

Aus der
Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie an der
Universität Tübingen

**Zytokinprofile zur Bestimmung von Risikopatienten bei
endoprothetischen Patienten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

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

vorgelegt von

Yalniz, Damla

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. S. Ehnert

2. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

Tag der Disputation: 17.02.2025

Diese Arbeit widme ich meiner geliebten Mutter und Schwester

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	2
1.2 Komplikationen	3
1.2.1 Komplikationen in der Endoprothetik	4
1.3 Risikofaktoren und ihre Auswirkungen	5
1.4 Fallzahlen, Komplikationen und Risikofaktoren der BG-Unfallklinik Tübingen	7
1.5 Zytokine	9
1.5.1 Mechanismen der Zytokin-Wirkung	9
1.5.2 Rolle der Zytokine in der Wundheilung	11
1.5.3 Zytokine bei rheumatoider Arthritis	13
1.5.4 Wundheilungsstörungen	13
2 Ziele und Fragestellungen der Studie	15
3 Material und Methoden	16
3.1 Beschluss der Ethikkommission	16
3.2 Studiendesign	16
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.4 Studienpopulation	17
3.5 Ablauf der Patientenrekrutierung	18
3.5.1 Patientenbefragung	18
3.5.2 Follow-ups	19
3.5.3 Datenerhebungen aus dem KIS	20
3.5.4 Probengewinnung und Verarbeitung	20
3.6 Einteilung der postoperativen Komplikationen für die Zytokin-Arrays	20
3.7 Gruppenbildung und Matching	21
3.7.1 Prinzip der Zytokin-Arrays	23
3.7.2 Durchführung der Zytokin-Arrays	24
3.7.3 Auswertung der Zytokin-Arrays	26
3.8 Quantifizierung der Zytokin-Konzentrationen mittels ELISA	27
3.8.1 neue Einteilung der postoperativen Komplikationen	27
3.8.2 Prinzip des Sandwich-ELISAs	28
3.8.3 Durchführung des ELISAs	29
3.9 statistische Auswertung	31
4 Ergebnisse	33
4.1 Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays	33
4.2 Beschreibung der Studienpopulation	34
4.3 Beschreibung der Zytokin-Array-Gruppen	35
4.4 Auswahl der relevanten Zytokine anhand von Auswahlkriterien	36
4.5 Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ELISA-Analysen	38
4.6 Beschreibung der Fragebögen mit den ELISA-Gruppen	40
4.7 Auswertung der ELISA-Ergebnisse	43
4.7.1 PDGF-BB, Leptin R, TGF- β 2 und MCP-1	44

4.7.2	IL-1 α	45
4.7.3	SAA1	50
4.8	Korrelationen zwischen den Zytokinen	53
5	Diskussion	55
5.1	Beschreibung der Studienpopulation	55
5.2	postoperative Komplikationen	57
5.3	Ergebnisse der Zytokin-Konzentrationen	59
5.3.1	IL-1 α	60
5.3.2	SAA1	62
5.4	Risikofaktoren in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen	64
5.5	Limitationen der Studie	66
5.6	Schlussfolgerung	67
6	Klinischer Ausblick	69
7	Zusammenfassung	71
8	Literaturverzeichnis	73
9	Anhang	81
9.1	Materialien	81
9.2	Fragebögen	82
9.3	Belegungspläne der Zytokin-Arrays	95
9.4	Protokolle der ELISAs	96
10	Erklärung zum Eigenanteil	98
11	Danksagung	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die Studienpopulation; Hauptgründe der Komplikationen und Krankenhausaufenthalte (Ehnert et al. 2019).....	8
Abbildung 2: Ablauf des Studienkonzeptes	17
Abbildung 3: Übersicht zum "Best Possible Matching"	22
Abbildung 4: schematischer Aufbau eines Mikroarrays (Firma "RayBio® C-Series - Human Cytokine Antibody Array C5")	23
Abbildung 5: primäre Komplikationsgründe in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen	27
Abbildung 6: schematischer Aufbau eines Sandwich-ELISAs (Firma R&D Systems®).....	29
Abbildung 7: Übersicht des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Zytokin-Array-Analysen.....	34
Abbildung 8: Selektieren der relevanten Zytokine anhand von Auswahlkriterien	37
Abbildung 9: Heatmap: Auswirkung von Komplikationen, Geschlecht, Alter, Rauchen, Sport, FINDRIDK und Antihypertensiva auf Zytokine; Werte entsprechen den relativen Zytokin-Proteinspiegel der gepoolten Serumproben; Unterschiede der Signalintensitäten: rot = hoch reguliert, blau = niedrig reguliert	38
Abbildung 10: Übersicht des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der ELISA-Analysen.....	39
Abbildung 11: A) prozentuale Verteilung der Hauptursachen von Komplikationen nach primären Eingriffen	40
Abbildung 12: prozentuale Aufteilung der Patienten mit einer KTP und HTP; Kontrollgruppe N = 223, „Komplikation – primär“ N = 16, „Komplikation – Revision“ N = 26; * = Signifikanz ($p = 0,0442$); Statistik: Kruskal-Wallis-Test ..	41
Abbildung 13: A) - G) Verteilungen der Merkmale innerhalb der Gruppen; dargestellt in Violin-Plots;	42
Abbildung 14: Verteilung des Merkmals Sport innerhalb der Gruppen	42
Abbildung 15: ROC-Kurven der Serumkonzentrationen von SAA1, IL-1 α , TGF- β 2, PDGF-BB, Leptin R und MCP-1 zur Diagnose einer "Komplikation – primär"	43
Abbildung 16: ROC-Kurven der Serumkonzentrationen von IL-1 α , MCP-1, SAA1, TGF- β 2, PDGF-BB und Leptin R zur Diagnose einer "Komplikation – Revision"	44
Abbildung 17: Verteilung der Zytokin-Konzentrationen; keine Signifikanzen; Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %).....	45
Abbildung 18: Darstellung der IL-1 α -Konzentrationen.....	46
Abbildung 19: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antihypertensiva;.....	47

Abbildung 20: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom FINDRISK-Score;	47
Abbildung 21: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht;	48
Abbildung 22: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von Sport;	48
Abbildung 23: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchen;	49
Abbildung 24: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter	50
Abbildung 25: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von HTP und KTP	50
Abbildung 26: Darstellung der SAA1-Konzentrationen	51
Abbildung 27: Verteilung der SAA1-Konzentrationen der präoperativen Blutproben;	52
Abbildung 28: SAA1-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt der Blutproben	52
Abbildung 29: Korrelation der SAA1-Konzentrationen mit den Laborparametern CRP und AST	53
Abbildung 30: Korrelationen zwischen den Zytokinen; bei allen Zytokinen mit N = 284	54
Abbildung 31: klinischer Ausblick	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der KIKS-Studie	17
Tabelle 2: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo	21
Tabelle 3: Gruppenbildung	22
Tabelle 4: Auflistung der durchgeführten Mikroarrays jeweils mit Anzahl der Targets pro Membran	24
Tabelle 5: Auflistung der Auswahlkriterien der Zytokine für die weiteren ELISA-Untersuchungen	27
Tabelle 6: Auflistung der ausgewählten Zytokine für die Durchführung der ELISA-Analysen	29
Tabelle 7: Auflistung der Arbeitskonzentrationen der einzelnen Reagenzien ..	31
Tabelle 8: Definitionen und Berechnungsformeln von Sensitivität, Spezifität, Accuracy und Youden-Index	32
Tabelle 9: deskriptive Statistik der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays	35
Tabelle 10: Beschreibung der Zytokin-Array-Gruppen P1 - P8.....	36
Tabelle 11: Erfassung der postoperativen Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zur neuen Einteilung.....	38
Tabelle 12: Typ-2-Diabetesrisiko in den nächsten 10 Jahren anhand des FINDRISK-Scores (Stiftung).....	56
Tabelle 13: Primäre Komplikationsgründe in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen	59
Tabelle 14: Risikofaktoren in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen	66

Abkürzungsverzeichnis

AST	Aspartat-Aminotransferase
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Koloniestimulierender Faktor
EDTA	Ethylendiamintetraacetat/ Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
HTP	Hüfttotalendoprothese
IFN	Interferon
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
KIKS	Künstliche Intelligenz für klinische Studien
KIS	Krankenhausinformationssystem
Konz.	Konzentration
KTP	Knietotalendoprothese
MCP	<i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MW	Mittelwert
NRS	Nutritional Risk Screening
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
POS	Positivkontrolle
PY	Pack Years
ROC	<i>Receiver-Operating-Characteristics</i>
SAA	Serum-Amyloid-A
SD	Standardabweichung
TEP	Totalendoprothesen
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Eine hohe Lebensqualität hängt mit einem unabhängigen und selbständigen Leben zusammen, d.h. beweglich sein, für sich selbst sorgen und seinen Alltag ohne Hilfe bewältigen können. Ferner ist Bewegung wichtig für körperliche Aktivitäten, was sich wiederum positiv auf Gesundheit und Entfaltung jedes Einzelnen auswirkt. Die Organfunktionen werden aufrechterhalten und Risikofaktoren wie Gewichtszunahme oder Erkrankungen wie Depressionen gehemmt (Grimberg *et al.* 2023).

Verschleiß, entzündliche Erkrankungen oder Unfälle im Bereich der Knie- oder Hüftgelenke ziehen Bewegungseinschränkungen und Behinderungen mit sich. Schmerzen entstehen, körperliche Funktionen werden beeinträchtigt und die Lebensqualität der betroffenen Personen reduziert sich. Die Endoprothetik ermöglicht den Ersatz eines funktionslosen Gelenks durch ein neues künstliches Gelenk, um die Unabhängigkeit der Betroffenen wiederherzustellen (Tande *et al.* 2014) und ihre Lebensqualität zu verbessern (Heo *et al.* 2020). Die Anzahl der endoprothetischen Eingriffe steigt und weist hohe Erfolgsquoten auf (Shichman *et al.* 2023). Knie- und Hüfttotalendoprothesen (KTP/ HTP) zählen zu den erfolgreichsten Operationen (Zhang *et al.* 2022).

Nach chirurgischen Eingriffen besteht dennoch die Gefahr, dass unerwünschte Ereignisse bzw. Komplikationen auftreten können. Diese wirken sich negativ auf die Genesung der Patienten aus. Zudem führen Komplikationen zu einer längeren Krankenhausverweildauer oder einer erneuten Klinikaufnahme und erhöhen die Mortalität (Tevis *et al.* 2013). Darüber hinaus sind Komplikationen mit höheren Kosten verbunden (Liu *et al.* 2017). Deshalb sind die Prävention und Minimierung von Komplikationen in der Chirurgie von grundlegender Bedeutung. Im Rahmen einer geplanten Operation wird dies durch eine sorgfältige präoperative Risikoanpassung und einen gründlichen operativen Eingriff erreicht (Scuderi 2018).

1.1 Hintergrund

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) wurden im Jahre 2022 insgesamt etwa 16 Millionen Operationen dokumentiert. Implantationen von Endoprothesen am Hüftgelenk mit 255.886 Patienten und Implantationen von Endoprothesen am Kniegelenk mit 199.527 Patienten zählten zu den 20 häufigsten Operationen (Bundesamt 2022).

Entsprechend dem Jahresbericht des deutschen Endoprothesenregisters (EPRD) wurden 2022 insgesamt 347.702 Eingriffe in der Endoprothetik erfasst. Diese beinhalteten Hüft- bzw. Knieeingriffe mit Erstimplantationen (primären Eingriffen) und Folgeeingriffen (Revisionseingriffen). Dem Bericht zufolge lag der Anteil der Hüftoperationen bei etwa 56 %. Primäre Eingriffe wurden bei 177.826 und Revisionseingriffe bei 18.145 Patienten durchgeführt. Bei etwa 44 % der Beteiligten erfolgten Knieoperationen: 137.030 primäre Eingriffe und 14.379 Folgeeingriffe. Im Allgemeinen lag die Frauen-Quote bei ca. 60 % (Grimberg *et al.* 2023).

Kniearthrose (Gonarthrose) und Hüftarthrose (Coxarthrose) zählen zu den primären Indikationen für einen Gelenkaustausch mit anschließender Implantation einer Totalendoprothese (TEP) (Seidlitz *et al.* 2018). Diese degenerativen Erkrankungen verursachen einen pathologischen Verschleiß des Knorpels und treten bevorzugt an Knien oder Hüften auf (Katz *et al.* 2021). In einer Studie des Robert-Koch-Instituts wurde angegeben, dass rund 18 % der Erwachsenen an Arthrose erkranken und Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Fuchs *et al.* 2017). Das Risiko an einer Arthrose zu erkranken, steigt mit dem Alter, dem Geschlecht, einer Fettleibigkeit oder auch mit Gelenkverletzungen (Katz *et al.* 2021, Allen *et al.* 2022). Beim Einsatz einer Totalendoprothese werden alle geschädigten Gelenkoberflächen durch künstliche Implantate ersetzt (Seidlitz *et al.* 2018). Die Lebensdauer von Endoprothesen soll nach erfolgreichen Operationen über zehn Jahre betragen (Schulte Strathaus 2016). Sie tragen dazu bei, die körperlichen Funktionen wiederherzustellen, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und Schmerzen zu lindern (Seidlitz *et al.* 2018). Die Zufriedenheit der Patienten mit den Ergebnissen der Operationen wird durch physische, soziale oder

psychologische Faktoren beeinflusst (Canovas *et al.* 2018). Nach einem endoprothetischen Eingriff erfahren viele Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität, eine spürbare Schmerzlinderung und eine erhöhte Mobilität (Canovas *et al.* 2018, Miettinen *et al.* 2021). Eine erfolgreiche Rehabilitation, physiotherapeutische Betreuung und Bewegungsprogramme (Fortier *et al.* 2021) können dabei helfen, die Zufriedenheit der Patienten zu beeinflussen (Bourne *et al.* 2010).

1.2 Komplikationen

Nach Operationen besteht die Gefahr, dass unerwünschte Ereignisse auftreten, die meist auf Komplikationen, Schmerzen oder Steifigkeit zurückzuführen sind (DeFrance *et al.* 2023). Komplikationen sind für Chirurgen von besonderer Bedeutung, da sie die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patienten gefährden können (Le *et al.* 2023). In einigen Fällen können sie zusätzliche medizinische Interventionen erfordern und sogar schwerwiegende, potenziell lebensbedrohliche Folgen haben.

Aus der aktuellen Literaturrecherche war es schwierig, eine einheitliche Definition des Begriffs „Komplikation“ zu finden. Es konnte folgende Beschreibung gefunden werden:

„Unerwünschte Folge einer Krankheit, eines Unfalls, eines Eingriffs oder eines Medikaments, die nicht im engeren Sinn zum Krankheitsbild gehört und nicht regelmäßig auftritt.“ (Pschyrembel) (Braun et al. 2020)

Clavien *et al.* (1992) definierte Komplikationen als „unerwartete Ereignisse, die nicht mit dem Eingriff zusammenhängen“ (Clavien *et al.* 1992). Er differenzierte zwischen Komplikationen, Folgeerscheinungen und Misserfolgen. Folgeerscheinungen treten im Zusammenhang mit dem Eingriff auf (Clavien *et al.* 1992), wie beispielsweise Narbenbildung (Dindo *et al.* 2008). Seine Einteilung wurde 2004 von Dindo *et al.* aktualisiert (Dindo *et al.* 2004). Gemeinsam wurde eine standardisierte Clavien-Dindo-Klassifikation entwickelt, um postoperative Komplikationen (Bolliger *et al.* 2018) basierend auf der Art der erforderlichen Behandlung (Dindo *et al.* 2008) bewerten zu können. Komplikationen treten

demnach auf, wenn der postoperative Verlauf vom idealen Heilungsprozess abweicht und keine Folgeerscheinungen auftreten (Dindo *et al.* 2008). Im Abschnitt „Material und Methoden“ ist die Clavien-Dindo-Klassifikation in Tabelle 2 zusammengefasst.

In weiteren Studien wird lediglich zwischen „major“ und „minor“ Komplikationen unterschieden. Zu den „major“ oder schwerwiegenden Komplikationen zählen bspw. erneute Operationen, Luxationen oder Frakturen. „Minor“ oder leichte Komplikationen umfassen z.B. Infektionen der Atemwege oder Harnwege, Schwellungen sowie Gelenksteifigkeiten (Heo *et al.* 2020, Memini *et al.* 2023).

1.2.1 Komplikationen in der Endoprothetik

Periprothetische Infektionen gehören zu den schwerwiegendsten postoperativen Komplikationen sowohl bei Knie- als auch bei Hüftgelenkersatzoperationen ((MAC) 2020, (MAC) 2022) und betreffen sowohl die Endoprothese als auch das umliegende Gewebe (Tande *et al.* 2014). Diese Infektionen können dazu führen, dass sich Bakterien um das künstliche Gelenk herum ansiedeln, was erhebliche Schmerzen, Schwellungen und Funktionsstörungen verursachen kann (Bleß *et al.* 2017). Im schlimmsten Fall kann dies zu einer Lockerung der Prothese oder sogar zu dauerhaften Schäden am Gelenk führen, was häufig eine erneute Operation erforderlich macht (Bleß *et al.* 2017). Die Behandlung periprothetischer Infektionen erfordert in der Regel eine umfassende Antibiotikatherapie und kann gegebenenfalls die Entfernung und/oder den Austausch der Prothese notwendig machen (Gehrke *et al.* 2015, Mühlhofer *et al.* 2021).

Weitere Komplikationen können Lockerungen, Instabilitäten oder Luxationen, Frakturen oder Fehlstellungen (Tande *et al.* 2014) sowie Arthrofibrosen (Cheuy *et al.* 2017) umfassen. Arthrofibrosen sind Vernarbungen, die vorwiegend bei Kniegelenken auftreten und Schmerzen sowie Versteifungen und Einschränkungen der Gelenkfunktionen verursachen (Traut 2022). Hüftendoprothesen neigen zu Luxationen, wenn sich die künstliche Hüfte aus ihrer Position bewegt (Dargel *et al.* 2014). Ferner können nach Operationen thromboembolische Ereignisse wie tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien auftreten (Memini *et al.* 2023). Auch prä- und postoperative

Schmerzen sind von entscheidender Bedeutung (Gaffney *et al.* 2017) und können für Patienten äußerst belastend sein. Postoperative Schmerzen können verschiedene Ursachen haben, darunter Weichteilirritationen, Nervenverletzungen oder eine unzureichende Ausrichtung der Prothese (Gabriel *et al.* 2023). Daher ist eine effektive Schmerztherapie wichtig und sollte sorgfältig durchgeführt werden (Min *et al.* 2016). Endoprothetische Eingriffe sind mit einem erheblichen perioperativen Blutverlust verbunden (Goldstein *et al.* 2017). Dieser Blutverlust kann ein ernsthaftes Risiko für Patienten darstellen und erfordert möglicherweise die Gabe von Bluttransfusionen, um den Blutverlust auszugleichen (Zhang *et al.* 2022). Um dieses Risiko zu verringern, kann präoperativ Tranexamsäure verabreicht werden. Tranexamsäure unterstützt die Blutgerinnung und hat eine antifibrinolytische Wirkung, wobei die Auflösung von Blutgerinnseln gehemmt wird (Goldstein *et al.* 2017).

Ein weiteres Problem ist das Material des Implantates. Das eingesetzte Implantat kann als Fremdmaterial eine Immunreaktion auslösen, wodurch die gleichzeitige Bekämpfung von angrenzenden Bakterien beeinträchtigt wird. Dies könnte wiederum die Entstehung chronischer Infektionen begünstigen (Seebach *et al.* 2019).

Das Auftreten von Komplikationen hat einen nachteiligen Einfluss auf die Patienten und führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (Downey *et al.* 2023). Zudem verursachen Komplikationen höhere Kosten für Krankenhäuser und Krankenkassen (Ihle *et al.* 2017). Dies resultiert in einem erhöhten Bedarf an zusätzlichen Ressourcen für die Behandlung, wie etwa zusätzliche ärztliche Betreuung, medikamentöse Behandlungen, mögliche erneute Operationen (Revisionseingriffe) sowie längere oder wiederholte Krankenhausaufenthalte (Akindolire *et al.* 2020).

1.3 Risikofaktoren und ihre Auswirkungen

Risikofaktoren sind Bedingungen, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass eine bestimmte Krankheit oder Komplikation auftritt. Sie können aus verschiedenen Perspektiven betrachtet werden: sowohl aus Sicht der Patienten als auch aus Sicht der Chirurgen (Stephenson *et al.* 2020).

Aus Sicht der Chirurgen können Risikofaktoren spezifische Merkmale des chirurgischen Eingriffs oder der medizinischen Behandlung sein. Dazu zählen unter anderem eine längere Abbindezeit zur Blutstillung (Blanco *et al.* 2020) oder eine verlängerte Operationsdauer (Orland *et al.* 2020), die das Risiko für postoperative Komplikationen erhöhen können. Weitere Risikofaktoren sind die Komplexität des Eingriffs, die Erfahrung des Chirurgen und die Qualität der medizinischen Einrichtung (Orland *et al.* 2020).

Patientenspezifische Risikofaktoren lassen sich in nicht vermeidbare (individuelle Eigenschaften) und vermeidbare Risikofaktoren (Lebensstilfaktoren) unterteilen. Zu den nicht vermeidbaren Einflüssen zählen unter anderem das Alter oder das Geschlecht. Ältere Patienten (Varenne *et al.* 2016) neigen zu einer längeren Erholungszeit, einer erhöhten Infektanfälligkeit, verzögerter Wundheilung sowie zu einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen wie Delirium (Zhou *et al.* 2021). Das männliche Geschlecht stellt einen Risikofaktor für periprothetische Infektionen bei Erstimplantationen von Knie- ((MAC) 2022) und Hüftendoprothesen ((MAC) 2020) dar. Vermeidbare Risikofaktoren umfassen beispielsweise Adipositas, das insbesondere das Risiko für Infektionen oder Wundkomplikationen erhöhen kann (Aggarwal *et al.* 2022, Aggarwal *et al.* 2022). Etwa die Hälfte der Deutschen (53,5 %) leidet an Übergewicht, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Schienkiewitz *et al.* 2022). Der Body-Mass-Index (BMI) wird üblicherweise zur Beurteilung des Ernährungszustands herangezogen und berechnet sich aus dem Verhältnis des Körpergewichts zur Körpergröße im Quadrat (Schienkiewitz *et al.* 2017). Ein erhöhter BMI ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen assoziiert (Zusmanovich *et al.* 2018). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert den BMI wie folgt (Schienkiewitz *et al.* 2017):

- Untergewicht: BMI < 18,5 kg/m²
- Normalgewicht: BMI 18,5 bis < 25 kg/m²
- Übergewicht: BMI 25 bis < 30 kg/m²
- Adipositas: BMI > 30 kg/m²

Wintermeyer *et al.* (2019) haben die Auswirkungen von Ernährungsmangel untersucht. Insbesondere zeigten ihre Ergebnisse, dass Patienten mit Neigung zur Mangelernährung häufiger Komplikationen entwickelten (Wintermeyer *et al.* 2019). Bei diesen Patienten konnte auch eine verlängerte Verweildauer im Krankenhaus (Ihle *et al.* 2017) festgestellt werden. Patienten mit Diabetes mellitus (Statz *et al.* 2021, Li *et al.* 2023) haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, verzögerte Heilungsprozesse und Probleme mit der Wundheilung (Stephenson *et al.* 2020).

Entscheidend sind auch die Auswirkungen von Noxen auf den Heilungsprozess wie z.B. Alkohol, Drogen oder Rauchen. Rauchen hat erhebliche negative Auswirkungen auf die Gesundheit und ist mit einer Vielzahl von Krankheiten verbunden, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen oder Transplantatabstoßungen (Qiu *et al.* 2017). Es beeinträchtigt die Funktion des Immunsystems (Qiu *et al.* 2017), die Knochengesundheit (Ehnert *et al.* 2019), die Wundheilung sowie die Durchblutung und wirkt schädigend auf die Gefäße (Pamminger *et al.* 2022).

1.4 Fallzahlen, Komplikationen und Risikofaktoren der BG-Unfallklinik Tübingen

Im Jahr 2021 wurden laut dem Qualitätsbericht der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (BG-Unfallklinik) Tübingen insgesamt 8.734 Patienten vollstationär aufgenommen, von welchen 5.498 Patienten im Fachbereich Unfall- und Wiederherstellungschirurgie vollstationär behandelt wurden (Pforr 2023). In einer Studie von Wintermeyer *et al.* (2019) wurde festgestellt, dass in der unfallchirurgischen Schwerpunktlinik insgesamt 24,2 % der Patienten unerwünschte Ereignisse entwickelten. Das Risiko, unerwünschte Ereignisse zu entwickeln, war bei Diabetikern und Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung deutlich höher (Wintermeyer *et al.* 2019).

Ihle *et al.* (2017) berichteten in einer Studie, dass in der Endoprothetik 88,5 % der Eingriffe Primäreingriffe und 11,5 % Revisionseingriffe waren (Ihle *et al.* 2017). Ehnert *et al.* (2019) untersuchten ebenfalls Patienten, die endoprothetisch versorgt und stationär behandelt wurden. Dabei wurden Patienten mit

unzureichenden Sprachkenntnissen, schwerem Gesundheitszustand oder Demenz von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Analysen ergaben, dass insgesamt bei etwa 20 % der operierten Patienten unerwünschte Ereignisse auftraten. In der primären Endoprothetik traten weniger Komplikationen auf (15,5 %), während in der Revisionsendoprothetik ein höherer Prozentsatz von Komplikationen verzeichnet wurde (28,8 %). In der Gruppe der primären Eingriffe entwickelten Männer häufiger Komplikationen, während bei den Revisionen kein Unterschied im Geschlecht erkannt wurde. Die Hauptgründe für Komplikationen bei primären Eingriffen wurden beschrieben als gestörte Wundheilung, Infektionen, Thrombosen, erforderliche Revisionen und Tod (Abbildung 1 B). Bei den Revisionseingriffen wurden gestörte Wundheilung, Infektionen, Thrombosen oder erneuter Revisionen als Komplikationen erfasst (Abbildung 1 D). Sowohl bei primären als auch bei Revisionseingriffen wurde ein signifikant längerer Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit Komplikationen festgestellt (Abbildung 1 C/E). Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen waren der Ernährungszustand mit einem Risiko für Mangelernährung, der Alkoholkonsum und das Rauchverhalten (Ehnert *et al.* 2019).

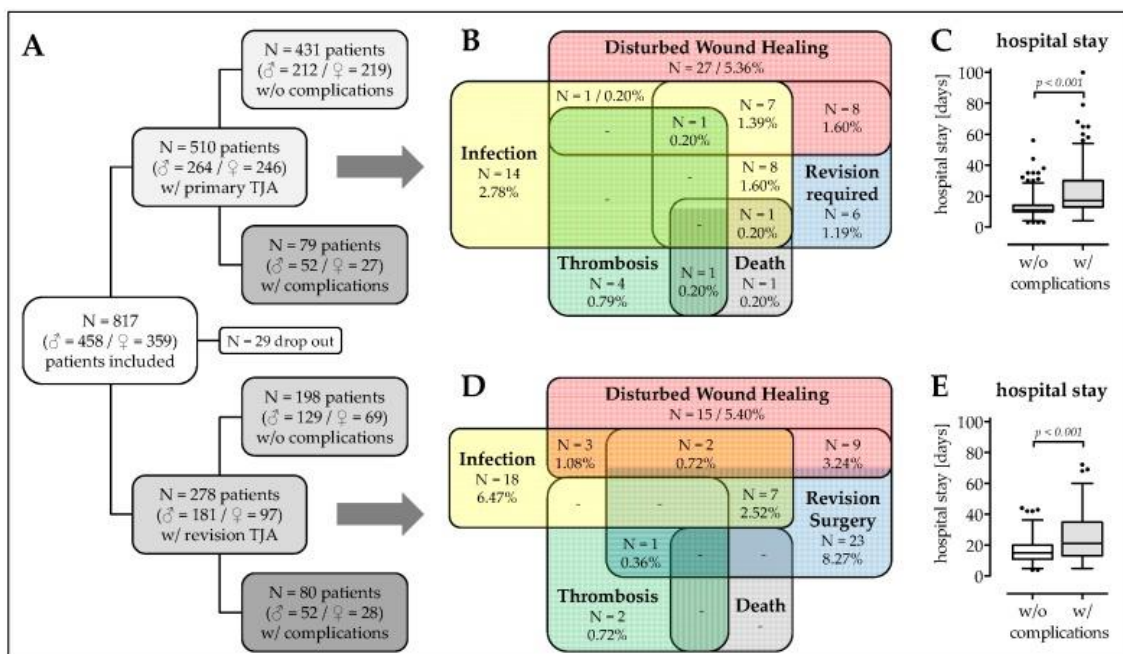


Abbildung 1: Übersicht über die Studienpopulation; Hauptgründe der Komplikationen und Krankenhausaufenthalte (Ehnert *et al.* 2019)

1.5 Zytokine

Krankheiten können entstehen, wenn das Immunsystem gestört oder geschwächt ist, was zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führen kann. Andererseits kann ein überaktives Immunsystem zu Autoimmunerkrankungen führen, bei denen das Immunsystem körpereigene Zellen angreift, oder zu allergischen Reaktionen, bei denen es übermäßig auf körperfremde Substanzen reagiert (Müller-Ladner 2022). Ein gesundes und ausgewogenes Abwehrsystem ist für den menschlichen Körper von großer Bedeutung. Durch natürliche Abwehrmechanismen wird der Körper vor Erregern und Schadstoffen oder entarteten Zellen geschützt (Müller-Ladner 2022). Eine gestörte Immunabwehr kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden, wie hohes Alter (Weyand *et al.* 2016), Übergewicht (Milner *et al.* 2012), Mangelernährung und damit verbundenen Mangel an Mikronährstoffen (Gombart *et al.* 2020), Rauchen (Qiu *et al.* 2017) oder Autoimmunerkrankungen (Liu *et al.* 2023). Eine effektive Immunantwort erfordert die Zusammenarbeit mehrerer Komponenten, einschließlich verschiedener Arten von Immunzellen, spezifische Proteine und Zytokine (Müller-Ladner 2022).

1.5.1 Mechanismen der Zytokin-Wirkung

Eine Operation verursacht ein Trauma und löst dadurch Stress aus, der eine Immunreaktion hervorruft. Infolgedessen werden vermehrt Zytokine gebildet und freigesetzt (Dinarello 2000). Diese zellulären Botenstoffe spielen eine wichtige Rolle in der Immunantwort und werden von verschiedenen Zellen im Körper produziert, einschließlich Thrombozyten, Immunzellen wie T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen sowie von anderen Zelltypen (Ellis *et al.* 2018).

Zytokine können unterschiedliche Wirkungen haben, darunter die Regulation der Zellproliferation, -differenzierung und -apoptose von Zelltypen wie Epithelzellen, T-Zellen oder Makrophagen (Burska *et al.* 2014). Sie werden in verschiedene Gruppen eingeteilt, darunter Tumornekrosefaktoren (TNF), Interleukine (IL), Interferone (IFN), kolonien-stimulierende Faktoren (CSF), Transformierende Wachstumsfaktoren (TGF) oder Chemokine (Dinarello 2007). Je nach Art haben Zytokine unterschiedliche Funktionen und wirken nach ihrer Freisetzung auf

verschiedene Zielzellen: autokrin auf dieselbe Zelle, parakrin auf benachbarte Zellen (Burska *et al.* 2014) oder endokrin auf weit entfernte Zellen (Zhang *et al.* 2007). Es wird zwischen entzündungsfördernden (proinflammatorischen) und entzündungshemmenden (antiinflammatorischen) Zytokinen unterschieden, deren Gleichgewicht normalerweise aufrechterhalten wird (Jarczак *et al.* 2022). Aktivierte Makrophagen produzieren proinflammatorische Zytokine, welche Entzündungsreaktionen regulieren, indem sie Immunzellen aktivieren und die Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren stimulieren (Zhang *et al.* 2007). Antiinflammatorische Zytokine hingegen hemmen die Entzündungsreaktion und tragen zur Begrenzung der Entzündung bei, indem sie die Aktivität von Immunzellen dämpfen oder die Freisetzung entzündlicher Mediatoren reduzieren (Zhang *et al.* 2007). Ein Ungleichgewicht zwischen diesen entgegengesetzt wirkenden Zytokinen kann zu einer massiven Freisetzung von Zytokinen, einem sogenannten „Cytokine Storm“, führen, was schädliche Auswirkungen auf den Organismus haben kann (Jarczак *et al.* 2022). Nach einem Trauma greifen proinflammatorische Zytokine wie Interleukin (IL)-1 und Tumornekrosefaktor (TNF) das Endothel an und können eine Entzündungsreaktion auslösen (Dinarello 2000). Dies führt zur Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen und Leukozyten (Mantovani *et al.* 2023). Antiinflammatorische Zytokine wie der transformierende Wachstumsfaktor (TGF) - β wirken dem entgegen, indem sie die proinflammatorischen Reaktionen unterdrücken oder blockieren (Dinarello 2000).

Die Auslösung einer Entzündungsreaktion nach einem Trauma oder einer Operation ist normalerweise ein natürlicher Prozess, der die Heilung des Gewebes unterstützt. Störungen in dieser Entzündungsreaktion können jedoch zu postoperativen Komplikationen und langanhaltenden Entzündungen führen (Prince *et al.* 2020). Ungewöhnliche Zytokinprofile können beispielsweise postoperative Infektionen oder periprothetische Gelenkinfektionen auslösen (Monastero *et al.* 2017). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass bestimmte entzündliche Zytokine, wie IL-6, mit postoperativen Schmerzen nach einem endoprothetischen Primäreingriff in Verbindung stehen (Si *et al.* 2017).

1.5.2 Rolle der Zytokine in der Wundheilung

In der Endoprothetik spielen Zytokine eine bedeutende Rolle bei der Wundheilung, da Wundheilungsstörungen und Infektionen zu den wesentlichen Komplikationen in diesem Bereich gehören ((MAC) 2020, (MAC) 2022). Die Wundheilung ist ein physiologischer Mechanismus, der die Wiederherstellung und den Verschluss eines geschädigten Gewebes ermöglicht (Guo *et al.* 2010). Dieser Prozess umfasst eine komplexe Abfolge und wird von Zytokinen und Wachstumsfaktoren gesteuert (Reinke *et al.* 2012). Bei einer Gewebeschädigung wird im Rahmen der Akuten-Phase-Reaktion eine Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen in den Extrazellulärraum freigesetzt, die Entzündungszellen und das Gefäßsystem aktivieren (Gruys *et al.* 2005). Während der Akuten-Phase-Reaktion steigen die Konzentrationen von Entzündungsmarkern im Blut. Dazu gehören das bekannteste und am häufigsten gemessene C-reaktive Protein (CRP) sowie das Serum-Amyloid-A (SAA) (Jain *et al.* 2011). Beide werden in der Leber produziert und durch das proinflammatorische Zytokin IL-6 stimuliert (Ko *et al.* 2016).

Die strukturelle und funktionelle Regeneration bei akuten Wunden erfolgt in mehreren sich überlappenden Phasen:

1. Hämostase und Inflammationsphase

Die erste Phase der Wundheilung beginnt mit der Blutstillung (Hämostase) und der Entzündungsreaktion. Die Blutung aus einem verletzten Blutgefäß wird durch die Bildung eines Thrombus, der durch Thrombozytenaggregation entsteht, und durch Vasokonstriktion gestillt (Rodrigues *et al.* 2019). Durch Aktivierung der Thrombozyten werden „platelet-derived growth factors“ (PDGF) und andere Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β) freigesetzt, die die Entzündungskaskade in Gang setzen (Ellis *et al.* 2018). Durch die Einleitung der Entzündungsphase erweitern sich die Blutgefäße und werden durchlässiger (Broughton *et al.* 2006). IL-1, TNF- α und TGF- β spielen eine wichtige Rolle bei der Anlockung von neutrophilen Granulozyten an den Ort der Verletzung, die dort die Wundreinigung unterstützen (Broughton *et al.* 2006). Sie bekämpfen Mikroorganismen durch Phagozytose und bauen nekrotisches Gewebe ab (Reinke *et al.* 2012).

Zahlreiche proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren werden freigesetzt: IL-1 β , IL-6 und TNF- α aktivieren die Entzündungsreaktion, während TGF- β die Stimulierung der Fibroblasten und die Angiogenese fördert (Reinke *et al.* 2012). PDGF hingegen aktiviert glatte Muskelzellen, Fibroblasten oder Endothelzellen (Rodrigues *et al.* 2019). Zusätzlich wird IL-8 freigesetzt, das insbesondere weitere Immunzellen wie Makrophagen anzieht (Qing 2017). Zur Unterstützung wandern Monozyten ein, die sich zu Makrophagen differenzieren und eine wichtige Rolle bei der Entzündungsregulation spielen (Criollo-Mendoza *et al.* 2023). Diese Makrophagen phagozytieren Fremdstoffe und Zelltrümmer, bauen Entzündungsmarker ab und fördern die Produktion von Wachstumsfaktoren, die die Gewebereparatur unterstützen (Koh *et al.* 2011).

2. Proliferationsphase

Im Anschluss folgt die Proliferationsphase, in der Makrophagen weiterhin aktiv bleiben (Broughton *et al.* 2006). Auch in dieser Phase spielen Zytokine wie TGF- β eine wichtige Rolle, indem sie die Regulation und den Heilungsprozess unterstützen (Reinke *et al.* 2012). Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), die von Makrophagen freigesetzt werden, stimulieren die Wiederherstellung von Blutgefäßen (Angiogenese) (Ellis *et al.* 2018). Gleichzeitig bilden Fibroblasten eine neue Bindegewebsmatrix (Granulationsgewebe), differenzieren zu Myofibroblasten und fördern die Kollagensynthese (Reinke *et al.* 2012). Keratinozyten setzen TGF- α oder Keratinozyten-Wachstumsfaktoren (KGF) frei und unterstützen die Reepithelialisierung, wodurch das Epithelgewebe neu gebildet werden kann (Criollo-Mendoza *et al.* 2023).

3. Reparationsphase

Die letzte Phase der Wundheilung, die Reparationsphase, kann bis zu einem Jahr nach der Verletzung andauern (Reinke *et al.* 2012). In dieser Phase wird das Granulationsgewebe in Narbengewebe umgebaut, und die Angiogenese nimmt ab (Ellis *et al.* 2018). Kollagen Typ III wird in das stärkere Kollagen Typ I umgewandelt, während Myofibroblasten eingebaut werden, um eine ausgereifte Narbe zu bilden (Ellis *et al.* 2018).

1.5.3 Zytokine bei rheumatoider Arthritis

Bei Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis spielen Zytokine als Entzündungsmediatoren eine bedeutende Rolle (Selimov *et al.* 2023). Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Synovia (Gelenkinnenhaut), die im Verlauf zur Zerstörung und Deformierung der Gelenke führen kann (Yap *et al.* 2018). Die Entzündung verursacht typischerweise Schwellungen, Schmerzen, Steifheit und Einschränkungen der Gelenkfunktionen (Des Bundes 2010). Bei dieser Erkrankung besteht ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, wobei entzündungsfördernde Zytokine vermehrt aktiv sind (Mateen *et al.* 2016).

1.5.4 Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen treten auf, wenn der normale Heilungsverlauf und die verschiedenen Phasen der Wundheilung beeinträchtigt sind (Han *et al.* 2017). Um eine Wunde vor Infektionen und anderen Wundkomplikationen, wie übermäßiger Narbenbildung (Wilkinson *et al.* 2020), zu schützen, sollten Störungen des Heilungsprozesses frühzeitig erkannt werden. Eine Wunde wird als chronisch eingestuft, wenn der Heilungsverlauf länger als zwölf Wochen dauert (Wilkinson *et al.* 2020). Zudem ist eine chronische Wunde durch eine langfristige Präsenz von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Makrophagen gekennzeichnet (Raziyeva *et al.* 2021).

Eine Vielzahl endogener Faktoren wie das Alter, Übergewicht und der Gesundheitszustand des Patienten (z.B. bei Diabetes mellitus) (Martin *et al.* 2015) sowie exogene Faktoren wie Rauchen, Medikamente oder Stress können das Immunsystem beeinflussen und gleichzeitig den Heilungsprozess beeinträchtigen (Guo *et al.* 2010). Darüber hinaus können lokale Faktoren die Wundheilung negativ beeinflussen. Dazu gehört die Versorgung der Wunde mit Sauerstoff und Nährstoffen über Blutgefäße (Eming *et al.* 2014), die für Wundheilungsprozesse wie die Angiogenese oder Kollagensynthese von großer Bedeutung ist (Guo *et al.* 2010). Eine verringerte Angiogenese kann daher zu einer unzureichenden Versorgung der Wunde mit Sauerstoff oder Nährstoffen führen und die Heilung erschweren. Zudem spielt die Pflege der

Operationswunde eine wichtige Rolle, um Infektionen zu vermeiden (Negut *et al.* 2018). Proteasen sind Teil des normalen Wundheilungsprozesses und sind für den Abbau von Proteinen und das Wunddebridement verantwortlich (Eming *et al.* 2014). Bei chronischen Wunden sind über einen längeren Zeitraum erhöhte Konzentrationen von Proteasen feststellbar, was die Wundheilung erschweren kann (Eming *et al.* 2014).

Ein pathologischer Heilungsprozess kann die Bildung von Zytokinen beeinflussen, wobei eine verminderte Freisetzung von TGF- β und anhaltend erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α (Razyeva *et al.* 2021) und IL-1 β (Tottoli *et al.* 2020) beobachtet werden.

2 Ziele und Fragestellungen der Studie

In der Literaturrecherche werden zahlreiche Risikofaktoren sowie verschiedene Klassifikationen von Komplikationen und unerwünschten Ereignissen nach der Implantation eines Knie- oder Hüftgelenkes beschrieben. Gemäß dem Krankenhausinformationssystem (KIS) der BG-Unfallklinik Tübingen werden Komplikationen im Allgemeinen als Wundheilungsstörungen, Infektionen, Folgeoperationen, Thrombosen, Anämien oder Tod definiert.

Ziel dieser Studie ist die frühzeitige Identifikation von potenziellen Risikopatienten in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen. Dabei ergeben sich folgende Fragen:

Welche unerwünschten Ereignisse können als postoperative Komplikationen in der Endoprothetik eingestuft werden und ist hierbei eine Einteilung der Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation sinnvoll? Von welchen Risikofaktoren sind die Patienten der Endoprothetik hauptsächlich betroffen und beeinflussen diese den postoperativen Heilungsprozess negativ? Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob bestimmte Zytokine identifiziert werden können, die potenzielle Risikopatienten kennzeichnen. Dabei ist auch zu klären, ob spezifische Zusammenhänge zwischen den Risikofaktoren und den Blutmarkern bestehen. Zusammenfassend stellt sich die Frage, ob es möglich ist, bereits vor einem endoprothetischen Eingriff durch Patientenbefragung und Blutuntersuchungen die Planung der Vor- und Nachsorge zu optimieren?

Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, Risikopatienten zu identifizieren und gegebenenfalls die Therapie anzupassen. Ziel ist es, Komplikationen zu minimieren oder zu verhindern, die Rehabilitation zu verbessern, die Dauer des Krankenhausaufenthalts zu verkürzen und die damit verbundenen Kosten zu reduzieren.

3 Material und Methoden

Materialienliste: siehe Anhang

3.1 Beschluss der Ethikkommission

Die Studie wurde am 08.07.2020 von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen geprüft und unter der Projektnummer: 346/2015BO2 genehmigt.

3.2 Studiendesign

Mit dem Projekt „Künstliche Intelligenz für klinische Studien“ (KIKS) sollte ein digitales Ökosystem aufgebaut werden, um einen Fortschritt in der Gesundheitsversorgung und in der Medizintechnik zu erreichen. Medizinische Daten sollten entsprechend den Datenschutzbestimmungen strukturiert, analysiert und zusammengeführt werden. Außerdem sollten diese Daten von verschiedenen Fachdisziplinen wie Klinik, Forschung oder Medizintechnik abrufbar sein können.

Als Teil dieser Studie plante das Siegfried-Weller-Institut in Zusammenarbeit mit der BG-Unfallklinik Tübingen eine frühzeitige Identifizierung von Risikopatienten in der Unfallchirurgie. Dabei wurden folgende Abteilungen eingeschlossen: Endoprothetik, Septische Chirurgie, Traumatologie und Alterstraumatologie.

Der Ablauf des Studienkonzepts ist in Abbildung 2 dargestellt. Der Patienteneinschluss in die Studie erfolgte nach einem persönlichen Aufklärungsgespräch mit Unterschrift der Einwilligungs- und Datenschutzerklärung. Die Studienteilnahme beinhaltete die Befragung der Patienten, Blutentnahme im Rahmen einer Routineblutabnahme und der Erfassung von klinischen Daten wie z.B. Medikamente, Blutwerte oder Nebenerkrankungen. Das entnommene Blut wurde im Labor des Siegfried-Weller-Instituts Tübingen verarbeitet und bis zur Durchführung bestimmter Blutanalysen gelagert. Im Rahmen einer zweiten Befragung, dem sogenannten „Follow-up“, konnte die postoperative Entwicklung der Patienten erfasst und dokumentiert werden.

Alle wichtigen Daten der Befragungen, Blutentnahmen und Follow-ups wurden in einer Excel-Datenbank pseudonymisiert erfasst und zusammengefügt.



Abbildung 2: Ablauf des Studienkonzeptes

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für das Projekt wurden klare Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, die bestimmten, wer an der Studie teilnehmen durfte:

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der KIKS-Studie

<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einholung des Ethikvotums • Alter > 18 Jahre • Freiwillige Teilnahme: Einverständnis und Datenschutz • Einwilligung zur Blutabnahme und zum Follow-Up • Operative Therapie und Hospitalisierung • Gelenkersatz erforderlich (Knie- oder Hüftgelenk) • Deutschkenntnisse <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter < 18 Jahre • Polytrauma • Begleitende Erkrankungen/ Verletzungen (z.B. Schädelhirntrauma) • Konservative Therapie • Schwierigkeiten bei der Kommunikation • Eingeschränkte kognitive Fähigkeit (z.B. Demenz)

3.4 Studienpopulation

Im Rahmen einer prospektiven klinischen und experimentellen Studie wurden Probanden im Zeitraum von Juli 2020 bis Februar 2022 aufgenommen. Die Patienten befanden sich in stationärer Behandlung auf der Station D2

(Endoprothetik) der BG-Unfallklinik Tübingen. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Notwendigkeit eines Knie- oder Hüftgelenkersatzes.

3.5 Ablauf der Patientenrekrutierung

3.5.1 Patientenbefragung

Die Befragung der Patienten wurde auf der Station im jeweiligen Patientenzimmer der BG-Unfallklinik Tübingen durchgeführt. Um eine möglichst große Anzahl an Probanden in die Studie einschließen zu können, wurden sowohl präoperative als auch postoperative Patienten berücksichtigt. Die Priorität lag dennoch bei präoperativen Patienten. Die Grundlage für die Patientenrekrutierung bildeten die Ein- und Ausschlusskriterien. In Form eines „Broad Consents“ erfolgte die Aufklärung über das KIKS-Projekt. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die der Verarbeitung ihrer Daten zu Forschungszwecken einwilligten und die Einverständnis- und Datenschutzerklärung unterschrieben haben. Alle Patienten erhielten ein Informationsblatt mit sämtlichen relevanten Details zur Studie sowie eine Kopie der Einverständnis- und Datenschutzerklärung. Sofern es körperlich und altersbedingt möglich war, erhielten die Patienten ein iPad zur eigenständigen Beantwortung der Fragen. In anderen Fällen, oder bei unklaren Fragen, standen Doktorand sowie BG-Mitarbeiter zur Verfügung, um Unterstützung zu leisten.

Fragebögen:

Es wurden sowohl validierte als auch nicht-validierte Fragebögen eingesetzt, die im Anhang aufgeführt sind. Insgesamt gab es zwölf Fragebögen, von denen sich zwei direkt auf die Lokalisation des Gelenkersatzes – Knie oder Hüfte – bezogen. Die Fragebögen ermöglichten die anamnestische Abfrage der allgemeinen Gesundheit, des Lebensstils, bestehender Einschränkungen, des Konsums von Genussmitteln sowie des Allgemein- und Ernährungszustands.

Die nicht-validierten Fragebögen wurden zu Beginn des Projektes innerhalb des KIKS-Teams entwickelt. Hierbei handelte es sich um vier Fragebögen:

- „Fragenkomplex *medizinische Vorgeschichte*“: Zur Erfassung der bisherigen medizinischen Behandlungen
- „Fragenkomplex *Mobilität und Umfeld*“: Zur Bewertung von Selbstständigkeit bzw. Einschränkungen im Alltag
- „Fragenkomplex *Beruf und Bildung*“: Zur Beurteilung des beruflichen Werdegangs
- „Fragenkomplex *Ernährungshindernisse*“: Zur Beurteilung des Wohlbefindens

Die restlichen acht Fragebögen waren standardisiert:

- „*FINnish Diabetes Risk Score*“ (*FINDRISK* = „*Finde Dein Risiko*“) (Schwarz 2007): Zur Ermittlung des Diabetesrisikos
- „*Nutritional Risk Screening*“ (*NRS 2002*) (Kondrup *et al.* 2003): Zur Identifizierung des Risikos für Mangelernährung bzw. zum Screening auf Mangelernährung
- „*Alcohol Use Disorders Identification Test*“ (*AUDIT-C*) (*C* = *Kurzform*) (Bush *et al.* 1998): Zum Screening auf problematischem Alkoholkonsum
- „*Ultrakurzfragebogen Aktivrauchen*“ (*RKI*) (Latza *et al.* 2004): Zur Erfassung des Rauchverhaltens
- „*European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version*“ (*EQ-5D-5L*) (Devlin *et al.* 2022): Zur Bewertung der Lebensqualität unabhängig von der Erkrankung
- „*Short Form 12*“ (*SF-12*) – *Kurzform des SF-36* (Jenkinson *et al.* 1997): Zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes
- „*Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score*“ (*HOOS*) (Nilsson *et al.* 2003) bzw. „*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*“ (*KOOS*) (Roos *et al.* 1998): Zur Beurteilung von Beschwerden oder Einschränkungen des Hüft-/ Kniegelenks

3.5.2 Follow-ups

Im Rahmen der Follow-ups wurde drei Monate nach der Operation eine zweite Befragung der Patienten durchgeführt. Die Teilnahme war freiwillig und konnte telefonisch oder per E-Mail erfolgen. Dabei wurde die Erhebungsbögen der

Erstbefragungen verwendet, um den postoperativen Heilungsverlauf, die Notwendigkeit weiterer Operationen und das Auftreten von Komplikationen zu bewerten. Zudem gaben die Patienten Rückmeldung zu ihrer Zufriedenheit mit dem Gelenkersatz, ihrem allgemeinen Gesundheitszustand, weiterhin bestehenden Einschränkungen oder Schmerzen im Alltag sowie ihrer Lebensweise nach der Operation.

3.5.3 Datenerhebungen aus dem KIS

Weitere wichtige, fehlende Informationen zum stationären Aufenthalt konnten aus dem KIS „CGM Medico“ entnommen werden. Hierzu zählen: Aufnahmediagnosen, prä- und postoperativer Krankheitsverlauf, durchgeführte Therapien, Entwicklung von Komplikationen und deren Ursachen, Begleiterkrankungen, Regelmedikation und Blutwerte.

3.5.4 Probengewinnung und Verarbeitung

Am Tag der Studienaufnahme wurde den Patienten im Rahmen einer routinemäßigen Blutabnahme Blut entnommen. Unter der Voraussetzung, dass ausreichend Blut entnommen werden konnte, wurden insgesamt etwa 7 ml peripheres, venöses Blut für die Studie entnommen (eine 2,7 ml EDTA-K3E- und eine 4 ml Serum CAT-Monovette). Nach Zuteilung einer Studien-ID wurden die Blutröhrchen für 30 bis 60 min. bei 4 °C im Kühlschrank gelagert und anschließend im Labor des Siegfried-Weller-Instituts aufbereitet: die Monovetten wurden für 10 min., bei 4 °C und 1000 G in einer Heraeus Megafuge 40R Centrifuge (Firma Thermo Scientific) zentrifugiert. In beschriftete Eppendorf-Tubes wurden EDTA-Plasma und Serum aliquotiert. Sofern ausreichend Material vorhanden war, wurden jeweils 450 µl EDTA-Plasma bzw. Serum in drei Eppendorf-Tubes pipettiert. Die portionierten Proben wurden im Gefrierschrank Forma 900 Series (Firma: Thermo Scientific) bei -80 °C bis zur Durchführung der Blutanalysen aufbewahrt.

3.6 Einteilung der postoperativen Komplikationen für die Zytokin-Arrays

Die vorliegende Studie sollte Unterschiede zwischen Patienten mit Komplikationen und solchen ohne Komplikationen aufdecken. Bevor eine

Differenzierung zwischen den Probanden erfolgen konnte, war es notwendig, Komplikationen klar zu definieren.

Zur Beurteilung der postoperativen Komplikationen wurde die standardisierte Klassifikation nach Clavien-Dindo (2004) verwendet, die in fünf Schweregrade unterteilt ist:

Tabelle 2: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen Behandlung oder chirurgischen, endoskopischen und radiologischen Intervention. Erlaubte therapeutische Maßnahmen: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Elektrolyte sowie Physiotherapie. Wundinfektionen, die am Krankenbett eröffnet werden
Grad II	Bedarf an pharmakologischer Behandlung mit Arzneimitteln, die nicht für Komplikationen des Grades I zulässig sind; Bluttransfusion oder vollständige parenterale Ernährung
Grad III	Erfordernis einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention
a	Eingriff nicht unter Vollnarkose
b	Eingriff unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, welche eine intensivmedizinische Behandlung erfordern
a	Funktionsstörung einzelner Organe
b	Multiorgandysfunktion
Grad V	Tod eines Patienten

Mithilfe dieser Einteilung wurde zwischen den Patienten, die keine postoperativen Komplikationen entwickelten, und denen, die postoperativ Komplikationen entwickelten, differenziert.

3.7 Gruppenbildung und Matching

Für die Zytokin-Array-Untersuchungen wurden insgesamt acht Gruppen gebildet. In der Hauptgruppe P1 waren die Patienten, die postoperativ Komplikationen entwickelten. Anhand von Gemeinsamkeiten innerhalb der Hauptgruppe P1 und Abweichungen zur Kontrollgruppe wurden weitere passende Gruppen gebildet.

Bei der Betrachtung der Komplikationsgruppe (P1) sind folgende Merkmale aufgefallen: Geschlecht, Alter, Rauchen, Sport, FINDRISK und Antihypertensiva. Im Anschluss erfolgte das „Matching“ (siehe Abbildung 3): Für jeden Probanden

aus der Komplikationsgruppe wurden jeweils bestmöglichen Übereinstimmungen („Best-Possible-Matches“) aus der Kontrollgruppe ermittelt, und daraus wurden die Gruppen P2 – P8 gebildet.

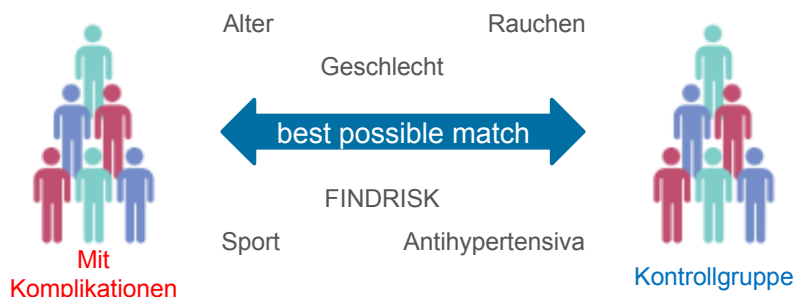


Abbildung 3: Übersicht zum "Best Possible Matching"

Die zweite Hauptgruppe (P2) zeichnete sich dadurch aus, dass die Patienten in allen genannten Merkmalen gleich waren zu P1. Wesentlicher Unterschied bestand darin, dass diese Probanden keinerlei Komplikationen hatten. Basierend darauf wurden zusätzlich sechs Subgruppen zu P2 gebildet (P3 – P8), wobei auch bei diesen Probanden keine Komplikationen auftraten. Die Gruppen unterschieden sich jeweils nur in einer Eigenschaft, die in das Gegenteil verkehrte, während alle anderen Merkmale gleichblieben (Tabelle 3). Dadurch sollten Einflussfaktoren minimiert und die Validität der Ergebnisse erhöht werden.

Tabelle 3: Gruppenbildung

Gruppen-Nr.	Eigenschaft	Komplikationsgruppe (P1)	Match
P3	Geschlecht	10 Männer	Alles Frauen
P4	Alter	Alle > 55	< 55
P5	Rauchen/ Pack-Years	8 Raucher/ ehemalige Raucher	Kaum Raucher
P6	Sport	8 Nicht-Sportler	Mehr Sportler
P7	FINDRISK	Alle > 7	niedrig
P8	Antihypertensiva	10 Patienten	kein Patient

Für die Zytokin-Arrays-Assays wurden nicht alle Patientenserumproben, sondern nur die Proben von 96 Patienten einbezogen. Die Untersuchungen wurden nur mit den Seren der acht Gruppen durchgeführt, wobei die jeweils zwölf Patientenserumproben jeder Gruppe zu einem Pool zusammengefasst wurden.

3.7.1 Prinzip der Zytokin-Arrays

Um Unterschiede in den Spiegeln mehrerer Zytokine gleichzeitig darzustellen, wurde die Methode der Zytokin-Arrays ausgewählt. Die Arrays bestehen aus einer Nitrozellulosemembran mit einer vorgegebenen Anzahl an Feldern. Jedes dieser Felder ist mit bestimmten Antikörpern beschichtet. Das Prinzip ist in Abbildung 4 dargestellt. Wenn im Patientenserum passende Antigene/ Zytokine vorhanden sind, binden diese an die membrangebundenen Antikörper und werden fixiert. Durch Zugabe eines biotinylierten Antikörpers, der an die Antigene/Zytokine bindet, entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Der biotinylierte Antikörper ermöglicht im nächsten Schritt die Bindung von Streptavidin an den Komplex. Der Nachweis erfolgt am Ende durch Chemilumineszenz.

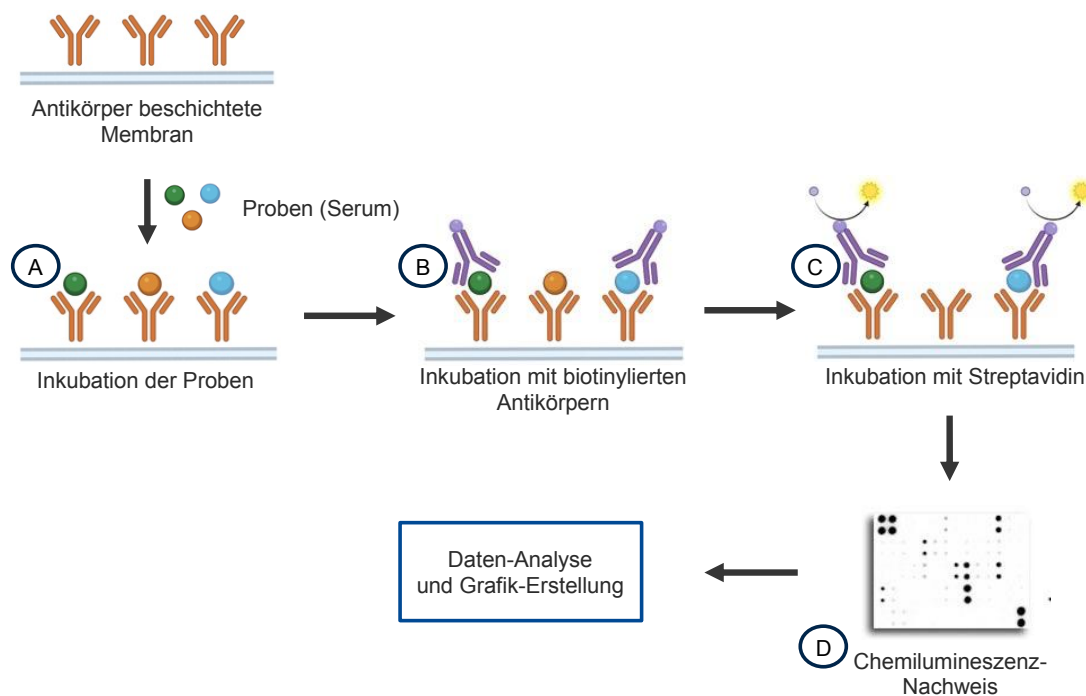


Abbildung 4: schematischer Aufbau eines Mikroarrays (Firma "RayBio® C-Series - Human Cytokine Antibody Array C5")

Es wurden drei Zytokin-Arrays der Firma RayBio® ausgewählt, mit denen insgesamt 165 Zytokine detektiert wurden (Tabelle 4): Der *Human Cytokine Antibody Array C5* wurde ausgewählt, um die Spiegel einer großen Anzahl von Zytokinen und anderen Proteinen gleichzeitig zu screenen und zu vergleichen. Der *Human Immune Checkpoint Antibody Array 1* wurde gewählt, da die

Immunantwort vor und nach einer Operation für den Heilungsprozess von Bedeutung ist (Verdonk *et al.* 2021) und daher auch für das weitere Vorgehen relevant sein kann. Mit diesem Array konnte untersucht werden, ob sich die Regulatoren des Immunsystems bei Patienten mit Komplikationen abweichend verhalten. Der *Human Obesity Antibody Array C1* wurde aufgrund des generell erhöhten FINDRISK-Scores in der Komplikationsgruppe verwendet. Fettleibigkeit spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung, da Fettgewebe Adipokine produziert, die Entzündungsprozesse und die Immunreaktion beeinflussen können (Taylor 2021).

Tabelle 4: Auflistung der durchgeführten Mikroarrays jeweils mit Anzahl der Targets pro Membran

Zytokin-Array (Firma: RayBio®)	Hintergrund	Targets (N = 165)
<i>Human Cytokine Antibody Array C5</i>	Expression von vielen Zytokinen gleichzeitig möglich	80
<i>Human Immune Checkpoint Antibody Array 1</i>	Expression von Regulatoren des Immunsystems	23
<i>Human Obesity Antibody Array C1</i>	erhöhter FINDRISK bei Patienten mit Komplikationen; Adipokine haben Einfluss auf viele Prozesse wie Entzündungs- und Immunreaktion	62

3.7.2 Durchführung der Zytokin-Arrays

Die Durchführung der Zytokin-Arrays erfolgte nach Angaben des Herstellers der Firma RayBio®. Jede Analyse wurde unter identischen Bedingungen durchgeführt. Ein Gruppenpool wurde jeweils in zwei Runden gemessen. Jedes Zytokin war zweifach auf der Membran gedruckt, was bedeutet, dass es in Duplikaten gemessen wurde. Zusätzlich enthielt jede Membran sechs Positiv- und zwei Negativkontrollen.

Die Antikörper-Arrays wurden vorsichtig mit der bedruckten Seite nach oben in die Vertiefungen der Inkubationswanne gelegt. Die Reagenzien wurden vor Gebrauch auf Raumtemperatur (RT) angeglichen. Es wurde stets darauf geachtet, dass die bedruckten Felder der Membranen nicht berührt wurden. Beim Pipettieren wurde eine Blasenbildung vermieden. Die Inkubationszeiten liefen durch schonendes Rotieren bei RT ab. Nach den Inkubationszeiten wurde die

jeweilige Flüssigkeit aus der Inkubationswanne vollständig abpipettiert. Die Waschvorgänge wurden in gleicher Weise durchgeführt: insgesamt fünf Mal je 5 min., wobei zunächst die vorhandene Flüssigkeit vollständig abpipettiert wurde. Zuerst erfolgten drei Waschschrirte mit Waschpuffer I, gefolgt von zwei Waschschrirten mit Waschpuffer II.

A: Blockieren und Inkubation der Proben

Am ersten Tag inkubierten die Membranen mit 1 ml Blocking Buffer für 30 min., um unspezifische Bindungen an die Membran zu verhindern. Währenddessen wurden die portionierten Serumpools aus dem Gefrierfach auf Eis aufgetaut und durchmischt. Anschließend wurden 200 µl Serumprobe dazu pipettiert. Zur gleichmäßigen Verteilung auf der Membran wurde die Inkubationswanne für 10 min. bei RT rotiert und über Nacht bei 4 °C im Kühlschrank inkubiert.

B: Inkubation mit einem biotinyliertem Antikörper-Cocktail

Am nächsten Tag, nach dem Waschvorgang wie oben beschrieben, erfolgte die Inkubation mit 1 ml des biotinyliertem Antikörper-Cocktails für 2 Stunden.

C: Inkubation mit HRP-Streptavidin

Nach einem weiteren Waschvorgang wurde eine 1 ml HRP-Streptavidin-Lösung auf die Membranen gegeben und ebenfalls für 2 Stunden inkubiert. Der mit Biotin markierte sekundäre Antikörper ermöglicht in Kombination mit Streptavidin eine Signalverstärkung.

D: Chemilumineszenz-Nachweis

Nach einem erneuten Waschvorgang wurde die Membran vorsichtig mit der bedruckten Seite nach oben auf eine Glasplatte gelegt. Zur Durchführung des Chemilumineszenz-Nachweises wurde eine ECL-Lösung zugegeben. Die Detektionslösungen C und D wurden im Verhältnis 1:1 gleichmäßig und ohne Blasenbildung auf der Membran verteilt.

Die Signalintensitäten wurden in verschiedenen Zeitabständen mithilfe des ChemoCam Imagers von Intas und der Chemo Star Aufnahmesoftware der Firma

Intas Science Imaging Instruments GmbH erfasst. Diese Intensitäten stehen in direktem Verhältnis zu den Antigenkonzentrationen in den Probenpools.

3.7.3 Auswertung der Zytokin-Arrays

Um die Signalintensitäten der Chemilumineszenz der Zytokin-Arrays miteinander vergleichen zu können, wurden diese mithilfe des Bildbearbeitungsprogramms ImageJ in Zahlenwerte umgewandelt. Die Arrays enthielten Felder mit Positivkontrollen (POS), Negativkontrollen (NEG) und BLANKs, die zur Überprüfung der Funktionalität der Zytokin-Arrays dienten.

Die relativen Proteinspiegel wurden in Prozent angegeben. Zunächst wurde der Hintergrundabzug vorgenommen, indem die Mittelwerte (MW) der Negativ-/BLANK-Kontrollen subtrahiert wurden. Anschließend wurden die Werte auf die Positivkontrollen normalisiert, indem der MW der POS-Werte verwendet und die Werte durch diesen MW geteilt und mit 100 multipliziert wurden.

Nach der Normalisierung der relativen Proteinspiegel auf die Positivkontrollen wurden mehrere Scans durchgeführt, um die Daten weiter zu analysieren. Schließlich erfolgte die Normalisierung der relativen Proteinspiegel in zwei Schritten: einmal zum Gesamt-MW der jeweiligen Zytokine und einmal zum MW der Zytokine der Kontrollgruppe.

Mithilfe des JMP-Programms wurde ein Prädiktor-Screening durchgeführt, um eine Vorhersage über die Entwicklung von Komplikationen treffen zu können. Die Zytokine für die weiteren Analysen wurden basierend auf den aufgelisteten Auswahlkriterien in Tabelle 5 ausgewählt.

Tabelle 5: Auflistung der Auswahlkriterien der Zytokine für die weiteren ELISA-Untersuchungen

Kriterium	Einschlusskriterien:	Ausschlusskriterien:
1. Proteinspiegelunterschied zwischen P1 (Komplikationsgruppe) und P2 (Kontrollgruppe)	<ul style="list-style-type: none"> > 50 % 	<ul style="list-style-type: none"> < 50 %
2. Relative Proteinspiegel im Verhältnis zur POS: <i>Human Cytokine Antibody Array C5</i> <i>Human Adipokine Antibody Array I</i> <i>Human Immune Checkpoint Antibody Array 1</i>	<ul style="list-style-type: none"> > 10 % > 10 % > 5 % 	<ul style="list-style-type: none"> < 10 % < 10 % < 5 %
3. Prädiktor-Screening (nur von C5): Beitrag des Zytokins zur Komplikation		<ul style="list-style-type: none"> 0,000
4. Proteinspiegelunterschiede zwischen P1 und den anderen Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> P1 stärker ausgeprägt als die Gruppen P3-P8 	<ul style="list-style-type: none"> eine/ mehrere Gruppen stärker ausgeprägt im Vergleich zu P1 P1 und mehrere Gruppen gleichgerichtet Keine erkennbaren Unterschiede
5. ELISA-Kit	<ul style="list-style-type: none"> verfügbar 	<ul style="list-style-type: none"> nicht verfügbar

3.8 Quantifizierung der Zytokin-Konzentrationen mittels ELISA

3.8.1 neue Einteilung der postoperativen Komplikationen

Der Einschluss der Patienten in die Studie wurde bis zu den ELISA-Untersuchungen fortgeführt. Durch Vergrößerung der Studienpopulation erfolgte eine Verfeinerung und somit eine neue Einteilung der postoperativen Komplikationen. Die Erfassung der Komplikationen erfolgte unter Berücksichtigung der folgenden Qualitätsgesichtspunkt:

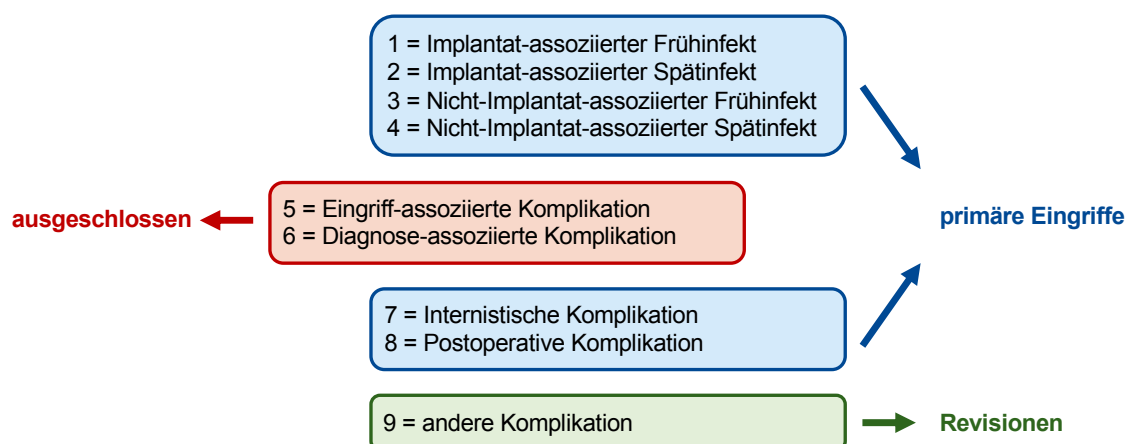


Abbildung 5: primäre Komplikationsgründe in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen

Nach der neuen Einteilung der postoperativen Komplikationen wurden Folgeerscheinungen wie Narbenbildungen, die direkt mit dem Eingriff verbunden waren und unvermeidbar auftraten (Dindo *et al.* 2008), als „Eingriff-assoziierte Komplikationen“ gewertet. Diagnose-assoziierte Komplikationen waren spezifisch abhängig vom vorliegenden Krankheitszustand, wie zum Beispiel Sehnendefekten. Patienten, die Eingriff- oder Diagnose-assoziierte Komplikationen entwickelten, wurden zwar als Komplikationsfälle betrachtet, jedoch aus der Analyse ausgeschlossen. „Intrinsische Komplikationen“ waren Ergebnisse wie tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenarterienembolien, die unabhängig vom Eingriff auftreten können. Postoperative Komplikationen umfassen eine Vielzahl von Problemen wie Schwellungen, Ergüsse, Kraftdefizite, Sinterungen, Luxationen oder Verkalkungen. Bei der Kategorisierung der Komplikationen nach den primären Gründen ist zu berücksichtigen, dass mehrere Kombinationen möglich waren.

3.8.2 Prinzip des Sandwich-ELISAs

Die quantitative Bestimmung der Zytokinkonzentrationen erfolgte mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Dieses Verfahren ermöglicht den immunologischen Nachweis spezifischer Antigene (Analyten) durch eine enzymgekoppelte Farbreaktion, die direkt proportional zur Konzentration des Analyten ist.

Im Sandwich-Verfahren (Abbildung 6) werden die Vertiefungen der Mikrotiterplatten zunächst mit *Capture*-Antikörpern („Fang-Antikörpern“) beschichtet. Diese Antikörper sind darauf ausgelegt, die zu untersuchenden Antigene (Analyte) spezifisch zu binden. Nach der Beschichtung werden Detektions-Antikörper hinzugefügt, die ebenfalls an die Antigene binden, wodurch Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe (Sandwich-Technik) entstehen. Diese Komplexe werden mit dem Enzym Peroxidase konjugiert. Ein Substrat wird hinzugefügt, das eine Farbreaktion auslöst, die durch Zugabe von Schwefelsäure (H₂SO₄) gestoppt wird. Die Farbintensität, die proportional zur Konzentration des Analyten ist, wird dann mit einem Photometer gemessen.

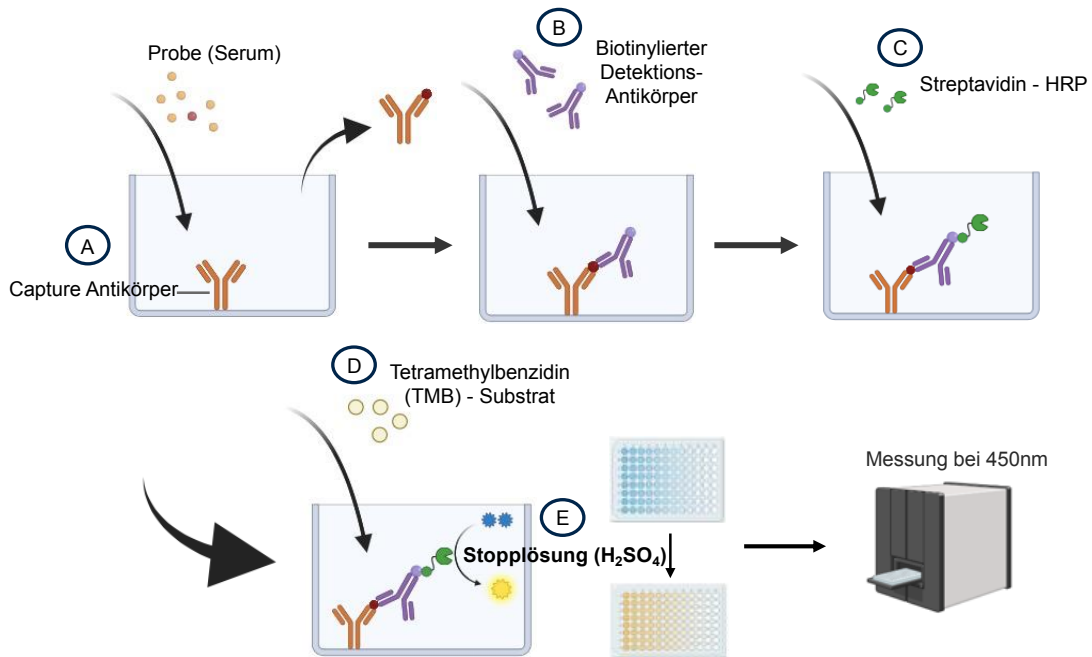


Abbildung 6: schematischer Aufbau eines Sandwich-ELISAs (Firma R&D Systems®)

Nach Auswertung der Zytokin-Array-Ergebnisse wurden die folgenden sechs ELISAs ausgewählt, die in Tabelle 6 aufgeführt sind:

Tabelle 6: Auflistung der ausgewählten Zytokine für die Durchführung der ELISA-Analysen

Firma	ELISA-Marker	Produkt-ID	Funktionen	Zytokin-Array
R&D® Systems (Duo Set)	TGF-β2	DY302 / DY008B	Zellproliferation	<i>Human Cytokine Antibody Array C5</i>
	Leptin R	DY389 / DY008B	Regulation des Energiehaushalts und Körpergewichts	<i>Human Obesity Antibody Array C1</i>
	SAA1	DY3019-05 / DY009B	Akute-Phase-Protein	<i>Human Obesity Antibody Array C1</i>
PeproTech®	MCP-1	900-K31	proinflammatorisch	<i>Human Cytokine Antibody Array C5</i>
	PDGF-BB	900-K04	Wundheilung	<i>Human Obesity Antibody Array C1</i>
	IL-1α	900-K11	proinflammatorisch	<i>Human Cytokine Antibody Array C5</i>

3.8.3 Durchführung des ELISAs

Die Durchführung der ELISAs erfolgte nach Angaben der Hersteller der Firmen R&D®-Systems und PeproTech®. Jede Analyse wurde unter denselben Bedingungen durchgeführt. Die Inkubationszeiten erfolgten unter sanftem

Rotieren der bedeckten Inkubationsplatten bei RT. Nach den Inkubationszeiten wurden die in den Vertiefungen der 96-Well-Mikroplatte verbliebenen Flüssigkeiten durch vollständiges Ausklopfen entfernt. Die Waschzyklen verliefen jeweils gleich: Es wurden insgesamt drei Waschvorgänge mit jeweils 300 µl Wasch-Puffer (0,05 % Tween-20 in PBS) durchgeführt, wobei die Flüssigkeiten entsprechend ausgeklopft wurden.

Jede gemessene Platte enthielt eine Verdünnungsreihe der Standards (S1 – S8) zur Erstellung einer Standardkurve. Die Standards wurden in Triplikaten und die Serumproben in Duplikaten gemessen. Im Folgenden wird der Ablauf am Beispiel des Protokolls der Firma R&D® Systems dargestellt:

Am ersten Tag wurden die 96-Well-Mikroplatten mit *Capture*-Antikörpern (sog. „Fang-Antikörpern“) beschichtet. Je 50 µl der verdünnten Lösungen wurden in die Vertiefungen pipettiert und über Nacht inkubiert. Am nächsten Tag erfolgte zunächst ein Waschzyklus und im Anschluss eine Inkubation mit 150 µl Reagent Diluent für eine Stunde, um unspezifische Bindungsstellen zu blockieren. Nach einem weiteren Waschzyklus wurden 50 µl Serumproben bzw. Standardverdünnungen mit entsprechender Konzentration hinzugefügt und für zwei Stunden inkubiert. Anschließend erfolgte ein weiterer Waschgang. Im nächsten Schritt wurden jeweils 50 µl des Detektionsantikörpers mit einer Inkubationszeit von zwei Stunden pipettiert. Nach erneuten Waschvorgängen folgte eine lichtgeschützte Inkubation mit 100 µl Streptavidin-HRP für 20 min. Ein letzter Waschzyklus wurde durchgeführt, gefolgt von der Zugabe von 100 µl Substratlösung. Während dieser 20-minütigen Inkubationszeit musste ein direkter Lichteinfall auf die Platten ebenfalls vermieden werden. Die Substratlösung führte zu einer blauen Farbreaktion, die durch Zugabe von Stopplösung (Schwefelsäure) gestoppt wurde, wodurch eine Gelbfärbung entstand. Die Farbintensität der Gelbfärbung war proportional zur Zytokinkonzentration. Diese Messung der Extinktion wurde mit einem Photometer bei einer Wellenlänge von 450 nm durchgeführt.

Die Peprotech-ELISAs wurden auf ähnliche Weise durchgeführt, wobei jedoch das Detektionssubstrat ABTS verwendet wurde und die Messung bei einer Wellenlänge von 650 nm erfolgte.

Die Konzentrationen der verwendeten Reagenzien waren unterschiedlich und die Verdünnungen wurden frisch angesetzt. Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der unterschiedlichen Konzentrationen.

Tabelle 7: Auflistung der Arbeitskonzentrationen der einzelnen Reagenzien

	R&D® Systems			PeproTech®		
	SAA1	Leptin R	TGF-β2	MCP-1	PDGF-BB	IL-1α
<i>Capture-AB</i>	4 µg/ml	2 µg/ml		0.25 µg/ml	0.5 µg/ml	
<i>Standard</i>	1.56 - 100 ng/ml	0.312 - 20 ng/ml	16.25 - 1000 pg/ml	0 - 1 ng/ml		0 - 2 ng/ml
<i>Serumproben</i>	1:50	1:2	1:5	1:10		1:5
<i>Detection-AB</i>	400 ng/ml	1 µg/ml	150 ng/ml	0.5 µg/ml		
<i>Streptavidin-HRP</i>	1:40	1:200		-		
<i>Avidin-HRP</i>	-			1:2000		
<i>Detektionsreagenz</i>	TMB			ABTS		

Angaben: AB = Antibody; - = nicht verwendet

3.9 statistische Auswertung

Am 06.09.2023 wurde eine statistische Beratung durch Frau Dr. Feng aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie in Tübingen wahrgenommen und entsprechend angewendet.

Zur Bearbeitung und Zusammenstellung der erhobenen Patientendaten wurde Microsoft Excel verwendet. Die statistischen Auswertungen der Daten erfolgte mithilfe der Programme GraphPad Prism Version 8 (Windows 8) und JMP – Statistical Discovery Software Version 16 (MacOS). GraphPad Prism wurde verwendet, um Diagramme zu erstellen, darunter Heatmaps, Kuchendiagramme, Box-Plots, Violin-Plots oder Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven). JMP wurde verwendet, um Korrelationsdiagramme zu erstellen. Microsoft PowerPoint wurde genutzt, um Hierarchiediagramme und Tabellen zu erstellen. Zusätzlich wurde BioRender (Scientific Image and Illustration Software) verwendet, um schematische Darstellungen anzufertigen.

Die Gruppengröße bzw. die Anzahl der Probanden einer Gruppe (N) wurden jeweils angegeben. Um zwei unabhängige Stichproben mit einer Gruppengröße von $N \geq 5$ miteinander zu vergleichen, wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Beim Vergleich zweier unabhängiger Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei mehreren Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test (One-way ANOVA) verwendet. Für alle Analysen wurde das minimale Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Signifikanzunterschiede wurden wie folgt dargestellt: $p > 0,05$ ist nicht signifikant (ns) und wird in den Diagrammen nicht angegeben; * steht für $p < 0,05$; ** bedeutet $p < 0,01$; *** steht für $p < 0,001$ und **** steht für $p < 0,0001$.

Zur Festlegung der bestmöglichen Cut-Off-Konzentrationen wurden ROC-Kurven verwendet und der entsprechende Youden-Index (J) berechnet. Zur statistischen Bewertung der Bedeutung der Zytokine und ihrer Konzentrationen wurden Sensitivität und Spezifität, die Genauigkeit (Accuracy) und der Youden-Index angewendet (Tabelle 8)

Tabelle 8: Definitionen und Berechnungsformeln von Sensitivität, Spezifität, Accuracy und Youden-Index

Sensitivität ¹	Spezifität ¹	Accuracy/ Genauigkeit ²	Youden-Index (J) ³
<ul style="list-style-type: none"> tatsächlich kranke/positive Fälle $\frac{rp}{rp+fn}$ Hohe Sensitivität: nur wenige kranke Fälle sind <i>fn</i> 	<ul style="list-style-type: none"> tatsächlich gesunde/negative Fälle $\frac{rn}{rn+fp}$ Hohe Spezifität: nur wenige gesunde Fälle sind <i>fp</i> 	<ul style="list-style-type: none"> gibt an, wie oft das Modell korrekt klassifiziert $\frac{rp+rn}{rp+rn+fp+fn}$ 	<ul style="list-style-type: none"> berücksichtigt sowohl Sensitivität als auch Spezifität $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ Von -1 bis 1: 1 ist perfekt

Rp = richtig positiv; m = richtig negativ; fp = falsch positiv; fn = falsch negativ

¹ (Parikh et al. 2008); ² (Eusebi 2013); ³ (Ilhan Topcu et al. 2022)

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays

Die Zytokin-Array-Untersuchungen wurden im Oktober 2021 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt umfasste die Studie 174 Probanden. Teilnehmer, die das Follow-up oder die Blutentnahme abgelehnt hatten, sowie Patienten, bei denen die Blutentnahme nicht durchgeführt werden konnte, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Im ersten Schritt wurde eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen vorgenommen (Abbildung 7). Dementsprechend wurden zwei Gruppen gebildet: eine Kontrollgruppe mit Patienten, die postoperativ keine Komplikationen entwickelten (N = 155), und eine Komplikationsgruppe mit Patienten, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten (N = 12).

Anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation wurden nach drei Monaten 19 Patienten identifiziert, die postoperativ Komplikationen entwickelten. Verstorbene Patienten (ohne bekannten Grund) sowie Patienten mit rein mechanischen, implantatbedingten Komplikationen wurden ausgeschlossen (N = 7). Aufgrund der geringen Größe der Komplikationsgruppe (N = 12) wurde keine weitere Unterteilung in Primär- (33 %) und Revisionseingriffe (67 %) vorgenommen. Die aufgetretenen Komplikationen umfassten: Infektionen mit zweizeitigem Wechsel (N = 5), Wundheilungsstörungen (N = 3), Kraftdefizite (N = 2), Hämatoserom (N = 1) oder postoperative Lungenarterienembolien (N = 1).

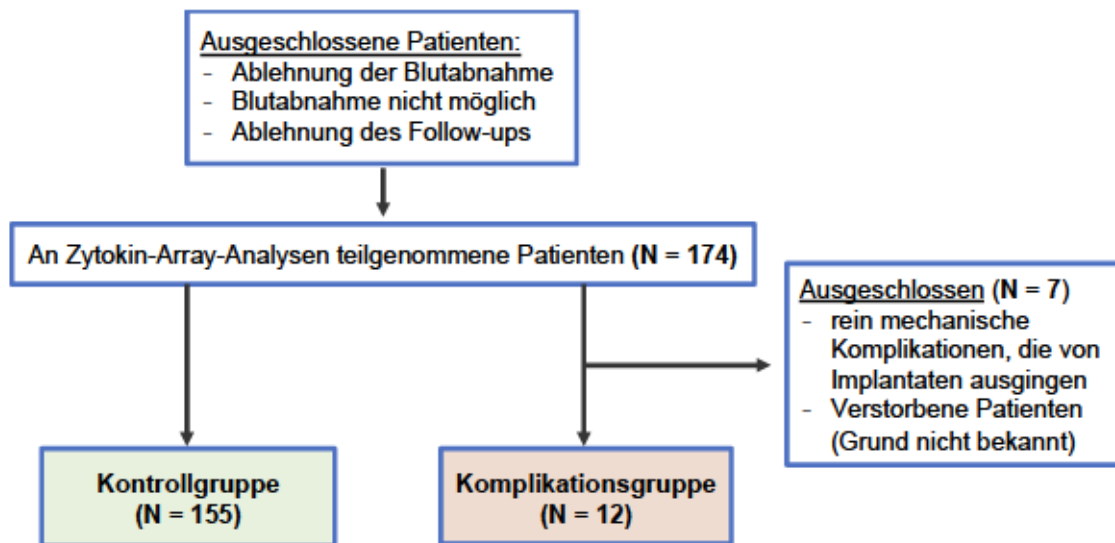


Abbildung 7: Übersicht des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Zytokin-Array-Analysen

4.2 Beschreibung der Studienpopulation

Zunächst wurde die Auswertung der Fragebögen durchgeführt, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Komplikationsgruppe herauszufinden. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die auffälligsten Merkmale der Komplikationsgruppe, darunter Geschlecht, Alter, Einnahme von Antihypertensiva, FINDRISK-Score, Rauchen, Sport und BMI.

Die Ergebnisse zeigten, dass das Durchschnittsalter, der mittlere FINDRISK-Score und der BMI in beiden Gruppen tendenziell höher waren. Beim Vergleich der Geschlechter war in der Komplikationsgruppe der Anteil der Männer (83,3 %) signifikant höher als in der Kontrollgruppe (41,3 %; $p < 0.0001$). In beiden Gruppen nahmen mehr Patienten Antihypertensiva ein, wobei die Häufigkeit in der Komplikationsgruppe (83,3 %) signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (62,3 %; $p = 0.0014$). In der Komplikationsgruppe waren mehr Patienten aktive Raucher (33,3 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (12,26 %, $p = 0.0012$). Zudem wies die Kontrollgruppe signifikant mehr Patienten auf, die regelmäßig Sport trieben (56,1 %), während dies in der Komplikationsgruppe nur bei 33,3 % der Fall war ($p = 0.0011$).

Tabelle 9: deskriptive Statistik der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays

	Alle Patienten (N = 174)	Kontrollgruppe (N = 155)	Komplikations- gruppe (N = 12)	p-Wert
Geschlecht				<
Männer	43,68 % (N = 76)	41,29 % (N = 64)	83,33 % (N = 10)	0.0001
Frauen	56,32 % (N = 98)	58,71 % (N = 91)	16,67 % (N = 2)	(****) ¹
Alter	65,26 ± 9,7 (40 – 86)	65,3 ± 9,8 (40 – 86)	67,5 ± 8,56 (58 – 80)	0.5106 (ns) ²
Antihypertensiva				0.0014
Ja	62,64 % (N = 109)	62,58 % (N = 97)	83,33 % (N = 10)	(**) ¹
Nein	37,36 % (N = 65)	37,42 % (N = 58)	16,67 % (N = 2)	
FINDRISK-Score	10,56 ± 4,46 (1 – 23)	10,61 ± 4,28 (1 – 23)	9 ± 3,62 (4 – 15)	0.2195 (ns) ²
Raucher				0.0012
aktive Raucher	14,94 % (N = 26)	12,26 % (N = 19)	33,33 % (N = 4)	(**) ³
Ehemalige Raucher	43,11 % (N = 75)	45,16 % (N = 70)	33,33 % (N = 4)	
Nicht-Raucher	41,95 % (N = 73)	42,58 % (N = 66)	33,33 % (N = 4)	
Sportler				0.0011
Ja	52,87 % (N = 92)	56,13 % (N = 87)	33,33 % (N = 4)	(**) ¹
Nein	47,13 % (N = 82)	43,87 % (N = 68)	66,67 % (N = 8)	
BMI	29,28 ± 5,87 (17,8 – 48,4)	29,25 ± 5,86 (17,8 – 48,4)	29,59 ± 5,36 (21,5 – 39)	0.7701 (ns) ²

Angaben: prozentuale Verteilung (mit Anzahl N der Beteiligten) oder Mittelwerte ± Standardabweichung (mit Min – Max); **** = $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$: signifikant; ns: nicht signifikant

¹ Chi-square; ² Mann-Whitney-Test; ³ Kruskal-Wallis-Test

4.3 Beschreibung der Zytokin-Array-Gruppen

Die Gruppenbildung basierte auf der Anzahl (N = 12) und den Merkmalen der Patienten der Komplikationsgruppe (P1). Die Merkmale Geschlecht, Alter, Rauchverhalten, Sport, FINDRISK-Score und Einnahme von Antihypertensiva wurden genauer analysiert. Tabelle 10 veranschaulicht die Charakteristika der gebildeten Gruppen P1 – P8:

Die Kontrollgruppe P2 wies in allen Merkmalen die gleichen Eigenschaften auf wie die Komplikationsgruppe P1, mit dem Unterschied, dass die Patienten in dieser Gruppe keine Komplikationen entwickelten. Aufgrund der deutlich höheren Anzahl männlicher Patienten in der Komplikationsgruppe wurde die Gruppe P3 erstellt, die ausschließlich weibliche Patienten (100 %) umfasste. Das Merkmal Alter wurde durch die Gruppe P4 (Alter) repräsentiert, wobei das Durchschnittsalter mit $54,75 \pm 7,85$ so gering wie möglich gehalten wurde. Da das Rauchverhalten allein durch aktive oder Nicht-Raucher nicht eindeutig bestimmt werden konnte, wurden zusätzlich die Pack Years (PY) berücksichtigt.

In Gruppe P5 waren überwiegend Nicht-Raucher vertreten oder die PY wurden gering gehalten. Im Gegensatz zur Komplikationsgruppe bestand Gruppe P6 (Sport) ausschließlich aus sporttreibenden Patienten (100 %). Gruppe P7 konzentrierte sich auf den FINDRISK-Score und umfasste Patienten mit einem möglichst niedrigen Score. Da die Komplikationsgruppe hauptsächlich Patienten beinhaltete, die Antihypertensiva einnahmen, wurde Gruppe P8 ausschließlich aus Patienten gebildet, die keine Antihypertensiva einnahmen (100 %).

Tabelle 10: Beschreibung der Zytokin-Array-Gruppen P1 - P8

(N = 12)	Mit Komplikation	Ohne Komplikationen						
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8:
Geschlecht								
Männer	10	10	0	10	10	10	10	10
Frauen	2	2	12	2	2	2	2	2
Alter	68,33 ± 8,34	69,00 ± 8,56	68,58 ± 8,62	54,75 ± 7,85	70,25 ± 9,28	68,33 ± 7,65	70,42 ± 6,89	68,58 ± 9,48
Raucher								
Aktiv	4	2	2	3	0	2	2	2
Ehemalig	4	6	5	5	2	7	7	6
Nein	4	4	5	4	10	3	3	4
Pack Years (PY)	18,43 ± 13,62	18,13 ± 13,36	23,51 ± 27,69	22,8 ± 10,43	6,15 ± 5,85	16,15 ± 13,42	14,3 ± 10,37	23,94 ± 17,01
Sport								
Ja	4	6	6	6	7	12	7	3
Nein	8	6	6	6	5	0	5	9
FINDRISK-Score	9,92 ± 3,48	10,17 ± 3,16	9,92 ± 3,48	10,42 ± 2,50	9,58 ± 3,50	9,92 ± 3,55	7,50 ± 2,06	10,42 ± 2,47
Antihypertensiva								
Ja	10	10	10	9	7	10	10	0
Nein	2	2	2	3	5	2	2	12

kategorisiert in N bzw. MW ± SD

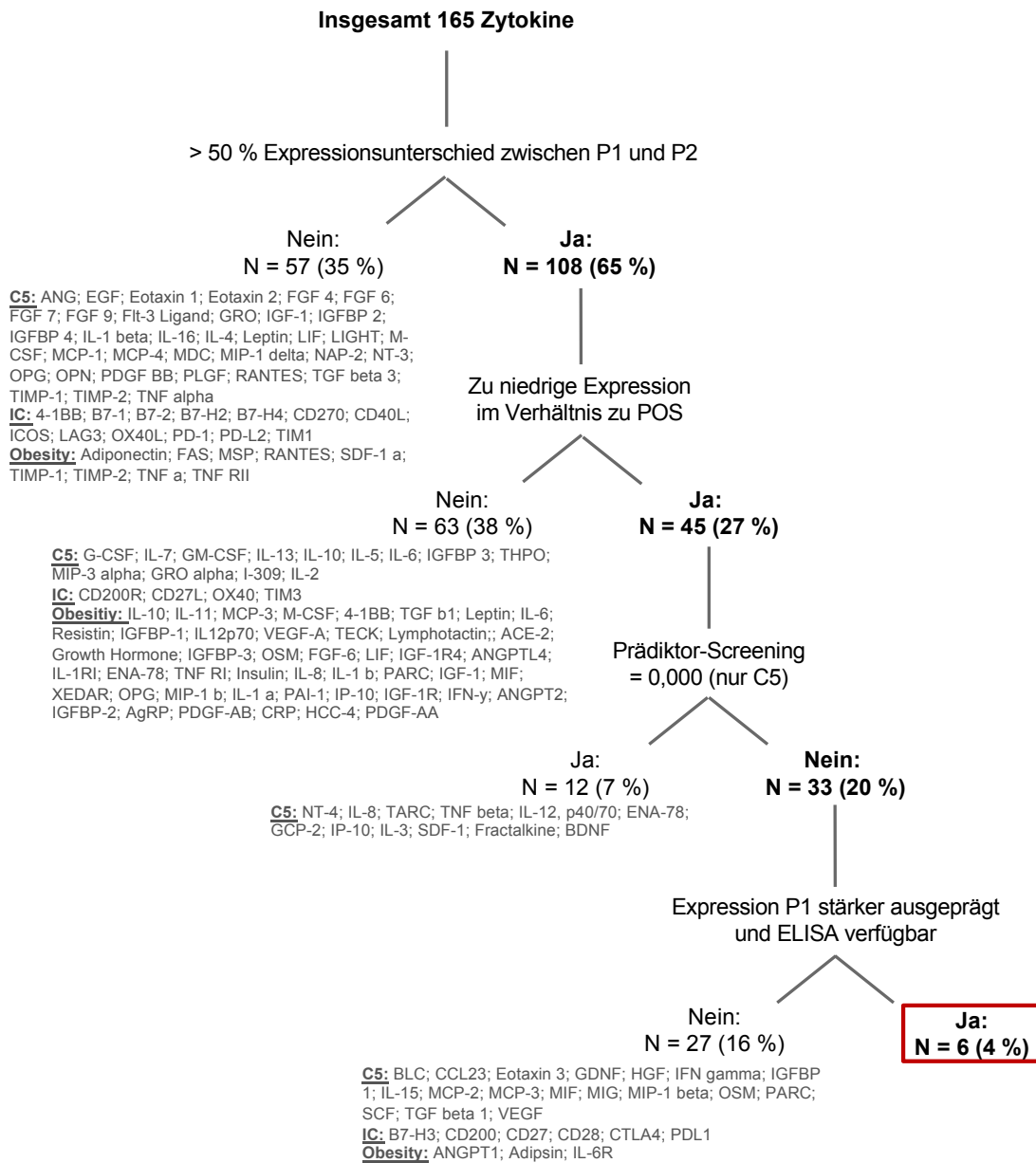
In Rot hervorgehoben: Unterschiede in der Merkmalsausprägung, die den jeweiligen Gruppen entsprechen

4.4 Auswahl der relevanten Zytokine anhand von Auswahlkriterien

Unter Berücksichtigung der klar definierten Auswahlkriterien (siehe Tabelle 5 im Abschnitt „Material und Methoden“, „Auswertung der Zytokin-Arrays“) wurden die relevanten Zytokine von den nicht relevant unterschieden. Abbildung 8 bietet eine schematische Zusammenfassung der Analyse der Zytokin-Array-Ergebnisse.

Von insgesamt 165 detektierten Zytokinen verblieben sechs Zytokine, für die die jeweiligen ELISA-Kits verfügbar waren und die untersucht werden konnten. Die verbleibenden Zytokine umfassten IL-1 α und MCP-1 als proinflammatorische Zytokine, Leptin R als Regulator des Energiehaushalts und Appetits, PDGF-BB

und TGF-β2 als Regulatoren der Wundheilung sowie SAA1 als Regulator der Infektabwehr.



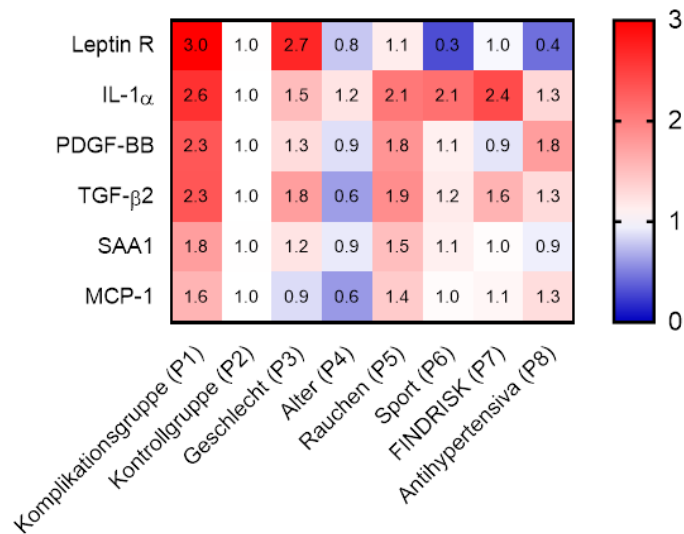


Abbildung 9: Heatmap: Auswirkung von Komplikationen, Geschlecht, Alter, Rauchen, Sport, FINDRIDK und Antihypertensiva auf Zytokine; Werte entsprechen den relativen Zytokin-Proteinspiegel der gepoolten Serumproben; Unterschiede der Signalintensitäten: rot = hoch reguliert, blau = niedrig reguliert

4.5 Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der ELISA-Analysen

Im August 2022 wurden die ELISA-Analysen zur Verifizierung der Arraydaten durchgeführt. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer hatte sich auf 328 erweitert. Die ursprünglich gewählte Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo wurde durch eine neue Einteilung ersetzt. Tabelle 11 bietet einen Überblick über die Erfassung der Patienten mit postoperativen Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zur neuen Einteilung. Dabei wurde deutlich, dass gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation 17 Patienten nicht als Komplikationspatienten klassifiziert wurden.

Tabelle 11: Erfassung der postoperativen Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation im Vergleich zur neuen Einteilung

Clavien-Dindo-Klassifikation		Neue Einteilung	
<u>Grad 0</u>	17 Patienten	<u>Qualität 1</u>	3 Patienten
<u>Grad I</u>	17 Patienten	<u>Qualität 3</u>	2 Patienten
<u>Grad II</u>	2 Patienten	<u>Qualität 7</u>	2 Patienten
<u>Grad IIIB</u>	5 Patienten	<u>Qualität 8</u>	9 Patienten
<u>Grad IV</u>	1 Patient	<u>Qualität 9</u>	22 Patienten
		<u>Qualität 10</u>	4 Patienten

Eine Übersicht der „neuen Einteilung“ postoperativer Komplikationen findet sich in Abbildung 5 im Abschnitt „Materialien und Methoden“, unter „Quantifizierung der Zytokin-Konzentrationen mittels ELISA“.

Durch Erweiterung der Teilnehmerzahl wurde eine Unterteilung in Primäreingriffe und Revisionseingriffe vorgenommen. Innerhalb dieser Gruppen erfolgte eine weitere Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne postoperative Komplikationen. In der Gruppe der primären Eingriffe gab es 221 Patienten mit einer normalen postoperativen Entwicklung (Kontrollgruppe). Bei insgesamt 35 Patienten traten postoperativ Komplikationen auf, die nach einem primären Eingriff aufkamen. Davon wurden 19 Patienten ausgeschlossen, da ihre Komplikationen entweder rein mechanisch vom Implantat ausgingen oder Eingriff-assoziiert waren, wie zum Beispiel Nervenschädigungen. Somit ergab sich für die Komplikationsgruppe eine endgültige Gruppengröße von N = 16. Diese Gruppe wird im Folgenden als „Komplikation – primär“ bezeichnet.

Komplikationen, die innerhalb weniger Monate oder Jahre zu einer Revision führten, wurden allgemein als Komplikationen betrachtet. Zwei Patienten wurden als „zeitlich bedingte Revisionen“ klassifiziert, da bei ihnen ein altersbedingter Wechsel stattfand. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurden beide Kontrollgruppen zusammengelegt. Die Komplikationsgruppe der Revisionen (N = 26) wird im Folgenden als „Komplikation – Revision“ bezeichnet.

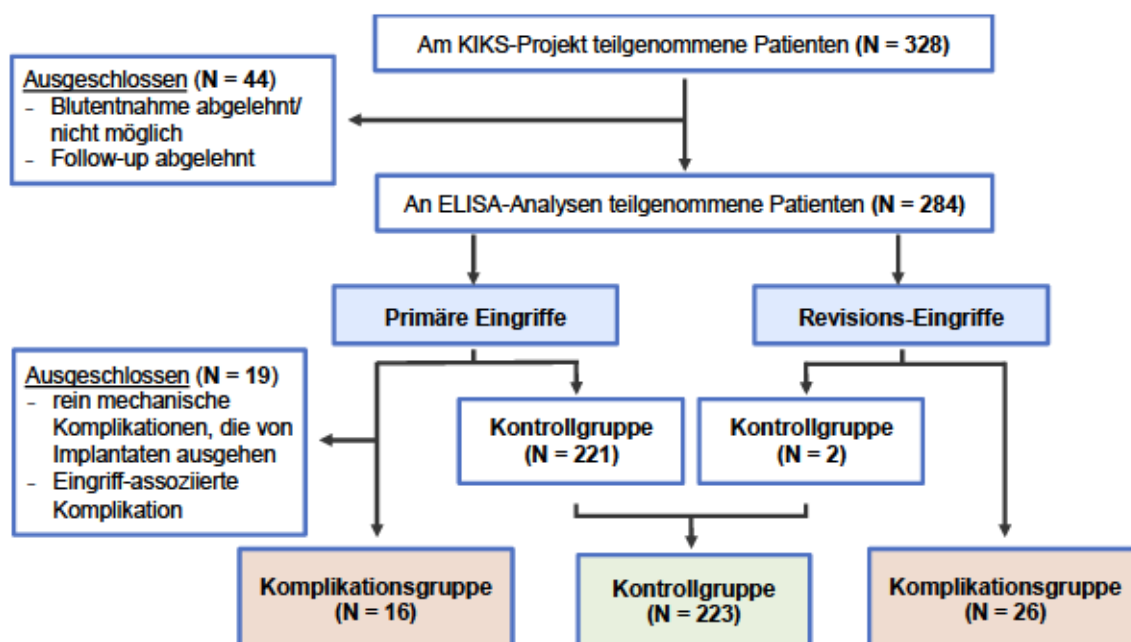


Abbildung 10: Übersicht des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der ELISA-Analysen

Die Hauptursachen für Komplikationen nach primären Eingriffen und die primären Gründe für Revisionen sind in Abbildung 11 dargestellt. Bei Patienten nach primären Eingriffen waren Infektionen und Schwellungen die häufigsten Komplikationen (mit jeweils 31,25 %). Weitere Ursachen umfassten Kraftdefizite, Lungenarterienembolien sowie Verkalkung oder Sinterung der Prothesen. Im Gegensatz dazu traten bei Revisionseingriffen vor allem Instabilitäten der Endoprothesen auf, gefolgt von Infektionen, Fehlstellungen, Kraftdefiziten und Arthrofibrose. Kombinationen der Ursachen waren in beiden Gruppen möglich.

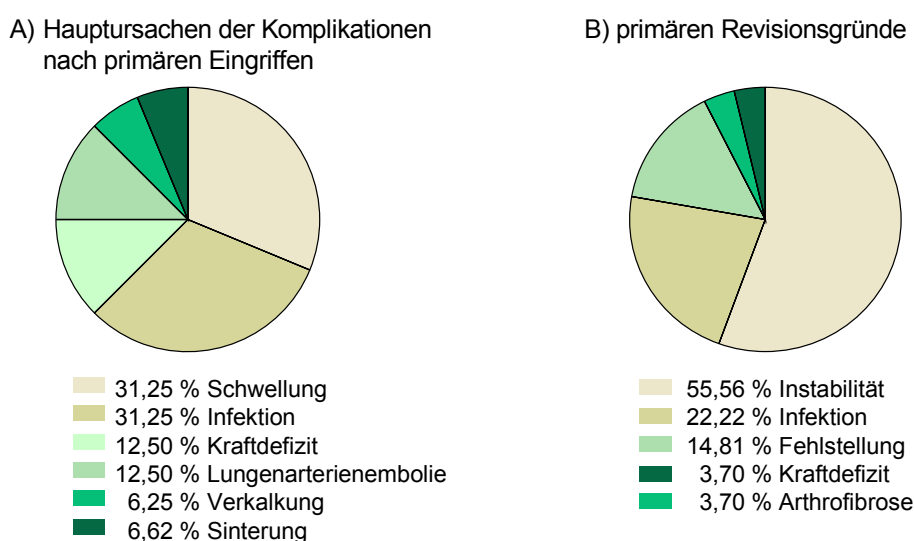


Abbildung 11: A) prozentuale Verteilung der Hauptursachen von Komplikationen nach primären Eingriffen
B) prozentuale Verteilung der primären Revisionsgründe

4.6 Beschreibung der Fragebögen mit den ELISA-Gruppen

Nach Erweiterung der Studienpopulation und Durchführung der ELISA-Tests wurden die Fragebögen gemäß der neuen Gruppeneinteilung erneut ausgewertet. Interessanterweise war in der Kontrollgruppe der Anteil der Patienten mit einer HTP (56 %) etwas höher als der Anteil der Patienten mit einer KTP (44 %) (Abbildung 12). Im Vergleich dazu wiesen beide Komplikationsgruppen einen höheren Anteil an Patienten mit einer KTP auf. In der Gruppe „Komplikation – primär“ waren 62 % der Patienten betroffen, während es in der Gruppe „Komplikation – Revision“ 69 % waren. Der Unterschied zwischen der Gruppe „Komplikation – Revision“ und der Kontrollgruppe war signifikant ($p = 0,0442$).

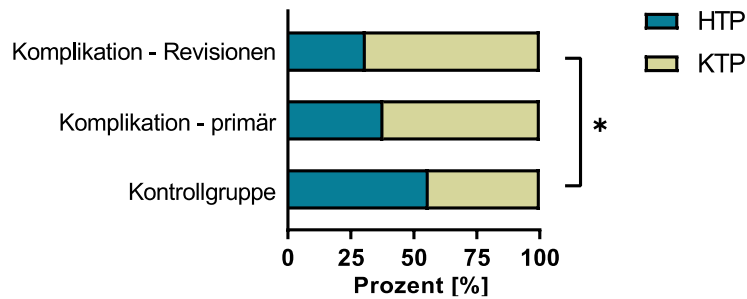


Abbildung 12: prozentuale Aufteilung der Patienten mit einer KTP und HTP; Kontrollgruppe N = 223, „Komplikation – primär“ N = 16, „Komplikation – Revision“ N = 26; * = Signifikanz ($p = 0,0442$); Statistik: Kruskal-Wallis-Test

Bei der Untersuchung der beiden Komplikationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Unterschiede in den Merkmalen Geschlecht, Antihypertensiva, Rauchen, Alter, FINDRISK-Score und BMI festgestellt werden. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verweildauer im Krankenhaus (Abbildung 13).

Interessanterweise wies die Gruppe „Komplikation – primär“ im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Gruppe „Komplikation – Revision“ einen höheren Anteil an Frauen auf (A). In beiden Komplikationsgruppen nahmen mehr Patienten Antihypertensiva ein (B). Die Verteilung von aktiven, ehemaligen und Nicht-Rauchern war in allen drei Gruppen vergleichbar (C). Das Durchschnittsalter (D) war ebenfalls ähnlich: Die Kontrollgruppe hatte ein Durchschnittsalter von $65,19 \pm 9,10$ Jahre, die Gruppe „Komplikation – primär“ $62,38 \pm 12,19$ Jahre, und die Gruppe „Komplikation – Revision“ $64,12 \pm 11,10$ Jahre. Der durchschnittliche FINDRISK-Score (E) der Kontrollgruppe betrug $11,02 \pm 4,31$ und war leicht, aber nicht signifikant erhöht im Vergleich zur Gruppe „Komplikation – primär“ ($9,25 \pm 4,15$) und zur Gruppe „Komplikation – Revision“ ($9,77 \pm 4,26$). Der durchschnittliche BMI (F) war ebenfalls vergleichbar: Kontrollgruppe $28,90 \pm 5,42$ kg/m², Gruppe „Komplikation – primär“ $30,05 \pm 7,12$ kg/m² und Gruppe „Komplikation – Revision“ $30,46 \pm 6,01$ kg/m². Bei der Verweildauer im Krankenhaus (G) wurden auch keine großen Abweichungen festgestellt: Kontrollgruppe: $7,90 \pm 2,86$ Tage, „Komplikationen – primär“ $9,06 \pm 2,82$ Tage, „Komplikation – Revision“ $9,15 \pm 3,26$ Tage).

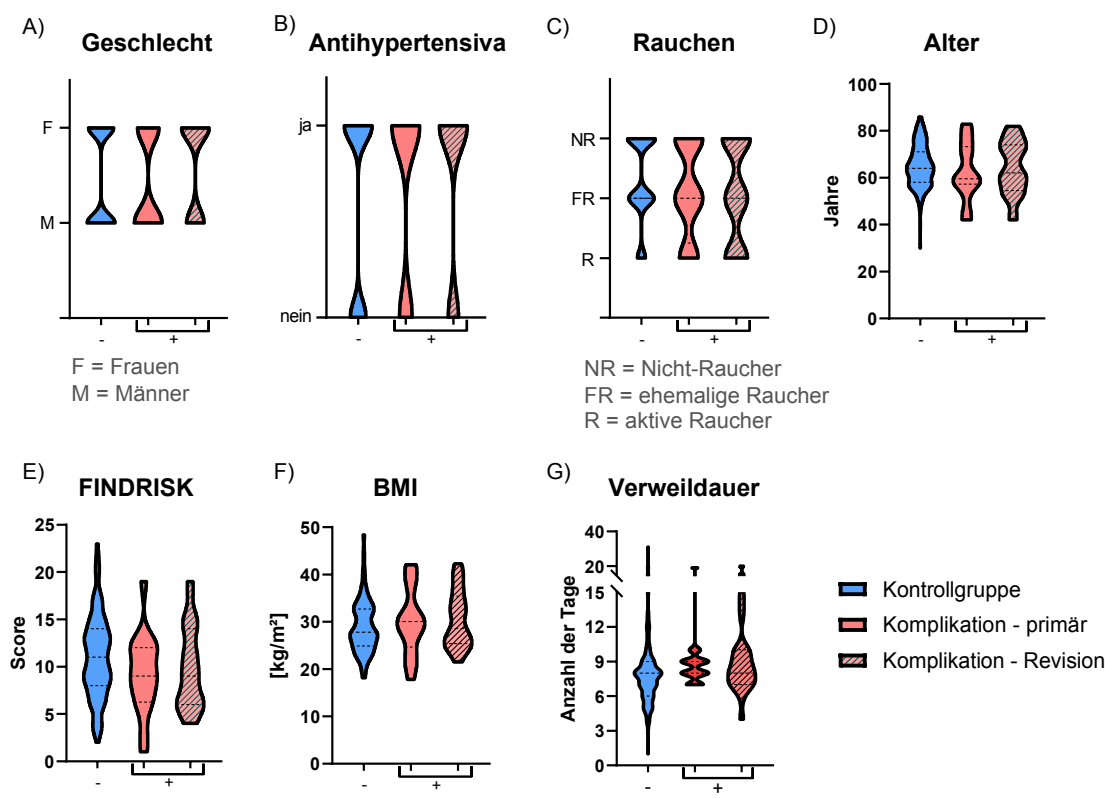


Abbildung 13: A) - G) Verteilungen der Merkmale innerhalb der Gruppen; dargestellt in Violin-Plots; - = Kontrollgruppe; + = Komplikationsgruppen; Median als gestrichelte Linie dargestellt; keine Signifikanzen; Statistik: Kruskal-Wallis-Test

In Abbildung 14 ist die sportliche Aktivität in den Kategorien „kein Sport“, „Gelegenheitssport“ und „Vereinssport“ dargestellt. Die Kontrollgruppe wies eine höhere Anzahl an sportlich aktiven Patienten auf und war die einzige Gruppe, in der auch Personen vertreten waren, die Vereinssport betrieben. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen die Patienten der Gruppe „Komplikation – Revision“ signifikant geringere sportliche Aktivitäten auf ($p = 0,0015$).

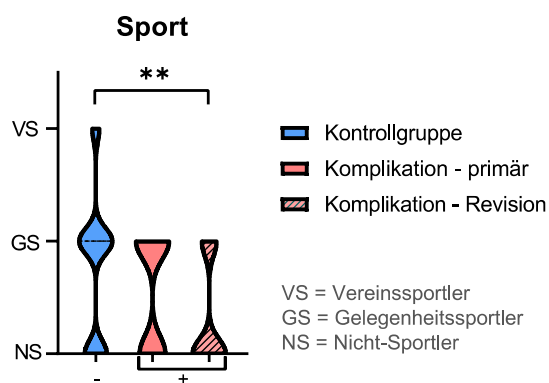


Abbildung 14: Verteilung des Merkmals Sport innerhalb der Gruppen - = Kontrollgruppe; + = Komplikationsgruppen; ** = Signifikanz ($p = 0,0015$); Statistik: Kruskal-Wallis-Test

4.7 Auswertung der ELISA-Ergebnisse

Durch die Verwendung von ELISA-Analysen konnten präzise Konzentrationen der Patientenproben ermittelt und mittels Boxplots visualisiert werden. Die Ergebnisse wurden ohne Ausreißer ausgewertet, sofern nicht anders angegeben, und der Median ist als Linie in den Boxplot-Diagrammen dargestellt.

Zur Bewertung der Bedeutung der einzelnen Marker für die Entwicklung von Komplikationen wurden die ROC-Kurven der Serumkonzentrationen für beide Komplikationsgruppen in Diagrammen dargestellt.

Abbildung 15 zeigt die ROC-Kurven der Serumkonzentrationen der Marker für die Entwicklung postoperativer Komplikationen nach Primäreingriffen. Besonders auffällig war die ROC-Kurve für die SAA1-Konzentrationen, die die größte Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,7562 aufwies und den signifikant niedrigsten p -Wert von 0,0006 hatte. Diese Ergebnisse wurden von IL-1 α gefolgt, dessen AUC bei 0,7213 lag und dessen p -Wert 0,0033 betrug. Im Gegensatz dazu war TGF- β 2 mit einem p -Wert von 0,0585 nicht mehr signifikant.

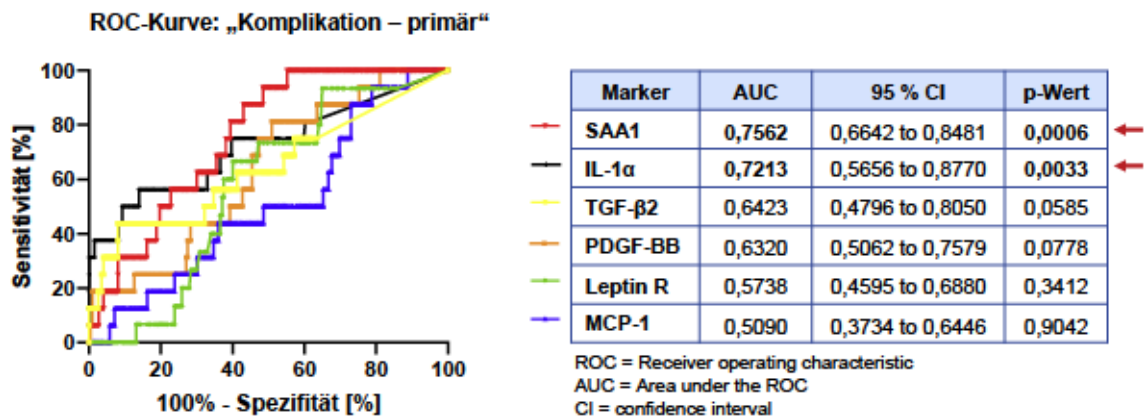


Abbildung 15: ROC-Kurven der Serumkonzentrationen von SAA1, IL-1 α , TGF- β 2, PDGF-BB, Leptin R und MCP-1 zur Diagnose einer "Komplikation – primär"

Abbildung 16 zeigt die ROC-Kurven der Serumkonzentrationen der Marker für die Entwicklung postoperativer Komplikationen nach Revisionseingriffen. In dieser Gruppe konnte kein spezifischer Marker eindeutig identifiziert werden. Die ROC-Kurve der IL-1 α -Konzentrationen wies zwar die größte AUC von 0,6089 und den niedrigsten p -Wert von 0,0714 auf, war jedoch nicht signifikant.

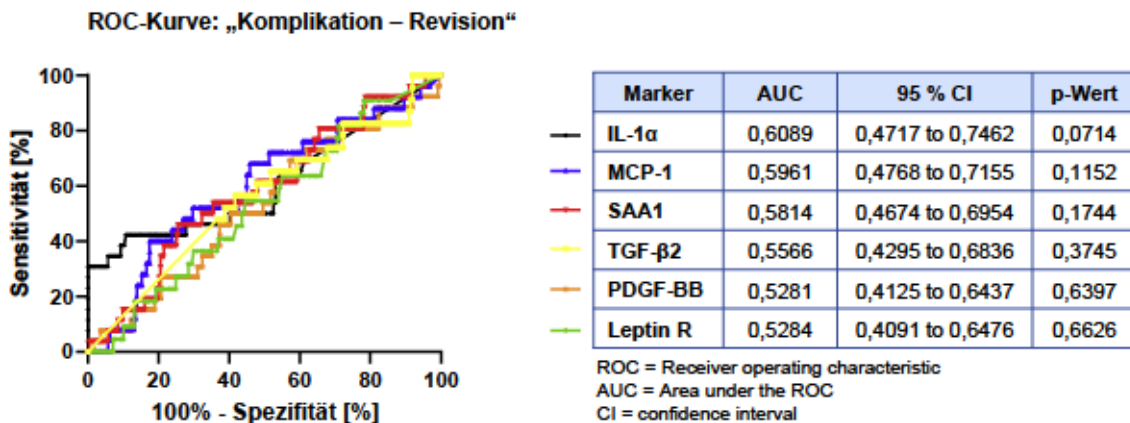


Abbildung 16: ROC-Kurven der Serumkonzentrationen von IL-1 α , MCP-1, SAA1, TGF- β 2, PDGF-BB und Leptin R zur Diagnose einer "Komplikation – Revision"

Für eine ausführliche Analyse wurden die Zytokin-Konzentrationen separat überprüft und in zwei Gruppen unterteilt: die Kontrollgruppe und die Gruppe „Komplikation – primär“. Die Gruppe „Komplikation – Revision“ wurde dabei nicht weiter berücksichtigt, da bei der Ermittlung der ROC-Kurven keine signifikanten Auffälligkeiten festgestellt werden konnten.

4.7.1 PDGF-BB, Leptin R, TGF- β 2 und MCP-1

Zur Vollständigkeit sind in Abbildung 17 die Konzentrationen der Zytokine dargestellt, bei denen keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden:

Die PDGF-BB-Konzentrationen waren generell erhöht (Abbildung 17 A). In der Gruppe „Komplikation – primär“ zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht höhere Werte. Abbildung 17 B) zeigt, dass die Leptin R-Konzentrationen in beiden Gruppen sehr niedrig waren, mit ähnlichen Medianen. Die TGF- β 2-Konzentrationen (Abbildung 17 C) waren ebenfalls niedrig, wobei die Werte in der Gruppe „Komplikation – primär“ eine leicht höhere Tendenz zeigten als in der Kontrollgruppe. Auch hier wichen die Median-Werte insgesamt nur geringfügig voneinander ab. Die Verteilungen der MCP-1-Werte sind in Abbildung 17 D dargestellt und zeigen ebenfalls ähnlichen Median-Werte in beiden Gruppen.

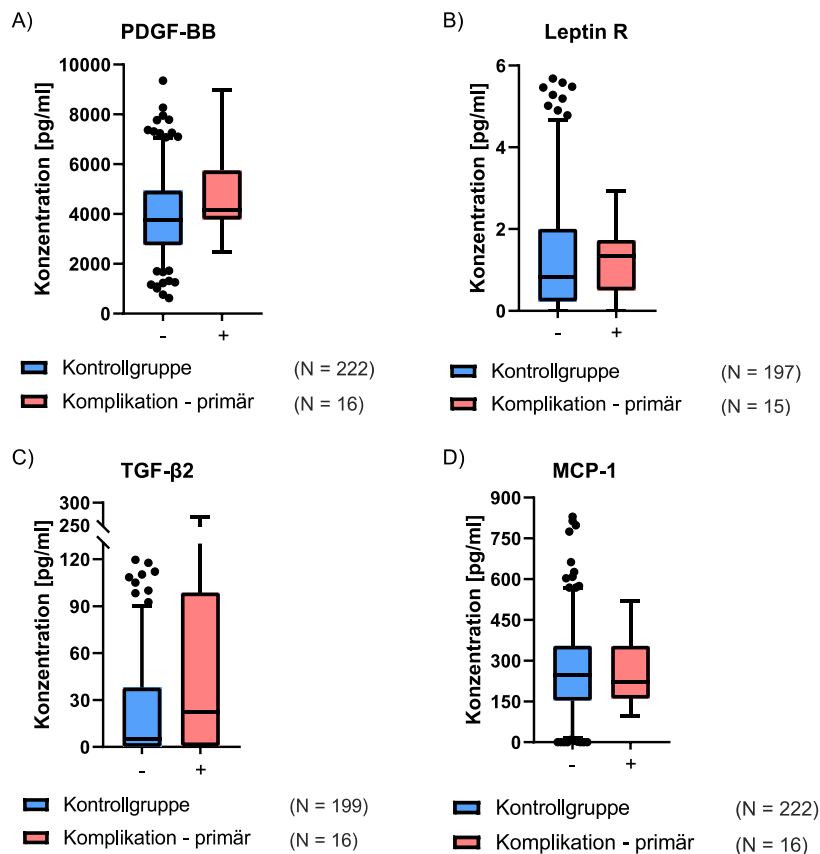


Abbildung 17: Verteilung der Zytokin-Konzentrationen; keine Signifikanzen; Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

- A) PDGF-BB: Median: Kontrollgruppe: 3779 pg/ml, „Komplikation – primär“: 4163 pg/ml
 B) Leptin R: Median: Kontrollgruppe: 0,83 pg/ml, „Komplikation – primär“: 1,34 pg/ml
 C) TGF-β2: Median: Kontrollgruppe: 5,46 pg/ml, „Komplikation – primär“: 22,47 pg/ml
 D) MCP-1: Median: Kontrollgruppe: 246,2 pg/ml, „Komplikation – primär“: 221,7 pg/ml

4.7.2 IL-1 α

Die Boxplots in Abbildung 18 A stellen dar, dass die Kontrollgruppe im Allgemeinen niedrigere IL-1 α -Werten aufwies. In der Komplikationsgruppe wurden signifikant höhere Werte festgestellt ($p = 0,0020$). Zur genaueren Bestimmung der Konzentration wurde in Abbildung 18 B eine ROC-Kurve speziell für die Gruppe „Komplikation – primär“ erstellt. Diese ROC-Kurve ermöglichte die visuelle Bestimmung eines Cut-off-Werts von $> 18,65$ pg/ml. Dieser Wert ergab eine Sensitivität von 75,00 %, eine Spezifität von 60,31 % und eine Genauigkeit (Accuracy) von 53,97 %.

Im nächsten Schritt wurde der Youden-Index verwendet, um den optimalen Wert aus der ROC-Kurve zu bestimmen. Unter Berücksichtigung des Youden-Indexes (Abbildung 18 C) wurde ein Cut-off-Wert von $> 75,49$ pg/ml festgelegt. Dieser

Wert führte zu einer Sensitivität von 56,25 %, während die Spezifität auf 86,08 % und die Genauigkeit auf 73,64 % stiegen.

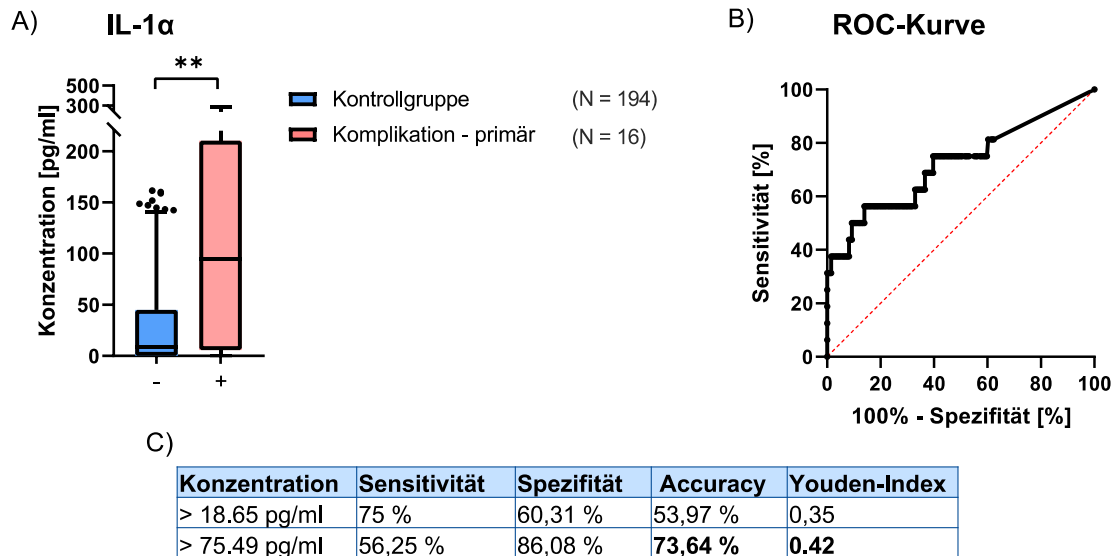


Abbildung 18: Darstellung der IL-1 α -Konzentrationen

A) Median: Kontrollgruppe: 8,44 pg/ml, „Komplikation – primär“: 94,89 pg/ml, **: Signifikanz ($p = 0,0020$); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

B) ROC-Kurve von IL-1 α der Gruppe „Komplikation – primär“

C) Tabelle zur Gegenüberstellung der Konzentrationen in Abhängigkeit vom Youden-Index

Einfluss der Risikofaktoren auf IL-1 α :

Da IL-1 α in der Gruppe „Komplikation – primär“ als bedeutsam identifiziert wurde, wurde weiter untersucht, ob die Risikofaktoren einen Einfluss auf die IL-1 α -Konzentrationen haben.

Abbildung 19 zeigt die IL-1 α -Konzentrationen der Kontrollgruppe und der Gruppe „Komplikation – primär“ in Abhängigkeit von der Einnahme von Antihypertensiva. In der Komplikationsgruppe wurden sowohl bei Patienten, die Antihypertensiva einnahmen ($p = 0,0077$) als auch bei solchen, die keine Antihypertensiva einnahmen ($p = 0,0248$), signifikant höhere IL-1 α -Konzentrationen festgestellt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Anzahl der Patienten in der Komplikationsgruppe ohne Antihypertensiva mit $N = 5$ zu klein war, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu ziehen.

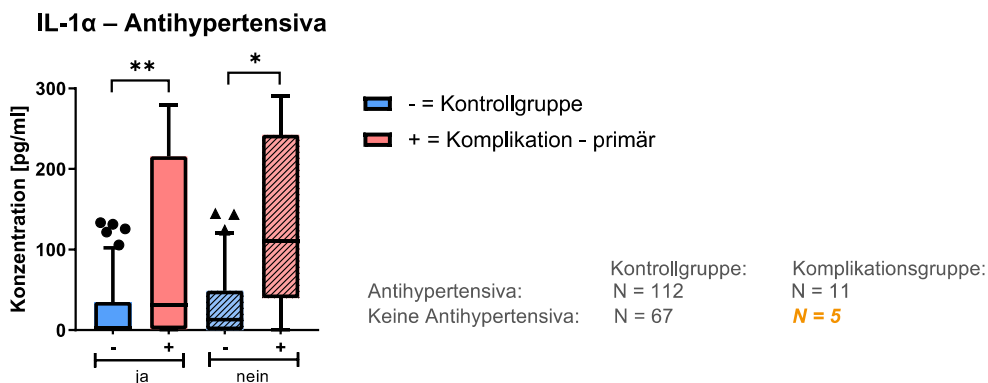


Abbildung 19: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von der Einnahme von Antihypertensiva; Median: Kontrollgruppe ja: 2,345 pg/ml, nein: 13,07 pg/ml; „Komplikation – primär“ ja: 31,1 pg/ml, nein: 110,1 pg/ml; */**: Signifikanz (p -Werte: ja: 0,0077, nein: 0,0248); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

In Abbildung 20 sind die IL-1 α -Werte in Abhängigkeit vom FINDRISK-Score abgebildet. Hierbei wurde zwischen zwei Gruppen unterschieden: Patienten mit einem FINDRISK-Score von < 7 und Patienten mit einem FINDRISK-Score von ≥ 7 . In beiden Gruppen hatte die Komplikationsgruppe im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikant höhere IL-1 α -Konzentrationen. Die Größe der Komplikationsgruppe mit einem FINDRISK-Score von < 7 war mit N = 4 wiederum zu klein, um aussagekräftige Schlussfolgerungen ziehen zu können.

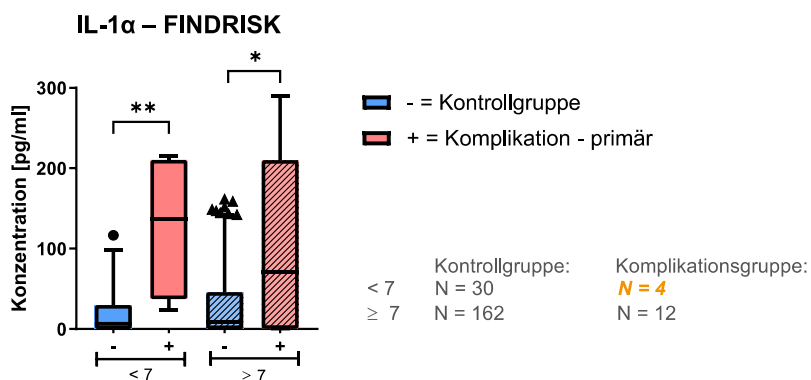


Abbildung 20: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom FINDRISK-Score; Median: Kontrollgruppe < 7: 6,7 pg/ml, ≥ 7 : 9,06 pg/ml; „Komplikation – primär“ < 7: 137 pg/ml, ≥ 7 : 70,58 pg/ml; */**: Signifikanz (p -Werte: < 7: 0,002, ≥ 7 : 0,0474); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

Die IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht sind in Abbildung 21 abgebildet. Sowohl bei Frauen ($p = 0,0495$) als auch bei Männern ($p = 0,0083$) wies die Komplikationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere

Werte auf. Die Größen beider Komplikationsgruppen waren mit N = 9 (Frauen) und N = 7 (Männer) jedoch sehr klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu ziehen.

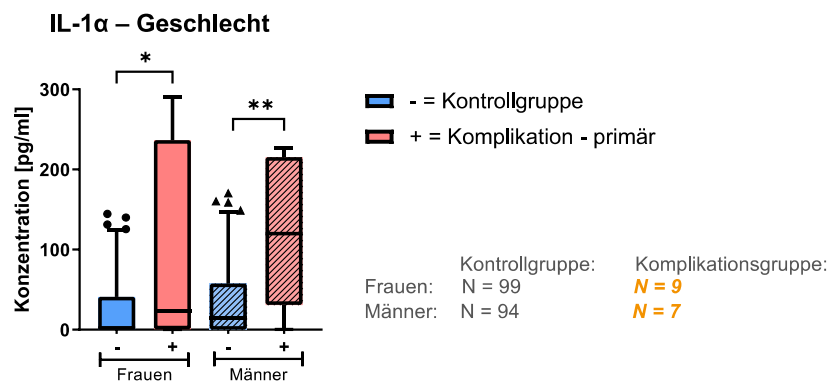


Abbildung 21: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Geschlecht; Median: Kontrollgruppe Frauen: 2,21 pg/ml, Männer: 14,64 pg/ml; „Komplikation – primär“ Frauen: 23,19 pg/ml, Männer: 120,1 pg/ml; **/: Signifikanz (p -Werte: Frauen: 0,0495, Männer: 0,0083); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

Abbildung 22 zeigt die IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von sportlicher Betätigung. Bei Patienten, die keinen Sport trieben, wies die Komplikationsgruppe signifikant höhere IL-1 α -Konzentrationen auf ($p = 0,0002$). Jedoch ist auch hier zu beachten, dass die Gruppengrößen der Komplikationsgruppen, mit N = 9 für sportlich aktive Patienten und N = 7 für Patienten ohne sportliche Betätigung, zu klein waren, um aussagekräftige Ergebnisse zu ziehen.

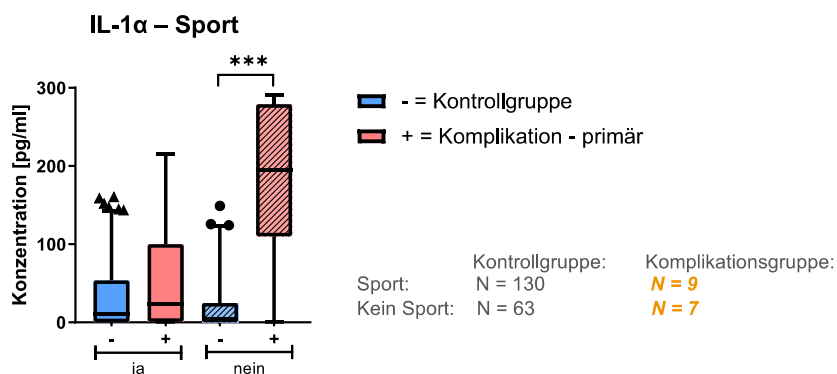


Abbildung 22: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von Sport; Median: Kontrollgruppe ja: 10,79 pg/ml, nein: 4,98 pg/ml; „Komplikation – primär“ ja: 23,19 pg/ml, nein: 194,3 pg/ml; **/: Signifikanz ($p = 0,0002$); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

Abbildung 23 stellt die IL-1 α -Werte in Abhängigkeit vom Rauchen dar, unterteilt in aktive Raucher und ehemaligen/Nicht-Raucher. Interessanterweise wiesen die ehemaligen/Nicht-Raucher in der Komplikationsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere IL-1 α -Werte auf ($p = 0,0151$). Aktive Raucher

in der Komplikationsgruppe hatten ebenfalls höhere Konzentrationen. Allerdings war hier die Gruppengröße mit $N = 4$ zu klein, um verlässliche Aussagen zu treffen.

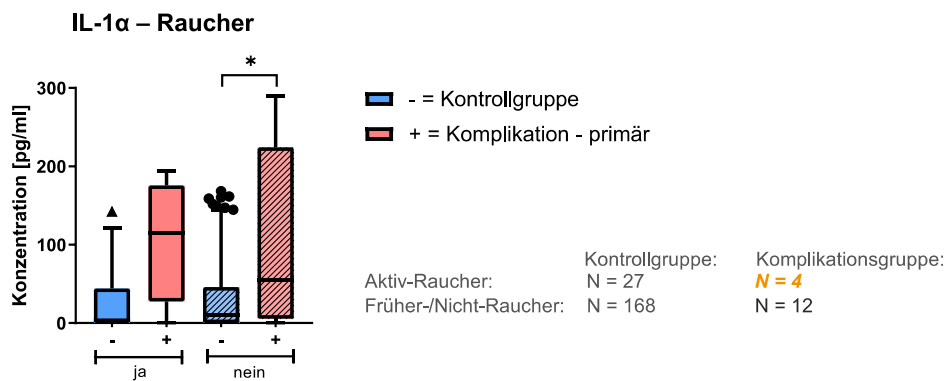


Abbildung 23: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchen;
 Median: Kontrollgruppe ja: 3,67 pg/ml, nein: 10,09 pg/ml; „Komplikation – primär“ ja: 115,1 pg/ml, nein: 55,42 pg/ml; *: Signifikanz ($p = 0,0151$); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

Die IL-1 α -Konzentrationen der Kontrollgruppe und der Gruppe „Komplikation – primär“ in Abhängigkeit vom Alter werden in Abbildung 24 gezeigt. Die Komplikationsgruppe der Patienten, die jünger als 55 Jahre waren, zeigte eine Tendenz zu höheren Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jedoch war hier die Gruppengröße mit $N = 3$ wiederum zu klein, um aussagekräftige Schlüsse zu ziehen. Die Komplikationsgruppe der Patienten ab einem Alter von 55 Jahren wies signifikant höhere IL-1 α -Werte auf als die Kontrollgruppe ($p = 0,0286$). Die Anzahl der Patienten in dieser Gruppe betrug 13. Anhand einer ROC-Kurve wurde visuell ein Cut-off-Wert von $> 18,65$ pg/ml bestimmt. Die Kombination von IL-1 α mit dem Risikofaktor Alter ≥ 55 Jahre führte zu einer Verschlechterung der Sensitivität von 75,00 % auf 69,23 %, jedoch zu einer Verbesserung der Spezifität von 60,31 % auf 62,64 % und der Genauigkeit von 53,97 % auf 54,63 %. Dennoch war auch hier die Gruppengröße nach der Aufteilung wiederum zu klein, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu ziehen.

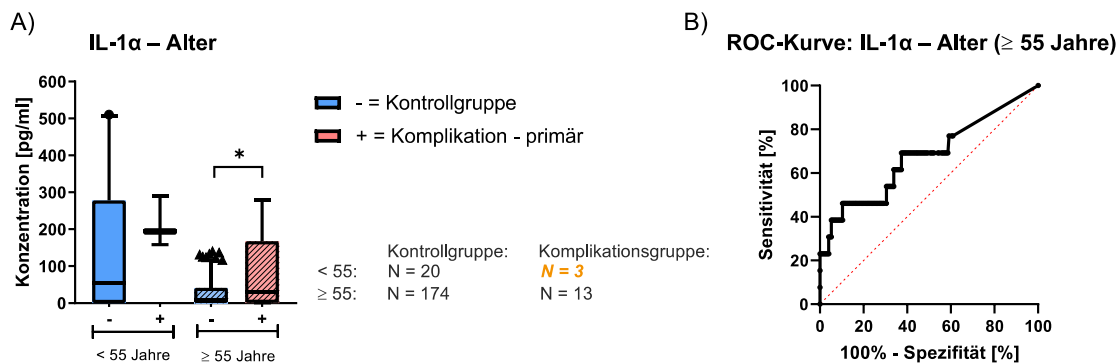


Abbildung 24: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter

A) Median: Kontrollgruppe < 55: 55,1 pg/ml, ≥ 55: 8,42 pg/ml; „Komplikation – primär“ < 55: 194,3 pg/ml, ≥ 55: 31,1 pg/ml; *: Signifikanz ($p = 0,0286$); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

B) ROC-Kurve: AUC = 0,6757; 95 % CI = 0,4993 – 0,8522

Zum Abschluss wurden die IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von den Kategorien HTP und KTP bestimmt (Abbildung 25). Die Komplikationsgruppe der Kategorie HTP wies signifikant höhere IL-1 α -Konzentrationen auf ($p = 0,034$) als die Kontrollgruppe. Allerdings war die Gruppengröße mit $N = 6$ zu klein, um weitere Analysen durchzuführen. Die Komplikationsgruppe der Kategorie KTP zeigte lediglich eine Tendenz zu höheren Konzentrationen.

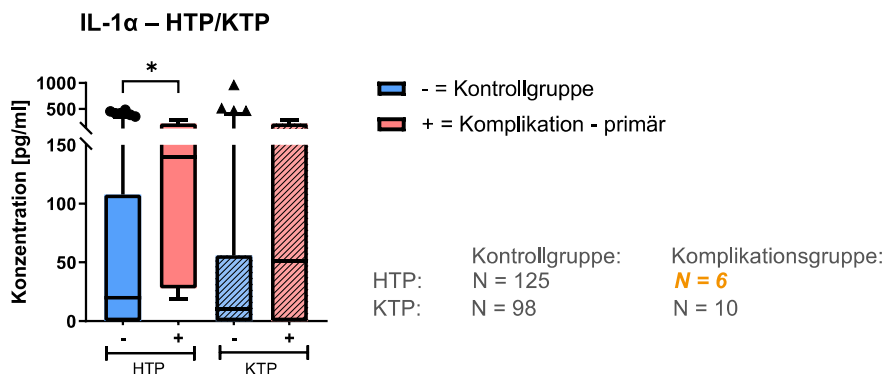


Abbildung 25: IL-1 α -Konzentrationen in Abhängigkeit von HTP und KTP

Median: Kontrollgruppe HTP: 19,99 pg/ml, KTP: 10,50 pg/ml; „Komplikation – primär“ HTP: 139,2 pg/ml, KTP: 51,46 pg/ml; *: Signifikanz ($p = 0,034$); Statistik: Mann-Whitney-Test; ohne Outlier (ROUT Q = 0,1 %)

4.7.3 SAA1

Abbildung 26 A zeigt, dass die Kontrollgruppe im Allgemeinen höhere SAA1-Werte aufwies. Besonders auffällig waren die signifikant niedrigeren SAA1-Werte in der Gruppe „Komplikation – primär“ ($p = 0,0004$). Um die SAA1-Konzentration genau zu bestimmen, wurde speziell für die Gruppe „Komplikation – primär“ eine ROC-Kurve erstellt, die in Abbildung 26 B dargestellt ist. Visuell wurde ein Cut-

off-Wert von < 1517 pg/ml bestimmt, der eine Sensitivität von 81,25 %, eine Spezifität von 60,54 % und eine Genauigkeit von 61,92 % ergab.

Zur weiteren Optimierung wurde der Youden-Index bestimmt, um den besten Wert aus der ROC-Kurve zu ermitteln. Basierend auf dem Youden-Index wurde ein Cut-off-Wert von < 2375 pg/ml festgestellt. Dieser Wert führte zu einer verbesserten Sensitivität von 93,75 %, während sich die Spezifität auf 51,57 % und die Genauigkeit auf 54,39 % verschlechterten.

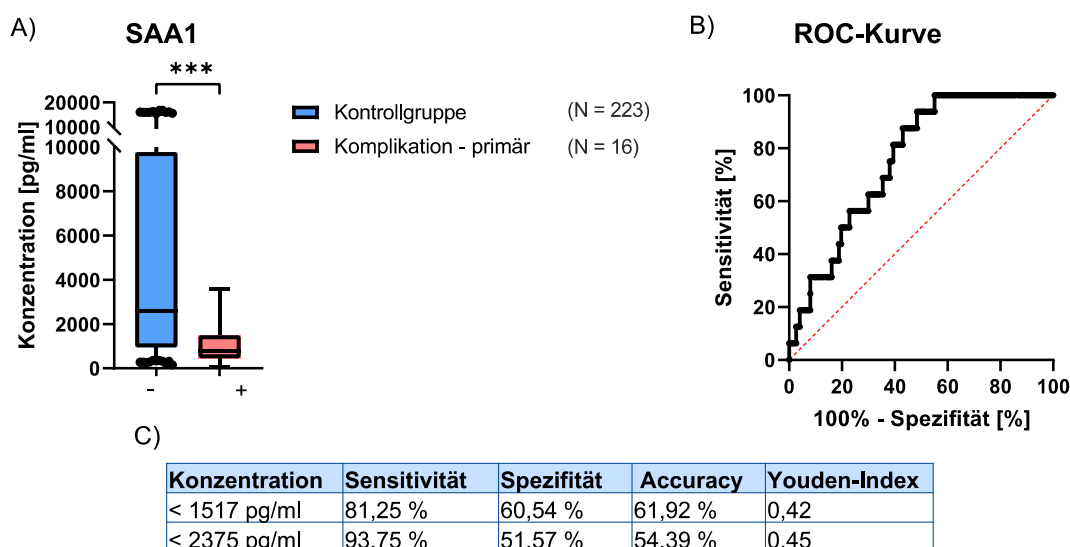


Abbildung 26: Darstellung der SAA1-Konzentrationen

- A) Median: Kontrollgruppe: 2612 pg/ml, „Komplikation – primär“: 782,7 pg/ml, **: Signifikanz ($p = 0,0004$); Statistik: Mann-Whitney-Test; keine Outlier vorhanden (ROUT Q = 0,1 %)
 B) ROC-Kurve von SAA1 der Gruppe „Komplikation – primär“
 C) Tabelle zur Gegenüberstellung der Konzentrationen in Abhängigkeit vom Youden-Index

Es ist wichtig zu beachten, dass in der Gruppe „Komplikation – primär“ ausschließlich präoperative Blutproben vorhanden waren, während in die Kontrollgruppe 35 % der Blutproben postoperativ entnommen wurden. Die hohen SAA1-Werte in der Kontrollgruppe waren hauptsächlich auf die postoperativen Blutproben zurückzuführen. Im folgenden Schritt wurden alle postoperativen Blutproben ausgeschlossen und die Konzentrationen in Abbildung 27 dargestellt. Nach diesem Ausschluss zeigte sich, dass die Kontrollgruppe weiterhin höhere SAA1-Werte aufwies. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht mehr signifikant ($p = 0,0843$).

SAA1 – nur präoperativ

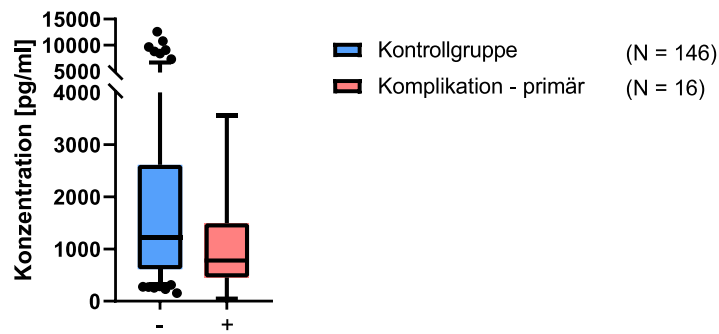


Abbildung 27: Verteilung der SAA1-Konzentrationen der präoperativen Blutproben; Median: Kontrollgruppe: 1221 pg/ml, „Komplikation – primär“: 782,7 pg/ml; keine Signifikanz ($p = 0,0843$); Statistik: Mann-Whitney-Test

In Abbildung 28 sind die SAA1-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Entnahmetag der Blutprobe dargestellt. Es ist ersichtlich, dass SAA1 als Akute-Phase-Protein vor der Operation niedrigere Werte aufwies, die Konzentrationen jedoch postoperativ signifikant anstiegen.

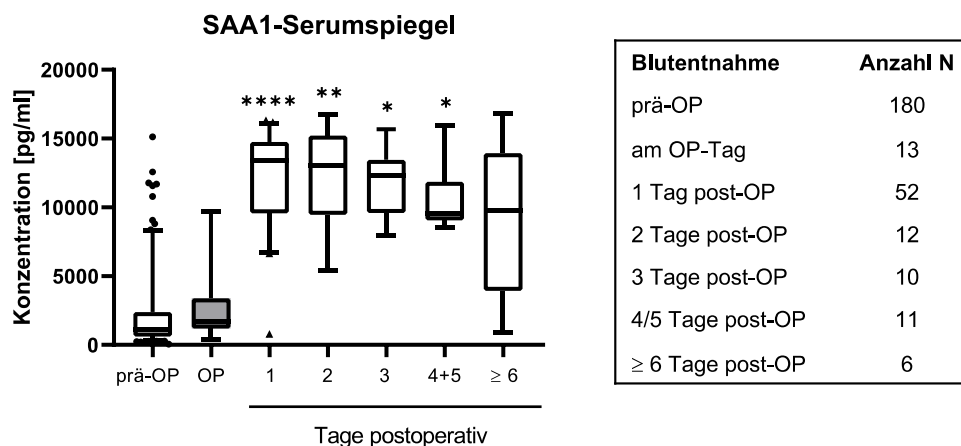


Abbildung 28: SAA1-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Entnahmezeitpunkt der Blutproben

Korrelationen zwischen SAA1 mit den Laborwerten CRP und AST:

Um eine potenzielle Korrelation zwischen SAA1 und den Laborparametern C-reaktivem Protein (CRP) sowie Aspartat-Aminotransferase (AST) zu prüfen, wurden diese Parameter detaillierter untersucht (Abbildung 29). Eine Analyse der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte konnte nicht erfolgen, da diese Werte nur bei wenigen Patienten gemessen wurde. Für eine genaue Auswertung wurden nur die Blutproben verwendet, die am selben Tag wie die Routine-Blutentnahme zur Bestimmung der Laborparameter, einschließlich CRP- und AST-Werte,

entnommen wurden. Die Gruppengröße der Blutproben für die Analyse der SAA1- und CRP-Werte betrug N = 158, während die Gruppengröße für die AST-Werte bei N = 157 lag, da bei einem Patienten der AST-Wert nicht erfasst wurde.

Das Streudiagramm in Abbildung 29 links zeigt eine positive Korrelation zwischen den SAA1-Konzentrationen und den CRP-Werten: Mit zunehmenden SAA1-Konzentrationen stiegen auch die CRP-Werte an.

Im Gegensatz dazu konnte keine signifikante Korrelation zwischen den SAA1-Konzentrationen und AST-Werten festgestellt werden (Abbildung 29 rechts). Trotz steigender SAA1-Konzentrationen blieben die AST-Werte konstant niedrig.

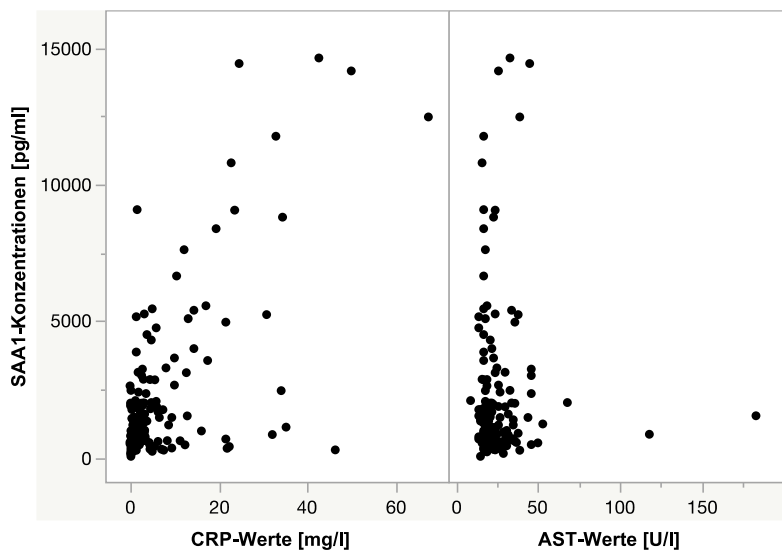


Abbildung 29: Korrelation der SAA1-Konzentrationen mit den Laborparametern CRP und AST

4.8 Korrelationen zwischen den Zytokinen

Um Einblicke in die Zusammenhänge innerhalb des Zytokin-Netzwerks zu gewinnen, wurden die Korrelationen der analysierten Zytokine mithilfe der multivariaten Analyse in JMP in Abbildung 30 näher untersucht. Dabei zeigte sich, dass IL-1 α signifikant positiv mit PDGF-BB und MCP-1 korreliert ist, ebenso wie PDGF-BB mit MCP-1. Darüber hinaus wurde eine positive Korrelation zwischen Leptin R und TGF- β 2 festgestellt.

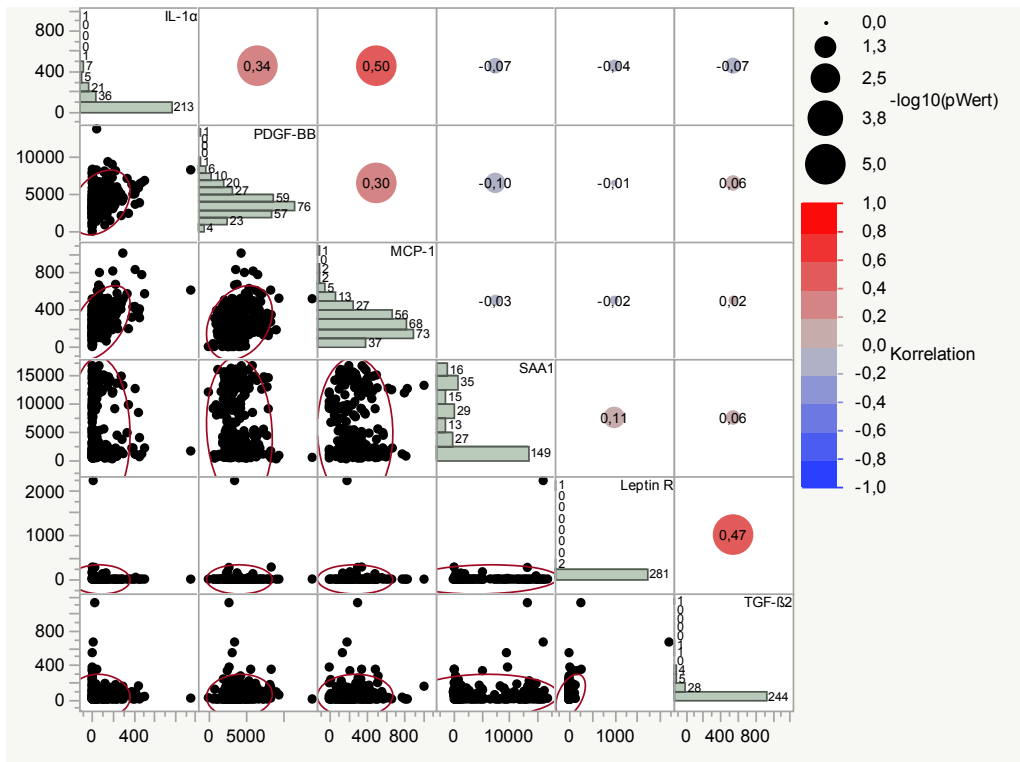


Abbildung 30: Korrelationen zwischen den Zytokinen; bei allen Zytokinen mit N = 284

5 Diskussion

Obwohl endoprothetische Eingriffe allgemein als sehr erfolgreiche Operationen gelten, können dennoch Komplikationen auftreten. Daher ist die Identifikation von Risikopatienten von entscheidender Bedeutung für die Chirurgie. Während der Fokus meist auf Patientenbefragungen und Bewertung einzelner Einflussfaktoren wie schädliche Noxen oder Begleiterkrankungen liegt, werden Blutuntersuchungen zur Identifikation von Risikopatienten oft vernachlässigt. Das primäre Ziel dieser Studie war es, mithilfe von Zytokinprofilen Risikopatienten in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen zu identifizieren. Hierzu wurden präoperative Blutproben der Patienten analysiert, um mögliche Veränderungen in den Zytokinkonzentrationen zu untersuchen, die mit der Entwicklung postoperativer Komplikationen in Zusammenhang stehen könnten. Die Ergebnisse sollten dazu beitragen, spezifische Zytokine zu identifizieren, die als potenzielle Risikofaktoren für postoperative Komplikationen betrachtet werden können.

5.1 Beschreibung der Studienpopulation

In diese Kohortenstudie wurden insgesamt 328 Patienten eingeschlossen. Zur zeitnahen Durchführung der Zytokin-Array-Untersuchungen wurde zunächst mit 174 Probanden begonnen. Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der Patienten mit postoperativen Komplikationen bei 7 %. Wegen der kleinen Gruppengröße (N = 12) wurde eine gemischte Gruppe aus Primär- und Revisionseingriffen gebildet.

Unter den anfänglich 174 Patienten lag der Anteil der Frauen mit 56 % knapp über der Hälfte, was den Ergebnissen der Studie von Ihle *et al.* entsprach (Ihle *et al.* 2017). In anderen Untersuchungen, wie dem Deutschen Endoprothesenregister sowie weiteren Studien, wurde festgestellt, dass der Anteil der Frauen in der Endoprothetik mit etwa 60 % höher ist als der der Männer (Ihle *et al.* 2018, Patel *et al.* 2020, Grimberg *et al.* 2023). Interessanterweise zeigen Frauen im Vergleich zu Männern eine höhere Prävalenz von Arthrose (Fuchs *et al.* 2017). Das Durchschnittsalter der Patienten der vorliegenden Studie lag bei 65,26 Jahre, was ungefähr dem Durchschnittsalter der Studie von Ihle *et al.*

entspricht (Ihle *et al.* 2018). Der durchschnittliche BMI betrug 29,28 kg/m² und konnte somit noch als Präadipositas eingestuft werden. Gemäß der WHO gilt ein BMI von 30 kg/m² und mehr als Adipositas. Laut dem RKI sind deutschlandweit 19,0 % der Erwachsenen von Adipositas und 53,5 % von Übergewicht betroffen (Schienkiewitz *et al.* 2022). Es ist wichtig zu beachten, dass Übergewicht zu den primären Risikofaktoren gehört, die die Entwicklung von Osteoarthritis begünstigen (Allen *et al.* 2022). Die Körpergröße und das Gewicht zur Berechnung des BMI wurden im FINDRISK-Fragebogen erfasst, wobei die Angaben der Patienten nicht verifiziert wurden. Der FINDRISK-Score wird verwendet, um das Risiko für die Entwicklung von Diabetes einschätzen zu können (Trefflich *et al.* 2018). Von den 174 Patienten waren nur 16,0 % an Diabetes erkrankt, und der Gesamtdurchschnitt des Scores lag bei 10,56, was einem durchschnittlichen Diabetesrisiko von 4 % entspricht. In einer weiteren Doktorarbeit der BG-Unfallchirurgie Tübingen wurde festgestellt, dass der FINDRISK-Score bei Männern besser funktioniert als bei Frauen (Huber *et al.* 2022). Die Deutsche Diabetes Stiftung ordnet den FINDRISK-Scores wie folgt ein:

Tabelle 12: Typ-2-Diabetesrisiko in den nächsten 10 Jahren anhand des FINDRISK-Scores (Stiftung)

Erreichte Punktzahl	Risiko
< 7 Punkte	1 %
7 – 11 Punkte	4 %
12 – 14 Punkte	17 %
15 – 20 Punkte	33 %
> 20 Punkte	50 %

Bei der Auswertung der Daten wurden hauptsächlich die auffälligen Merkmale innerhalb der Komplikationsgruppe hervorgehoben. Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme fiel besonders auf, dass die Mehrheit der Patienten (62,6 %) Antihypertensiva einnahm. Es ist bekannt, dass ein erhöhter Blutdruck mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher auftritt und Männer häufiger davon betroffen sind (Neuhauser *et al.* 2017). Die vorliegende Studie hat ebenfalls gezeigt, dass ältere Patienten und Männer häufiger zu Hypertonie neigen.

Um die Studienpopulation zu erweitern, wurden kontinuierlich weitere Patienten in die Studie aufgenommen. Bis August 2022 hatte sich die Gesamtzahl der Studienteilnehmer auf 328 erhöht, wodurch eine präzisere Unterteilung in Primäreingriffe und Revisionseingriffe möglich wurde. Obwohl Ehnert *et al.* (Ehnert *et al.* 2019) berichteten, dass eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer aufgrund von postoperativen Komplikationen zu erwarten wäre, konnte dieses Ergebnis in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Es fiel auf, dass in der Gruppe „Komplikation – Revision“ signifikant weniger Patienten regelmäßig Sport betrieben. Dies könnte möglicherweise eine Folge des fehlgeschlagenen Gelenkersatzes darstellen.

5.2 postoperative Komplikationen

Anfangs wurden die postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Diese Klassifikation wurde gewählt, da sie eine standardisierte Erfassung der Komplikationen ermöglicht und dadurch Vergleiche zwischen den Fällen erleichtert (Dindo *et al.* 2008). Sie bietet eine strukturierte Methode, um postoperative Ergebnisse zu bewerten und in verschiedene Schweregrade einzuteilen. Dadurch können Forscher und Ärzte die Ergebnisse einheitlich interpretieren und vergleichen, unabhängig von den spezifischen Details der Komplikationen (Bolliger *et al.* 2018). Zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays wurden die Komplikationen entsprechend der Gradeinteilung wie folgt erfasst:

Grad I: acht Patienten

Grad III b: drei Patienten

Grad IV: ein Patient

Clavien *et al.* beschrieben Komplikationen als jegliche Abweichungen vom normalen postoperativen Heilungsprozess, die nicht direkt mit dem Eingriff zusammenhängen, sondern auf den nachfolgenden Therapiebehandlungen basieren (Clavien *et al.* 1992). Bei der Verwendung der Clavien-Dindo-Klassifikation sollte jedoch bedacht werden, dass diese Einteilung in der allgemeinen Chirurgie anerkannt ist (Golder *et al.* 2023). Problematisch dabei ist,

dass nicht zwischen verschiedenen Arten von Komplikationen innerhalb derselben Kategorie unterschieden wird. Spezifische Komplikationen in der Endoprothetik, wie Infektionen oder Luxationen, werden somit nicht angemessen berücksichtigt. Mit der vorliegenden Studie wurde deutlich, dass die Spezifität der Komplikationen entscheidend ist, um die Therapiemöglichkeiten möglichst genau anzupassen. Für die standardisierte Erfassung und Vergleichbarkeit von Komplikationen kann die Clavien-Dindo-Klassifikation zwar sinnvoll sein, sie sollte jedoch in der Endoprothetik erweitert und angepasst werden, um den speziellen Bedürfnissen dieses Fachgebiets gerecht zu werden.

Im Gesamtkollektiv lag die Komplikationsrate bei 15,8 %. Es traten weniger Komplikationen bei Primäreingriffen auf als bei Revisionseingriffen. Ähnliche Ergebnisse wurden von Ehnert *et al.* dokumentiert, die eine Gesamtkomplikationsrate von etwa 20 % berichteten. Auch in ihrer Studie traten mehr Komplikationen in der Revisionsendoprothetik im Vergleich zur Primärendoprothetik auf (Ehnert *et al.* 2019).

Da lediglich zwei Patienten als "zeitlich bedingte Revision" klassifiziert werden konnten, war es nicht möglich, eine Kontrollgruppe für die Revisionseingriffe zu bilden. Die restlichen Revisionseingriffe fanden innerhalb weniger Jahre nach der Erstimplantation statt, weshalb sie generell als separate Gruppe betrachtet wurden. In Metaanalysen wurde die Haltbarkeit von Hüft- und Knieendoprothesen untersucht. Es wurde geschätzt, dass etwa 82 % der Knieendoprothesen eine Lebensdauer von etwa 25 Jahren aufwiesen (Evans *et al.* 2019), während etwa 86 % der Hüftendoprothesen eine Lebensdauer von etwa 15 Jahre haben und rund die Hälfte für 25 Jahre hält (Evans *et al.* 2019). Somit wird ein Endoprothesenwechsel nach 15-20 Jahren als normal angesehen.

In Bezug auf die Prothesenlokalisierung konnte mithilfe dieser Studie festgestellt werden, dass die Kontrollgruppe mit 56 % einen minimal höheren Anteil an Patienten mit einer HTP aufwies. Kniegelenke sind besonders anfällig für Verschleißerscheinungen aufgrund der kontinuierlichen Beanspruchung durch das Körpergewicht beim Gehen, Stehen und anderen Aktivitäten (Lüning 2008). Dies spiegelt sich darin wider, dass in beiden Komplikationsgruppen,

insbesondere jedoch in der Gruppe „Komplikation – Revision“, häufiger Patienten mit einer KTP vertreten waren als mit einer HTP (primär: 62 %; Revision: 69 %).

Ehnert *et al.* fasste Komplikationen der Endoprothetik als Wundheilungsstörungen, Infektionen, Thrombosen, erforderliche Revisionen und den Tod zusammen (Ehnert *et al.* 2019). Mithilfe der vorliegenden Studie konnten für Primäreingriffe und Revisionseingriffe in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen folgende Komplikationen ermittelt werden, wobei Kombinationen möglich waren:

Tabelle 13: Primäre Komplikationsgründe in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen

Primäreingriffe	Revisionseingriffe
<u>Hauptdiagnosen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion • Schwellung • Kraftdefizit • Lungenarterienembolie • Sinterung • Verkalkung 	<u>Hauptdiagnosen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion • Instabilität • Luxation • Lockerung • Periprothetische Frakturen • Kraftdefizit • Arthrofibrose
<u>Nebendiagnosen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wundheilungsstörungen und verzögerter Heilungsverlauf • Schmerzen • Streckdefizit • Bewegungseinschränkung • Erguss • Postoperative Anämie • Arthrofibrose 	<u>Nebendiagnosen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wundheilungsstörungen • Schwellung • Bewegungseinschränkung • Fehlstellung • postoperative Anämie • Hämatoserom

5.3 Ergebnisse der Zytokin-Konzentrationen

Zur Ermittlung eines Zytokins als Risikofaktor für die Entwicklung postoperativer Komplikationen wurden zunächst die einzelnen Serumkonzentrationen mittels ROC-Kurven miteinander verglichen. In der Gruppe „Komplikation – Revision“ wies IL-1 α zwar den höchsten AUC-Wert (*Area under the ROC curve*) von 0,6089 und den niedrigsten *p*-Wert von 0,0714 auf, jedoch war dieser Wert im direkten Gruppenvergleich nicht signifikant. Daher konnte für diese Gruppe kein Zytokin als Risikofaktor identifiziert werden.

In der Gruppe „Komplikation – primär“ wurden zwei Zytokine identifiziert, die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Unterschiede aufwiesen. SAA1 und IL-1 α hatten sowohl signifikant niedrige p -Werte (SAA1: 0,0006; IL-1 α : 0,0033) als auch die höchsten AUC-Werte (SAA1: 0,7562; IL-1 α : 0,7213). TGF- β 2 zeigte eine Grenzwertsignifikanz mit einem p -Wert von 0,0585.

5.3.1 IL-1 α

IL-1 α gehört zur IL-1-Familie der Interleukine und ist hauptsächlich im Zytosol der Zellen lokalisiert, kann aber auch auf der Membranoberfläche vorkommen (Dinarello 2018). Unter normalen physiologischen Bedingungen ist IL-1 α im Blutplasma nicht nachweisbar und tritt erst in Gewebeflüssigkeiten wie dem Serum auf, wenn schwere Erkrankungen auftreten, die mit großem Zelluntergang verbunden sind (Nashan *et al.* 1999). IL-1 α wird u.a. von Neutrophilen, Keratinozyten, Epithelzellen und Endothelzellen produziert (Kaneko *et al.* 2019). Seine autokrine Wirkung ist proinflammatorisch, was lokale Entzündungsreaktionen auslöst (Dinarello 2007). Durch Zelltod infolge von Verletzungen (Malik *et al.* 2018) oder Nekrose gelangt IL-1 α in den Extrazellulärraum und stimuliert dort die Produktion von Chemokinen, die Neutrophile und Monozyten angelockt (Dinarello 2018). Verschiedene entzündliche Reize wie Infektionen sowie Gewebeschädigungen durch Traumata oder Verletzungen können zu einer Hochregulation von IL-1 α führen (Malik *et al.* 2018). Diese Mechanismen erklären den postoperativen Verlauf, da die Operation Zellstress auslöst und eine Entzündungsreaktion hervorruft, was zu einem Anstieg der IL-1 α -Konzentrationen führt.

In der Gruppe „Komplikation – primär“ wurde ausschließlich präoperatives Blut entnommen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die postoperativen Blutproben in der Kontrollgruppe keinen Einfluss auf die ermittelten IL-1 α -Konzentration hatten und daher als vernachlässigbar gelten konnten.

Vor einer Operation sollten die IL-1 α -Konzentration bei allen Patienten in der Regel niedrig sein (Nashan *et al.* 1999). In der vorliegenden Studie zeigte die

Kontrollgruppe einen Medianwert von 8,44 pg/ml, der als niedrig eingestuft werden kann. Die Gruppe „Komplikation – Revision“ wies ebenfalls niedrige, aber tendenziell höhere Konzentrationen auf, mit einem Median von 12,72 pg/ml. Um den Grund für die niedrigeren IL-1 α -Konzentrationen in der Gruppe „Komplikation – Revision“ im Vergleich zur Gruppe „Komplikation – primär“ zu untersuchen, wurden Faktoren wie Regelmedikation, Antibiotikagabe und Grunderkrankungen näher betrachtet. Jedoch konnten keine spezifischen Ursachen identifiziert werden, die diesen Unterschied erklären könnten.

Die Gruppe „Komplikation – primär“ wies einen Median von 94,89 pg/ml auf, was signifikant höhere IL-1 α -Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe bedeutet. Dies deutet darauf hin, dass bei diesen Patienten bereits vor der Operation eine bestehende Entzündungsneigung vorlag. Solch erhöhte IL-1 α -Konzentrationen vor einem chirurgischen Eingriff könnten ein Hinweis auf eine beeinträchtigte Wundheilung sein und das Risiko für die Entwicklung postoperativer Komplikationen erhöhen. Dies unterstreicht die potenzielle Bedeutung von IL-1 α als Marker zur Identifikation von Risikopatienten in der präoperativen Phase. Die ROC-Kurve ergab, dass eine Konzentration von 18,65 pg/ml als Schwellenwert dient, wobei die Sensitivität 75 % und die Spezifität 60 % betrug. Die Genauigkeit lag jedoch nur bei 54 %, und der Youden-Index bei 0,35. Aus einer „Vierfeldertafel“ konnte ermittelt werden, dass ab einem Wert von 18,65 pg/ml zwölf von 16 Patienten der Komplikationsgruppe und 106 von 223 Patienten der Kontrollgruppe positiv waren. Das bedeutet, dass von 239 Patienten insgesamt 118 Patienten positiv waren, jedoch nur zwölf „richtig positiv“ und 106 „falsch positiv“. Eine bessere Genauigkeit von 74 % wurde bei einer Konzentration von über 75,49 pg/ml erreicht, wobei der Youden-Index 0,42 betrug. Dadurch sank die Sensitivität (56 %), während die Spezifität stieg (86 %). Ab einer Konzentration von 75,49 pg/ml wurden 65 Patienten als positiv identifiziert, wovon neun „richtig positiv“ und 56 „falsch positiv“ waren. Mit der höheren Konzentration müssten somit weniger Patienten gescreent werden, und die Anzahl der „richtig Positiven“ wäre immer noch gerecht.

Durch die Untersuchung, ob Risikofaktoren die IL-1 α -Konzentrationen beeinflussen, konnte festgestellt werden, dass Patienten ab einem Alter von 55 Jahren in der Komplikationsgruppe signifikant höhere Werte aufweisen. Mit zunehmendem Alter kann es zu einer Dysregulation proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 α kommen (Rea *et al.* 2018), was eine übermäßige Aktivierung und in der Folge chronische Entzündungen begünstigen kann (Rea *et al.* 2018). Zur Bestätigung dieses Ergebnisses sind jedoch weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl erforderlich.

5.3.2 SAA1

Serum-Amyloid-A1 (SAA1) gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, wird in der Leber gebildet und bei Entzündungen oder Gewebeschädigungen freigesetzt (Yuan *et al.* 2019). IL-1 β , IL-6 und TNF- α regen die SAA1-Synthese an, wodurch Immunzellen wie Neutrophile oder Monozyten angelockt werden (De Buck *et al.* 2016). Die SAA1-Konzentration im Serum kann während einer Entzündung um das 1000-fache ansteigen und dient als Entzündungsmarker (De Buck *et al.* 2016). Daher liegen erhöhte SAA1-Konzentrationen bei Entzündungen, Infektionen oder Gewebeverletzungen (chirurgischen Eingriffen) vor (Abouelasrar Salama *et al.* 2020). Im normalen, gesunden Zustand, wenn keine Entzündung oder Infektion vorliegt, sind also niedrige SAA1-Werte üblich. Eine irische Studie belegte, dass SAA1 ebenfalls von Synoviozyten und Makrophagen im Synovialgewebe bei rheumatoiden Arthritis produziert wird (O'Hara *et al.* 2000). Dies legt nahe, dass präoperativ erhöhte SAA1-Blutspiegel aufgrund einer entzündlichen Erkrankung vorliegen könnten.

Bei der Analyse aller vorhandenen Blutproben zeigte die Komplikationsgruppe der Primäreingriffe zunächst signifikant niedrigere SAA1-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die deutlich höhere Konzentrationen aufwies. Mithilfe der ROC-Kurve wurde eine SAA1-Konzentration von unter 1517 pg/ml ermittelt, bei der eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität 61 % erreicht wurde. Die Genauigkeit lag bei 62 %, und der Youden-Index bei 0,42. Ein besserer Youden-Index und eine höhere Sensitivität von 94 % wurden bei einer

Konzentration von unter 2375 pg/ml erreicht, jedoch führten diese Werte zu einer Verringerung der Spezifität auf 52 % und der Genauigkeit auf 54 %.

Bei den SAA1-Werten war allerdings zu berücksichtigen, dass die hohen SAA1-Konzentrationen der Kontrollgruppe hauptsächlich auf postoperative Blutproben zurückzuführen waren. Nachdem die postoperativen Blutproben aus der Analyse ausgeschlossen wurden, zeigte sich zwar ein Trend zu höheren Werten in der Kontrollgruppe, jedoch war kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe „Komplikation – primär“ erkennbar. Somit konnte SAA1 als Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen ausgeschlossen werden.

Da SAA1 zu den wichtigen Akute-Phase-Proteinen zählt und der Serumspiegel nach einem Trauma oder einer Operation stark ansteigt (Sack 2020), wurde eine weitere Analyse durchgeführt, die die SAA1-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Blutentnahmetag darstellte. Diese Analyse bestätigte die Annahme, dass die SAA1-Serumspiegel vor der Operation niedrig sind und postoperativ drastisch ansteigen.

5.3.2.1 Korrelation der SAA1-Konzentrationen mit den CRP- Werten

SAA1 und CRP haben gemeinsam, dass sie beide Akute-Phase-Proteine sind, in der Leber produziert werden und im Zuge von Entzündungsreaktionen freigesetzt werden (Ko *et al.* 2016). Unter der Annahme, dass SAA1-Konzentrationen nach Gewebeverletzungen, wie sie durch chirurgische Eingriffe verursacht werden, ansteigen (Abouelasrar Salama *et al.* 2020), wäre zu erwarten, dass auch die CRP-Werte erhöht sind. CRP wird routinemäßig als herkömmlicher Laborparameter gemessen. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Konzentrationen der beiden Marker miteinander korrelieren. Interessanterweise bestand eine positive Korrelation zwischen den CRP-Werten und den SAA1-Konzentrationen, was darauf hindeutet, dass höhere SAA1-Konzentrationen mit einem Anstieg der CRP-Werte einhergehen. Dies deutet darauf hin, dass beide Marker ähnliche Reaktionen im Körper hervorrufen und nach einer Operation sowohl SAA1 als auch CRP verstärkt produziert werden.

5.3.2.2 Korrelation der SAA1-Konzentrationen mit den AST-Werten

Das Enzym Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALAT) befinden sich hauptsächlich in der Leber (Kim *et al.* 2020) und können als Diagnosemarker von Leberschäden verwendet werden (Yadav *et al.* 2022). Bei Entzündungen oder Infektionen können die Leberzellen geschädigt werden, was zur erhöhten Freisetzung von AST bzw. ALAT ins Blut führt (Yadav *et al.* 2022). Ein Anstieg der Konzentrationen im Blut kann daher ein Indikator für Leberschädigungen oder Lebererkrankungen sein. Da die ALAT-Werte nur vereinzelt bei Studienteilnehmern gemessen wurden, konnten keine umfassenden Analysen durchgeführt werden. AST wird routinemäßig bei Blutuntersuchungen zur Überwachung der Leberfunktion kontrolliert (Normbereich: 10-50 U/l). Die AST-Werte der Patienten befanden sich allgemein im Normbereich, wodurch Leberschädigungen ausgeschlossen werden konnten. Es konnte auch kein Zusammenhang zwischen den AST-Werten und den SAA1-Konzentrationen festgestellt werden.

Die Studienlage zu SAA1 ist derzeit begrenzt, weshalb weitere Forschungen notwendig sind, um ein tieferes Verständnis des Zusammenhangs zwischen Serum Amyloid A1 und chirurgischen Eingriffen sowie deren postoperativen Folgen zu erlangen. Zusätzliche Untersuchungen sind erforderlich, um die Mechanismen und Implikationen dieser Beziehung besser zu verstehen.

5.4 Risikofaktoren in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen

In zahlreichen Studien von Ihle *et al.* wurde erforscht, dass Mangelernährung oder das Risiko für Mangelernährung mit einer negativen klinischen Entwicklung verbunden ist (Ihle *et al.* 2017, Ihle *et al.* 2018, Stollhof *et al.* 2019). In der vorliegenden Studie konnte jedoch weder in der Gesamtpopulation noch speziell bei Patienten mit postoperativen Komplikationen eine statistisch signifikante Beziehung dazu festgestellt werden.

Andere Studien haben Diabetes mellitus als einen bedeutenden Risikofaktor für postoperative Komplikationen identifiziert (Pscherer *et al.* 2017, Wintermeyer *et al.* 2019). Jedoch konnte auch dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Der prozentuale Anteil an Diabetikern in der Gruppe

„Komplikation – Revision“ betrug 27 %, verglichen mit 18 % in der Kontrollgruppe und 19 % in der Gruppe „Komplikation – primär“. Es wurden aber keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass aufgrund der Einschränkungen durch COVID-19-Maßnahmen weniger Patienten in diese Studie eingeschlossen werden konnten.

Bei der Identifizierung von Risikopatienten konnten spezifische Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen sowohl bei Primär- als auch bei Revisionseingriffen differenziert werden. In der Endoprothetik (Tübingen) gehört die Lokalisation der Endoprothese zu den Risikofaktoren, insbesondere bei Patienten mit einer KTP, die ein erhöhtes Risiko für Komplikationen aufwiesen. Zudem hat die Vorgeschichte eines bereits durchgeführten Endoprothesenwechsels einen signifikanten Einfluss auf das Komplikationsrisiko. Patienten, die bereits einen Wechsel ihrer Knie totalendoprothese hinter sich haben, zeigten deutlich erhöhte Komplikationsraten.

Bei Patienten mit einer bereits eingebauten Endoprothese kann die Vernachlässigung von Sport als Indikator für das Auftreten von Komplikationen betrachtet werden. Insbesondere bei Patienten, die nach einer Revision Komplikationen entwickelten, hat sich gezeigt, dass diese hauptsächlich keinen Sport trieben. Dies könnte jedoch auch auf die langanhaltende Erkrankung und die daraus resultierende Reduzierung der sportlichen Aktivitäten zurückzuführen sein. Es ist auch möglich, dass sich Patienten aufgrund der vorhandenen Endoprothese unsicher fühlen und daher versuchen, vorsichtiger zu sein, um bspw. Dislokationen zu vermeiden. Sport kann jedoch die knöchernen Integration der Endoprothesen verbessern (Cassel *et al.* 2017). Daher ist es wichtig, Patienten nach einer Operation zur sportlichen Betätigung zu ermutigen und geeignete Sportarten wie Schwimmen zu empfehlen. Andererseits wurde erforscht, dass präoperative sportliche Aktivität und Muskelaufbau dazu beitragen könnten, dass der Patient bereits vor der Operation über eine bessere Muskelkraft und allgemeine Fitness verfügt (Calatayud *et al.* 2017). Dadurch würde sich die postoperative Rehabilitation beschleunigen und die funktionelle Genesung verbessern (Calatayud *et al.* 2017). Eine stärkere Muskulatur kann auch dazu beitragen, das Risiko von Komplikationen wie Luxationen oder

Lockerungen der Endoprothese zu verringern (Calatayud *et al.* 2017). Darüber hinaus kann eine gute körperliche Verfassung das allgemeine Wohlbefinden fördern und die Lebensqualität nach der Operation erheblich steigern (Calatayud *et al.* 2017).

Die Konzentrationsbestimmungen der Zytokine ergaben erhöhte IL-1 α als Risikofaktor für die Entstehung postoperativer Komplikationen nach primären Eingriffen. Durch die Kombination dieses Befundes mit dem in Tabelle 14 aufgeführten Faktor (Alter \geq 55 Jahre) konnte die Genauigkeit bei der Vorhersage postoperativer Komplikationen positiv beeinflusst werden, wodurch sich die Anzahl der Patienten, die gescreent werden müssten, reduziert hat.

Tabelle 14: Risikofaktoren in der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen

Risikofaktoren für Primäreingriffe	Risikofaktoren für Revisionseingriffe
<ul style="list-style-type: none"> • IL-1α (> 75,49 pg/ml) - Alter \geq 55 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> • KTP • Kein Sport

5.5 Limitationen der Studie

Obwohl diese Studie bedeutsame Erkenntnisse liefert, müssen bestimmte Limitationen berücksichtigt werden, die sich auf die Interpretation der Ergebnisse auswirken. Die Einschränkungen aufgrund der COVID-19-Maßnahmen, insbesondere im klinischen Bereich, stellten einen relevanten Faktor dar, was zu einer begrenzten Stichprobengröße führte. Weitere Limitationen traten bei der Patientenrekrutierung auf, wobei die Beantwortungen der Fragebögen als subjektiv zu werten waren, da die Fragen von jedem individuell wahrgenommen und beantwortet wurden. Einige Patienten bemängelten die hohe Anzahl der Fragen, da dies ihre Geduld und Konzentration beeinträchtigt habe.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen die allgemeine deutsche Bevölkerung repräsentieren. Allerdings wurden aufgrund von Ausschlusskriterien wie z.B. Demenz und der Tatsache, dass einige potenzielle Teilnehmer ihre Einwilligung verweigerten, nicht alle potenziellen Teilnehmer in die Studie einbezogen. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Analyse der ausgeschlossenen Patienten die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst hätten.

Für eine umfassende Datenerfassung mit einer möglichst großen Anzahl an Probanden wurden sowohl prä- als auch postoperative Blutproben gesammelt. Die präoperativen Blutwerte dienen als Referenzpunkt, um den Ausgangszustand der Patienten zu dokumentieren und potenzielle Risiken oder Komplikationen vorherzusagen. Sie liefern auch wichtige Informationen über den Gesundheitszustand vor dem Eingriff. Die postoperativen Blutwerte sollten Veränderungen im Blutprofil erfassen und Hinweise auf mögliche Auswirkungen der Operation geben. Dadurch wäre es möglich, einen Blutverlust oder Anzeichen von Infektionen und Entzündungen zu erkennen.

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Probanden war es nicht möglich, zwischen den verschiedenen Arten von Endoprothesen wie KTP und HTP zu unterscheiden, obwohl auffallende Unterschiede vorhanden waren. Zukünftige Forschungen könnten daher effektiver sein, wenn sie eine differenzierte Betrachtung dieser beiden Kategorien ermöglichen.

Die Größe der Studienpopulation zu Beginn der Laboruntersuchungen stellte einen weiteren Kritikpunkt dieser Arbeit dar. Eine direkte Einteilung in Primär- und Revisionsendoprothetik wäre bei der Bestimmung der Zytokinprofile mittels Zytokin-Arrays möglicherweise sinnvoller gewesen. Dies hätte es ermöglicht, spezifische Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen genauer zu erforschen und potenzielle Zusammenhänge mit postoperativen Komplikationen besser zu verstehen. Die anfängliche Heterogenität der Studienpopulation könnte die Interpretation der Ergebnisse beeinflusst und eine genauere Analyse erschwert haben. In zukünftigen Studien wäre es daher ratsam, die Population von Anfang an entsprechend der spezifischen Fragestellung und den zu untersuchenden Variablen zu strukturieren.

5.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass vor der stationären Aufnahme der Patienten eine umfassende Dokumentation möglicher Risikofaktoren mittels Befragung und Einsicht in Arztbriefe erfolgen sollte. Wichtig bei der Patientenbefragung ist eine Reduzierung der Fragen auf das Nötigste. Die aussagekräftigsten Fragebögen für die Endoprothetik waren: „Fragenkomplex

Mobilität und Umfeld“, „FINDRISK“, „Ultrakurzfragebogen Aktivrauchen“ sowie die Fragebögen „HOOS“ bzw. „KOOS“.

Die Lokalisation der Gelenkendoprothese und die Vorgeschichte eines bereits durchgeführten Endoprothesenwechsels spielen eine entscheidende Rolle. Insbesondere Patienten, bei denen bereits ein Wechsel der KTP durchgeführt wurde, zeigen signifikant höhere Komplikationsraten. Bei Revisionseingriffen ist die sportliche Betätigung von Bedeutung, da Patienten, die eine Revisionsoperation hatten und keinen Sport betreiben, deutlich häufiger zu Komplikationen neigten.

Bei primären Eingriffen sollte das Alter von ≥ 55 Jahren berücksichtigt werden. Nach dem Patienteninterview erfolgt die Blutentnahme für die ELISA-Analysen mit dem Ziel, veränderte präoperative IL-1 α -Konzentrationen zu erkennen. Patienten mit einem erhöhten IL-1 α -Wert ab 75,49 pg/ml können als Risikopatienten eingestuft werden.

6 Klinischer Ausblick

In der Regel stellen Hüft- bzw. Knieendoprothesen den ultimativen therapeutischen Ansatz dar, um die Schmerzen zu reduzieren und die Gelenkfunktion nach fortgeschrittener Arthrose, traumatischen Verletzungen oder anderen Gelenkpathologien wiederherzustellen. Eine sorgfältige präoperative Planung und die Identifizierung von Risikopatienten sind von essenzieller Bedeutung, um das Auftreten postoperativer Komplikationen zu minimieren. Eine Übersicht über den klinischen Ausblick ist in Abbildung 31 dargestellt.

Das Hauptziel besteht darin, die Risikofaktoren vor der Operation anzupassen und zu minimieren. In diesem Zusammenhang spielt eine umfassende Ernährungsberatung eine zentrale Rolle, um eine ausgewogene Ernährung zu gewährleisten. Durch die gezielte Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln kann der Stoffwechsel optimiert, die Blutzuckerregulation verbessert und das Immunsystem gestärkt werden. Langfristig gesehen beugt eine gesunde Ernährung auch Übergewicht vor. Zur Vorbereitung auf die Operation können gezielte, gelenkschonende sportliche Übungen, wie bspw. Schwimmen, positiv wirken, indem sie die Muskelkraft erhöhen und die Beweglichkeit verbessern. Die Überwachung von Begleiterkrankungen ist ebenso relevant. Darüber hinaus kann eine prophylaktische Antibiotikagabe dazu beitragen, das Risiko von Infektionen zu reduzieren (Bassetti *et al.* 2015).

Bei präoperativ erhöhten IL-1 α -Konzentrationen ist es zunächst wichtig, die Ursache für diese Abweichungen herauszufinden, um den zugrundeliegenden pathologischen Zustand zu behandeln und Entzündungsreaktionen entsprechend zu modulieren. IL-1 α wurde bereits intensiv erforscht, und es wurden verschiedene Therapieansätze untersucht. Eine vielversprechende Strategie ist die Anwendung von IL-1 α -Rezeptorantagonisten. Diese Antagonisten binden an die entsprechenden Rezeptoren und hemmen deren Aktivität, wodurch entzündliche Prozesse reduziert werden können (Kaneko *et al.* 2019).

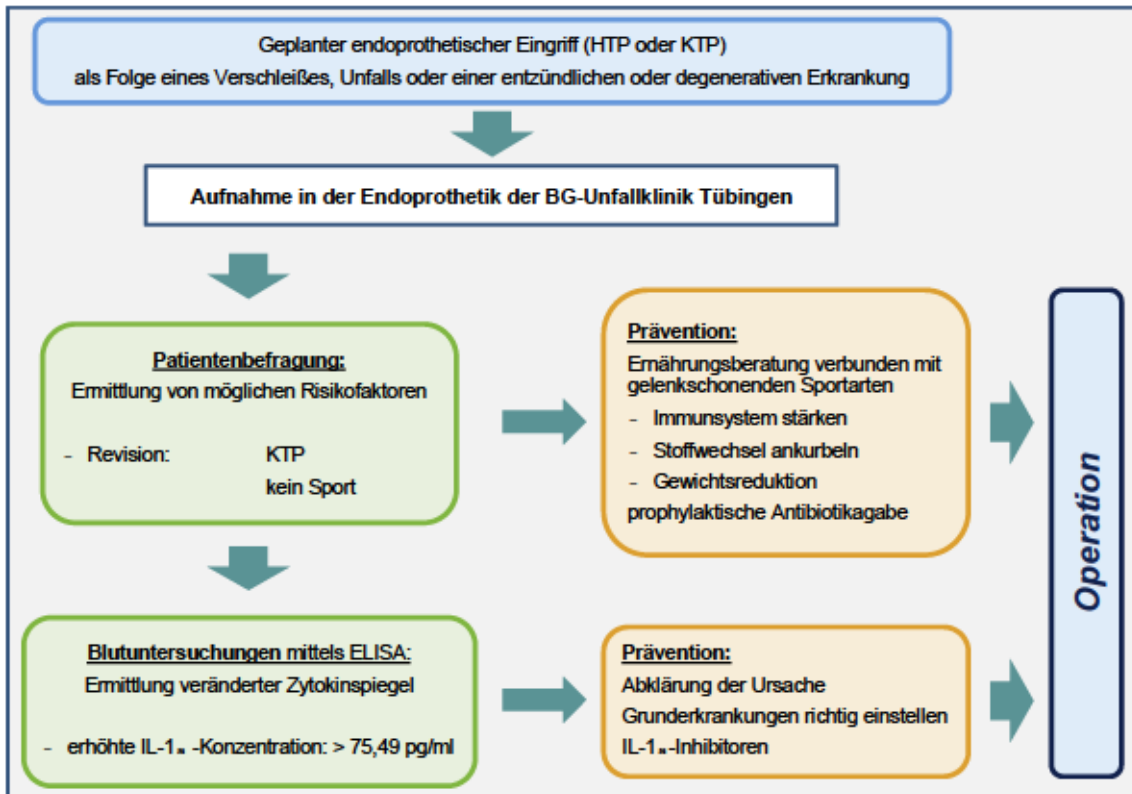


Abbildung 31: klinischer Ausblick

7 Zusammenfassung

Entzündliche Erkrankungen, Verschleißerscheinungen oder Verletzungen im Bereich des Knie- oder Hüftgelenks führen häufig zu Schmerzen, eingeschränkter Funktion und Beweglichkeit. Dies kann die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt. Eine bewährte Lösung für diese Problematik ist die Implantation eines neuen, künstlichen und funktionalen Knie- oder Hüftgelenks. Trotz der insgesamt hohen Erfolgsrate des endoprothetischen Gelenkersatzes entwickeln einige Patienten postoperativ Komplikationen. Ziel dieser Studie war es, potenzielle Risikopatienten frühzeitig anhand spezifischer Zytokine zu identifizieren, um die Entstehungen von Komplikationen zu verhindern. Dadurch sollte die Planung spezifischer prä- und postoperativer Maßnahmen ermöglicht werden, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Für diese prospektive Studie wurden stationäre Patienten der Endoprothetik der BG-Unfallklinik Tübingen rekrutiert. Der Studieneinfluss umfasste die Durchführung einer Patientenbefragung, Blutentnahme und die Erfassung klinischer Daten wie Medikamenteneinnahme, Laborwerte sowie Begleiterkrankungen. Ein Follow-up wurde nach drei Monaten durchgeführt, wobei eine erneute Patientenbefragung erfolgte, um den Heilungsverlauf zu erfassen.

Zum Zeitpunkt der Zytokin-Arrays wurden insgesamt 174 Probanden eingeschlossen. Anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation wurden nach drei Monaten zwölf Patienten mit postoperativen Komplikationen identifiziert. Zunächst erfolgte eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Komplikationen. In der Komplikationsgruppe waren deutlich mehr Männer vertreten, alle Patienten waren über 55 Jahre alt, die meisten nahmen Antihypertensiva ein, rauchten, wiesen einen erhöhten FINDRISK-Score auf und vernachlässigten sportliche Aktivitäten. Basierend auf diesen Gemeinsamkeiten und Unterschieden wurden Gruppen mit jeweils zwölf Probanden (N = 12) gebildet. Um Einflussfaktoren zu minimieren, wurde ein „Best-Possible-Matching“ durchgeführt und acht Gruppen gebildet: P1 beinhaltete Patienten mit Komplikationen, während P2 diejenigen beschrieb, die in allen genannten Merkmalen mit P1 übereinstimmten, aber keine Komplikationen entwickelten.

Ausgehend von P2 wurden sechs Subgruppen (P3 – P8) gebildet, wobei alle Probanden ebenfalls keine Komplikationen aufwiesen. Die Gruppen unterschieden sich jeweils nur in einer Eigenschaft und kehrten in dieser Eigenschaft in das Gegenteil um, wobei alle anderen Merkmale gleichblieben. Es wurden drei Zytokin-Arrays der Firma RayBio® ausgewählt, die insgesamt 165 Zytokine detektierten: *Human Cytokine Antibody Array C5*, *Human Immune Checkpoint Array C1* und der *Human Obesity Antibody Array C1*.

Zur Quantifizierung der Ergebnisse der Zytokin-Array-Analysen wurden ELISAs durchgeführt. Die Studienpopulation wurde auf 328 erweitert, wodurch eine Unterteilung in Primär- und Revisionseingriffe möglich wurde. Daraus ergaben sich eine Kontrollgruppe sowie zwei Komplikationsgruppen („Komplikation – primär“ und „Komplikation – Revision“). In der Gruppe „Komplikation – primär“ wurden signifikant höhere IL-1 α -Konzentrationen (> 75,49 pg/ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Risikofaktoren die IL-1 α -Konzentrationen beeinflussten. Dabei stellte sich heraus, dass IL-1 α ab einem Alter von 55 Jahren beeinflusst wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Probanden erforderlich sind, um die klinische Bedeutung dieser Zusammenhänge zu bestätigen und mögliche Variablen sowie Langzeiteffekte besser zu verstehen. Diese Studien könnten dazu beitragen, präzisere Richtlinien für die klinische Praxis zu entwickeln und die Ergebnisse weiter zu validieren.

8 Literaturverzeichnis

- (MAC), M. A. C. (2020). "Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection Following Primary Total Hip Arthroplasty: A 15-Year, Population-Based Cohort Study." J Bone Joint Surg Am **102**(6): 503-509.
- (MAC), M. A. C. (2022). "Incidence and Predictors of Prosthetic Joint Infection Following Primary Total Knee Arthroplasty: A 15-Year Population-Based Cohort Study." J Arthroplasty **37**(2): 367-372.e361.
- Abouelasrar Salama, S., M. De Bondt, M. De Buck, N. Berghmans, P. Proost, V. L. S. Oliveira, F. A. Amaral, M. Gouwy, J. Van Damme and S. Struyf (2020). "Serum Amyloid A1 (SAA1) Revisited: Restricted Leukocyte-Activating Properties of Homogeneous SAA1." Front Immunol **11**: 843.
- Aggarwal, V. A., S. Sambandam and D. Wukich (2022). "The Impact of Obesity on Total Hip Arthroplasty Outcomes: A Retrospective Matched Cohort Study." Cureus **14**(7): e27450.
- Aggarwal, V. A., S. N. Sambandam and D. K. Wukich (2022). "The impact of obesity on total knee arthroplasty outcomes: A retrospective matched cohort study." J Clin Orthop Trauma **33**: 101987.
- Akindolire, J., M. W. Morcos, J. D. Marsh, J. L. Howard, B. A. Lanting and E. M. Vasarhelyi (2020). "The economic impact of periprosthetic infection in total hip arthroplasty." Can J Surg **63**(1): E52-e56.
- Allen, K. D., L. M. Thoma and Y. M. Golightly (2022). "Epidemiology of osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage **30**(2): 184-195.
- Bassetti, M., E. Righi, A. Astilean, S. Corcione, A. Petrolo, E. C. Farina and F. G. De Rosa (2015). "Antimicrobial prophylaxis in minor and major surgery." Minerva Anestesiol **81**(1): 76-91.
- Blanco, J. F., A. Díaz, F. R. Melchor, C. da Casa and D. Pescador (2020). "Risk factors for periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty." Arch Orthop Trauma Surg **140**(2): 239-245.
- Bleß, H.-H. and M. Kip (2017). "White Paper on Joint Replacement: Status of Hip and Knee Arthroplasty Care in Germany."
- Bolliger, M., J. A. Kroehnert, F. Molineus, D. Kandioler, M. Schindl and P. Riss (2018). "Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients." European Surgery **50**(6): 256-261.
- Bourne, R. B., B. M. Chesworth, A. M. Davis, N. N. Mahomed and K. D. Charron (2010). "Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?" Clin Orthop Relat Res **468**(1): 57-63.
- Braun, V. and P. Redaktion. (2020). "Komplikation." Retrieved 09.2020, from <https://www.psychyrembel.de/Komplikation/K0C0S>.
- Broughton, G., 2nd, J. E. Janis and C. E. Attinger (2006). "The basic science of wound healing." Plast Reconstr Surg **117**(7 Suppl): 12s-34s.
- Bundesamt, S. (2022). "Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (OPS5)." Retrieved 26.September 2023, from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drq-operationen-insgesamt.html>.
- Burska, A., M. Boissinot and F. Ponchel (2014). "Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis." Mediators Inflamm **2014**: 545493.
- Bush, K., D. R. Kivlahan, M. B. McDonell, S. D. Fihn, K. A. Bradley and f. t. A. C. Q. I. Project (1998). "The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): An Effective Brief Screening Test for Problem Drinking." Archives of Internal Medicine **158**(16): 1789-1795.
- Calatayud, J., J. Casaña, Y. Ezzatvar, M. D. Jakobsen, E. Sundstrup and L. L. Andersen (2017). "High-intensity preoperative training improves physical and functional

recovery in the early post-operative periods after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc **25**(9): 2864-2872.

Canovas, F. and L. Dagneaux (2018). "Quality of life after total knee arthroplasty." Orthop Traumatol Surg Res **104**(1s): S41-s46.

Cassel, M., P. Brecht, K. Günther and F. Mayer (2017). "Endoprothesen und Sport." Dtsch Z Sportmed **68**: 38-42.

Cheuy, V. A., J. R. Foran, R. J. Paxton, M. J. Bade, J. A. Zeni and J. E. Stevens-Lapsley (2017). "Arthrofibrosis associated with total knee arthroplasty." The Journal of arthroplasty **32**(8): 2604-2611.

Clavien, P. A., J. R. Sanabria and S. M. Strasberg (1992). "Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy." Surgery **111**(5): 518-526.

Criollo-Mendoza, M. S., L. A. Contreras-Angulo, N. Leyva-López, E. P. Gutiérrez-Grijalva, L. A. Jiménez-Ortega and J. B. Heredia (2023). "Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action." Molecules **28**(2): 598.

Dargel, J., J. Oppermann, G. P. Brüggemann and P. Eysel (2014). "Dislocation following total hip replacement." Dtsch Arztebl Int **111**(51-52): 884-890.

De Buck, M., M. Gouwy, J. M. Wang, J. Van Snick, G. Opdenakker, S. Struyf and J. Van Damme (2016). "Structure and Expression of Different Serum Amyloid A (SAA) Variants and their Concentration-Dependent Functions During Host Insults." Curr Med Chem **23**(17): 1725-1755.

De Buck, M., M. Gouwy, J. M. Wang, J. Van Snick, P. Proost, S. Struyf and J. Van Damme (2016). "The cytokine-serum amyloid A-chemokine network." Cytokine Growth Factor Rev **30**: 55-69.

DeFrance, M. J. and G. R. Scuderi (2023). "Are 20% of Patients Actually Dissatisfied Following Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review of the Literature." The Journal of Arthroplasty **38**(3): 594-599.

Des Bundes, G. (2010). "Entzündlich-rheumatische erkrankungen." Themenheft **49**(06): 2010.

Devlin, N., S. Pickard and J. Busschbach (2022). The Development of the EQ-5D-5L and its Value Sets. Value Sets for EQ-5D-5L: A Compendium, Comparative Review & User Guide. N. Devlin, B. Roudijk and K. Ludwig. Cham (CH), Springer Copyright 2022, The Author(s). 1-12.

Dinarello, C. A. (2000). "Proinflammatory Cytokines." Chest **118**(2): 503-508.

Dinarello, C. A. (2007). "Historical insights into cytokines." Eur J Immunol **37** Suppl 1(Suppl 1): S34-45.

Dinarello, C. A. (2018). "Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity." Immunol Rev **281**(1): 8-27.

Dindo, D. and P. A. Clavien (2008). "What is a surgical complication?" World J Surg **32**(6): 939-941.

Dindo, D., N. Demartines and P. A. Clavien (2004). "Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey." Ann Surg **240**(2): 205-213.

Downey, C. L., J. Bainbridge, D. G. Jayne and D. M. Meads (2023). "Impact of in-hospital postoperative complications on quality of life up to 12 months after major abdominal surgery." Br J Surg **110**(9): 1206-1212.

Ehnert, S., R. H. Aspera-Werz, C. Ihle, M. Trost, B. Zirn, I. Flesch, S. Schröter, B. Relja and A. K. Nussler (2019). "Smoking Dependent Alterations in Bone Formation and Inflammation Represent Major Risk Factors for Complications Following Total Joint Arthroplasty." J Clin Med **8**(3).

Ellis, S., E. J. Lin and D. Tartar (2018). "Immunology of wound healing." Current dermatology reports **7**: 350-358.

Eming, S. A., P. Martin and M. Tomic-Canic (2014). "Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation." *Sci Transl Med* **6**(265): 265sr266.

Eusebi, P. (2013). "Diagnostic accuracy measures." *Cerebrovascular Diseases* **36**(4): 267-272.

Evans, J. T., J. P. Evans, R. W. Walker, A. W. Blom, M. R. Whitehouse and A. Sayers (2019). "How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up." *Lancet* **393**(10172): 647-654.

Evans, J. T., R. W. Walker, J. P. Evans, A. W. Blom, A. Sayers and M. R. Whitehouse (2019). "How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up." *Lancet* **393**(10172): 655-663.

Fortier, L. M., Z. A. Rockov, A. F. Chen and S. S. Rajaei (2021). "Activity Recommendations After Total Hip and Total Knee Arthroplasty." *J BJS* **103**(5): 446-455.

Fuchs, J., R. Kuhnert and C. Scheidt-Nave (2017). "12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland." *Journal of Health Monitoring*(2(3)): 55 - 60.

Gabriel, S., T. Tucker and M. A. Boin (2023). "A narrative review of non-infected painful total shoulder arthroplasty: evaluation and treatment." *Ann Jt* **8**: 16.

Gaffney, C. J., C. E. Pelt, J. M. Gililand and C. L. Peters (2017). "Perioperative Pain Management in Hip and Knee Arthroplasty." *Orthop Clin North Am* **48**(4): 407-419.

Gehrke, T., P. Alijanipour and J. Parvizi (2015). "The management of an infected total knee arthroplasty." *Bone Joint J* **97-b**(10 Suppl A): 20-29.

Golder, H., D. Casanova and V. Papalois (2023). "Evaluation of the usefulness of the Clavien-Dindo classification of surgical complications." *Cir Esp (Engl Ed)* **101**(9): 637-642.

Goldstein, M., C. Feldmann, H. Wulf and T. Wiesmann (2017). "Tranexamic Acid Prophylaxis in Hip and Knee Joint Replacement." *Dtsch Arztebl Int* **114**(48): 824-830.

Gombart, A. F., A. Pierre and S. Maggini (2020). "A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection." *Nutrients* **12**(1).

Grimberg, A., J. r. Lütznert, O. Melsheimer, M. Morlock and A. Steinbrück. (2023). "Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) - Jahresbericht 2023." from https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/Jahresbericht2023-Status5_2023-10-24_F.pdf.

Gruys, E., M. J. Toussaint, T. A. Niewold and S. J. Koopmans (2005). "Acute phase reaction and acute phase proteins." *J Zhejiang Univ Sci B* **6**(11): 1045-1056.

Guo, S. and L. A. Dipietro (2010). "Factors affecting wound healing." *J Dent Res* **89**(3): 219-229.

Han, G. and R. Ceilley (2017). "Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments." *Adv Ther* **34**(3): 599-610.

Heo, S. M., I. Harris, J. Naylor and A. M. Lewin (2020). "Complications to 6 months following total hip or knee arthroplasty: observations from an Australian clinical outcomes registry." *BMC Musculoskelet Disord* **21**(1): 602.

Huber, P., A. Nüssler, M. Rollmann, T. Histing and S. Ehnert (2022). *Prä-/Diabetiker Screening zur Identifikation von Risikopatienten in der Unfallklinik Tübingen*, Eberhard Karls Universität Tübingen.

Ihle, C., T. Freude, C. Bahrs, E. Zehendner, J. Braunsberger, H. K. Biesalski, C. Lambert, U. Stöckle, E. Wintermeyer, J. Grünwald, L. Grünwald, G. Ochs, I. Flesch and A. Nüssler (2017). "Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients." *Injury* **48**(3): 628-636.

Ihle, C., C. Weiß, G. Blumenstock, U. Stöckle, B. G. Ochs, C. Bahrs, A. Nüssler and A. J. Schreiner (2018). "Interview based malnutrition assessment can predict adverse

events within 6 months after primary and revision arthroplasty - a prospective observational study of 351 patients." BMC Musculoskelet Disord **19**(1): 83.

İlhan Topcu, D. and H. Can Çubukçu (2022). "Optimization of patient-based real-time quality control based on the Youden index." Clinica Chimica Acta **534**: 50-56.

Jain, S., V. Gautam and S. Naseem (2011). "Acute-phase proteins: As diagnostic tool." J Pharm Bioallied Sci **3**(1): 118-127.

Jarczok, D. and A. Nierhaus (2022). "Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications." Int J Mol Sci **23**(19).

Jenkinson, C., R. Layte, D. Jenkinson, K. Lawrence, S. Petersen, C. Paice and J. Stradling (1997). "A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies?" Journal of Public Health **19**(2): 179-186.

Kaneko, N., M. Kurata, T. Yamamoto, S. Morikawa and J. Masumoto (2019). "The role of interleukin-1 in general pathology." Inflammation and Regeneration **39**(1): 12.

Katz, J. N., K. R. Arant and R. F. Loeser (2021). "Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review." Jama **325**(6): 568-578.

Kim, H. J., S. Y. Kim, S. P. Shin, Y. J. Yang, C. S. Bang, G. H. Baik, D. J. Kim, Y. L. Ham, E. Y. Choi and K. T. Suk (2020). "Immunological measurement of aspartate/alanine aminotransferase in predicting liver fibrosis and inflammation." Korean J Intern Med **35**(2): 320-330.

Ko, Y. L., L. A. Hsu, S. Wu, M. S. Teng and H. H. Chou (2016). "CRP and SAA1 Haplotypes Are Associated with Both C-Reactive Protein and Serum Amyloid A Levels: Role of Suppression Effects." Mediators Inflamm **2016**: 5830361.

Koh, T. J. and L. A. DiPietro (2011). "Inflammation and wound healing: the role of the macrophage." Expert reviews in molecular medicine **13**: e23.

Kondrup, J., S. P. Allison, M. Elia, B. Vellas and M. Plauth (2003). "ESPEN guidelines for nutrition screening 2002." Clin Nutr **22**(4): 415-421.

Latza, U., W. Hoffmann, C. Terschüren, J. Chang-Claude, M. Kreuzer, A. Schaffrath Rosario, S. Kropp, A. Stang, W. Ahrens and T. Lampert (2004). Erhebung, Quantifizierung und Analyse der Rauchexposition in epidemiologischen Studien, Robert-Koch-Inst.

Le, H. D., J. M. Wolinska, R. M. Baertschiger and S. A. Himidan (2023). "Complication Is Inevitable, but Suffering is Optional-Psychological Aspects of Dealing with Complications in Surgery." Eur J Pediatr Surg **33**(3): 181-190.

Li, S., H. Si, S. Zhang, J. Xu, Y. Liu and B. Shen (2023). "Does diabetes mellitus impair the clinical results of total knee arthroplasty under enhanced recovery after surgery?" Journal of Orthopaedic Surgery and Research **18**(1): 490.

Liu, J. B., J. R. Berian, S. Chen, M. E. Cohen, K. Y. Bilimoria, B. L. Hall and C. Y. Ko (2017). "Postoperative Complications and Hospital Payment: Implications for Achieving Value." Journal of the American College of Surgeons **224**(5): 779-786.e772.

Liu, Z., Q. Liang, Y. Ren, C. Guo, X. Ge, L. Wang, Q. Cheng, P. Luo, Y. Zhang and X. Han (2023). "Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases." Signal Transduct Target Ther **8**(1): 200.

Lüring, C. (2008). "Warum ein künstliches Kniegelenk nötig wird." Künstliche Kniegelenke: Wege aus dem Schmerz Ein Ratgeber für Patienten: 5-34.

Malik, A. and T. D. Kanneganti (2018). "Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer." Immunol Rev **281**(1): 124-137.

Mantovani, A. and C. Garlanda (2023). "Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins." N Engl J Med **388**(5): 439-452.

Martin, P. and R. Nunan (2015). "Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing." Br J Dermatol **173**(2): 370-378.

Mateen, S., A. Zafar, S. Moin, A. Q. Khan and S. Zubair (2016). "Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." Clin Chim Acta **455**: 161-171.

Memini, S., E. Abazaj and E. Ali (2023). "Complications of Total Joint Arthroplasty: An Epidemiological and Clinical Observations Outcomes Data." ACADEMIC JOURNAL.

Miettinen, H. J. A., N. Mäkirinne-Kallio, H. Kröger and S. S. A. Miettinen (2021). "Health-Related Quality of Life after Hip and Knee Arthroplasty Operations." Scand J Surg **110**(3): 427-433.

Milner, J. J. and M. A. Beck (2012). "The impact of obesity on the immune response to infection." Proc Nutr Soc **71**(2): 298-306.

Min, B. W., Y. Kim, H. M. Cho, K. S. Park, P. W. Yoon, J. H. Nho, S. M. Kim, K. J. Lee and K. H. Moon (2016). "Perioperative Pain Management in Total Hip Arthroplasty: Korean Hip Society Guidelines." Hip Pelvis **28**(1): 15-23.

Monastero, R. N. and S. Pentyala (2017). "Cytokines as Biomarkers and Their Respective Clinical Cutoff Levels." Int J Inflamm **2017**: 4309485.

Mühlhofer, H., N. Renz, A. Zahar, M. Lüdemann, M. Rudert, R. Hube, L. Frommelt, R. Ascherl, C. Perka and R. von Eisenhart-Rothe (2021). "[Diagnosis of periprosthetic joint infection : Development of an evidence-based algorithm by the work group of implant-associated infection of the AE-(German Society for Arthroplasty)]." Orthopäde **50**(4): 312-325.

Müller-Ladner, U. (2022). "[Basic immunology for routine clinical practice]." Internist (Berl) **63**(5): 493-503.

Nashan, D. and T. Luger (1999). "Interleukin 1 Teil 1: Grundlagen und Pathophysiologie." Der Hautarzt **50**.

Negut, I., V. Grumezescu and A. M. Grumezescu (2018). "Treatment Strategies for Infected Wounds." Molecules **23**(9).

Neuhauser, H., R. Kuhnert and S. Born (2017). "12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland." Journal of Health Monitoring (2(1)): 57-63.

Nilsdotter, A. K., L. S. Lohmander, M. Klässbo and E. M. Roos (2003). "Hip disability and osteoarthritis outcome score (HOOS)--validity and responsiveness in total hip replacement." BMC Musculoskelet Disord **4**: 10.

O'Hara, R., E. P. Murphy, A. S. Whitehead, O. FitzGerald and B. Bresnihan (2000). "Acute-phase serum amyloid A production by rheumatoid arthritis synovial tissue." Arthritis Res **2**(2): 142-144.

Orland, M. D., R. Y. Lee, E. E. Naami, M. J. Patetta, A. K. Hussain and M. H. Gonzalez (2020). "Surgical Duration Implicated in Major Postoperative Complications in Total Hip and Total Knee Arthroplasty: A Retrospective Cohort Study." J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev **4**(11): e20.00043.

Pamminger, M. and A. Mayr (2022). "[Cardiovascular consequences of smoking : Imaging overview]." Radiologie (Heidelb) **62**(9): 763-771.

Parikh, R., A. Mathai, S. Parikh, G. Chandra Sekhar and R. Thomas (2008). "Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values." Indian J Ophthalmol **56**(1): 45-50.

Patel, A. P., C. Gronbeck, M. Chambers, M. A. Harrington and M. J. Halawi (2020). "Gender and Total Joint Arthroplasty: Variable Outcomes by Procedure Type." Arthroplasty Today **6**(3): 517-520.

Pfarr, J. (2023). "Strukturierter Qualitätsbericht 2021." from https://www.bg-kliniken.de/fileadmin/03_tuebingen/content/PDFs/QM/Qualitaetsberichte/Strukturierter-Qualitaetsbericht-2021.pdf.

Prince, N., J. A. Penatzer, M. J. Dietz and J. W. Boyd (2020). "Localized cytokine responses to total knee arthroplasty and total knee revision complications." J Transl Med **18**(1): 330.

Pscherer, S., A. Nüssler, C. Bahrs, M. Reumann, C. Ihle, U. Stöckle, S. Ehnert, T. Freude, B. Ochs and I. Flesch (2017). "Retrospektive Analyse von Diabetikern im Hinblick auf Behandlungsdauer und Behandlungskosten in einem überregionalen Traumazentrum." Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie **12**(01): 72-76.

Qing, C. (2017). "The molecular biology in wound healing & non-healing wound." Chin J Traumatol **20**(4): 189-193.

Qiu, F., C. L. Liang, H. Liu, Y. Q. Zeng, S. Hou, S. Huang, X. Lai and Z. Dai (2017). "Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?" Oncotarget **8**(1): 268-284.

Raziyeva, K., Y. Kim, Z. Zharkinbekov, K. Kassymbek, S. Jimi and A. Saparov (2021). "Immunology of acute and chronic wound healing." Biomolecules **11**(5): 700.

Rea, I. M., D. S. Gibson, V. McGilligan, S. E. McNerlan, H. D. Alexander and O. A. Ross (2018). "Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines." Front Immunol **9**: 586.

Reinke, J. M. and H. Sorg (2012). "Wound repair and regeneration." Eur Surg Res **49**(1): 35-43.

Rodrigues, M., N. Kosaric, C. A. Bonham and G. C. Gurtner (2019). "Wound Healing: A Cellular Perspective." Physiol Rev **99**(1): 665-706.

Roos, E. M., H. P. Roos, L. S. Lohmander, C. Ekdahl and B. D. Beynon (1998). "Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure." J Orthop Sports Phys Ther **28**(2): 88-96.

Sack, G. H., Jr. (2020). "Serum Amyloid A (SAA) Proteins." Subcell Biochem **94**: 421-436.

Schienkiewitz, A., R. Kuhnert, M. Blume and G. B. M. Mensink (2022). "Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS." Journal of Health Monitoring(7(3)): 23-31.

Schienkiewitz, A., G. B. M. Mensink, R. Kuhnert and C. Lange (2017). "Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland." Journal of Health Monitoring(2(2)): 21 – 28.

Schulte Strathaus, R. (2016). "Endoprothetik: Zwischen Anspruch und Realität." Dtsch Arztebl International **113**(3): A-80.

Schwarz, P. D. P. E. H. (2007). "GesundheitsCheck DIABETES." Retrieved 08.2024, from https://www.diabetesstiftung.de/files/paragraph/fileupload/dds_findrisk_final_prv.pdf.

Scuderi, G. R. (2018). "Avoiding Postoperative Wound Complications in Total Joint Arthroplasty." J Arthroplasty **33**(10): 3109-3112.

Seebach, E. and K. F. Kubatzky (2019). "Chronic Implant-Related Bone Infections-Can Immune Modulation be a Therapeutic Strategy?" Front Immunol **10**: 1724.

Seidlitz, C. and M. Kip (2018). "Introduction to the indications and procedures." White paper on joint replacement: status of hip and knee arthroplasty care in Germany: 1-14.

Selimov, P., R. Karalilova, L. Damjanovska, G. Delcheva, T. Stankova, K. Stefanova, A. Maneva, T. Selimov and A. Batalov (2023). "Rheumatoid arthritis and the proinflammatory cytokine IL-17." Folia Medica **65**(1): 53-59.

Shichman, I., M. Roof, N. Askew, L. Nherera, J. C. Rozell, T. M. Seyler and R. Schwarzkopf (2023). "Projections and Epidemiology of Primary Hip and Knee Arthroplasty in Medicare Patients to 2040-2060." JB JS Open Access **8**(1).

Si, H. B., T. M. Yang, Y. Zeng, Z. K. Zhou, F. X. Pei, Y. R. Lu, J. Q. Cheng and B. Shen (2017). "Correlations between inflammatory cytokines, muscle damage markers and acute postoperative pain following primary total knee arthroplasty." BMC Musculoskelet Disord **18**(1): 265.

Statz, J. M., S. M. Odum, N. R. Johnson and J. E. Otero (2021). "Failure to Medically Optimize Before Total Hip Arthroplasty: Which Modifiable Risk Factor Is the Most Dangerous?" Arthroplast Today **10**: 18-23.

Stephenson, C., A. Mohabbat, D. Raslau, E. Gilman, E. Wight and D. Kashiwagi (2020). "Management of Common Postoperative Complications." Mayo Clin Proc **95**(11): 2540-2554.

Stiftung, D. D. "GesundheitsCheck DIABETES (FINDRISK)." from https://www.diabetesstiftung.de/files/paragraph/fileupload/dds_findrisk_final_prv.pdf.

Stollhof, L., J. Braun, C. Ihle, A. Schreiner, J. Kufeldt, M. Dr. Adolph, E. Wintermeyer, U. Stöckle and A. Nussler (2019). "The continuous downgrading of malnutrition in the German DRG system: Possible effects on the treatment of patients at risk for malnutrition." *EXCLI Journal* **18**: 370-381.

Tande, A. J. and R. Patel (2014). "Prosthetic joint infection." *Clin Microbiol Rev* **27**(2): 302-345.

Taylor, E. B. (2021). "The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity." *Clin Sci (Lond)* **135**(6): 731-752.

Tevis, S. E. and G. D. Kennedy (2013). "Postoperative complications and implications on patient-centered outcomes." *J Surg Res* **181**(1): 106-113.

Tottoli, E. M., R. Dorati, I. Genta, E. Chiesa, S. Pisani and B. Conti (2020). "Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration." *Pharmaceutics* **12**(8).

Traut, P. (2022). "[Clinical diagnostics, differential diagnostics, pathogenesis and stage model of arthrofibrosis]." *Unfallchirurgie (Heidelb)* **125**(11): 839-848.

Trefflich, I., C. Jahn, F. Jannasch, S. Jäger, M. Schulze and K. Mühlenbruch (2018). "Application of diabetes risk scores in health checkups. A comparison of the German Diabetes Risk Score (GDRS) and FINDRISC test." *Ernahrungs Umschau* **65**(11): 180-186.

Varenne, Y., J. Curado, Y. Asloum, E. Salle de Chou, F. Colin and F. Gouin (2016). "Analysis of risk factors of the postoperative complications of surgical treatment of ankle fractures in the elderly: A series of 477 patients." *Orthop Traumatol Surg Res* **102**(4 Suppl): S245-248.

Verdonk, F., J. Einhaus, A. S. Tsai, J. Hedou, B. Choisy, D. Gaudilliere, C. Kin, N. Aghaeepour, M. S. Angst and B. Gaudilliere (2021). "Measuring the human immune response to surgery: multiomics for the prediction of postoperative outcomes." *Curr Opin Crit Care* **27**(6): 717-725.

Weyand, C. M. and J. J. Goronzy (2016). "Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets." *Ann Am Thorac Soc* **13** Suppl 5(Suppl 5): S422-s428.

Wilkinson, H. N. and M. J. Hardman (2020). "Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes." *Open Biol* **10**(9): 200223.

Wintermeyer, E., C. Ihle, S. Ehnert, A. J. Schreiner, L. Stollhof, U. Stöckle, A. Nussler, A. Fritsche and S. Pscherer (2019). "Assessment of the Influence of Diabetes mellitus and Malnutrition on the Postoperative Complication Rate and Quality of Life of Patients in a Clinic Focused on Trauma Surgery." *Z Orthop Unfall* **157**(2): 173-182.

Yadav, S., R. Jangra, B. R. Sharma and M. Sharma (2022). "Current Advancement in Biosensing techniques for determination of Alanine aminotransferase and Aspartate aminotransferase-a Mini Review." *Process Biochemistry* **114**: 71-76.

Yap, H.-Y., S. Z.-Y. Tee, M. M.-T. Wong, S.-K. Chow, S.-C. Peh and S.-Y. Teow (2018). "Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development." *Cells* **7**(10): 161.

Yuan, Z. Y., X. X. Zhang, Y. J. Wu, Z. P. Zeng, W. M. She, S. Y. Chen, Y. Q. Zhang and J. S. Guo (2019). "Serum amyloid A levels in patients with liver diseases." *World J Gastroenterol* **25**(43): 6440-6450.

Zhang, J., R. Zhao, Y. Huang, C. Xiong, H. Liang, H. Jiwa and X. Luo (2022). "The application of tranexamic acid in joint arthroplasty: A 20-year bibliometric analysis." *Front Public Health* **10**: 1013461.

Zhang, J. M. and J. An (2007). "Cytokines, inflammation, and pain." *Int Anesthesiol Clin* **45**(2): 27-37.

Zhou, Q., X. Zhou, Y. Zhang, M. Hou, X. Tian, H. Yang, F. He, X. Chen and T. Liu (2021). "Predictors of postoperative delirium in elderly patients following total hip and

knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis." BMC Musculoskelet Disord **22**(1): 945.

Zusmanovich, M., B. S. Kester and R. Schwarzkopf (2018). "Postoperative Complications of Total Joint Arthroplasty in Obese Patients Stratified by BMI." J Arthroplasty **33**(3): 856-864.

9 Anhang

9.1 Materialien

Kits	Hersteller	Katalog-Nummer
RayBio® C-Series Human Cytokine Antibody Array C5	RayBiotech Inc. (USA)	Cat #AAH-CYT-5-8
RayBio® Human Immune Checkpoint Antibody Array 1	RayBiotech Inc. (USA)	Cat #AAH-ICM-1-4
RayBio® C-Series Human Obesity Antibody Array C1	RayBiotech Inc. (USA)	Cat #AAH-ADI-1-4
Ancillary Reagent Kit 2	R&D® Systems (USA)	Cat #DY008B
Ancillary Reagent Kit 3	R&D® Systems (USA)	Cat #DY009B
DuoSet ELISA Human Leptin R	R&D® Systems (USA)	Cat #DY389
DuoSet ELISA Human Serum Amyloid A1	R&D® Systems (USA)	Cat #DY3019-05
DuoSet ELISA Human TGF-β2	R&D® Systems (USA)	Cat #DY302
Human MCP-1 (CCL2) Standard ABTS ELISA Development Kit	Peprotech®	Cat #900-K31
Human PDGF-BB Standard ABTS ELISA Development Kit	Peprotech®	Cat #900-K04
Human IL-1α Standard ABTS ELISA Development Kit	Peprotech®	Cat #900-K11
ABTS ELISA Buffer Kit	Peprotech®	Cat #900-K00

Geräte	Hersteller
Heraeus Megafuge 40R Centrifuge	Thermo Scientific
Medifuge Centrifuge	Thermo Scientific
Gefrierschrank Forma 900 Series	Thermo Scientific
SkyLine Shaker DRS-12	ELMI
Vortex	ASID Bonz & Sohn GmbH
ChemoCam Imager 3.2	INTAS Science Imaging Instruments GmbH (Göttingen, Germany)
Plate Reader	Omega plate reader, BMG Labtech, Ortenberg, Germany

Software	Hersteller
ChemoStar Imager Software	INTAS Science Imaging Instruments GmbH (Deutschland)
Image J	U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (USA)
GraphPad Prism Version 8 (Windows 8)	GraphPad Software, San Diego California (USA)
SAS JMP – Statistical Discovery Software Version 16 (MacOS)	
Omega Plate reader Software	BMG Labtech GmbH, Ortenberg Deutschland

9.2 Fragebögen

Fragekomplex Medizinische Vorgeschichte
1. Wie häufig waren Sie in Ihrem gesamten Leben im Krankenhaus in stationärer Behandlung?
2. Wie häufig sind Sie in Ihrem gesamten Leben operiert worden?
3. Septisch? Ja • Nein •
4. Anzahl der Revisionseingriffe

Fragekomplex Mobilität und Umfeld
1. Bitte beschreiben Sie Ihre Wohnverhältnisse 1 = Ich lebe alleine 2 = Ich lebe mit mehreren Personen direkt zusammen (z.B. Ehegatte, etc.) 3 = Ich lebe in einem Pflegeheim (auch Kurzzeitpflege) 4 = Ich lebe in einem Altenheim oder Seniorenheim
2. Bitte beschreiben Sie Ihre Versorgung mit Essen und Trinken 1 = Ich bin Selbstversorger 2 = Ich habe private Unterstützung 3 = Ich habe ambulante Unterstützung 4 = Ich habe professionelle stationäre Unterstützung
3. Bitte beschreiben Sie Ihre Beweglichkeit im Alltag 1 = Ich kann frei und ohne Hilfsmittel gehen 2 = Ich benutze Gehstöcke, Gehstützen oder einen Rollator 3 = Ich benutze einen Rollstuhl 4 = Ich bin bettlägerig
4. Bitte wählen Sie Ihre sportliche Betätigung aus 0 = Kein Sport 1 = Gelegenheitssport 2 = Vereinssport 3 = Hochleistungssport
5. Wurde Ihnen ein Pflegegrad anerkannt? 0 = kein Pflegegrad 1 = Pflegegrad 1 2 = Pflegegrad 2 3 = Pflegegrad 3 4 = Pflegegrad 4 5 = Pflegegrad 5

Fragekomplex Beruf und Bildung
1. Bitte wählen Sie die am besten passende Tätigkeitsbeschreibung aus 1 = Ich bin berufstätig in Vollzeit 2 = Ich bin berufstätig in Teilzeit 3 = Ich bin berufstätig in einer geringfügigen Beschäftigung 4 = Ich gehe einer unbezahlten Tätigkeit nach 5 = Ich bin arbeitssuchend und/oder erhalte Arbeitslosengeld 6 = Ich bin Rentner(in) und/oder erhalte Altersrente 7 = Ich bin Schüler/Student und werde von Eltern/über Bildungskredite finanziert
2. Bitte schreiben Sie die Bezeichnung Ihres Berufes auf:
3. Bitte wählen Sie die am besten passende Berufskategorie aus 1 = Angehörige gesetzgebender Körperschaften 2 = leitende Verwaltungsbedienstete und Führungskräfte in der Privatwirtschaft 3 = Wissenschaftler (auch Akademiker) 4 = Techniker und gleichrangige nichttechnische Berufe 5 = Bürokräft 6 = Dienstleistungsberufe 7 = Fachkräfte in der Landwirtschaft und Fischerei 8 = Handwerks- und verwandte Berufe 9 = Anlagen- und Maschinenbediener sowie Montierer 10 = Hilfskräfte 11 = Soldaten
4. Bitte wählen Sie den am höchsten erreichten Bildungsabschluss aus: 1 = kein Bildungsabschluss 2 = Berufsausbildungsvorbereitung

<p>3 = Hauptschulabschluss 4 = Zweijährige Berufsausbildung oder Mittlerer Schulabschluss 5 = Dreijährige Berufsausbildung, Hochschulreife oder Fachhochschulreife 6 = erste berufliche Fortbildungsqualifikation 7 = FH-Diplom, Staatsexamen, Fachwirt, Operativer Professional, Meister, Fachschule oder Berufsakademie 8 = Uni-Diplom, Magister, Staatsexamen oder Betriebswirt 9 = Promotion zum Doktor</p>
<p>5. Wurde Ihnen ein Pflegegrad anerkannt? 0 = kein Pflegegrad 1 = Pflegegrad 1 2 = Pflegegrad 2 3 = Pflegegrad 3 4 = Pflegegrad 4 5 = Pflegegrad 5</p>

<p>FINDRISK Diabetesrisiko</p>
<p>1. Wie alt sind Sie? 0 Punkte = unter 35 Jahre 1 Punkt = 35 bis 45 Jahre 2 Punkte = 45 bis 54 Jahre 3 Punkte = 55 bis 64 Jahre 4 Punkte = älter als 64 Jahre</p>
<p>2. Wurde bei mindestens einem Mitglied Ihrer Verwandtschaft Diabetes diagnostiziert? 0 Punkte = nein 3 Punkte = ja, in der entfernten Verwandtschaft bei leiblichen Großeltern, Tanten, Onkel, Cousinen oder Cousins 5 Punkte = ja, in der nahen Verwandtschaft bei leiblichen Eltern, Kindern oder Geschwistern</p>
<p>3. Welchen Taillen-Umfang messen Sie auf Höhe des Bauchnabels? Frauen: Männer: 0 Punkte = unter 80 cm 0 Punkte = unter 94 cm 3 Punkte = 80 bis 88 cm 3 Punkte = 94 bis 102 cm 4 Punkte = über 88 cm 4 Punkte = über 102 cm</p> <p>• Ich kenne meinen Taillenumfang nicht und kann diesen nicht messen</p>
<p>4. Haben Sie täglich mindestens 30 Minuten körperliche Bewegung? 0 Punkte = Ja 2 Punkte = Nein</p>
<p>5. Wie oft essen Sie Obst, Gemüse oder dunkles Brot (Roggen- oder Vollkornbrot)? 0 Punkte = Jeden Tag 1 Punkt = Nicht jeden Tag</p>
<p>6. Wurden Ihnen schon einmal Medikamente gegen Bluthochdruck verordnet? 0 Punkte = Nein 2 Punkte = Ja</p>
<p>7. Wurden bei ärztlichen Untersuchungen schon einmal zu hohe Blutzuckerwerte festgestellt? 0 Punkte = Nein 5 Punkte = Ja</p>
<p>8. Wie ist bei Ihnen das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht (BMI)? Körpergröße: ... in cm Körpergewicht: ... in kg 0 Punkte = unter 25 1 Punkt = 25 bis 30 3 Punkte = über 30</p>

<p>NRS 2002</p>
<p>1. Ist der BMI < 20,5 kg/m²? Ja • Nein •</p>
<p>2. Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren? Ja • Nein •</p>
<p>3. War die Nahrungszufuhr in den vergangenen Wochen vermindert? Ja • Nein •</p>
<p>4. Ist der Patient schwer erkrankt (z.B. Intensivtherapie)? Ja • Nein •</p>
<p>5. Störung der Ernährungszustand:</p>

0 Punkte = Keine 1 Punkt = Mild 2 Punkte = Mäßig 3 Punkte = Schwer
6. Krankheitsschwere: 0 Punkte = Keine 1 Punkt = Mild 2 Punkte = Mäßig 3 Punkte = Schwer
7. Alter • Alter >= 70 Jahre (1 Punkt)

AUDIT-C
1. Wie oft trinken Sie Alkohol? 0 Punkte = Nie 1 Punkt = Etwa 1 mal pro Monat 2 Punkte = 2-4 mal pro Monat 3 Punkte = 2-3 mal pro Woche 4 Punkte = 4 mal oder öfter pro Woche
2. Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viel alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise? 0 Punkte = 1 oder 2 1 Punkt = 3 oder 4 2 Punkte = 5 oder 6 3 Punkte = 7 oder 8 4 Punkte = 10 oder mehr
3. Wie oft haben Sie an einem Tag mehr als 6 alkoholische Getränke getrunken? 0 Punkte = Nie 1 Punkt = seltener als 1 mal pro Monat 2 Punkte = 1 Mal pro Monat 3 Punkte = 1 Mal pro Woche 4 Punkte = täglich oder fast täglich

Ultrakurzfragebogen zum Aktivrauchen
Rauchen Sie zurzeit Zigaretten - wenn auch nur gelegentlich? 1 = Ja 2 = Nein, ich habe früher regelmäßig geraucht, aber jetzt nicht mehr 3 = Nein, ich habe noch nie regelmäßig geraucht
Wenn Ja: Anzahl der Zigaretten pro Tag Wann haben Sie angefangen, regelmäßig zu rauchen? Wenn Nein: Anzahl der Zigaretten pro Tag (früher) Wann haben Sie angefangen, regelmäßig zu rauchen? Wann haben Sie aufgehört, regelmäßig zu rauchen?

Fragenkomplex Ernährungshindernisse
1. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Appetitlosigkeit? Ja • Nein •
2. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Übelkeit? Ja • Nein •
3. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Erbrechen? Ja • Nein •
4. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Durchfall? Ja • Nein •
5. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Schluckstörungen? Ja • Nein •
6. Hatten Sie in den letzten 4 Wochen vermehrtes Husten nach dem Schlucken? Ja • Nein •
7. Haben Sie eine Zahnprothese? Ja • Nein •

EQ-5D-5L	
1.	Beweglichkeit / Mobilität: 0 = Ich habe keine Probleme herumzugehen 1 = Ich habe leichte Probleme herumzugehen 2 = Ich habe mäßige Probleme herumzugehen 3 = Ich habe große Probleme herumzugehen 4 = Ich bin nicht in der Lage herumzugehen
2.	Für sich selbst sorgen: 0 = Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 1 = Ich habe leichte Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 2 = Ich habe mäßige Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 3 = Ich habe große Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 4 = Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen
3.	Alltägliche Tätigkeiten? 0 = Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen 1 = Ich habe leichte Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen 2 = Ich habe mäßige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen 3 = Ich habe große Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen 4 = Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
4.	Schmerzen / körperliche Beschwerden: 0 = Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden 1 = Ich habe leichte Schmerzen oder Beschwerden 2 = Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden 3 = Ich habe starke Schmerzen oder Beschwerden 4 = Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden
5.	Angst / Niedergeschlagenheit: 0 = Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert 1 = Ich bin ein wenig ängstlich oder deprimiert 2 = Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert 3 = Ich bin sehr ängstlich oder deprimiert 4 = Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

SF-12	
1.	Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben? 1 = Ausgezeichnet 2 = Sehr gut 3 = Gut 4 = Weniger gut 5 = Schlecht
2.	Sind Sie bei Mittelschwere Tätigkeiten eingeschränkt, z.B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen. 0 = Ich habe keine Probleme, mich selbst zu waschen oder anzuziehen 1 = Ja, stark eingeschränkt 2 = Ja, etwas eingeschränkt 3 = Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3.	Sind Sie eingeschränkt, wenn Sie mehrere Treppenabsätze steigen? 1 = Ja, stark eingeschränkt 2 = Ja, etwas eingeschränkt 3 = Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
4.	In den letzten Wochen: Ich habe weniger geschafft als ich wollte. Ja • Nein •
5.	In den letzten Wochen: Ich konnte nur bestimmte Dinge tun. Ja • Nein •
6.	In den letzten Wochen: Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten. Ja • Nein •
7.	Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert? 0 = Überhaupt nicht 1 = Ein bisschen 2 = Mäßig 3 = Ziemlich 4 = Sehr
8.	Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen ruhig und gelassen? 1 = Immer 2 = Ziemlich oft

<p>3 = Manchmal 4 = Selten 5 = Nie</p>
<p>9. Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen voller Energie? 1 = Immer 2 = Ziemlich oft 3 = Manchmal 4 = Selten 5 = Nie</p>
<p>10. Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen entmutigt und traurig? 1 = Immer 2 = Ziemlich oft 3 = Manchmal 4 = Selten 5 = Nie</p>
<p>11. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt? 1 = Immer 2 = Meistens 3 = Manchmal 4 = Selten 5 = Nie</p>

<p>HOOS – Hüftfragebogen</p>
<p>1. Spüren Sie ein Reiben, hören Sie ein Klicken oder irgendein anderes Geräusch, wenn Sie Ihre Hüfte bewegen? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer</p>
<p>2. Haben Sie Schwierigkeiten, die Beine zu spreizen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>3. Haben Sie Schwierigkeiten, beim Gehen große Schritte zu machen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>4. Wie ausgeprägt ist die Steifigkeit in Ihrem Hüftgelenk, wenn Sie morgens aufwachen? 0 = gar nicht 1 = wenig 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>5. Wie ausgeprägt ist die Steifigkeit in Ihrem Hüftgelenk nach dem Sitzen, Liegen und Ausruhen im Verlauf des Tages? 0 = gar nicht 1 = wenig 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>6. Wie oft haben Sie Schmerzen in Ihrer Hüfte? 0 = nie 1 = monatlich 2 = wöchentlich 3 = täglich 4 = immer</p>

7. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem vollständigen Strecken der Hüfte (Aufrichten)? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
8. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem maximalen Beugen der Hüfte? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
9. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem Gehen in ebenem Gelände? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
10. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem Treppen hinauf- oder hinuntergehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
11. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche nachts im Bett? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
12. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem Sitzen oder Liegen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
13. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem aufrecht stehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
14. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem Gehen auf hartem Boden (Asphalt, Beton, usw.)? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
15. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem Gehen in unebenem Gelände? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke
16. Wie starke Schmerzen verspüren Sie in der Hüfte in der letzten Woche während dem aufrecht stehen?

<p>0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = starke 4 = sehr starke</p>
<p>17. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Treppen hinuntersteigen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>18. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Treppen hinaufsteigen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>19. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche, wenn Sie vom Sitzen aufstanden? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>20. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Stehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>21. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Bücken / Aufheben eines Gegenstandes? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>22. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Gehen in unebenem Gelände? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>23. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Einsteigen in ein Auto / Aussteigen aus einem Auto? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>24. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Einkaufen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>25. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Socken / Strümpfe anziehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige</p>

<p>3 = große 4 = sehr große</p>
<p>26. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Aufstehen vom Bett? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>27. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Stocken / Strümpfe ausziehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>28. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Liegen im Bett (Drehen mit Beibehalten der Hüftposition)? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>29. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Einsteigen / Aussteigen aus der Badewanne? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>30. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Sitzen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>31. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Setzen auf die Toilette und wieder aufstehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>32. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Verrichten schwerer Hausarbeiten (Kisten tragen, Böden schrubben etc.)? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>33. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Verrichten leichter Hausarbeiten (Kochen, Staubwischen etc.)? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>34. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Kauern / in die Hocke gehen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>

<p>35. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Rennen? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>36. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Drehen auf dem belasteten Bein? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>37. Wie groß waren die Schwierigkeiten in Ihrer Hüfte während der letzten Woche beim Gehen in unebenem Gelände? 0 = keine 1 = wenig 2 = mäßige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>38. Wie sehr sind Sie sich Ihrer Hüftprobleme bewusst? 0 = nie 1 = monatlich 2 = wöchentlich 3 = täglich 4 = immer</p>
<p>39. Haben Sie Ihre Lebensweise verändert, um eventuell Ihrer Hüfte schadende Tätigkeiten zu vermeiden? 0 = nicht 1 = wenig 2 = etwas 3 = stark 4 = vollständig</p>
<p>40. Wie sehr macht es Ihnen zu schaffen, dass Ihre Hüfte nicht stabil ist? 0 = gar nicht 1 = wenig 2 = einiges 3 = schlimm 4 = sehr schlimm</p>
<p>41. Wie würden Sie insgesamt die Schwierigkeiten bewerten, die Sie durch die Hüfte haben? 0 = keine 1 = wenig 2 = etwas 3 = große 4 = sehr große</p>

<p>KOOS – Kniefragebogen</p>
<p>1. Haben Sie Schwellungen an Ihrem Knie? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer</p>
<p>2. Fühlen Sie manchmal ein Mahlen, hören Sie manchmal ein Klicken oder irgendein Geräusch, wenn Sie Ihr Knie bewegen? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer</p>
<p>3. Bleibt Ihr Knie manchmal hängen, oder blockiert es, wenn Sie es bewegen? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal</p>

	<p>3 = oft 4 = immer</p>
4.	<p>Können Sie Ihr Knie ganz ausstrecken? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer</p>
5.	<p>Können Sie Ihr Knie ganz beugen? 0 = niemals 1 = selten 2 = manchmal 3 = oft 4 = immer</p>
6.	<p>Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit morgens direkt nach dem Aufstehen? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
7.	<p>Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit, nachdem Sie saßen, lagen oder sich ausruhten im Verlauf des Tages? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
8.	<p>Wie oft tut Ihnen Ihr Knie weh 0 = niemals 1 = monatlich 2 = wöchentlich 3 = täglich 4 = immer</p>
9.	<p>Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie sich im Knie drehten? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
10.	<p>Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie Ihr Knie ganz ausstreckten? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
11.	<p>Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie Ihr Knie ganz beugten? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
12.	<p>Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie auf ebenem Boden gingen? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
13.	<p>Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie Treppen herauf oder heruntergingen? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig</p>

<p>3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>14. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie nachts im Bett lagen? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>15. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie saßen oder lagen, z.B. auf der Couch? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>16. Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche, als Sie aufrecht standen? 0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = stark 4 = sehr stark</p>
<p>17. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie Treppen herunterstiegen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>18. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie Treppen hinaufstiegen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>19. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie vom Sitzen aufstanden? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>20. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie standen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>21. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie sich bückten, um z.B. etwas vom Boden aufzuheben? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>22. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie auf ebenem Boden gingen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>23. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie ins Auto ein- und ausstiegen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>

<p>24. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie Einkaufen gingen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>25. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie Strümpfe/ Socken anzogen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>26. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie vom Bett aufstanden? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>27. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie Strümpfe/ Socken auszogen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>28. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie im Bett lagen und sich drehten, ohne das Knie dabei zu beugen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>29. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie in oder aus der Badewanne kamen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>30. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie saßen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>31. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie sich auf die Toilette setzten oder aufstanden? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>32. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie schwere Hausarbeit verrichteten (schrubben, Garten umgraben, ...)? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>33. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie leichte Hausarbeit verrichteten (Staub wischen, kochen, ...)? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>

<p>34. Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche, als Sie in die Hocke gingen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>35. Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche, als Sie rannten? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>36. Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche, als Sie hüpfen? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>37. Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche, als Sie sich auf Ihrem kranken Knie umdrehten? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>38. Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche, als Sie sich hinknieten? 0 = keine 1 = wenig 2 = einige 3 = große 4 = sehr große</p>
<p>39. Wie oft spüren Sie Ihr erkranktes Knie? 0 = nie 1 = monatlich 2 = wöchentlich 3 = täglich 4 = immer</p>
<p>40. Haben Sie Ihre Lebensweise verändert, um eventuell Ihrem Knie schadende Tätigkeiten zu vermeiden? 0 = nicht 1 = wenig 2 = etwas 3 = stark 4 = vollständig</p>
<p>41. Wie sehr macht es Ihnen zu schaffen, dass Ihr Knie nicht stabil ist? 0 = gar nicht 1 = wenig 2 = einiges 3 = schlimm 4 = sehr schlimm</p>
<p>42. Wie würden Sie insgesamt die Schwierigkeiten bewerten, die Sie durch das Knie haben? 0 = keine 1 = wenig 2 = etwas 3 = große 4 = sehr große</p>

9.3 Belegungspläne der Zytokin-Arrays

Human Cytokine Antibody Array C5

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	POS	POS	POS	POS	NEG	NEG	ENA-78 (CXCL5)	G-CSF	GM-CSF	GRO a/b/g	GRO alpha (CXCL1)
2	I-309 (CCL1)	IL-1 alpha (IL-1 F1)	IL-1 beta (IL-1 F2)	IL-2	IL-3	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8 (CXCL8)	IL-10
3	IL-12 p40/p70	IL-13	IL-15	IFN-gamma	MCP-1 (CCL2)	MCP-2 (CCL8)	MCP-3 (CCL7)	M-CSF	MDC (CCL22)	MIG (CXCL9)	MIP-1 beta (CCL4)
4	MIP-1 delta	RANTES (CCL5)	SCF	SDF-1 alpha	TARC (CCL17)	TGF beta 1	TNF alpha	TNF beta (TNFSF1B)	EGF	IGF-1	Angiogenin
5	OSM	TPO	VEGF-A	PDGF-BB	Leptin	BDNF	BLC (CXCL13)	Ck beta 8-1 (CCL23)	Eotaxin-1 (CCL11)	Eotaxin-2 (CCL24)	Eotaxin-3 (CCL26)
6	FGF-4	FGF-6	FGF-7 (KGF)	FGF-9	FLT-3 Ligand	Fractalkine (CX3CL1)	GCP-2 (CXCL6)	GDNF	HGF	IGFBP-1	IGFBP-2
7	IGFBP-3	IGFBP-4	IL-16	IP-10 (CXCL10)	LIF	LIGHT (TNFSF14)	MCP-4 (CCL13)	MIF	MIP-3 alpha	NAP-2 (CXCL7)	NT-3
8	NT-4	OPN (SPP1)	OPG (TNFRSF11)	PARC	PLGF	TGF beta 2	TGF beta 3	TIMP-1	TIMP-2	POS	POS

Human Immune Checkpoint Array 1

Each antibody is spotted in duplicate		A	B	C	D	E	F	G	H
	1	POS	POS	NEG	NEG	4-1BB (CD137)	B7-1/CD80	B7-2/CD86	B7-H2/ICOSL
	2								
	3	B7-H3	B7-H4	CD200	CD200R	CD27	CD270/HVEM	CD27L/CD70	CD28
	4								
	5	CD40L	CTLA4	ICOS	LAG3	OX40	OX40L/CD252	PD-1/CD279	PDL1/B7-H1
	6								
	7	PD-L2	TIM1	TIM3	BLANK	BLANK	BLANK	BLANK	POS
	8								

Human Obesity Antibody Array C1

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	
Each antibody is spotted in duplicate vertically	1	POS	POS	NEG	NEG	4-1BB	ACE-2	Adiponectin (ACRP30)	Adipsin	AgRP	ANGPT2	ANGPT1	ANGPTL4	CRP	ENA-78 (CXCL5)
	2														
	3	FAS (Apo-1)	FGF-6	Growth Hormone	HCC-4 (CCL16)	IFN-gamma	IGFBP-1	IGFBP-2	IGFBP-3	IGF-1	IGF-1 R	IL-1 R4 (ST2)	IL-1 RI	IL-10	IL-11
	4														
	5	IL-12 p70	IL-1 alpha (IL-1 F1)	IL-1 beta (IL-1 F2)	IL-6	IL-6 R	IL-8 (CXCL8)	Insulin	IP-10 (CXCL10)	Leptin R	Leptin	LIF	Lymphotoctin	MCP-1 (CCL2)	MCP-3 (CCL7)
	6														
	7	M-CSF	MIF	MIP-1 beta (CCL4)	MSP alpha/beta	OPG	OSM	PAI-1	PARC (CCL18)	PDGF-AA	PDGF-AB	PDGF-BB	RANTES (CCL5)	Resistin	SAA
	8														
	9	SDF-1 alpha	TNF RII	TNF RI	TECK (CCL25)	TGF beta 1	TIMP-1	TIMP-2	TNF alpha	VEGF-A	XEDAR	BLANK	BLANK	BLANK	POS
	10														

9.4 Protokolle der ELISAs

	Leptin R	SAA 1	TGF beta2
Plate preparation- Capture			
diluent	2 µg/ml	4 µg/ml	2 µg/ml
incubation	30 µl in 5,4 ml PBS	45 µl in 5,4 ml PBS	30 µl in 5,4 ml PBS
		50 µl/well ON (RT)	
washing step	3 x 400 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)	1.25 Dilution in ddH2O	4 x 200 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)
blocking unspecific binding sites	150 µl Reagent diluent (1 % BSA in PBS, dilute 1:10 in ddH2O) per well for 1 h	150 µl Reagent diluent (5% Tween 20 in PBS 1:5 dilution in PBS) per well for 1 h	150 µl Reagent diluent (1 % BSA in PBS) per well for 1 h
washing step	3 x 400 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)	1.25 Dilution in ddH2O	4 x 200 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)
standard incubation	0.312-20 ng/ml (21,74 µl in 500 µl Reagent Diluent)	1.56-100 ng/ml (17,01 in 500 µl Reagent Diluent)	16.25-1000 pg/ml (4,35 µl in 996 µl RD)
dilution factor		1:2	1:5
sample incubation			
diluent	1:2	1:50 (pre-dilution 1:5)	50 µl/well
incubation	Reagent diluent (1% BSA in PBS, 1:10 dilution ddH2O)	Reagent Diluent with (5% Tween 20 in PBS 1:5 dilution in PBS)	Reagent Diluent with (5% Tween 20 in PBS)
		50 µl/well for 2 h	2 h
washing step	3 x 400 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)	1.25 Dilution in ddH2O	4 x 200 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)
Detection AB	1 µg/ml	400 ng/ml	30 µl in 5,4 ml RD (150 ng/ml)
diluent	30 µl in 5,4 ml Reagent diluent	90 µl in 5,4 ml Reagent diluent + 2% NGS (108 µl)	Reagent Diluent with (5% Tween 20 in PBS)
incubation		50 µl/well for 2 h	50 µl/well for 2 h
washing step	3 x 400 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)	1.25 Dilution in ddH2O	4 x 200 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)
Streptavidin-HRP conjugate	1:200 dilution (55 µl in 11 ml diluent)	1:40 dilution (275 µl in 11 ml diluent)	1:200 dilution (27,5 µl in 5,5 ml Reagent diluent)
diluent	Reagent diluent (1% BSA in PBS, 1:10 dilution ddH2O)	Reagent Diluent with (5% Tween 20 in PBS 1:5 dilution in PBS)	Reagent Diluent with (5% Tween 20 in PBS)
incubation	100 µl/well for 20 min at RT (protected from light)		50 µl/well for 20 min at RT (protected from light)
washing step	3 x 400 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)	1.25 Dilution in ddH2O	4 x 200 µl washing buffer (0,05% Tween in PBS)
Substrate solution		TMB ELISA Substrate	
diluent			
incubation	100 µl/well for 20 min at RT (protected from light)		50 µl/well for 40 min at RT (protected from light)
Stop solution	50 µl/well -> measure immediately at 450 nm (impurity 540 nm or 570 nm)		25 µl/well

Day 1	Plate preparation - Capture	human IL-1α	human PDGF-BB	human MCP-1
	diluent	0.5 μ g/ml	0.5 μ g/ml	0.25 μ g/ml
Day 2	Incubation	50 μ l/well ON (RT)		
	washing step	4X washing with washing buffer (0.05% Tween-20 in PBS)		
	blocking unspecific binding sites	150 μ l blocking buffer (1 % BSA in PBS) per well for 1 h		
	washing step	4X washing with washing buffer (0.05% Tween-20 in PBS)		
	standard incubation	0-2 ng/ml	0-1 ng/ml	0-1 ng/ml
	dilution factor	1:2	1:2	1:2
	sample incubation	1:5	01:10	
	diluent	0.05% Tween-20 and 0.1%BSA in PBS		
	Incubation	50 μ l/well for 2 h		
	washing step	4X washing with washing buffer (0.05% Tween-20 in PBS)		
	Detection AB	0.5 μ g/ml	0.5 μ g/ml	0.5 μ g/ml
	diluent	0.05% Tween-20 and 0.1%BSA in PBS		
	Incubation	50 μ l/well for 2 h		
	washing step	4X washing with washing buffer (0.05% Tween-20 in PBS)		
	Avidin-HRP conjugate	1:2000 dilution (5.5 μ l in 11 ml diluent) - 100 μ l / well		
diluent	0.05% Tween-20 and 0.1%BSA in PBS			
Incubation	30 min at RT			
washing step	4X washing with washing buffer (0.05% Tween-20 in PBS)			
ELC detection	100 μ l / well => measure immediately			

10 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Lehrstuhl für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie im Siegfried-Weller-Institut für unfallmedizinische Forschung (Universität Tübingen, BG-Unfallklinik Tübingen) unter Betreuung von Frau Prof. Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Nüssler (Direktor des SWI), Frau Prof. Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert (Stv. Direktorin des SWI) und Regina Breinbauer, BS (technische Assistentin).

Die Patientenaufnahme in die Studie mit Befragung der Probanden sowie die Datenerfassungen wurden von mir eigenständig durchgeführt

Die Labor-Versuche (Zytokin-Array-Assays und ELISA-Assays) wurden nach Einarbeitung durch Regina Breinbauer von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert und Regina Breinbauer und nach Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie von Frau Dr. Feng eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den

11 Danksagung

Zum Abschluss meiner Doktorarbeit möchte ich meine aufrichtige Dankbarkeit an Herrn Prof. Dr. Nüssler aussprechen. Er hat mich während meiner Promotionszeit stets unterstützt und mir wertvolle Einblicke ermöglicht, die zu meiner Doktorarbeit beigetragen haben. In zahlreichen Meetings zeigte er sich stets hilfsbereit und fördernd, wofür ich ihm sehr dankbar bin. Seine Geduld und Motivation waren für mich von großer Bedeutung und eine große Stütze.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Doktormutter, Prof. Dr. sc. hum. S. Ehnert. Sie war ebenfalls eine sehr engagierte, fördernde und stets freundliche Betreuung und eine große Hilfe und Stütze bei allen Fragen und Anliegen. Ihre Fähigkeit, zielführende Lösungen für jede Herausforderung zu finden, hat mir immer weitergeholfen, und ich bin ihr sehr dankbar für ihre geduldige Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich Regina Breinbauer für ihre dauerhafte Unterstützung bis zur Vollendung meiner Arbeit danken. Ihr Beistand war äußerst wertvoll und hat dazu beigetragen, dass ich meine Ziele erreichen konnte.

Ein herzlicher Dank geht auch an das Team des klinischen Studienzentrums der BG-Unfallklinik Tübingen, insbesondere an Isabell Grow und Frau Dr. Marie Reumann, sowie an meine Mitdoktoranden für die freundliche Zusammenarbeit und Unterstützung während dieser Zeit.

Zuletzt möchte ich meiner Mutter und meiner Schwester für ihre Geduld, Ermutigung und moralische Unterstützung danken. Ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung haben mich durch diese anspruchsvolle Zeit getragen.

Vielen herzlichen Dank an alle, die mich auf meinem Weg begleitet haben.