immunkompetenter Patienten

erreicht, wenngleich die Wertestreuung etwas größer als in dieser Untergruppe war (SD 4,6 pg/ml). Bei den unbehandelten, immunsupprimiert klassifizierten Patienten kam es im Gegensatz zu den beiden übrigen Untergruppen im Beobachtungszeitraum T2 → T3 zu einer Persistenz der erhöhten IL-10- Konzentration, die zum Beobachtungszeitraum T3 einen Mittelwert von 18 pg/ml (SD 8,1 pg/ml) und damit den höchsten Durchschnittswert im Beobachtungszeitraum erreichte. Im Gruppenvergleich waren die Mittelwerte immunsupprimierter und immunkompetenter Patienten ($p = 0,034$) nicht mehr signifikant unterschiedlich, die zwischen behandelten und unbehandelten immunsupprimierten Patienten ($p = 0,038$) jedoch signifikant different.

3.3 Mikrobiologische Ergebnisse

3.3.1 Erregerspektrum

Unterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten waren sowohl bei der Analyse des Keimspektrums wie auch bei der Analyse der primär vorhandenen beziehungsweise während des Behandlungsintervalls erworbenen Resistenzen nachweisbar. Diese Analyse stützt sich dabei auf Untersuchung von insgesamt 167 Isolaten, die während des Beobachtungszeitraums gewonnen wurden. Ein regionaler Erregernachweis gelang bei 69/70 Patienten, in einem Fall wurde der Primärerreger nicht lokal, sondern in der Blutkultur ermittelt. Bei 16/70 Patienten bestand eine Mischinfektion mit zwei (11/70) oder drei Erregern (5/70). Bei diesen Patienten wurden, abhängig vom klinischen Verlauf, die in der entsprechenden Kultur quantitativ häufigsten Bakterien als Primärerreger, die übrigen Keime gesondert als Zweitbeziehungsweise Dritterreger bewertet. 29/70 Patienten wiesen während des Beobachtungszeitraums positive Blutkulturen auf. Der lokale Infekterreger war zum Zeitpunkt der Studienaufnahme bei 4/70 im Trachealsekret und bei 7/70 Patienten in der Urinkultur nachweisbar. Während des Beobachtungszeitraums aufgetretene nosokomiale Harnwegsinfekte wurden wegen ihres differenten Keimspektrums in der mikrobiologischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Als häufigste Primärerreger wurden bei 28/69 (40,6%) Wunduntersuchungen Staphylokokken nachgewiesen. Bezogen auf die Gesamtpatientengruppe war dabei das Verhältnis zwischen Staph. Aureus- (17/69) und koagulasenegativen Staphylokokkenstämmen (16/69) gleich hoch, die Verteilung wurde durch den Immunstatus der Patienten nicht beeinflusst. Als häufige Erreger wurden in absteigender Reihenfolge Pseudomonas (11/69), Streptokokken (8/69) sowie Enterokokken (7/69) nachgewiesen. Der Anteil gramnegativer Erreger am Keimspektrum betrug für die gesamte Patientengruppe 28/69 (40,6%). Anders als bei den grampositiven Erregern war der Anteil innerhalb der Untergruppen signifikant unterschiedlich. Immunkompetent klassifizierte Patienten wiesen in 12/35 Isolaten gramnegative Primärerreger auf (34,2%), bei immunsupprimierten Patienten lag der Anteil bei 16/34 (47,2%) ($p = 0,034$). Diese Beziehung galt auch für den Fall einer systemisch nachweisbaren Streuung des Infektes. Bei den 29/70 (41,4%) Patienten mit positivem Keimnachweis in der Blutkultur schwankte die Häufigkeit zwischen 12/35 (34,2%) bei immunkompetenten Patienten und 17/35 (48,6%) bei immunsupprimierten Patienten ($p = 0,023$). Gruppenspezifisch unterschiedlich

war auch die Häufigkeit von Mischinfektionen sowie von lokoregionalen Erregerwechseln während der Therapie. Bezogen auf den Immunstatus zum Zeitpunkt der Studienaufnahme waren bei den immunkompetenten Patienten 4/35 (11,4%) von Mischinfektionen und 5/35 (14,2%) von postoperativen Erregerwechseln betroffen. Bei den immunsupprimierten Patienten betrug die Häufigkeit von Mischinfektionen 12/35 (34,2%) ($p = 0,021$), Erregerwechsel kamen bei 14/35 Patienten (40,0%) vor ($p = 0,017$). Bei Mischinfektionen waren die häufigsten nachgewiesenen Erreger Streptokokken (6/27), Klebsiellen (5/27) sowie Propionibakterien (4/27) und *M. morganii* (4/27). Bei Erregerwechseln unter laufender Therapie traten bei 8/31 Patienten Staph. epidermidis, bei 6/31 Staph aureus und bei je 4/35 Patienten Streptokokken und Enterokokken auf.

3.3.2 Resistenzverhalten

Primäre Antibiotikaresistenzen bestanden zum Zeitpunkt der Studienaufnahme bei 29/69 (42,0%) aller lokal nachgewiesenen Erreger. Wie schon bei der Analyse des Erregerspektrums war das Auftreten primärer Antibiotikaresistenzen unabhängig vom Immunstatus der Patienten. Am häufigsten wurden Resistenzmerkmale bei Staph. epidermidis (11/16) sowie Enterokokkenstämmen (3/7) beobachtet. Der prozentuale Anteil für die übrigen Erreger schwankte zwischen 25% und 35% und betrug in absteigender Reihenfolge: Streptokokken 3/8, Pseudomonas 4/11, Staphylokokkus aureus 6/17 sowie Proteus und Klebsiella spez. je 1/4 der Isolate. Primäre Staphylokokkenresistenzen betrafen dabei in 6/17 Fällen Gentamycin, in 3/17 Fällen Ciprofloxacin, in je 2/17 Fällen Mezlocillin, Clindamycin und Cefotiam. Enterokokkenresistenzen betrafen gleichmäßig in 2/7 Fällen Mezlocillin, Gentamycin und Ciprofloxacin. Primäre Pseudomonasresistenzen traten in je 2/11 Fällen gegen Piperacillin und Cefsulodin auf. Mit Erregerwechseln assoziierte Antibiotikaresistenzen waren wie auch während des Beobachtungszeitraumes auftretende Änderungen des Antibiogramms deutlich ungünstiger. Bei gemeinsamer Betrachtung wiesen 39/48 dieser Erreger (81%) Resistenzeigenschaften gegen eines oder mehrere Antibiotika auf. Hiervon waren sämtliche Pseudomonas- und Klebsiellenstämmen sowie über 80% der Staph. epidermidis- und Enterokokkenstämmen betroffen. Die Verteilung innerhalb der Patientengruppen war für diese erworbenen Resistenzen analog zu den bakteriologischen Ergebnissen unterschiedlich. So traten sekundäre Ciprofloxacinresistenzen bei immunsupprimierten Patienten dreimal häufiger als bei immunkompetenten Patienten auf. Erworbene Mezlocillinresistenzen wurden bei einem immunkompetenten und vier immunsupprimierten Patienten beobachtet.

4 Diskussion

4.1 *Pathophysiologie bakterieller Infektionen am Bewegungsapparat*

Die Diagnostik und die Therapie bakterieller Infektionen des muskuloskelettalen Systems stellen im Bereich der operativen Orthopädie ein breit diskutiertes Problem dar mit nur begrenzten Behandlungsfortschritten in den vergangenen Jahren. In der Literatur gibt es bisher wenig eindeutige Aussagen bezüglich Parametern für die Beurteilung von Infektionsverläufen und für die Abschätzung von Prognosen.

Die gegenwärtig praktizierte Therapie besteht aus operativen Eingriffen zur Eradikation des lokalen Infektionsfokus sowie zur Überbrückung infektassoziierter Knochen- und Weichteilschäden in Kombination mit einer systemischen oder kombiniert systemischen und lokalen antimikrobiellen Chemotherapie. Diese Therapie stößt an zwei Grenzen: Zum einen den lokalen Gewebs- und Funktionsverlust, zum anderen die Generalisierung der bakteriellen Infektion. Beide Phänomene werden durch die gleichen antigenen Schlüsselreize und bioaktiven Moleküle hervorgerufen und moduliert (47).

Neuere Erkenntnisse in der Immunologie und Biochemie, insbesondere die Beschreibung von Oberflächenantigenen immunkompetenter Zellen und die hierdurch mögliche Darstellung ihres Funktions- und Aktivierungszustandes, zogen Studien bezüglich einer möglichen Modulation des Immunsystems nach sich (47).

Ausgehend von der Hypothese, dass die infektionsassoziierte Gewebsdestruktion und die Sepsisreaktion als Folgen einer überschießenden Immunantwort zu interpretieren seien, war ein Ansatz die Neutralisation des zirkulierenden Antigens oder eine Blockierung der Aktivierung über Antigen vermittelnden CD14-Rezeptors der Monozyten, also eine immunblockierende Therapie (47).

Ein weiterer theoretischer Ansatz war der einer selektiven Blockade der nach Aktivierung der Monozyten freigesetzten proinflammatorischen Zytokine und Mediatoren. Keines der erprobten anti-Endotoxine beziehungsweise keine anti-Mediatorstrategie konnte in klinischen Anwendungsstudien zeigen, dass die Inhibition eines einzelnen Faktors oder Mediators eine Verbesserung der immunologischen Situation herbeiführt (48). In der klinischen Anwendung erwiesen sich die Substanzen entweder als nicht wirksam, oder waren aufgrund von schwer kalkulierbaren Nebenwirkungen, wie beispielsweise bei den Interleukin-Rezeptorantagonisten, für eine systemische Therapie nicht geeignet (49).

Im theoretischen Behandlungsansatz erscheint die Blockade der proinflammatorischen Reaktion aufgrund der sehr komplexen Regulationsmechanismen der Immunantwort problematisch. Der komplizierte LPS-Rezeptor-Komplex ermöglicht dem Wirt eine differenzierte Reaktion auf Antigenreiz. Biologisches Ziel dieser Variabilität ist die Notwendigkeit, ein in den Organismus eingedrungenes Antigen einerseits adäquat zu eliminieren, andererseits eine überschießende Immunantwort auf quantitativ geringe Mengen dieses Antigens zu vermeiden. Rezeptorantagonisten greifen in diese Steuerung ein. Die Folgen dieses Eingriffs können im negativen Fall in einer Unterdrückung der erforderlichen Immunantwort oder aber in Unterbindung der Toleranzentwicklung und somit einer später überschießenden Immunreaktionen bestehen.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende pathophysiologische Arbeitshypothese ging von der Überlegung aus, dass sowohl die infektiobedingte, lokale Gewebsschädigung als auch die systemische Entzündungsreaktion auf einer Dysbalance zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren beziehungsweise Zytokinen beruht (50).

Ein weiterer Ausgangspunkt war die Vermutung, dass nach der Beschreibung von Substanzen mit einer proinflammatorischen Wirkung bei bakteriellen Entzündungen eine umschriebene Gegenregulation existieren muss. Als Endpunkte eines Ausfalls oder einer Dekompensation dieser in der Literatur unter dem Oberbegriff "Compensatory Anti-Inflammatory Response (CARS)" zusammengefassten Gegenregulation steht ein Übergewicht proinflammatorischer Stoffe, dass sich in Apoptose von Zellen, Organdysfunktion, Organversagen und schließlich dem septischen Schocksyndrom manifestiert (51). Gemäß dieser Hypothese wären systemische Entzündungsreaktion und Sepsis eher als Funktionsstörungen des Immunsystems denn als Folgen der auslösenden bakteriellen Infektion zu verstehen. Legt man diese Hypothese dem vorliegenden Untersuchungsansatz zugrunde, stellt die Behandlung mit polyvalenten Immunglobulinen gegenüber einer selektiven, auf die Blockade eines Mediators oder Rezeptors zielenden Therapie möglicherweise einen Vorteil dar, da sie in größerem Maße der kaskadenartigen, physiologischen Architektur des Immunsystems und seiner Reaktionswege entspricht und so den Erfordernissen einer multimodalen Modulation entgegenkommt.

4.1.1 Sekundäre Immundefizienzen

Dysfunktionen des Immunsystems bei Patienten mit Knochen- und Gelenkinfektionen können sich sowohl aus vorbestehenden Nebenerkrankungen als auch aus der Dynamik des Infektionsgeschehens sowie der zur Behandlung der Infektion eingeleiteten Therapie einschließlich operativer Eingriffe herleiten. Auch posttraumatische beziehungsweise perioperative Therapiemaßnahmen beeinflussen die Integrität des Immunsystems (52).

Der in der hier vorliegenden Untersuchung ermittelte Anteil an Patienten, die aufgrund ihres Serumimmunglobulinspiegels von $< 800\text{mg/dl}$ unter Infektionsbedingungen als immunsupprimiert klassifiziert wurden, betrug ein Drittel. In anderen Untersuchungen wurde dieser Wert mit ungefähr 50% aller hospitalisierten Patienten beziffert (53).

Grundsätzlich können sekundäre Störungen der Immunantwort in unterschiedlichen Bereichen des Immunsystems auftreten. Im ersten Ansatz dieser Arbeit sollte versucht werden, eine eventuell vorliegende Immundefizienz zu lokalisieren.

4.1.1.1 Die unspezifische Immunität

Einige Arbeitsgruppen konzentrierten ihre Ursachenforschung immunologischer Dysfunktionen bei Infektionen am Bewegungsapparat auf die unspezifische Immunabwehr. HIERHOLZER und HIERHOLZER untersuchten in diesem Zusammenhang bereits 1985 in einer in-vitro Anordnung Zellpopulationen und später in einer klinischen Studie immunkompetente Zellen im Blut von Patienten mit chronischer Osteomyelitis (39). Dabei zeigte sich eine Verminderung der phagozytotischen Aktivität von Monozyten und Makrophagen. Auch die Migrationsfähigkeit und die chemotaktische Aktivität dieser Zellen zeigten sich reduziert. Besonders stark eingeschränkt zeigten sich diese Faktoren bei Patienten mit Metallimplantaten im Knochen. Diese Beobachtungen konnten von anderen Arbeitsgruppen bei in-vitro und in-vivo Untersuchungen nicht reproduziert werden.

Bei den in der vorliegenden Untersuchung behandelten Patienten zeigte die Bestimmung der Monozyten- und Granulozytenzahl im peripheren Blut keinen quantitativen Mangel dieser Zelllinien. Die Funktionsbestimmung peripherer Granulozyten mittels PNM-Elastasequantifizierung zeigte korrespondierend hierzu keine Störung der Zellaktivierung. Die Aktivität peripherer Monozyten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme, gemessen an der HLADR Expression, war bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten zwar erniedrigt, jedoch in nicht signifikantem Maße. Nach der operativen Intervention nahm die Expression bei allen Patienten ab, wobei die Gruppenunterschiede ein statistisch signifikantes Niveau erreichten.

Somit fanden sich zum Zeitpunkt der Studienaufnahme bei den von uns untersuchten Patienten keine signifikanten Hinweise auf das Vorliegen einer Dysfunktion der unspezifischen Immunreaktion. Im Gegensatz dazu zeigte sich im postoperativen Verlauf eine signifikante Verringerung der Monozytenaktivität.

4.1.1.2 Die spezifische Immunität

Aufgrund der zentralen Stellung in der Interaktion der verschiedenen Komponenten reagiert die spezifische T-zellgesteuerte Immunität am empfindlichsten auf externe Störungen. Störungen der T-zellvermittelten Immunität gehen häufig mit Funktionsstörungen des Opsonisierungs- und Phagozytosesystems einher. Als Hauptprädiktoren für sekundäre Störungen der T-zellgestützten Immunität gelten Mineraldefizite, virale Infektionen sowie eine Basisbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten (40). Auch bei den in dieser Untersuchung behandelten Patienten konnten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme Hinweise für das Vorhandensein einer Dysregulation der T-zellgestützten Immunität nachgewiesen werden. So war der Anteil an CD3-positiven T-Lymphozyten ebenso wie der Anteil aktivierter CD3/CD69+ und CD3/HLA+ sowie CD4+ Zellen bei Patienten, die gleichzeitig erniedrigte Immunglobulinspiegel aufwiesen, gruppenspezifisch vermindert. Im Beobachtungszeitraum konnte bei denjenigen Patienten, die intravenös mit polyvalenten Immunglobulinen behandelt wurden, eine vermehrte T-Lymphozytenproliferation systemisch nachgewiesen werden. Bei den unbehandelten Patienten traten hingegen im Beobachtungszeitraum der Untersuchung keine wesentlichen Schwankungen der T-Lymphozytendifferenzierung auf. Die Schlussfolgerung, dass eine Dysfunktion der T-zellgestützten Immunantwort für die Entstehung einer sekundären Immundefizienz des humoralen Teils der Immunantwort mitverantwortlich ist, wird durch diesen Befund gestützt.

Sekundäre Defizite der B-zellgestützten Immunität sind mit Eiweißverlustsyndromen, Traumata, der postoperativen Stressreaktion sowie metabolischen Erkrankungen assoziiert (40). Bei der Bestimmung der B-Lymphozytenzahl ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung signifikante Gruppenunterschiede zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten. Durch die Substitution von Immunglobulinen konnte die Subpopulation CD-19-positiver aktivierter B-Zellen signifikant erhöht werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass auch die B-Zell-Immunität an der Entstehung einer sekundären Immundefizienz beteiligt ist.

Obwohl der humorale Teil der spezifischen Immunabwehr aufgrund der relativ langen Halbwertszeit der Immunglobuline theoretisch weniger anfällig für Krankheits- und Stressreaktionen ist, sind oft qualitative und quantitative Antikörperstörungen, insbesondere im Rahmen chronischer Erkrankungen, beschrieben worden (54).

Eine klinisch relevante Erniedrigung des Immunglobulinspiegels im Serum ist dann zu erwarten, wenn entweder eine Synthesestörung oder ein Verlustsyndrom vorliegen, wobei eine Häufung klinisch relevanter Infektionen am ehesten bei Patienten mit einer primären oder sekundären Immunglobulinsynthesestörung zu erwarten ist (54). Synthesestörungen von Immunglobulinen können im Rahmen einer globalen Dysregulation des Immunsystems mit Erniedrigung der T-Helfer-Funktion, Akzentuierung der T-Supressorfunktion oder in Folge einer fehlenden oder inadäquaten Antigenpräsentation vorkommen (40). Als Ausgangspunkt einer Immunglobulinsynthesestörung kommt weiterhin eine Reifestörung der B-Zellen selbst in Betracht. Ursächlich kommt hier unter anderem die posttraumatische beziehungsweise postoperative Stressreaktion infrage. Durch hierbei ausgeschüttete Glukokortikoide kommt es zu einer Verringerung der Leukozytenzahl (55). Es kommt zu einer Erniedrigung der Zahl aktivierter B-Lymphozyten, was sekundär in einer Hypoimmunglobulinämie vor allem der IgG- Komponente resultiert. Die zelluläre Immunantwort bleibt bei dieser Form der Defizienz unbeeinflusst, die unspezifische Immunantwort in Form der neutrophilen Granulozyten ist typischerweise sogar erhöht (56)

Die Annahme einer stressinduzierten sekundären Immundefizienz bietet eine mögliche Erklärung für die zum Aufnahmezeitpunkt in unsere Studie feststellbare und als Klassifizierungsmerkmal verwendete Erniedrigung der Serumkonzentration von Immunglobulinen, besonders der Klasse IgG.

4.1.1.3 Autokrine Immunmodulatoren

Neben der Dysfunktion des humoralen Teils der Immunantwort stellt die Modulation des Immunsystems durch die bakterielle Infektion selbst oder von ihr ausgehende Mediatoren, insbesondere die Zytokine, eine mögliche Ursache der sekundären Immundefizienz dar.

In Untersuchungen ist gezeigt worden, dass es bei der akuten durch *Staphylococcus aureus* verursachten Osteitis zu einer deutlichen und prompten Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-6 und TNF- α kommt (11), was den Beobachtungen in dieser Untersuchung entspricht. Tierexperimentell war gleichzeitig mit der Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine eine zeitliche Verzögerung der Ausschüttung von T-Zell-Zytokinen wie IL-2 und Interferon- γ nachweisbar. Aus dieser Beobachtung folgerten die Autoren, dass *Staph. aureus* die Immunabwehr durch eine Herunterregulation der T-Zell-Immunität und der damit assoziierten Interleukine unterläuft (57).

Der gleiche Befund wurde schon von HENSLER 1997 in einer klinischen Untersuchung über die Mechanismen der Immunsuppression nach Traumata oder chirurgischen Eingriffen bestätigt (58). Darin wurde gezeigt, dass die Proliferation und die nachfolgende Zytokinsekretion von T-Lymphozyten bei polytraumatisierten Patienten trotz adäquater Stimulation vermindert waren.

Es wird betont, dass die pathophysiologischen Reaktionswege, die zur Ausbildung einer sekundären Immundefizienz wie auch zur Entstehung einer Osteitis beziehungsweise zur Chronifizierung einer bakteriellen Entzündung am Knochen führen, durch die gleichen pro- oder antiinflammatorisch wirksamen Stoffwechselprodukte moduliert werden (57).

Als möglicher Mechanismus einer infektionsbedingten Defizienz der Immunantwort wurde von anderen Arbeitsgruppen eine starke Erhöhung des Prostaglandin-E2 (PGE2) Serumspiegels diskutiert (39). PGE2 wird überwiegend von phagozytierenden Makrophagen sezerniert, es bewirkt unter anderem eine Hemmung der

Lymphozytenaktivität durch Hemmung der Phospholipase A2 und des Calciumeinstroms in die Zellen. Weiterhin hemmt es die T-Zell-Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 und -2.

Ein entsprechendes Erklärungsmodell wurde von KLOSTERHALFEN 1996 entwickelt, der bei Osteomyelitispatienten eine deutliche Erhöhung der Immunmediatoren TNF- α , Interleukin-6 und PGE2 im Serum beobachtete und gleichzeitig eine Verminderung der IL-2 Konzentration nachwies (59). Diese Ergebnisse stimmen hinsichtlich der Erhöhung der TNF- α - und der IL-6- Konzentrationserhöhung mit den in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Befunden überein. Zwar wurde der IL-2 Serumspiegel in dieser Untersuchung nicht bestimmt, jedoch kann der Anteil autokrin stimulierter T-Lymphozyten als indirektes Maß für die Höhe dieses Zytokinpiegels herangezogen werden. Unter Berücksichtigung aller Patienten reagierte hier mit maximal 5% nur ein geringer Anteil der Zellen positiv. In der Befundanalyse Klosterhalfens wurde dem PGE2 aufgrund seines inhibitorischen Einflusses auf die Lymphozyten eine Schlüsselrolle bei der Entstehung einer sekundären Immundefizienz zugesprochen.

Diese Theorie böte auch eine Erklärung für die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete Dysfunktion der B-zellgestützten Immunantwort und damit der erniedrigten Serumimmunglobulinspiegel. Zusätzlich kann durch das Modell einer PGE2 induzierten, sekundären Immundefizienz auch die erniedrigte Zahl sowie die verminderte Aktivierung von T-Lymphozyten zum Aufnahmezeitpunkt unserer Patienten in die Studie erklärt werden. Die Tatsache, dass die T-zelluläre Immunantwort in der vorliegenden Untersuchung seltener und in einem quantitativ geringeren Umfang beeinträchtigt war, könnte somit auch am zeitlichen Verlauf der Immundysfunktion liegen. Im Falle einer PGE2- induzierten Immunsuppression tritt die T-Lymphozytendysfunktion vor der Störung der humoralen Immunreaktion auf. Aufgrund der unterschiedlichen Latenzzeiten bis zur Aufnahme der Patienten in die vorliegende Untersuchung könnte diese zeitliche Abfolge auch eine Erklärung für die unterschiedliche Befundaussprägung darstellen.

In mehreren klinischen Studien zur Infektionsbiologie wurde in Übereinstimmung mit unseren Befunden eine längerfristige Persistenz erhöhter Serumspiegel des antiinflammatorischen Zytokins Interleukin-10 beobachtet (60),(61). Die immunsuppressive Wirkung erhöhter Interleukin-10-Spiegel fand gegen Ende der neunziger Jahre zunehmende Beachtung in der Literatur und wurde in starkem Maß auch für die posttraumatische Immundefizienz mitverantwortlich gemacht (62). Physiologische Aufgabe von Interleukin-10 ist die negative Rückkopplung besonders bei aktivierten Makrophagen und auch T- Zellen, wobei die T- Zellen selbst zum größten Teil an der Sekretion dieses Interleukins beteiligt sind.

IL-10 supprimiert die Gentranskription für die Zytokine TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8 sowie physiologischerweise auch für IL-10 selbst. Außerdem zeigt es stimulatorische Wirkung auf die PGE2-Synthese und führt so zu einem Synergismus beider Reaktionen bei der Aktivitätsminderung von Lymphozyten (63). Die Proliferation und Aktivität von B- und T-Lymphozyten wird zusätzlich durch die Verminderung der IL2-Sekretion inhibiert. Zusätzlich wirkt IL-10 hemmend auf die Immunreaktion durch Reduktion von Zelladhäsionsmolekülen auf Monozyten (64). Auch diese Befunde können mit den in dieser Studie erhobenen Befunden in Einklang gebracht werden. Bereits zum Aufnahmezeitpunkt war die VCAM-1 Expression auf der Monozytenoberfläche bei immunsupprimierten klassifizierten Patienten geringer ausgeprägt als in der immunkompetent klassifizierten Gruppe. Im Zeitintervall bis zur operativen Behandlung akzentuierte sich diese Differenz bis zu einem signifikanten Gruppenunterschied, wobei zu

diesem Zeitpunkt in der Gruppe immunsupprimiert klassifizierter Patienten gleichzeitig die höchsten IL-10-Serumspiegel gemessen wurden.

Inwieweit IL-10 neben seiner physiologischen Rückkopplungsfunktion auch zu einer pathologischen Suppression der Immunantwort führen kann, ist Gegenstand von Diskussionen. Interleukin-10 wird von einigen Autoren als Schlüsselsubstanz für die compensatory anti-inflammatory response (CARS) sowie im Fall des Überschießens dieser Gegenregulation für die Entstehung eines Zustandes verantwortlich gemacht, der klinisch und laborchemisch unter dem Begriff der "Immunparalyse" zusammengefasst wurde. NEIDHARDT und KEEL beobachteten in diesem Zusammenhang deutlich erhöhte Plasmaspiegel von Interleukin-10 und dem ebenfalls immunsuppressiv wirkenden Interleukin-4 bei posttraumatischen septischen Erkrankungen. Sie vermuteten eine kausale Beteiligung dieser Zytokine an der zeitgleich beobachteten Monozytendeaktivierung (65).

Auch in klinisch fokussierten Untersuchungen wurde der erhöhte IL-10-Spiegel mit nachfolgender Immunparalyse für die Perpetuierung der Sepsis mitverantwortlich gemacht. KLAVA vermutete aufgrund von Korrelationsanalysen wiederum eine ursächliche Beteiligung erhöhter IL-10 Serumkonzentrationen an der postoperativen Immunsuppression nach Abdominaleingriffen (62).

Im Gegensatz dazu wurde von anderen Autoren die Interleukin-10 induzierte LPS-Toleranz als natürlicher Regulationsmechanismus zur Vermeidung exzessiver Entzündungsreaktionen interpretiert (66).

Bei den in dieser Studie untersuchten immunsupprimierten Patienten wurde gleichgerichtet mit einer gruppenspezifischen Erhöhung der TNF- α - und IL-6-Serumkonzentrationen auch eine Erhöhung des IL-10-Serumspiegels festgestellt. Es konnten die in der Literatur diskutierten Faktoren eines IL-10 gesteuerten, sekundär immunsuppressiven Effektes bestätigt werden. Die Verminderung der Expression von HLA-DR auf der Oberfläche von Monozyten ist demnach klinisch mit der Entstehung postoperativer Infektionen assoziiert. Der von NEIDHARD (65) angegebene Grenzwert einer 30% HLA-DR-Expressionsrate zur Definition einer postoperativen Immunparalyse wurde in der vorliegenden Untersuchung jedoch nur von zwei Patienten unterschritten. Ähnlich wie bei der Untersuchung der Expression von Adhäsionsmolekülen fand sich bei den hier untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Studienaufnahme eine nicht signifikante Erniedrigung der HLA-DR-Expression bei den als immunsupprimiert klassifizierten Patienten. Im Zeitraum bis zur postoperativen Kontrolle war die Mittelwertdifferenz zwischen immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten auf ein signifikantes Niveau gestiegen. Bei Betrachtung der Gesamtgruppe ergaben sich im Vergleich zu der zitierten Arbeit jedoch deutlich geringere Expressionsdifferenzen sowie keine unmittelbare Beeinflussung des klinischen Verlaufs.

In der vorliegenden Untersuchung wurde zusätzlich eine negative Korrelation zwischen dem Anteil aktivierter B-Lymphozyten und der Serumkonzentration von IL-10 ($r = -0.61$, $p = 0,01$) ermittelt.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dieser Untersuchung für das Vorliegen einer multilokulären Immundefizienz. Es ergeben sich Hinweise insbesondere auf eine Defizienz im Bereich der humoralen Abwehr und der B-Zell-Immunität, aber auch im Bereich der T-Zell-Immunität. Auch eine Beteiligung erhöhter Interleukin-10-Spiegel an der Suppression beider Zelllinien und an der posttraumatischen Suppression der Monozytenaktivität erscheint nach unseren Ergebnissen plausibel.

4.2 Immunmodulatoren in der Diagnostik bakterieller Entzündungen

Es stellt sich die Frage, inwieweit in der vorliegenden Studie untersuchte Parameter geeignet sind, die Diagnose einer bakteriellen Infektion zu stellen oder im Rahmen der Behandlung ein Verlaufsmonitoring zu ermöglichen.

Diesbezüglich ergeben sich in der klinischen Praxis immer wieder diagnostische Probleme, die ausschließliche Orientierung an der Leukozytenzahl, dem CRP und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erweist sich häufig als unzulänglich.

4.2.1 Leukozyten

SPANGEHL et al. führten eine Metaanalyse über die Wertigkeit der verschiedenen diagnostischen Verfahren bei der Aufdeckung und Differenzierung bakterieller Entzündungen von implantierten Endoprothesen durch (67). Es wurde festgestellt, dass kein Untersuchungsparameter alleine geeignet war, eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität zu erzielen. Insbesondere die Bestimmung der Leukozytenzahl stellte kein adäquates Instrument zur individuellen Diagnostik dar. Diese Einschätzung deckt sich mit den Beobachtungen in der vorliegenden Untersuchung. Unter Berücksichtigung aller Patienten lag der Anteil an Individuen, die trotz nachgewiesener Infektion keine Leukozytose entwickelten, bei über 25%. Der Parameter kann also im Falle einer signifikanten Erhöhung als Positivkriterium verwendet werden, schließt aber bei einem negativen Ergebnis eine bakterielle Infektion insbesondere dann nicht aus, wenn der betreffende Patient an einer sekundären Immundefizienz oder einer immunkompromittierenden Grunderkrankung leidet.

4.2.2 Zytokine

Aufgrund der engen Assoziation der einzelnen Zytokine mit den immunologischen Vorgängen bei lokalen und systemischen bakteriellen Infektionen war es naheliegend, ihren Wert für die Diagnostik von bakteriellen Infektionen am Bewegungsapparat zu überprüfen.

Hinweise auf den diagnostischen Wert der Zytokine bei Infektionen am Bewegungsapparat finden sich in Untersuchungen von KLOSTERHALFEN, der 1996 die lokale und systemische Freisetzung von Interleukin-1, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Leukotrien B4 (LTB4) vor und nach operativen Eingriffen bei 29 Patienten mit akuter und 22 Patienten mit chronischer posttraumatischer Osteomyelitis untersuchte (59). Als Untersuchungs- und Vergleichsparameter dienten die Leukozytenzahl, die Serum-CRP-Konzentration und die Körpertemperatur. Unabhängig von diesen Messwerten erfolgte die Klassifizierung des Aktivitätsgrades der Osteomyelitis histologisch beziehungsweise immunhistologisch. Die Plasmaproben zeigten präoperativ für alle Mediatoren signifikant erhöhte Spiegel in der Patientengruppe mit akuter Osteomyelitis. Die Zytokinpiegel korrelierten mit der Aktivität des Entzündungsherdens und fielen postoperativ bei erfolgreicher Herdsanierung innerhalb von sieben Tagen auf Normalwerte ab. Im Gegensatz dazu waren die Parameter Leukozytenzahl, CRP und Körpertemperatur noch am Ende des Beobachtungszeitraumes von 21 Tagen signifikant erhöht. Daraus leitete der Autor die Schlussfolgerung ab, dass die proinflammatorischen Zytokine eine präzisere

labordiagnostische Aktivitätsbestimmung ermöglichen als die gebräuchlichen Parameter, zumal es bei den makrophagenabhängigen Interleukinen im Vergleich zum CRP zu einem deutlich geringeren operationsbedingten Anstieg kam. Diese Schlußfolgerung kann aufgrund der in dieser Studie gemachten Beobachtungen grundsätzlich bestätigt werden. Die Höhe der systemisch gemessenen IL-6 und TNF- α -Konzentration korrelierte bei in dieser Untersuchung behandelten Patienten mit der klinisch feststellbaren lokalen Krankheitsschwere.

Dem Konzept eines Zytokinmonitorings im Therapieverlauf stehen allerdings mehrere Hindernisse entgegen. So sind die zu untersuchenden Stoffe instabil, was hohe Transport- und Logistikanforderungen bedeutet, außerdem zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung erhebliche interindividuelle Schwankungen der gemessenen Zytokinkonzentrationen. Ein Verlaufsmonitoring mit Hilfe wiederholter Spiegelbestimmungen hat daher aus unserer Sicht nur experimentellen Charakter.

Zur Abgrenzung einer chronischen Knocheninfektion von einer abakteriellen Entzündung mit Hilfe der Zytokindiagnostik liefert unsere Untersuchung keine validen Daten. In der Untersuchung Klosterhalbens ergaben sich bei der Bestimmung der Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit chronifizierten Infektionen keine Unterschiede zu einer Vergleichsgruppe ohne Infektion(59), was den Wert einer Zytokindiagnostik auch bei chronischen Infektionen am Bewegungsapparat infrage stellt.

4.2.3 CRP, PCT

Das C-reaktive Protein (CRP) ist der in der klinischen Routine wahrscheinlich heute am weitesten verbreitete Marker zum Monitoring bakterieller Entzündungen. C-reaktives Protein wird von Hepatozyten in der Leber nach Stimulation durch IL-6 sezerniert. Das C-reaktive Protein stellt einen unspezifischen Marker dar, da es auch nach Traumen, chirurgischen Eingriffen, chronischen Infektionen sowie bei malignen Grunderkrankungen regelhaft erhöht ist. Die Latenzzeit von der Stimulation durch IL-6 bis zur klinisch meßbaren Erhöhung der CRP Konzentration beträgt zwischen 24 und 48 Stunden, die Halbwertszeit bis zum Abfall des Serumspiegels liegt bei 24 Stunden. Diese Verzögerung schränkt die kurzfristige Verwendbarkeit im Therapiemonitoring sowie in der Prognosestellung ein (68). Außerdem korrelieren Schwankungen in der Serumkonzentration des C-reaktiven Proteins nicht immer mit dem Entstehen, der Persistenz oder dem Verschwinden eines infektiösen Fokus (69), (70).

Als Alternative bietet sich die Bestimmung der Procalcitonin (PCT)- Serumkonzentration an. Die physiologische Funktion von Procalcitonin (PCT) ist noch immer nicht vollständig geklärt.

In klinischen Studien wurde für das PCT eine deutlich höhere Spezifität in Bezug auf bakterielle Infektionen nachgewiesen als für das CRP. Die Serumspiegel werden durch operative Traumen nur gering beeinflusst (69). Die Serumkonzentration von PCT korreliert dabei erheblich stärker mit der systemischen Entzündungsreaktion.

In unserer Untersuchung eigneten sich sowohl die CRP-, als auch die PCT-Serumspiegelbestimmungen als Instrumente für ein personenbezogenes Monitoring des Infektionsverlaufes. Bei der individuellen Verfolgung des Infektionsverlaufes erwies sich auch in unserer Untersuchung die Bestimmung des Procalcitoninspiegels als vorteilhaft, da nur in einem Fall ein negatives Messergebnis auftrat, obwohl die gleichzeitig

erhobenen TISS- und Sepsisscorewerte in Verbindung mit dem klinischen Zustand des Patienten eine bakterielle Entzündung nachwiesen. Trotz dieses falschnegativen Testergebnisses ergab der Vergleich der PCT-Serumkonzentration mit dem TISS-Scorewert der Patienten eine signifikante, positive Korrelation beider Parameter. Bei der Bestimmung des C-reaktiven Proteins zeigte sich im Therapieverlauf bei 8/70 untersuchten Patienten keine beziehungsweise eine inadäquate Konzentrationsveränderung. Die Sensitivität des Verfahrens war damit in dieser Untersuchung der Beobachtung der Leukozytenzahl vergleichbar. Im Gegensatz zur PCT-Bestimmung ergab sich auch keine signifikante Korrelation mit dem TISS Score.

Demnach eignet sich das CRP zum Verlaufsmonitoring, analog zur Leukozytenbestimmung, bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns adäquate CRP Werte aufweisen.

Bei immunsupprimierten Patienten sollten negative oder im Verlauf areaktive CRP-Serumwerte allerdings kritisch hinterfragt werden.

Aus unserer Untersuchung kann gefolgert werden, dass für das PCT eine exaktere Korrelation mit dem Auftreten von bakteriellen Infektionen besteht und sich das Verlaufsmonitoring exakter darstellen lässt als durch das CRP.

4.2.4 Immunglobulin-G

Bewährt hat sich in der vorliegenden Untersuchung die Bestimmung der Serum IgG-Konzentration. Mit diesem Test lässt sich der Funktionszustand der humoralen Immunabwehr anhand ihres quantitativ bedeutsamsten Endproduktes darstellen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde aufgrund eigener Beobachtungen, jedoch in Übereinstimmung mit Literaturangaben anderer Arbeitsgruppen (38), (43), ein IgG Serumspiegel von 800mg/dl als Untergrenze einer physiologischen Reaktion des Immunsystems bei einer klinisch manifesten Infektion definiert. Unter Berücksichtigung des perioperativen klinischen Verlaufs sowie der klinischen Langzeitergebnisse erscheint es retrospektiv sinnvoll, diese Grenze auf 1.000 mg/dl heraufzusetzen, da in diesem Fall mehrere Patienten mit infektbedingten Komplikationen sowie einer Rezidivinfektion einer Behandlung unterzogen worden wären.

Zusammenfassend ist den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge für die Unterscheidung zwischen immunkompetenten und nicht immunkompetenten Patienten der Immunglobulinspiegel im Serum ein wichtiger Parameter, wobei als Grenze 1000 mg/dl festgelegt werden sollten. Zusätzlich erscheint in Anlehnung an das Kapitel „sekundäre Immundefizienzen“ bei Patienten mit Infektionen am muskuloskelettalen System neben einem Differentialblutbild auch eine durchflußzytometrische Analyse des Aktivitätszustandes von T-Lymphozyten und B-Lymphozyten sinnvoll. Eine prognostische Beurteilung des Verlaufes lässt sich daraus nicht eindeutig ableiten, sollte aber eine besondere Berücksichtigung der Abwehrlage nach sich ziehen, zum Beispiel in Form einer adjuvanten Immunglobulinsubstitution.

Zum Verlaufsmonitoring haben sich die Zytokine bislang nicht bewährt, für die Diagnostik und die Verlaufsbeurteilung bakterieller Entzündungen ist jedoch auch nach den Ergebnissen dieser Untersuchung der besondere Wert des Procalcitonins hervorzuheben.

4.3 Immunmodulation durch Immunglobuline

4.3.1 Wirkung

Die bezüglich der Wirkung von Immunglobulinen in dieser Untersuchung gemachten Beobachtungen stimmen in wesentlichen Aspekten mit den Ergebnissen von Arbeitsgruppen überein, deren Studien in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre publiziert wurden. 1999 publizierte die „Cochrane Collaboration Group“ erstmals eine Metaanalyse zur Frage der Wertigkeit intravenöser Immunglobuline und anderer immunmodulierender Medikamente in der Sepsisbehandlung. Im Jahre 2002 wurde von ALEJANDRIA et al. aus der „Infectious Diseases Study Group“ derselben Institution ein Update zu dieser Metaanalyse veröffentlicht (42). Der Datenpool umfasste insgesamt 55 Studien zum Thema der intravenösen Immunglobulintherapie bei Sepsis. 27 Studien mit insgesamt 4.500 Patienten erfüllten die von den Autoren festgelegten Qualitätskriterien und wurden in die Auswertung einbezogen. Einschlusskriterien waren die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen bei Patienten jeden Alters mit bakterieller Sepsis oder septischem Schock. Die Beobachtungskriterien umfassten die Untersuchung der Gesamtsterblichkeit, die Inzidenz sowie Mortalität des septischen Schocks sowie die Erregereradikation und Hospitalisierungsdauer der Patienten. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Therapie mit polyvalenten Immunglobulingemischen zu einer signifikanten Senkung der Sepsismortalität gegenüber unbehandelten Kontrollpatienten führte. In weiteren Subgruppenanalysen konnte dieser Zusammenhang für monoklonale Immunglobulingemische ebenso wenig festgestellt werden wie für die ebenfalls untersuchten monoklonale Antikörper gegen Endotoxin (Mab) und die anti-Zytokinbehandlung (anti-Cy). Als Fazit folgerten die Autoren, dass polyklonale Immunglobuline die Sterblichkeit bei Sepsis reduzieren können und daher einen Ansatz der adjuvanten Therapie darstellen. Dieses Fazit wird in neueren Studien bestätigt (71).

Nur wenige klinische Untersuchungen beschäftigten sich bisher mit der Therapie von Sepsispatienten, die mit bakteriellen Infektionen der Knochen und Gelenke einhergingen. TASSLER veröffentlichte 1993 Ergebnisse von zwei Untersuchungen mit intravenöser Immunglobulinsubstitution bei Patienten mit chronischer posttraumatischer Osteomyelitis (38). Postoperativ waren insgesamt zehn Gramm polyvalenter Immunglobuline verabreicht worden. Der Autor konnte nachweisen, dass Teile der verabreichten Immunglobuline anschließend in der Drainageflüssigkeit der Patienten erschienen, nach intravenöser Applikation also offenbar zum Ort der lokalen Infektion gelangt waren. Bei Patienten mit niedrigen Serumimmunglobulinkonzentrationen wurde eine signifikante Erhöhung der endogenen Immunglobulinproduktion beschrieben. Klinisch wurde eine Verbesserung des Lokalbefundes im Vergleich zu Patienten ohne Immunglobulinsubstitution beschrieben, wenngleich als Beurteilungsparameter lediglich die Menge der Wundsekretion und kein klinisches Ratingsystem verwendet wurde. In der Interpretation der Ergebnisse vermutete der Autor, dass die applizierten Immunglobuline zu einer vermehrten Präsentation antigen wirksamer Substanzen führen und es hierdurch zu einer Verbesserung der T-Zellfunktion mit nachfolgender Stimulation sämtlicher Bestandteile der Immunantwort kommt. Diese Befunde entsprechen in wesentlichen Teilen den in unserer Untersuchung gemachten Beobachtungen. So führte die intravenöse Gabe polyvalenter Immunglobuline auch in dieser Studie neben der Serumkonzentrationserhöhung zu einer aktiven Beeinflussung der Immunantwort. Diese aktive Beeinflussung zeigte sich in einer Zunahme der Aktivität aller drei in der Blutbahn untersuchter Zelllinien, der Monozyten, der T-Lymphozyten und der B-Lymphozyten.

Die operative Intervention bedingte bei den in dieser Untersuchung behandelten Patienten einen Rückgang der Anzahl aktivierter Monozyten. In der postoperativen Beobachtungsphase kam es dann in der Untergruppe immunsupprimiert klassifizierter und adjuvant behandelter Patienten zu einem deutlichen Anstieg der HLADR- Expression, während der Wert bei unbehandelten Patienten im Gruppenmittel stagnierte und bei einzelnen Patienten weiter absank.

Die Zahl an T-Lymphozyten mit Oberflächenaktivierung (CD3/HLA+) stieg während des postoperativen Beobachtungszeitraumes (T2 → T3) in den Untersuchungsgruppen mit immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten an. In der Untergruppe immunsupprimierter, adjuvant behandelter Patienten war dieser Anstieg stärker ausgebildet und führte zum Beobachtungszeitraum T3 zu einem signifikant größeren Anteil CD3/HLA- positiver Zellen in dieser Gruppe.

Ein entsprechender Zusammenhang bestand für die Subpopulation CD19-positiver, aktivierter B-Zellen, die am Ende des postoperativen Behandlungszeitraums in der adjuvant therapierten Untergruppe signifikant erhöht war.

4.3.2 Wirkungsmechanismen

Der mögliche Wirkungsmechanismus intravenös verabreichter Immunglobuline war bislang nur selten Gegenstand von klinischen oder experimentellen Untersuchungen. Die frühen Anwendungen von Immunglobulinen in der Infektions- und Sepsisbehandlung gingen von der Vorstellung einer antiinflammatorischen Wirkung ausschließlich durch Bindung und Neutralisation bakteriellen Antigens aus. Unter Berücksichtigung der in dieser Untersuchung gemachten Beobachtungen erscheinen folgende fünf Mechanismen denkbar:

4.3.2.1 Inaktivierung von Antigen

Die Inaktivierung von Antigen gehört zu den Hauptfunktionen der Immunglobuline, eine hierdurch induzierte klinische Wirkung zu den ältesten diskutierten therapeutischen Eigenschaften polyvalenter Immunglobuline. Antigen kann durch einfache Bindung an einen passenden Fab-Rezeptor neutralisiert werden, über den Fc-Rezeptor vermittelt wird dann eine Opsonisierung durch akzessorische Zellen erreicht oder Komplement aktiviert (40). Für diese Inaktivierung ist eine Antigenspezifität der substituierten Antikörper erforderlich, was bei einer Substitution von Antikörpermengen im Grammbereich quantitativ durchaus möglich erscheint. Kommerziell vertriebene Immunglobulinlösungen enthalten "natürliche" Antikörper, was den Einschluß von Antikörpern gegen alle vorkommenden antikörperabhängigen Erkrankungen beinhaltet. Natürliche Antikörper haben ein hohes Bindungspotential und können sich gegenüber verschiedenen Antigenen polyreaktiv verhalten.

In mehreren klinischen und experimentellen Untersuchungen wurde die Antikörperzusammensetzung und damit das therapeutisch nutzbare Potential kommerziell erhältlicher Immunglobulinpräparate vergleichend analysiert. So quantifizierte die Arbeitsgruppe von Hiemstra Antikörper gegen 30 unterschiedliche Virenstämme sowie 12 Bakterienspezies in sechs unterschiedlichen kommerziellen Immunglobulingemischen und

fanden unter anderem konstant Antikörper gegen *S. aureus*, *E. coli*, *S. pyogenes* und B-Streptokokken (72). Diese auf Keimspezies fokussierten Untersuchungen wurden durch Arbeiten ergänzt, die eine größere Bedeutung auf den Antikörpergehalt gegen einzelne Oberflächenmoleküle, LPS-Untergruppen gramnegativer Bakterien sowie Exotoxine grampositiver Bakterien und Zytokine legten (43).

Der Neutralisierung von Antigen ist eine große therapeutische Bedeutung zuzuordnen. Besonders die Neutralisierung von Virulenzfaktoren wie Adhäsinen oder bakteriellen Toxinen verringert die Pathogenität der Erreger erheblich. Der theoretische Ansatz, Endo- und Exotoxine sowie weitere, als Antigen wirksame Stoffwechselprodukte oder Bestandteile von Bakterien durch Immunglobuline gesunder Spender zu neutralisieren, entspricht formal einem antiinflammatorischen Therapiekonzept. Im Gegensatz zu den monoklonalen Antizytokinen wird als Angriffspunkt einer intravenösen Behandlung mit polyvalentem Immunglobulin jedoch nicht ein einzelnes Antigen, sondern vielmehr das gesamte Spektrum der zum Zeitpunkt der Behandlung zirkulierenden Immunogene avisiert.

4.3.2.2 Direkte und synergistische antimikrobielle Wirkung auf Bakterien

Die klassischen Immunglobulinwirkungen auf Bakterienzellen wie die Steigerung der phagozytierenden Aktivität durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen im Rahmen der IgG-vermittelten Opsonisierung sowie die Zerstörung der Zellmembran durch IgG-induzierte Aktivierung der Komplementkaskade sind indirekter Natur. Zusätzlich existieren jedoch auch Hinweise darauf, dass polyvalente Immunglobuline eine direkte Wirkung auf Bakterienzellen haben, die als synergistisch zu den systemisch verabreichten Antibiotika beschrieben werden kann (73).

4.3.2.3 Inaktivierung von Entzündungsmediatoren

Die grundsätzliche Fähigkeit von polyvalenten Immunglobulinen, Zytokine inaktivieren zu können, hat sich auch in mehreren experimentellen und klinischen Studien zur bakteriellen und abakteriellen Entzündungstherapie gezeigt. Kommerzielle Immunglobuline enthalten Antikörper gegen eine Anzahl von Zytokinen, die eine Neutralisation oder Verkürzung der Plasmahalbwertszeit dieser Substanzen bedingen können (74). Im Einzelnen wurden meßbare Antikörperwirkungen gegen Granulozyten-Makrophagen Stimulierenden Faktor (GMSF), Interferon- γ , Interleukin-1, Tumornekrosefaktor- α und Interleukin-6 in-vivo belegt. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den in dieser Untersuchung durchgeführten Messungen, die für die untersuchten Zytokine IL-6, IL-10 und TNF- α eine signifikante Konzentrationsreduktion im Anschluß an die Immunglobulintherapie zeigten.

4.3.2.4 Aktivierung des Komplementsystems

Zum Komplementsystem zählen mehr als zwanzig einzelne Bestandteile und Faktoren, die einen komplexen, nur in seiner Gesamtheit funktionierenden Bestandteil der Infektabwehr darstellen. Strukturell kann das Komplementsystem in seine beiden Aktivierungswege, den klassischen und den alternativen Weg, sowie in die terminale Aktivierungskaskade und

das Inhibitorsystem gegliedert werden. Der Beginn beider Aktivierungswege setzt das Vorhandensein von IgM- oder IgG- abhängigen Antigen-Antikörperkomplexen voraus, weswegen das Komplementsystem funktionell der humoralen Infektabwehr zugerechnet wird. Der klassische Weg des Komplementsystems beginnt mit der Interaktion des Komplementfaktors C1 mit dem Fc-Fragment von Antigen-Antikörperkomplexen, wodurch es zur kaskadenartigen Aktivierung der weiteren Reaktionsschritte kommt. Die Initiierung des alternativen Weges der Komplementaktivierung erfolgt über eine langsam ablaufende Hydrolyse des Komplementfaktors C3. Auslöser der Aktivierung können neben bakteriellen Antigenen selbst agglutinierte Formen der Immunglobulinklassen IgA und IgE sein, wobei die Reaktion in diesem Fall über den Fab- Rezeptorteil des Immunglobulinmoleküls ausgelöst wird (40). Beide Aktivierungswege münden über den Faktor C4 in eine gemeinsame terminale Aktivierungskaskade, an deren Ende mit der Aktivierung vom Komplementfaktor C8 die Ausbildung von Makromolekülkomplexen steht, die zur Zellschädigung durch Bildung transmembranaler Poren unterschiedlicher Größe in der Zellwand führt.

Außerdem kann über den alternativen Reaktionsweg des Komplementsystems die Chemotaxis und die Zelladhärenz erhöht werden, was zur Aktivierung unter anderem von B-Lymphozyten beiträgt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Erniedrigung des als Beginn der terminalen Aktivierung bestimmten Komplementfaktors C4 bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten zu den Beobachtungszeitpunkten T1 (Studienaufnahme) und T2 (Postoperativ). Zum Beobachtungszeitraum T3 (Substitutionsende) wiesen die mit Immunglobulinen behandelten Patienten signifikant höhere Spiegel aller untersuchten Komplementfaktoren auf. Dabei überstieg die durchschnittliche Höhe des C4-Spiegels die bei unbehandelten, immunkompetent klassifizierten Patienten beobachteten Werte.

Neben einem direkten, transfusionsbedingten Effekt wäre diese Beobachtung durch eine vermehrte Aktivierung in Folge der Immunglobulinsubstitution erklärbar.

4.3.2.5 Stimulation von B-Lymphozyten

In der vorliegenden Studie wurde eine Erhöhung von CD19+ (aktivierten) B-Zellen im Blut von Patienten nach adjuvanter Immunglobulingabe beobachtet.

Polyvalente Immunglobuline in ihrer Eigenschaft als Endprodukte der humoralen Immunantwort führen nicht zu einer negativen Rückkoppelung des biologischen Regelsystems, sondern im Gegenteil zu einer Aktivitätssteigerung der B-Lymphozyten (75). Dieses auf den ersten Blick überraschende Phänomen kann über unterschiedliche Wirkungen von Immunglobulinen auf die B-Zell-Aktivierung erklärt werden.

So kann eine Aktivierung von B-Lymphozyten durch Immunglobuline über die Stimulation des Monozyten-Makrophagensystems erfolgen. Diese Zellen werden über ihre Fc-Rezeptoren nicht nur zu gesteigerter Phagozytose, sondern auch zur Sekretion von Zytokinen angeregt, die immunmodulatorisch wirksam werden. Besonders von stimulierten Monozyten sezerniertes IL-6 und LTB-4 vermitteln physiologisch eine Lymphozyten-Proliferation (40).

Außerdem werden zirkulierende Immunglobuline, die Antigen gebunden haben, über einen nicht phagozytotischen Fc-Rezeptor auf der Oberfläche von folliculären dendritischen Zellen festgehalten. Sie präsentieren den B-Zellen so wirkungsvoll Antigen und tragen zu

einer Selektion antigenspezifischer B-Zellen bei, die der Affinitätsreifung zugrunde liegt (40).

Eine weitere Möglichkeit zur indirekten Lymphozytenaktivierung stellt eine Immunglobulininduzierte Komplementaktivierung dar. Durch die vom Fab-Bestandteil induzierte Aktivierung der alternativen Komplementkaskade steigt die Vernetzung entsprechender Immunglobulinmoleküle und nachfolgend die Adhärenz und anschließende Aktivierung von B-Lymphozyten an den entsprechenden Antigen-Antikörperkomplexen an. Als Mechanismus wurde eine Stimulation über den alternativen Weg der Komplementkaskade unter maßgeblicher Beteiligung des Faktors C3 vermutet, bei dem die Bildung und Aktivierung eines Corezeptorkomplexes aus dem Fab-Teil des Immunglobulinmoleküls mit Monozyten oder Granulozyten sowie der anschließenden Aktivierung den entscheidenden Mechanismus darstellt. Der Komplementrezeptor CR2, der C3-Untergruppenproteine erkennt, ist ein wichtiger Teil des B-Zell-Corezeptorkomplexes. Die Bindung dieser Komplementfaktoren spielt eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von B-Lymphozyten, da sie zwischen dem Antigenrezeptor der B-Zelle und ihrem Korezeptor eine Verbindung herstellt, die die B-Zelle bis zu 10.000fach empfindlicher für das Antigen macht (40).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Aktivierung von B-Zellen indirekt über eine Reduzierung der Antigenkonzentration dar. Aus experimentellen Untersuchungen von Zellkulturen ist bekannt, dass superoptimale Antigenkonzentrationen nicht zur Aktivierung, sondern zur Hemmung von Lymphozyten führen können. Dabei kommt es zum Capping der Zelle. Alle antigenbeladenen Oberflächenimmunglobuline wandern zu einem Zellpol, die Zelle ist frei von Rezeptoren mit Spezifität für das entsprechende Antigen und somit mindestens 24 Stunden nicht aktivierbar. Ein Ende dieses Zustandes tritt erst auf, nachdem eine langsame Neubesetzung mit synthetisierten Serumimmunglobulinen stattgefunden hat. Als biologische Funktion des Cappings wird vermutet, dass es eine durch superoptimale Antigenkonzentrationen gehemmte Zelle für optimale, das heißt erniedrigte Konzentrationen aktivierbar machen soll. Extern zugeführte Immunglobuline könnten somit eine Starterfunktion besitzen, indem sie Antigenkonzentrationen auf optimale Werte senken. Nach dieser Theorie können sehr niedrige und sehr hohe Mengen eines Antigens zu einer erworbenen Niedrig- oder Hochzonentoleranz führen (40). Gerade bei TI-Antigenen, zu denen auch Zellwandpolysaccharide grampositiver Kokken zählen, ist diese Hemmung durch zu hohe Antigenkonzentration relevant.

4.4 Indikationsstellung zur adjuvanten Immunglobulingabe

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien kann aus dieser Untersuchung gefolgert werden, dass die intravenöse Gabe von polyvalenten Immunglobulinen grundsätzlich geeignet ist, den Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer nachgewiesenen Dysfunktion der humoralen Immunantwort zu beeinflussen, die Morbidität der Patienten zu verringern und das Risiko von Infektrezidiven zu reduzieren. Bei Patienten mit Infektionen des muskuloskelettalen Systems wäre nach unseren Untersuchungsergebnissen die Substitution mit Immunglobulinen zu empfehlen, wenn der Immunglobulinspiegel im Serum weniger als 1000 mg/dl beträgt.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die verabreichten Immunglobuline über die passive Funktion der Bindung und Elimination von Antigen, überschüssigen Zytokinen und

Entzündungsmediatoren hinaus in der Lage sind, aktiv in die Proliferation und Interaktion von immunkompetenten Zellen einzugreifen und zu einer Stimulation der supprimierten Immunantwort am Ort des Infektionsgeschehens zu sorgen. Da sich diese Wirkung ausdrücklich auch auf Zellen der unspezifischen Immunantwort sowie T-Lymphozyten erstreckt, erscheint es unter Berücksichtigung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu diesem Thema möglich, dass das Indikationsspektrum nicht auf Störungen der humoralen Immunabwehr beschränkt werden muss. Aus unserer Sicht erscheint es sinnvoll, bei Patienten mit Infektionen am muskuloskelettalen System neben einem Differentialblutbild auch eine durchflußzytometrische Analyse des Aktivitätszustandes von T-Lymphozyten und B-Lymphozyten durchzuführen. Analog zum Immunglobulinspiegel im Serum sollte auch bei deutlich unterhalb der Normwerte liegenden Aktivitätszuständen dieser Zelllinien eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden, wenn auch eindeutige klinische Erfahrungen zur Bewertung dieser Frage mit dem vorliegenden Untersuchungsprotokoll nicht gewonnen werden konnten.

Als wesentliche Determinante eines möglichen Behandlungserfolgs erscheint in der vorliegenden Untersuchung der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Dieser sollte möglichst am Beginn der klinischen Behandlung liegen, da zu diesem Zeitpunkt die Dysregulation des Immunsystems weniger ausgeprägt und die Konzentrationen von Antigen und überschüssigen Entzündungsmodulatoren weniger hoch sind.

Hinsichtlich der optimalen Dosierung der eingesetzten Medikamente wurden eine Reihe experimenteller Untersuchungen angestellt. Im Rahmen der Metanalyse der Cochrane Study Group zur adjuvanten Sepsisbehandlung (42) variierte bei den ausgewerteten Studien die Dosierung zwischen 200mg/kg und 500mg/kg, wobei die Applikationsmodalitäten der Gesamtdosen zwischen einmalig und repetitiver Gabe von Teildosen in achtstündlichen Intervallen schwankte. Bei der Planung der vorliegenden Studie lag diese Publikation noch nicht vor. Zur Dosisfindung hatten wir uns aus diesem Grund an den Empfehlungen in der Behandlung von Patienten mit idiopatischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) (76) orientiert, wobei die von uns verabreichten Dosen mit 1,0 g IgG/ kgKG also höher lagen als in der zitierten Metaanalyse.

Ausgehend vom jetzigen Forschungsstand bleiben viele Zusammenhangsfragen bei der Beeinflussung der Immunantwort offen. Zurückkehrend auf die Ausgangsfragestellung dieser Untersuchung scheint sich die Grundhypothese, dass die Integrität und Funktion des Immunsystems neben den etablierten Prädiktoren der Operation und der antibiotischen Behandlung eine wesentliche Determinante des Verlaufs und der Behandlung dieser Erkrankungen darstellt, durch die erhobenen Befunde ebenso wie durch die Forschungsergebnisse anderer Arbeitsgruppen zu bestätigen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen bakterieller Infektionen am Bewegungsapparat kommt es zu Veränderungen der Anzahl und des Aktivierungszustandes immunologisch wirksamer Zellen und Faktoren. In dieser prospektiven Untersuchung sollte die Häufigkeit immunkompetenter Zellen sowie spezifischer Modulatoren unter Infektionsbedingungen im Serum von Patienten untersucht werden. Entscheidende Arbeitshypothese war dabei, dass die humorale Immunität als Bestandteil des spezifischen Immunsystems eine wesentliche Rolle bei der Abwehr bakterieller Infektionen des muskuloskelettalen Systems spielt. Störungen der Immunantwort manifestieren sich unter anderem in einer quantitativen Erniedrigung der systemischen Immunglobulinkonzentration. Die extrazelluläre Erregerausbreitung und Erregerpersistenz wird durch diesen Mangel begünstigt. Dieser Hypothese folgend diente die Höhe des Serum-Immunglobulin-G- Spiegels in der Untersuchung als Trennungsmerkmal zwischen immunkompetent und immunsupprimiert klassifizierten Patienten. Außerdem sollte die Häufigkeit von immunkompetenten Zellen und von Zytokinen in ihrer prognostischen Wertigkeit in Relation zu den klinisch verwendeten Standarduntersuchungen überprüft werden.

In einem zweiten Studienabschnitt sollte die Möglichkeit einer Beeinflussung des Infektionsverlaufes durch eine immunmodulierende Therapie untersucht werden.

Zur Bilanzierung der Verläufe wurden zunächst in verschiedenen Stadien der Erkrankung Anzahl und Aktivierungszustand der immunologisch wirksamen Zellen und spezifischer Modulatoren im Blut untersucht. Die immunmodulierende Therapie bestand in der intravenösen Applikation von Immunglobulin G. Die Verläufe im Rahmen der hämatologischen Untersuchungen wurden zum klinischen Allgemein- und Lokalbefund in Beziehung gesetzt.

Dabei zeigte sich bezüglich der Diagnostik und des Verlaufsmonitorings, dass der differentialdiagnostische Wert von Zytokin Spiegelbestimmungen in der Aufdeckung bakterieller Entzündungen des Knochens und der Gelenke nicht den der bislang eingesetzten laborchemischen Untersuchungsverfahren übersteigt. Auch das Konzept eines Zytokinmonitorings im Therapieverlauf hat sich im klinischen Alltag als problematisch erwiesen.

Es konnte aber auch gezeigt werden, dass für das PCT eine exaktere Korrelation mit dem Auftreten von bakteriellen Infektionen besteht und sich das Verlaufsmonitoring exakter darstellen lässt als durch das CRP.

Bezüglich der immunologischen Situation ergaben sich für Patienten mit pathologisch erniedrigten Konzentrationen an Immunglobulin-G im Serum signifikante Unterschiede zu den Befunden von Patienten mit normalen Werten im Sinne einer multilokulären Immundefizienz. Es bestanden Hinweise insbesondere auf eine Defizienz im Bereich der humoralen Abwehr und der B-Zell-Immunität, aber auch im Bereich der T-Zell-Immunität. Auch von einer Beteiligung erhöhter Interleukin-10-Spiegel an der Suppression beider Zelllinien und an der posttraumatischen Suppression der Monozytenaktivität kann ausgegangen werden. Es konnte eine positive Beeinflussung der klinischen Verläufe bei immunsupprimiert klassifizierten Patienten durch die intravenöse Applikation von Immunglobulinen festgestellt werden, was sich auch im Verlauf der hämatologischen Parameter widerspiegelte.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen kann gefolgert werden, dass die intravenöse Gabe von polyvalenten Immunglobulinen grundsätzlich geeignet ist, den Krankheitsverlauf bei Patienten mit einer nachgewiesenen Dysfunktion der humoralen Immunantwort zu beeinflussen, die Morbidität der Patienten zu verringern und das Risiko von Infektrezidiven zu reduzieren. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die verabreichten Immunglobuline über die passive Funktion der Bindung und Elimination von Antigenen, überschüssigen Zytokinen und Entzündungsmediatoren hinaus in der Lage sind, aktiv in die Proliferation und Interaktion von immunkompetenten Zellen einzugreifen und zu einer Stimulation der supprimierten Immunantwort am Ort des Infektionsgeschehens zu sorgen.

6 Literatur

1. Peterson S, Fitzgerald R. *Complication of Musculoskeletal Infections. Complication in Orthopaedic Surgery*. Lippincott Co. Philadelphia; 1994. p. 155–82.
2. Barlow GD, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2000 Dec;13(6):599–607.
3. Muhr G. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. *Chirurg.* 1996;62:846–51.
4. Arens S, Kutscha-Lissberg F, Hebler U, Wingenfeld C, Kälicke T, Muhr G. Pyogenic infection after joint replacement operations: incidence and economic effects. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 2002;119:738–42.
5. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *The Journal of arthroplasty* [Internet]. 2012 May 2 [cited 2012 Jun 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22554729>
6. Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur. J. Intern. Med.* 2010 Jun;21(3):196–201.
7. Hansis M. *Welche Größen beeinflussen das Zustandekommen eines Knocheninfektes? Diagnostik und Therapie der posttraumatischen Osteomyelitis*. Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer; 1995. p. 3–8.
8. Scheithauer S, Häfner H, Lemmen S. Das Keimspektrum von heute - gegen wen kämpfen wir. *Der Orthopäde.* 2012;41(1):6–10.
9. Hellmark B, Unemo M, Nilsson-Augustinsson A, Söderquist B. In vitro antimicrobial synergy testing of coagulase-negative staphylococci isolated from prosthetic joint infections using Etest and with a focus on rifampicin and linezolid. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010 May;29(5):591–5.
10. Gristina AG, Giridhar G, Gabriel BL, Naylor PT, Myrvik QN. Cell biology and molecular mechanisms in artificial device infections. *Int J Artif Organs.* 1993 Nov;16(11):755–63.
11. Prabhakara R, Harro JM, Leid JG, Harris M, Shirliff ME. Murine Immune Response to a Chronic Staphylococcus aureus Biofilm Infection. *Infect Immun.* 2011 Apr;79(4):1789–96.
12. Borens O, Nussbaumer F, Baalbaki R, Trampuz A. [Update on implant related infections in orthopaedic surgery. Diagnosis and treatment]. *Rev Med Suisse.* 2009 Dec 16;5(230):2563–8.
13. Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg.* 2002;91(2):178–81.

14. Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of Frozen Sections for Analysis of Periprosthetic Loosening Membranes. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Mar;468(3):762–8.
15. El-Maghraby TAF, Moustafa HM, Pauwels EKJ. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Sep;50(3):167–92.
16. Yilmaz U. [Spondylodiscitis]. *Radiologe*. 2011 Sep;51(9):772–8.
17. Dunbar JAT, Sandoe JAT, Rao AS, Crimmins DW, Baig W, Rankine JJ. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol*. 2010 Dec;65(12):974–81.
18. Gemmel F, Van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2012 May;39(5):892–909.
19. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJG. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med*. 2010 Jan;40(1):3–15.
20. Larsen LH, Lange J, Xu Y, Schönheyder HC. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J. Med. Microbiol*. 2012 Mar;61(Pt 3):309–16.
21. Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Feb;87(2):249–56.
22. Buller LT, Sabry FY, Easton RW, Klika AK, Barsoum WK. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*. 2012 Jun;27(6):857–864.e4.
23. Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, Gooberman-Hill R, Lovering A, Blom AW. What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Med*. 2012;10:18.
24. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1999;48:111–22.
25. Garvin KL, Konigsberg BS. Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. *Instr Course Lect*. 2012;61:411–9.
26. Thabe H, Schill S. Two-stage reimplantation with an application spacer and combined with delivery of antibiotics in the management of prosthetic joint infection. *Oper Orthop Traumatol*. 2007 Mar;19(1):78–100.
27. Faraj AA, Webb JK. Spinal instrumentation for primary pyogenic infection report of 31 patients. *Acta Orthop Belg*. 2000 Jun;66(3):242–7.
28. Stiefelhagen P. [Septic arthritis. Only rapid therapy saves the cartilage]. *MMW Fortschr Med*. 2011 Oct 6;153(40):18.

29. Moise A, Nedelcu F, Toader M, Sora S, Tica A, Ferastraoaru D, et al. Primary immunodeficiencies of the B Lymphocyte. *J Med Life*. 2010 Feb 15;3(1):60–3.
30. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Feb;8(2):514–27.
31. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1982 Dec;64(9):1263–72.
32. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg. Today*. 2010 Sep;40(9):793–808.
33. Woods JB, Lowery NJ, Burns PR. Permanent antibiotic impregnated intramedullary nail in diabetic limb salvage: a case report and literature review. *Diabet Foot Ankle* [Internet]. 2012 [cited 2012 Jun 7];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396833>
34. Chiba J, Schwendeman LJ, Booth RE Jr, Crossett LS, Rubash HE. A biochemical, histologic, and immunohistologic analysis of membranes obtained from failed cemented and cementless total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res*. 1994 Feb; (299):114–24.
35. Ninnemann JL, Ozkan AN. Definition of a burn injury-induced immunosuppressive serum component. *J Trauma*. 1985 Feb;25(2):113–7.
36. Antonacci AC, Reaves LE, Calvano SE, Amand R, De Riesthal HF, Shires GT. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations after thermal injury in human beings. *Surg Gynecol Obstet*. 1984 Jul;159(1):1–8.
37. Josten C, Muhr G, Griga T. Quantitative immunohistological analysis of cell-mediated immunity in osteomyelitic bone tissue. *Unfallchirurg*. 1990 Sep;93(9):426–30.
38. Tassler H. Immunmodulation mit 5S-Ig bei der chronischen Osteomyelitis: Erste Ergebnisse einer randomisierten plazebokontrollierten Studie Internationales Immunologie Symposium "Infektionen und Autoimmunerkrankungen II: Therapie mit Immunglobuline und deren Derivaten. Universitätsverlag Jena; 1993.
39. Hierholzer S, Hierholzer G. Nonspecific and specific host defense mechanisms in chronic post-traumatic bone infections. *Unfallchirurg*. 1985 Jun;88(6):255–62.
40. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunologie*. 5. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag; 2002.
41. Goodridge HS, Underhill DM, Touret N. Mechanisms of Fc receptor and Dectin-1 activation for phagocytosis. *Traffic* (Copenhagen, Denmark) [Internet]. 2012 May 24 [cited 2012 Jun 7];9999(999A). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624959>
42. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001090.

43. Trautmann M, Held TK, Susa M, Karajan MA, Wulf A, Cross AS, et al. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. *Clin. Exp. Immunol.* 1998 Jan;111(1):81–90.
44. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985 Oct;13(10):818–29.
45. Elebute EA, Stoner HB. The grading of sepsis. *Br J Surg.* 1983 Jan;70(1):29–31.
46. Schuster HP, Moeller T, Ehlers B, Köhler F, Bodmann KF. Predictive value of a combined physiologic-therapeutic oriented score system in patients of intensive internal medicine. *Med. Klin. (Munich).* 1989 Jun 15;84(6):276–81.
47. Wittebole X, Castanares-Zapatero D, Laterre PF. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.
48. Macias WL, Nelson DR, Williams M, Garg R, Janes J, Sashegyi A. Lack of evidence for qualitative treatment by disease severity interactions in clinical studies of severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9(6):R607–R622.
49. Schreiber G, Walter MR. Cytokine receptor interactions as drug targets. *Curr Opin Chem Biol.* 2010 Aug;14(4):511–9.
50. Bone RC. Why sepsis trials fail. *JAMA.* 1996 Aug 21;276(7):565–6.
51. Grass G, Neugebauer E. Risk and prognosis of sepsis: Current methods of the assessment of the immunological status. *Immunological Screening and Immunotherapy in Critically ill Patients with Abdominal Infections.* 1st ed. Springer Berlin Heidelberg; 2001.
52. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera A-P, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2009;13(2):R43.
53. Stiem E. Immunotherapy with intravenous immunoglobulins. *Immunodeficiency Disease.* Boston: Little Brown; 1988.
54. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007 Sep;99(3):281–3.
55. Rosenberger PH, Ickovics JR, Epel E, Nadler E, Jokl P, Fulkerson JP, et al. Surgical Stress-Induced Immune Cell Redistribution Profiles Predict Short-Term and Long-Term Postsurgical Recovery. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Dec 1;91(12):2783–94.
56. Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv. Immunol.* 2000;74:61–88.
57. Yoon KS, Fitzgerald RH Jr, Sud S, Song Z, Wooley PH. Experimental acute hematogenous osteomyelitis in mice. II. Influence of *Staphylococcus aureus* infection on T-cell immunity. *J. Orthop. Res.* 1999 May;17(3):382–91.

58. Hensler T, Hecker H, Heeg K, Heidecke CD, Bartels H, Barthlen W, et al. Distinct mechanisms of immunosuppression as a consequence of major surgery. *Infect. Immun.* 1997 Jun;65(6):2283–91.
59. Klosterhalfen B, Peters KM, Tons C, Hauptmann S, Klein CL, Kirkpatrick CJ. Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis. *J Trauma.* 1996 Mar;40(3):372–8.
60. Abe R, Hirasawa H, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Watanabe E, et al. Up-regulation of interleukin-10 mRNA expression in peripheral leukocytes predicts poor outcome and diminished human leukocyte antigen-DR expression on monocytes in septic patients. *J. Surg. Res.* 2008 Jun 1;147(1):1–8.
61. Monneret G, Finck M-E, Venet F, Debard A-L, Bohé J, Bienvenu J, et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol. Lett.* 2004 Sep;95(2):193–8.
62. Klava A, Windsor AC, Farmery SM, Woodhouse LF, Reynolds JV, Ramsden CW, et al. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. *Arch Surg.* 1997 Apr;132(4):425–9.
63. de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Ann. Med.* 1995 Oct;27(5):537–41.
64. Paysant J, Vasse M, Soria J, Lenormand B, Pourtau J, Vannier JP, et al. Regulation of the uPAR/uPA system expressed on monocytes by the deactivating cytokines, IL-4, IL-10 and IL-13: consequences on cell adhesion to vitronectin and fibrinogen. *Br. J. Haematol.* 1998 Jan;100(1):45–51.
65. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, Safret A, Ungethuem U, Trentz O, et al. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. *J Trauma.* 1997 May;42(5):863–870; discussion 870–871.
66. Ziegler-Heitbrock HW. Molecular mechanism in tolerance to lipopolysaccharide. *J. Inflamm.* 1995;45(1):13–26.
67. Spangehl MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1998;47:285–95.
68. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care.* 2009 Mar;37(2):234–41.
69. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, Görlinger K, Bröcker-Preuß M, Marggraf G, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care.* 2010;14(5):R178.
70. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2010 Sep;25(6 Suppl):87–91.

71. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 2007 Dec;35(12):2677–85.
72. Hiemstra PS, Brands-Tajouiti J, van Furth R. Comparison of antibody activity against various microorganisms in intravenous immunoglobulin preparations determined by ELISA and opsonic assay. *J. Lab. Clin. Med.* 1994 Feb;123(2):241–6.
73. Berry JD, Gaudet RG. Antibodies in infectious diseases: polyclonals, monoclonals and niche biotechnology. *N Biotechnol.* 2011 Sep;28(5):489–501.
74. Trautmann M, Karajan M, Susa M, Marre R, Gansauge F. Intravenous immunoglobulins inhibit LPS induced TNF alpha release from human monocytic cells. *Bologna*; 1997. p. 775–9.
75. Bayry J, Fournier EM, Maddur MS, Vani J, Wootla B, Sibénil S, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J. Autoimmun.* 2011 Feb;36(1):9–15.
76. Burdach SE, Evers KG, Geursen RG. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: comparative efficacy of 7S and 5S preparations. *J. Pediatr.* 1986 Nov;109(5):770–5.

7 Abkürzungen

Ak	Antikörper
ACCP	American Committee of Chest Physicians
APACHE	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation System
Ca	Calcium
CCMCC	Critical Care Medicine Consensus Conference
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Diseases Control
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
E. coli	Escherichia coli
ELISA	Enzyme linked Immunabsorbant Essay
Fab	Fragment with specific antigen binding
Fc	Fragment crystallizable
GMSF	Granulozyten-Makrophagen stimulierender Faktor
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICAM	intercellular adhesion molecule
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
i. v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
LPS	Lipopolysaccharid
LT	Leukotrien
MHC	Major Histocompatibility Complex
MoAk	monoklonaler Antikörper
NK	Natürliche Killerzelle
PCT	Procalcitonin
PG	Prostaglandin
PMMA	Polymethylmetacrylat
S.	Staphylococcus
SAM	Surface Associated Material
SD	Standardabweichung

SIRS	Systemic Inflammatory Response to Sepsis
T1	Aufnahmezeitpunkt in die Studie
T2	Beginn des postoperativen Beobachtungszeitraumes (24 h postoperativ)
T3	Ende des postoperativen Beobachtungszeitraumes (48 Stunden nach Ig-Gabe)
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TEP	Totalendoprothese
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM	vascular cell adhesion molecule

8 Danksagungen

Ich danke meinem klinischen Lehrer Herrn Prof. Dr. Wolfgang Noack für seine Unterstützung während dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich meinem direkten Betreuer Herrn Dr. Stephan Albrecht sowie Herrn Dr. Jürgen Helmers für seine Unterstützung bei der Korrektur und Formatierung.

Nicht zuletzt danke ich allen meinen Lieben für Ihre Unterstützung und insbesondere meiner Großmutter Margot Naatz, die sicherlich am meisten Freude an dieser Arbeit gehabt hätte.

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Erklärung

Ich, Peter Naatz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Modulation bakterieller Entzündungen des muskuloskelettalen Systems durch die Applikation von Immunglobulinen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.