

Technische Universität München

**Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)**

**Untersuchungen zur Wertigkeit von Procalcitonin,
C-reaktivem-Protein und der Leukozytenzahlen zur Identifikation
von Perfusionsstörungen mikrovaskulärer Lappentransplantate in
der frühen postoperativen Phase**

Simon Jan Sandig

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigte Dissertation.

Voritzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Dr. M .R. Kesting
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

Die Dissertation wurde am 24.08.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.05.2016 angenommen.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
1.1 Ziel dieser Studie	4
1.2 Bisherige Erkenntnisse zu den Entzündungsparametern PCT, CRP und Leukozytenzahlen in der Medizin im Allgemeinen und der MKG im Speziellen	6
1.2.1 Procalcitonin	6
1.2.2 C-reaktives Protein	10
1.2.3 Leukozytenzahl	12
1.3 Übersicht über die verwendeten Transplantate	13
1.3.1 Radialistransplantat	13
1.3.2 Fibulatransplantat	14
1.3.3 Freier anterolateraler Oberschenkel-Lappen	15
1.3.4 Sonstige Transplantate	15
1.4 Problem der Perfusionsstörung von mikrovaskulären Lappentransplantaten	17
1.4.1 Bisherige Ansätze zur frühen Detektion einer Perfusionsstörung . .	18
1.5 Evaluation der Entzündungsparameter PCT, CRP und der Leukozytenzah- len zur frühen Detektion einer Perfusionsstörung mikrovaskulärer Trans- plantate	20
2 Patientenkollektiv und Methodik	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Erhebung der klinischen Daten	22
2.2.1 Basisdaten	22
2.2.2 Verlaufsbeobachtungen	23
2.3 Blutproben und Bestimmung der Entzündungsparameter	23
2.3.1 Aufarbeitung der Blutproben	23
2.3.2 Procalcitonin	24
2.3.3 C-reaktives-Protein	24

2.3.4	Leukozytenzahl	25
2.4	Statistische Auswertung	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Perioperativer Verlauf der Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs und bei Perfusionsstörung des Transplantates	28
3.1.1	Procalcitoninkonzentrationen des Gesamtkollektivs	28
3.1.2	Procalcitoninkonzentrationen bei Perfusionsstörung	29
3.1.3	CRP-Konzentrationen des Gesamtkollektivs	30
3.1.4	CRP-Konzentrationen bei Perfusionsstörung	31
3.1.5	Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs	32
3.1.6	Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung	33
3.2	Entzündungsparameter bei postoperativen (primären) Wundheilungsstörungen	34
3.2.1	Procalcitoninkonzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	34
3.2.2	CRP-Konzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	35
3.2.3	Leukozytenzahlen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	36
3.3	Spezielle Erkenntnisse	37
3.3.1	Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht	37
3.3.2	Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von Alkoholabusus	40
3.3.3	Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von Nikotinabusus	41
3.4	Verläufe der perioperativen Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock	43
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	50
	Literatur	viii
	Anhang A	xix
	Anhang B	xxix
	Danksagung	xxxvii
	Lebenslauf	xxxviii

Abbildungsverzeichnis

1.1	Procalcitonin und proteolytische Spaltprodukte.	7
1.2	Zeitlicher Verlauf von Zytokinen und Inflammationsmarker nach operativem Trauma	8
1.3	Fasziokutanes Radialistransplantat	13
1.4	Osteokutanes Fibulatransplantat	14
1.5	ALT-Lappen	15
1.6	Nekrotischer Hautlappen	18
1.7	Blaufärbung eines intraoralen Transplantates bei venöser Stauung	19
2.1	Bedeutung der Symbole in einem Boxplot	26
3.1	Boxplots der PCT-Werte des Gesamtkollektivs	28
3.2	Boxplots der PCT-Werte bei Perfusionsstörung	29
3.3	Boxplots der CRP-Werte des Gesamtkollektivs	30
3.4	Boxplots der CRP-Werte bei Perfusionsstörung	31
3.5	Boxplots der Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs	32
3.6	Boxplots der Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung	33
3.7	Procalcitoninkonzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	34
3.8	CRP-Konzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	35
3.9	Leukozytenzahlen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	36
3.10	Boxplots der PCT-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht	37
3.11	Boxplots der CRP-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht	38
3.12	Boxplots der Leukozytenzahlen in Abhängigkeit vom Geschlecht	39
3.13	Boxplots der PCT-Werte bei Alkoholabusus	40
3.14	Boxplots der CRP-Werte bei Nikotinabusus	41
3.15	Boxplots der Leukozytenzahlen bei Nikotinabusus	42
3.16	Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock	44

Tabellenverzeichnis

3.1	Allgemeine Patientencharakteristika und deren Verteilung bei Perfusionsstörung	27
B.1	PCT-Werte des Gesamtkollektivs	xxix
B.2	CRP-Werte des Gesamtkollektivs	xxix
B.3	Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs	xxix
B.4	PCT-Werte bei Perfusionsstörung	xxx
B.5	CRP-Werte bei Perfusionsstörung	xxx
B.6	Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung	xxx
B.7	PCT-Werte bei postoperativen Wundheilungsstörungen	xxxii
B.8	CRP-Werte bei postoperativen Wundheilungsstörungen	xxxii
B.9	Leukozytenzahlen bei postoperativen Wundheilungsstörungen	xxxii
B.10	PCT-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht	xxxiii
B.11	CRP-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht	xxxiii
B.12	Leukozytenzahlen in Abhängigkeit vom Geschlecht	xxxiii
B.13	PCT-Werte bei Alkoholabusus	xxxiii
B.14	CRP-Werte bei Alkoholabusus	xxxiii
B.15	Leukozytenzahlen bei Alkoholabusus	xxxiii
B.16	PCT-Werte bei Nikotinabusus	xxxiv
B.17	CRP-Werte bei Nikotinabusus	xxxiv
B.18	Leukozytenzahlen bei Nikotinabusus	xxxiv
B.19	PCT-Werte bei Diabetes mellitus	xxxv
B.20	CRP-Werte bei Diabetes mellitus	xxxv
B.21	Leukozytenzahlen bei Diabetes mellitus	xxxv
B.22	Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock	xxxvi
B.23	Operationsindikationen	xxxvi

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ALT	Anterolateral thigh
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
CRP	C-reaktives Protein
ECLIA	Electro-Chemi-Lumineszenz-Immuno-Assay
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Hb	Hämoglobin
hs	high-sensitivity
IL	Interleukin
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzerkrankung
Leukos	Leukozyten
MAP	Mean arterial pressure
max	Maximalwert
Med	Median
min	Minimalwert
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NMRI	Naval Medical Research Institute

NO	Stickstoffmonoxid
O₂C	Oxygen to see
p	Signifikanzwert
pAVK	Periphere arterielle Verschluss-Krankheit
PCT	Procalcitonin
PECA	Plattenepithelkarzinom
PS	Perfusionsstörung
SARS	Severe acute respiratory syndrome
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SPSS	Statistical package of the social sciences
STABW	Standardabweichung
TEP	Total-Endo-Prothese
TNF	Tumornekrosefaktor
TX	Transplantation/Transplantat

1 Einleitung

Ein Aufgabenfeld in der Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie (MKG) ist die Deckung von Gewebedefekten. Diese Defekte resultieren überwiegend aus ablativen Tumoreingriffen im Rahmen meist maligner Erkrankungen. Diese Eingriffe erfordern die Anwendung wiederherstellender Methoden mittels einem oder mehreren autologen Transplantaten aus gesundem, körpereigenem Gewebe. Dieses Verfahren wird Lappenplastik oder plastische Deckung genannt. Wird ein solcher Lappen von einem anderen Körperteil mit den versorgenden Gefäßen in eine andere Körperregion verpflanzt, spricht man von einem "freien Lappen" (free-flap).

Das Ziel des Eingriffs ist die Wiederherstellung von Anatomie und Funktionalität in der betroffenen Region. Besondere Priorität hat dabei der ästhetische Aspekt, da viele Patienten aufgrund ihres veränderten Äußeren leiden. Ebenso kann eine eingeschränkte Funktionalität die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigen. Häufige Probleme stellen dabei die Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme, die Limitation der Mundöffnung oder Sprechstörungen dar.

Während des Eingriffs wird zunächst das krankhaft veränderte Gewebe durch den Operateur entfernt. Simultan wird durch ein zweites Operationsteam an einer anderen Körperregion das Transplantat gehoben. Dabei handelt es sich um Transplantate, die mit Stielgefäßen, d.h. mit versorgenden Arterien und Venen, gehoben werden. Je nach Art des zu deckenden Defektes werden Transplantate aus Muskel, Haut, Faszie oder Knochen verwendet. Dieses wird dann in die Defektregion eingebracht und durch mikrovaskuläre Anastomosen an das arterielle und venöse Gefäßsystem angeschlossen. Im Gegensatz zu avaskulären Transplantationsverfahren wie einer Spalt- oder Vollhautplastik oder der Transplantation von avaskulärem Knochengewebe wird das mikrochirurgisch gefäßanastomosierte Transplantat unmittelbar nach Abschluss der Anastomosen durchblutet.

Postoperativ besteht allerdings die Gefahr einer Perfusionsstörung des Transplantates. Klinisch zeigt sich dies durch eine livide, zunehmend bläuliche Verfärbung des Transplantates im Falle einer venösen Stauung oder in einem Erblässen des Transplantates im Falle einer arteriellen Minderperfusion. In diesem Fall muss notfallmäßig eine operative Revision durchgeführt werden, um die Ursache der Perfusionsstörung zu identifizieren und beheben zu können. Gründe hierfür können gefäßverengende Hämatome, Abknicken von Gefäßen („kinking“) oder Mikrothrombosen sein.

Je früher eine Minderperfusion bzw. Stauung erkannt wird, desto höher ist die Wahr-

scheinlichkeit die Ursache durch eine alleinige Revision zu beheben. Wird hingegen die Perfusionsstörung zu spät erkannt, muss das defekte Transplantat durch ein neues Transplantat mit erneutem Anschluss mikrovaskulärer Anastomosen ersetzt werden. Der Aufwand für diesen Eingriff ist erheblich größer und bedeutet neben einer hohen Belastung für den Betroffenen auch eine Verlängerung der Hospitalisierung, sowie ein erhöhtes postoperatives Risiko und eine erneute Entnahmemorbidität.

Bisher gibt es nur wenige diagnostische Verfahren, die eine Perfusionsstörung des Transplantates mit großer Sicherheit in der frühen Phase anzeigen. Vielmehr verlassen sich die meisten Chirurgen auf klinische Zeichen wie Blaufärbung bzw. Abblassen des Transplantates, verlängerte Rekapillarierungszeit oder verminderte Blutung nach Hautinzision. Allerdings treten diese Zeichen oft erst mehrere Stunden nach Beginn der Perfusionsstörung auf.

Seit der Einführung der mikrovaskulären Transplantate wurden zahlreiche experimentelle Studien zur Diagnostik der Lappenperfusionsstörung betrieben, jedoch konnten sich nur wenige der getesteten Verfahren im klinischen Alltag etablieren. Als geeignet hat sich die Kombination von Laser Doppler Flowmetrie und Gewebe-Spektrophotometrie erwiesen. Dabei werden der Blutfluss und die relative Hämoglobinoxygenierung simultan gemessen und ermöglichen so ein postoperatives Monitoring der Perfusion des Transplantates [Hölzle et al. 2006].

Weiterhin wird nach anderen Verfahren zur Detektion von Perfusionsstörungen geforscht, um eine sichere und einfache Diagnose zu ermöglichen.

1.1 Ziel dieser Studie

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie ist die Evaluation der Entzündungsparameter Procalcitonin (PCT), C-reaktives Protein (CRP) und der Leukozytenzahl hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit als Marker für Perfusionsstörungen mikrovaskulärer anastomosierter Lappentransplantate im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Ein Laborparameter der eine Perfusionsstörung des Transplantates im frühen Stadium anzeigt, könnte die bisherigen Lappen-Monitoringverfahren ergänzen und somit die Diagnostik der Perfusionsstörung vereinfachen.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es nach Minderperfusionen des Myokards, beispielsweise im Rahmen eines Herzinfarkts, zu erhöhten Konzentrationen von PCT und CRP im Serum kommt [Beer et al. 1982; Kafkas et al. 2008; Remskar et al. 2002]. Dabei kommt es durch die Ischämie des Gewebes zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit der Freisetzung von unspezifischen Zytokinen wie Interleukin-6 (Il-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) [Meisner et al. 2002; Meisner 2005; Remskar et al. 2002; Sinning et al. 2011]. Diese Zytokine stellen wiederum einen Stimulus für die Synthese von PCT und CRP dar [Erren et al. 1999; Kushner et al. 1981; Reilly et al. 2007; Schlitt

et al. 2004; Wunder et al. 2004]. In diesem Zusammenhang könnte es folglich durch eine Perfusionsstörung ebenfalls zu einem Anstieg dieser Parameter kommen.

In dieser Studie wurden bei n=100 Patienten die perioperativen Konzentrationen von PCT, CRP und der Leukozytenzahlen nach Verwendung eines mikrovaskulären Transplantates bestimmt. Die entsprechenden Serumkonzentrationen der Patienten mit Perfusionsstörung des Transplantates wurden mit denen der Patienten ohne Perfusionsstörung verglichen und auf einen signifikanten Unterschied hin untersucht. Im folgenden Kapitel werden die bisher bekannten Eigenschaften der Parameter PCT, CRP und Leukozytenzahlen näher erläutert. Die Verwendung der in dieser Arbeit abgebildeten Fotografien erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch die Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München.

1.2 Bisherige Erkenntnisse zu den Entzündungsparametern PCT, CRP und Leukozytenzahlen in der Medizin im Allgemeinen und der MKG im Speziellen

1.2.1 Procalcitonin

1.2.1.1 Biochemie und Pathobiochemie

Procalcitonin ist ein Prohormon des Calcitonin und ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Protein mit einer Molekülmasse von etwa 13 kDa [Le Moulllec et al. 1984]. Im Rahmen der Synthese von Calcitonin in den C-Zellen der Schilddrüse wird Procalcitonin physiologisch nur in sehr geringen Mengen an das Plasma abgegeben [Snider et al. 1997]. Die Vorstufe des Procalcitonins ist Preprocalcitonin. Bei Infektionen sind neben PCT auch die proteolytischen Spaltprodukte nachweisbar [Whang et al. 1999]. Unabhängig von der hormonellen Synthese in den thyreoidalen C-Zellen kann PCT infektions- und inflammationspezifisch in verschiedenen Körperzellen synthetisiert werden. Der größte Anteil wird dabei von der Leber produziert [Meisner et al. 2003]. Der größte Stimulus für eine Procalcitonin-Freisetzung sind bakterielle Endotoxine [Dandona et al. 1994]. Abbildung 1.1 zeigt die schematische Darstellung der Vorstufe und der proteolytischen Spaltprodukte des Procalcitonins.

Durch lokale oder systemische Inflammation werden adhärente Monozyten aktiviert, welche initial PCT synthetisieren [Oberhoffer et al. 2000]. Nicht-adhärente Leukozyten produzieren hingegen kein PCT. PCT wirkt als lokales Chemokin und induziert eine weitere PCT-Produktion in den umgebenen Gewebezellen. Die Produktion von PCT und der chemokine Effekt auf das umliegende Gewebe hält nur für einige Stunden an [Meisner 2005; Meisner et al. 2003; Nylen et al. 1998; Oberhoffer et al. 2000]. Die Expression der PCT-mRNA in nicht-adhärenenten Monozyten konnte in vitro direkt durch Lipopolysaccharide und indirekt durch die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β , IL-2, IL-6 und TNF- α stimuliert werden [Erren et al. 1999; Reilly et al. 2007; Schlitt et al. 2004; Wunder et al. 2004]. Abbildung 1.2 zeigt den zeitlichen Verlauf der Entzündungsparameter PCT, CRP und der Zytokine IL-6, IL-10 und TNF nach operativem Trauma.

Ein weiterer nachgewiesener chemokiner Effekt ist die Inhibition der Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion endothelialer Zellen und die gleichzeitige Aktivierung der Stickstoffmonoxid-Synthasen angeregter Zellen. Der Effekt ist biphasisch und bewirkt vermutlich durch die Hemmung der NO-Produktion eine weniger ausgeprägte Hypotension in der Phase der Inflammation. Gleichzeitig wird die NO-Produktion durch die Genexpression der NO-Synthasen im Inflamationsgebiet gesteigert, was eine gesteigerte Durchblu-

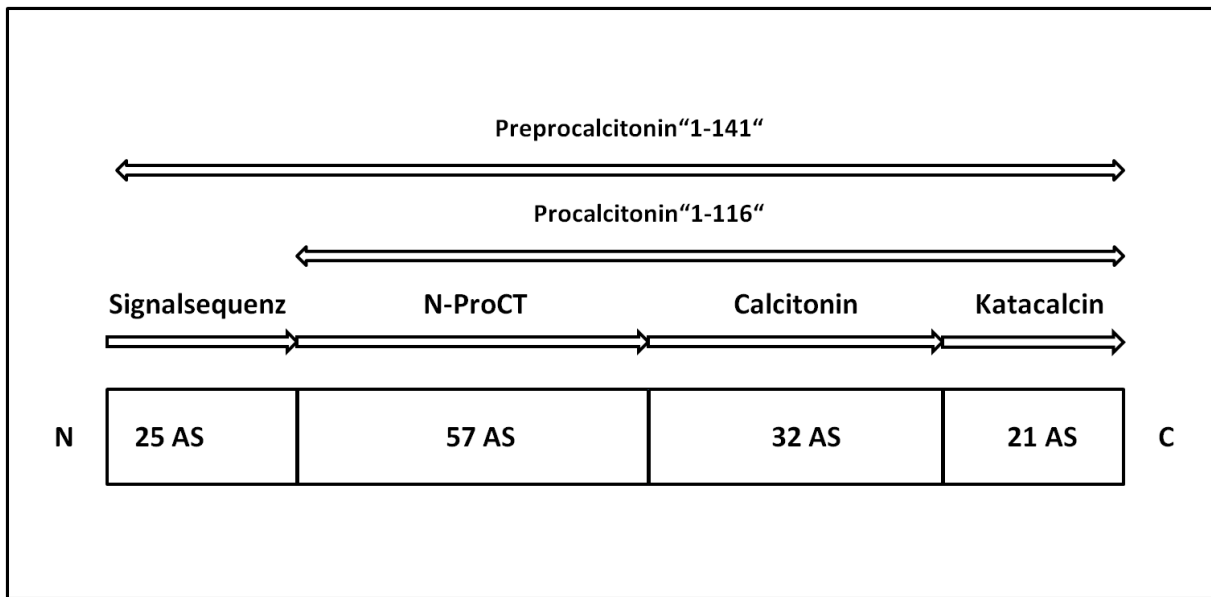


Abbildung 1.1: Procalcitonin und proteolytische Spaltprodukte: Schematische Darstellung der Vorstufe und der Spaltprodukte des Procalcitonins. Neben dem PCT sind bei bakteriellen Entzündungen auch N-ProCT und Katalcalcin, jedoch nicht Calcitonin im Plasma nachweisbar (Abbildung nach Thomas und Meisner 2008c). (AS=Aminosäure, N=N-terminale Sequenz, C=C-terminale Sequenz)

tung der betroffenen Region ermöglicht [Hoffmann et al. 2001; Hoffmann et al. 2002].

PCT ist ein möglicher Letalfaktor im septischen Schock: Im tierexperimentellen Versuch konnte festgestellt werden, dass PCT-neutralisierende Antikörper die Mortalität bei Hamstern im septischen Schock reduzieren konnten. Bei Schweinen konnte die Clearance der Niere verbessert und dadurch der mittlere arterielle Druck (MAP) erhöht werden [Nylen et al. 1998]. PCT hat eine Halbwertszeit von ca. 18-24 Stunden und liegt beim gesunden Erwachsenen in einer Konzentration von $< 0,5$ ng/ml vor [Dandona et al. 1994; Meisner et al. 2000; Al-Nawas et al. 1996].

1.2.1.2 Klinische Bedeutung

Die größte Bedeutung hat das PCT als Biomarker in der Sepsis-Diagnostik. Die PCT-Konzentration korreliert mit dem Schweregrad einer bakteriellen Sepsis (bakterielle Infektion mit Zeichen eines „Systemic inflammatory response Syndrom“ (SIRS), gemäß der ACCP/SCCM-Kriterien von 1992) und dient als Verlaufsparemeter, der das Fortschreiten einer bakteriellen Infektion über die Sepsis bis hin zum septischen Schock anzeigt. Somit ist es ein Maß für die systemische Entzündungsreaktion. Ferner dient es zur prognostischen Einschätzung und der Erfolgskontrolle einer antimikrobiellen Therapie [Assicot et al. 1993; Clec'h et al. 2004; Lee et al. 2004; Meisner 2005; Wunder et al. 2004].

Procalcitonin findet auch Verwendung in der Abgrenzung bakterieller Ursachen von viralen Infektionen oder Autoimmunprozessen. Bei letzteren ist das PCT nicht oder nur leicht

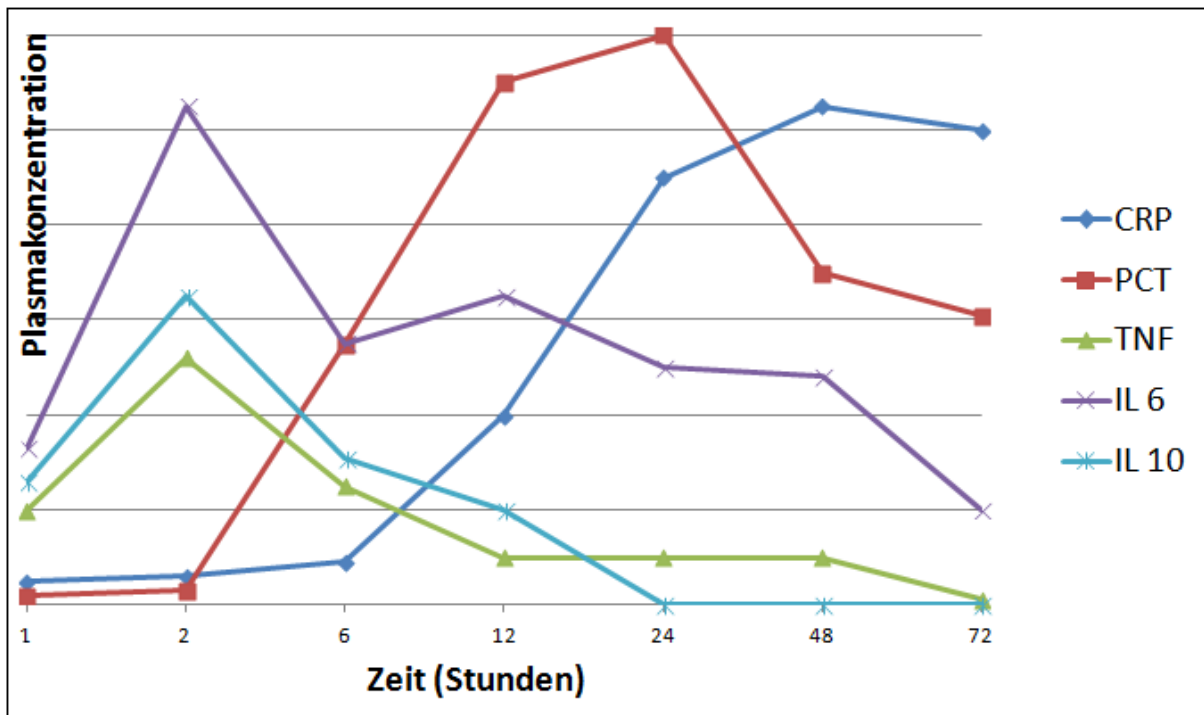


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der zeitlichen Verläufe von PCT, CRP und der Zytokine TNF, Interleukin-6, Interleukin-10 nach operativem Trauma (Abbildung nach Meisner 1999): Die Zytokine Il-6, Il-10 und TNF sind bereits nach einer Stunde nach operativem Trauma im Plasma nachweisbar und erreichen nach etwa 2 Stunden ihren Maximalwert. Die PCT-Konzentration steigt nach 2 Stunden an und erreicht nach etwa 24 Stunden die maximale Konzentration. Das CRP ist nach ca. 6 Stunden im Plasma nachweisbar und erreicht seine maximale Konzentration nach 48 Stunden

erhöht, da die Immunantwort in diesen Fällen mehr über T-Zellen getriggert wird. Damit dient es der Differentialdiagnose viraler Meningitiden, Diarrhoen, Bronchitiden und dem Severe-Acute-Respiratory-Syndrom (SARS) [Chua und Lee 2004; Korczowski und Szybist 2004; Resch et al. 2003; Schwarz et al. 2000)]. Dagegen kann es auch bei lokal begrenzten Infektionen, wie zum Beispiel Abszessen und Ventrikulitiden zu einem PCT-Anstieg bis 2 ng/ml kommen [Martinez et al. 2002].

Neben infektiösen Ursachen können auch nicht-infektiöse Stimuli einen Anstieg der PCT-Konzentration induzieren. Bei Patienten mit kardiogenem Schock konnten erhöhte PCT-Konzentrationen gemessen werden. Eine mögliche Erklärung dafür ist der Übertritt von Bakterien aus dem Darm in den Blutkreislauf während der ischämischen Phase [Geppert et al. 2003]. Bei herzchirurgischen Patienten mit Lungenfunktionsstörungen und SIRS konnten ebenfalls erhöhte PCT-Konzentrationen gemessen werden. Mögliche Ursachen dafür sind Kreislaufversagen, Katecholaminbedarf, Bluttransfusionen und chirurgische Folgeeingriffe [Adamik et al. 2000; Aouifi et al. 2000; Hensel et al. 1998; Meisner et al. 2002]. Auch größere Gewebeschädigungen können durch lokale, nicht-infektiöse Inflammation

einen PCT-Anstieg verursachen. So wiesen polytraumatisierte Patienten und Patienten, die sich geplanten chirurgischen Interventionen unterzogen, erhöhte PCT-Werte auf [Meisner et al. 1998; Wanner et al. 2000].

Meisner et al. untersuchten in einer Studie die postoperativen Procalcitoninkonzentrationen von 117 Patienten nach verschiedenen Operationen. Die Ergebnisse zeigten, dass auch Patienten nach aseptischen und kleineren operativen Eingriffen erhöhte PCT-Konzentrationen ohne infektiöse Ursache aufwiesen. Bei kleineren Eingriffen betrug der Median 0,38 ng/ml mit Maximalwerten bis zu 2,5 ng/ml. Größere Eingriffe an Herz, Abdomen und Thorax zeigten Medianwerte von 0,45 bis zu 1,65 ng/ml mit Maximalwerten bis 5,76 ng/ml. Besonders hoch waren die mittleren PCT-Konzentrationen nach Eingriffen am Darm und Operationen von Aortenaneurysmen und bei Nachweis von bakterieller Endotoxinkonzentrationen von über 2 ng/ml. Ein höheres postoperatives Risiko setzten sie fest für gemessene Plasmakonzentrationen über 1 ng/ml bei kleineren Eingriffen und 2 ng/ml bei größeren Eingriffen. Die maximalen PCT-Konzentrationen wurden meistens am ersten postoperativen Tag gemessen [Meisner et al. 1998].

In einer Studie von Erren et al. konnten bei Patienten mit Koronarer Herzerkrankung (KHK) und/oder peripherer arterieller Gefäßerkrankung (pAVK) erhöhte Plasmakonzentrationen von Procalcitonin gemessen werden. Die gemessenen Konzentrationen korrelierten mit dem Ausmaß der Arteriosklerose [Erren et al. 1999]. Des Weiteren konnten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt erhöhte PCT-Werte festgestellt werden. Patienten mit PCT-Konzentrationen über 0,5 ng/ml nach Myokardinfarkt hatten ein schlechteres Outcome (Herzversagen, kardiogener Schock) [Kafkas et al. 2008; Remskar et al. 2002]. Patienten mit bekannter KHK und erhöhten PCT-Konzentrationen konnte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nachgewiesen werden. Eine postulierte Ursache für die erhöhten PCT-Werte ist eine Entzündungsreaktion im Rahmen der Arteriosklerose mit Freisetzung unspezifischer Zytokine. Ebenfalls kann eine durch die Ischämie induzierte Inflammation als Ursache in Betracht gezogen werden [Ilhan et al. 2005; Sinning et al. 2011].

1.2.1.3 Procalcitonin in der MKG

In der MKG findet die Bestimmung der Procalcitoninkonzentration Anwendung in der Diagnostik von akuten Infektionen, systemischen Infektionen (Sepsis) und zur Verlaufsbeurteilung schwerer Infektionen.

1.2.2 C-reaktives Protein

1.2.2.1 Pathophysiologie

CRP ist ein Akute-Phase-Protein und ein integraler Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Stimuliert wird die Synthese der Akute-Phase Proteine durch proinflammatorische Zytokine, vor allem Interleukin-6. Die Synthese erfolgt in der Leber. Über das Plasma gelangt das CRP an den Ort der Inflammation und nimmt aktiv an der Immunabwehr teil, indem es als Opsonin das Komplementsystem aktiviert [Kushner et al. 1981; Thomas 2008a]. CRP ist ein aus fünf miteinander verbundenen Monomeren bestehendes Protein und gehört zur Familie der Pentraxine mit einer Molekülmasse von 118 kDa [Szalai et al. 1999]. In der Akute-Phase-Antwort werden ca. 20% der Proteinsyntheseleistung der Leber für die Herstellung von CRP aufgewendet. Ohne Cytokin-Stimulus normalisiert sich die Synthese innerhalb von 2-4 Stunden. Bei beginnenden Infektionen oder Gewebeverletzungen steigt die CRP-Konzentration nach ca. 6 Stunden und erreicht einen Maximalwert nach 48 Stunden (vgl. Abb. 1.2). Mit einer Halbwertszeit von 48 Stunden fällt die Konzentration wieder ab [Colley et al. 1983; Thomas 2008a]. Der Referenzbereich des CRPs beträgt $\leq 0,5$ mg/dl und ist verhältnismäßig groß. 25% der Gesunden haben einen CRP-Wert $< 0,1$ mg/dl und demzufolge muss der CRP-Wert um den Faktor fünf steigen, um die obere Grenze des Referenzwertes zu erreichen. Bei 14% der Gesunden liegen sogar CRP-Werte von über 1 mg/dl vor. Die intraindividuelle Variation des CRPs im Referenzbereich ist mit einem Variationskoeffizienten von 30-60% hoch [Campbell et al. 2002; Ford et al. 2004; Thomas 2008a].

1.2.2.2 Klinische Bedeutung

CRP ist ein klassischer Biomarker in der Diagnostik von Infektionen. Zu einem Anstieg der CRP-Konzentration kommt es bei bakteriellen, parasitären, viralen und Pilzinfektionen. Man unterscheidet leichte (bis 4 mg/dl), moderate (4-10 mg/dl) und starke Erhöhungen (> 10 mg/dl). Wenn keine großen Gewebeverletzungen vorliegen, wie beispielsweise bei Operationen oder Traumata, so lassen sich bei CRP-Werten von > 4 mg/dl infektiöse Ursachen von nicht-infektiösen Ursachen abgrenzen [Aufweber et al. 1991; Thomas 2008a]. Während bei bakteriellen und Pilzinfektionen die CRP-Werte moderat bis hoch sind, weisen virale Infektionen nur leichte CRP-Erhöhungen auf [Korppi und Kroger 1993; Pova et al. 2005; Timonen und Koistinen 1985].

In der Diagnostik der Sepsis spielt das CRP eine große Rolle. Allerdings ist die Diagnosestellung durch die Bestimmung der CRP-Konzentration schwierig und sollte durch weitere Diagnostik ergänzt werden. Die ACCP/SCCM Consensus Conference gibt folgende Mittelwerte in der Klassifizierung schwerer inflammatorischer Erkrankungen an [Pova 2002; Suprin et al. 2000; Thomas 2008]:

- SIRS: 7 mg/dl
- Sepsis: 9,8 mg/dl
- schwere Sepsis: 14,5 mg/dl
- septischer Schock: 17,3 mg/dl

Bei postoperativen Patienten und polytraumatisierten Patienten weisen CRP-Werte von > 13 mg/dl mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität auf eine Sepsis hin [Thomas 2008a].

Wie beim Procalcitonin liegen auch beim CRP nach operativen Eingriffen erhöhte Plasmakonzentrationen vor. Meisner et al. untersuchten in einer Studie mit 117 Patienten die postoperativen PCT- und CRP-Konzentrationen bei verschiedenen Eingriffen. Bei kleineren Eingriffen hatten die gemessenen CRP-Werte einen Median von 6,1 mg/dl mit Maximalwerten von bis zu 26,5 mg/dl. Größere Operation, darunter abdominalchirurgische, herzchirurgische und thoraxchirurgische Eingriffe, zeigten höhere Medianwerte von 10,6 bis 19,5 mg/dl. Die gemessenen Maximalwerte betragen hier bis zu 39,5 mg/dl. Vor allem die herzchirurgischen Interventionen verursachen extrem hohe postoperative CRP-Werte. Die Maximalwerte wurden meistens am zweiten postoperativen Tag gemessen [Meisner et al. 1998].

Für die Diagnostik der low-grade-Inflammation wird die Bestimmung des high-sensitivity-CRPs (hs-CRP) genutzt. Hierbei werden Latex-verstärkte Assays eingesetzt, welche eine höhere Nachweisempfindlichkeit haben. Diese Methode findet vor allem in der Präventionsdiagnostik kardiovaskulärer Herzerkrankungen Anwendung. Im Rahmen der Atherogenese kommt es zu lokalen Inflammationen der Gefäßwände, die zu einem Anstieg des hs-CRP führen [Ballantyne und Nambi 2005]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass erhöhte hs-CRP-Werte mit einem erhöhtem Risiko einer KHK einhergehen [Danesh et al. 2004; Pearson et al. 2003; Verma et al. 2005]:

- niedriges Risiko: CRP-Werte $< 0,1$ mg/dl
- mittleres Risiko: CRP-Werte 0,1-0,3 mg/dl
- hohes Risiko: CRP-Werte $> 0,3$ mg/dl

Ein akuter Herzinfarkt geht üblicherweise mit einem Anstieg der CRP-Konzentration einher. Die Maximalwerte werden nach ca. 3-4 Tagen erreicht [Beer et al. 1982]. Auch in der Vorhersage wiederholter koronarer Ereignisse spielt das hs-CRP als Prädiktor für den kurz- und langfristigen Verlauf eine wichtige Rolle. So haben Patienten mit erhöhten CRP-Werten nach einem akuten koronarem Ereignis ein höheres Risiko für das Wiederauftreten von Angina Pectoris und Herzinfarkt, sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität [Ferreiros et al. 1999; Liuzzo et al. 1994].

1.2.2.3 CRP in der MKG

In der MKG ist die Bestimmung der CRP-Konzentration ein elementarer Bestandteil der Entzündungsdiagnostik. Weiterhin dient das CRP als Prognosefaktor für Plattenepithelkarzinome (PECA) im MKG-Bereich [Farhan-Alanie et al. 2014]. Khandavilli et al. konnten in einer Studie an 60 Patienten mit PECA zeigen, dass hohe präoperative CRP-Konzentrationen mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind [Khandavilli et al. 2009].

1.2.3 Leukozytenzahl

Die Bildung der Leukozyten erfolgt im Knochenmark und den Lymphorganen. Sie sind die Summe aus Neutrophilen Granulozyten, Eosinophilen Granulozyten, Monozyten, Basophilen Granulozyten und den Lymphozyten. Die Leukozyten stellen den zellulären Anteil des Immunsystems dar. Sie gelangen über die Blutbahn von ihrem Ort der Entstehung in das Gewebe und üben dort ihre Funktion aus. Der Referenzbereich variiert je nach Analysegerät und kann mit $4-10 \times 10^3/\mu\text{l}$ grob eingegrenzt werden [Bossche et al. 2002; Thomas 2008b](vgl. Kapitel 2.3.4). Kleinere Werte werden als Leukozytopenie, größere Werte als Leukozytose bezeichnet. Veränderungen der Leukozytenzahlen beruhen meistens auf Erhöhungen oder Verminderungen von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten oder von Lymphozyten. Neutrophile Granulozyten machen mit 55-70% den größten Anteil der Leukozyten beim Gesunden aus. Der häufigste Grund für Leukozytosen sind Infektionen. Raucher können auch ohne Entzündungsgeschehen erhöhte Leukozytenzahlen bis zu $15 \times 10^3/\mu\text{l}$ aufweisen [Rochlitz und Herrmann 1990; Thomas 2008b]. Weitere Ursachen von Leukozytenveränderungen können Gewebnekrosen, Erkrankungen und toxische Störungen des hämatopoetischen Systems sein [Thomas 2008b].

1.2.3.1 Bestimmung der Leukozytenzahl in der MKG

Die Bestimmung der Leukozytenzahl ist zusammen mit der Bestimmung des CRPs ein wichtiger Bestandteil der Entzündungsdiagnostik in der MKG. In den folgenden Kapiteln werden die in dieser Studie am häufigsten verwendeten Transplantate erläutert.

1.3 Übersicht über die verwendeten Transplantate

Die am häufigsten im Rahmen dieser Studie verwendeten Transplantate waren das fasziokutane Radialis-Transplantat, das osteokutane Fibula-Transplantat sowie der freie anterolaterale Oberschenkel-Lappen (ALT). Die folgenden Abschnitte basieren auf dem Lehrbuch "Raising of microvascular flaps" von K.D. Wolff und F. Hölzle [Wolff und Hölzle 2011b, 2011c, 2011d].

1.3.1 Radialistransplantat

Das Radialistransplantat ist ein meist fasziokutanes Transplantat aus dem volaren Unterarm, welches häufige Verwendung in der Deckung von Defekten in der Kopf- und Halsregion findet. Das Transplantat zeichnet sich aus durch große Dehnbarkeit, eine relativ dünne Beschaffenheit und vielseitige Gestaltungsmöglichkeiten. Weitere Vorteile sind eine konstante Anatomie in der Entnahmeregion und große, lange Gefäßstiele [Muhlbauer et al. 1982, 1981]. Das Transplantat besteht aus der A. radialis, einem von ihr versorgtem Hautareal mit darunter liegender Subkutis und Faszienanteilen, sowie abführenden Venen. Größe und Form des Transplantates können nach Bedarf angepasst werden. Außerdem können neben Haut und Subkutis weitere anatomische Strukturen wie Muskeln, Nerven, Periost und Knochenanteile mit entnommen werden [Niranjan und Watson 1990; Sadove et al. 1991; Urken 1995].

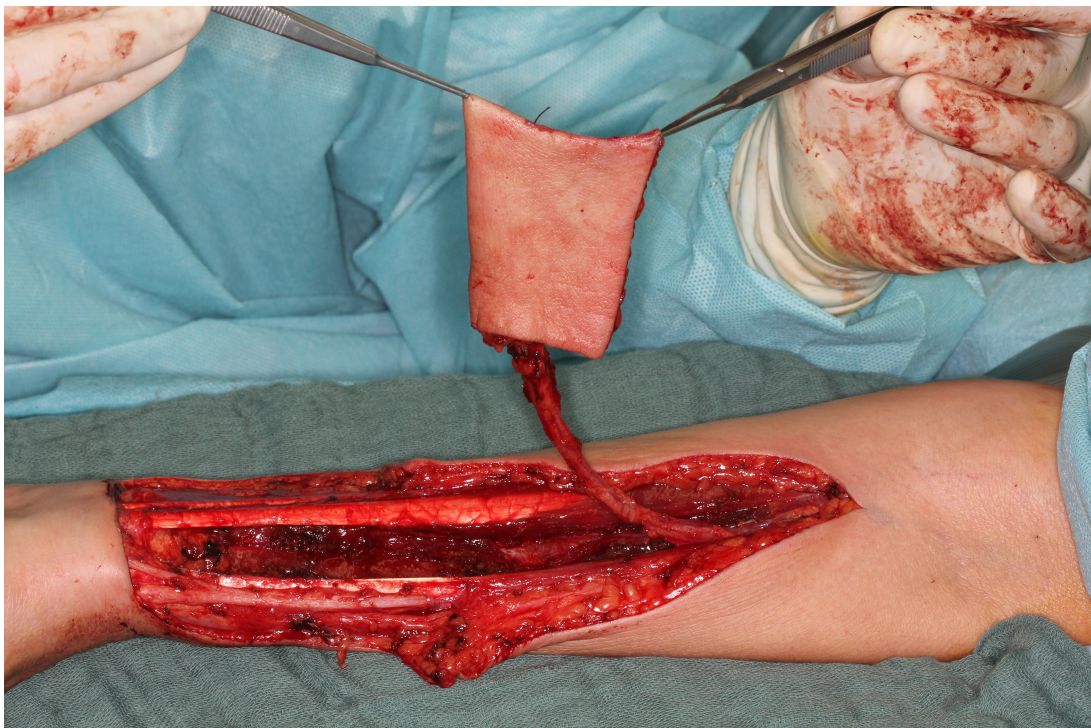


Abbildung 1.3: Präpariertes fasziokutanes Radialistransplantat mit Gefäßstiel aus dem volaren Unterarm

Indikationen für die Verwendung eines Radialistransplantates sind Defektdeckungen an Gaumen, Zunge, Mundboden, Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten, Hypopharynx, Trachea, Ösophagus, Wangenrekonstruktionen mit Hinzunahme von Anteilen der Sehne des *M. palmaris longus* und viele andere [Chen et al. 1992a, 1992b; Cheng 1983; Harii et al. 1985; Hatoko et al. 1990; Soutar und McGregor 1986; Soutar et al. 1983; Soutar und Widdowson 1986; Yamada et al. 1993].

1.3.2 Fibulatransplantat

Das Fibulatransplantat ist ein osteokutanen Transplantat, bestehend aus einem Teil des Fibulaknochens, einer Hautinsel, sowie zu- und abführenden Gefäßen. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird es vor allem zur Rekonstruktion von Knochendefekten der Mandibula verwendet [Chen und Yan 1983; Flemming et al. 1990]. Das Transplantat kann nach Bedarf in Größe und Form angepasst werden und bietet die Möglichkeit, neben der Rekonstruktion der gesamten Mandibula, bis zu zwei Hautinseln mit zu entnehmen, um bestehende intra- und extraorale Defekte zu decken [Hidalgo 1989; Wei et al. 1994; Wolff et al. 1996]. Durch Hinzunahme des *M. soleus* können zudem motorische Funktionen ersetzt werden [Chuang et al. 1992]. Durch das Einsetzen von Zahnimplantaten kann ein funktionierendes Gebiss rekonstruiert werden [Hidalgo 1994].

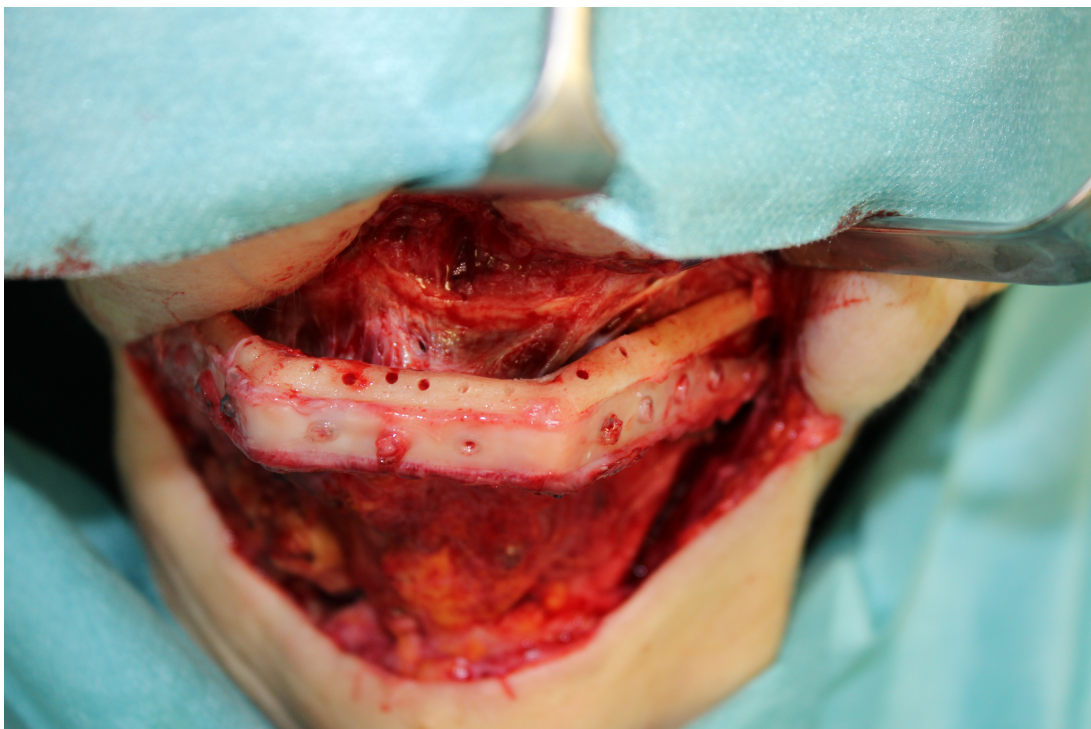


Abbildung 1.4: Osteokutanen Fibulatransplantat: Rekonstruierte Mandibula im Operationssitus

1.3.3 Freier anterolateraler Oberschenkel-Lappen

Der ALT-Lappen ist ein sogenannter Compound-Lappen und kann mit Anteilen des M. vastus lateralis, Faszie, Haut und vaskularisiertem Knochen entnommen werden. Gehoben wird er am venterolateralen Oberschenkel und findet vor allem Verwendung in der traumatischen Wiederherstellungschirurgie, HNO-Chirurgie und der MKG [Langer et al. 2008]. Die Erstbeschreibung erfolgte im Jahre 1984 durch Song et al. [Song et al. 1984]. In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie findet er vielseitige Verwendung in der Rekonstruktion im Kopf- und Halsbereich einschließlich der Schädelbasis und bei Fistelbildungen der Wange [Wolff 1998; Wolff und Grundmann 1992; Wolff und Metelmann 1992]. Wolff et al. ist es durch Deepithelialisierung von ausgedünnten ALT-Lappen gelungen, eine Reepithelialisierung des Gewebes mit Mukosa zu erwirken und somit das Transplantat an die Empfängerregion anzupassen [Wolff et al. 2000].

Durch seine flexible Gestaltungsmöglichkeiten ist der ALT-Lappen einer der am häufigsten verwendeten Lappen zur Deckung von Weichteildefekten im Kopf- und Halsbereich. Weitere Vorteile sind eine niedrige postoperative Verlustrate und keine signifikanten Einschränkung von Anatomie und Funktionalität der betroffenen Extremität [Wei et al. 2002].

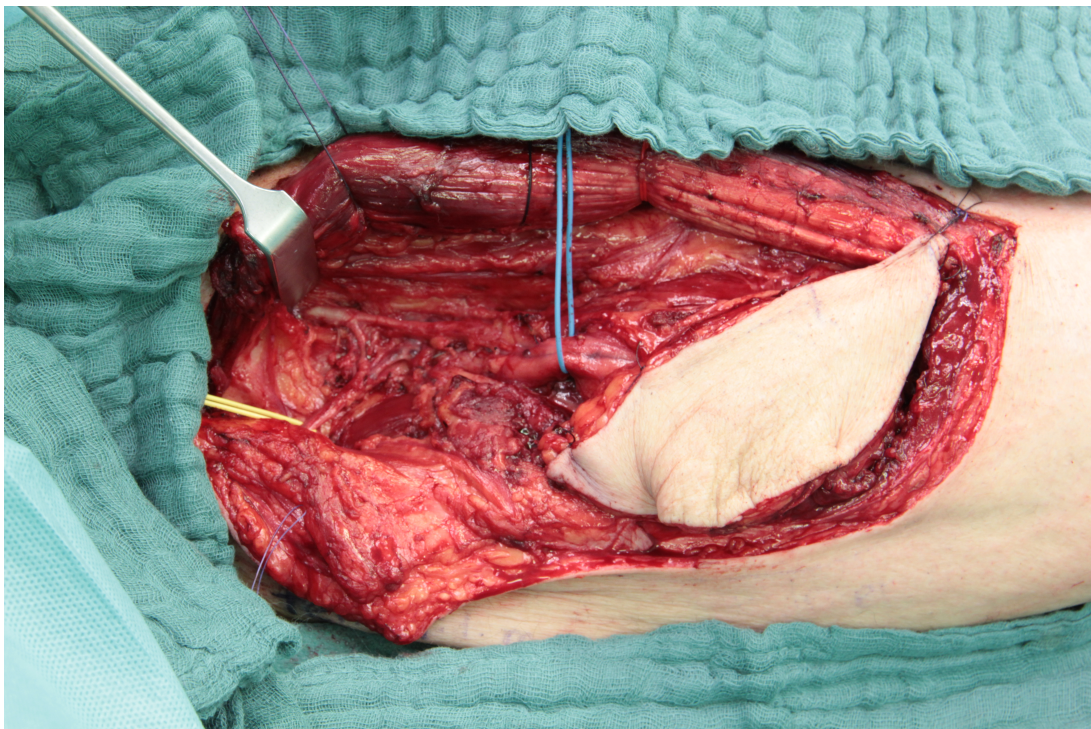


Abbildung 1.5: Präparierter anterolateraler Oberschenkel-Lappen (ALT)

1.3.4 Sonstige Transplantate

Weitere im Rahmen dieser Studie verwendete Transplantate waren der Oberarmlappen, Latissimus dorsi-Lappen und das Beckenkamm-Transplantat, auf die hier nicht näher

eingegangen werden soll. Das folgende Kapitel befasst sich mit dem Problem der Perfusionsstörung der beschriebenen Transplantate und den diagnostischen Möglichkeiten zur Identifikation einer Perfusionsstörung in der frühen postoperativen Phase.

1.4 Problem der Perfusionsstörung von mikrovaskulären Lappentransplantaten

Durch Störungen des arteriellen Zustroms oder durch Behinderung des venösen Abflusses kann es postoperativ zu einer Minderdurchblutung des Transplantates oder zu einem totalen Sistieren des Blutflusses kommen. Die Gründe hierfür sind nicht immer sicher festzustellen. Ursachen sind beispielsweise Mikrothrombosen, Hämatome oder Anastomoseninsuffizienzen. Es kommt zu einer Hypoxie des Gewebes und einer anaeroben Stoffwechsellage. Die pathophysiologischen Hintergründe wurden von C.A. Hölzle in der Arbeit „Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ischämischen Präkonditionierung bei der NMRI-Maus“ beschrieben [Hölzle 2010]: Durch die Hypoxie sinkt der pH-Wert im Gewebe und die Konzentration von Laktat nimmt zu. Im Verlauf sinkt das Angebot an ATP und verschiedene Stoffwechselmetabolite akkumulieren. Durch die teils toxischen Stoffwechselmetabolite kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und proinflammatorischen Zytokinen wie zum Beispiel Interleukin-6, Interleukin-8 und TNF- α . Diese aktivieren Leukozyten, die in das Gewebe einwandern und eine Entzündungsreaktion hervorrufen. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es u.a. durch die Freisetzung von freien Radikalen und proteolytischen Enzymen zu einer Schädigung des Gewebes. Wird die Perfusion rechtzeitig wiederhergestellt, kann sich die Stoffwechsellage wieder normalisieren [Nose 1993; Palace et al. 1993].

Die Perfusionsstörung des Transplantates erfordert eine sofortige operative Reintervention, um das Problem der Durchblutungsstörung zu identifizieren und gegebenenfalls beheben zu können. Die kritische Ischämiezeit des Gewebes liegt zwischen 2-8 Stunden und ist von verschiedenen Faktoren wie Temperatur, Ausmaß der Perfusionsstörung und Differenzierungsgrad des Gewebes abhängig [Eckert und Schnackerz 1991; Harris et al. 1997; Picard-Ami et al. 1990]. Erfolgt die chirurgische Revision des Transplantates nicht innerhalb dieses Zeitfensters, kommt es zur Nekrose des transplantierten Gewebes (Abb. 1.6). Das Transplantat muss in diesem Fall ersetzt werden.

Die Erfolgsraten von Lappentransplantationen variieren und werden in der Literatur mit 94% bis 99% angegeben [Lam et al. 2002; Suh et al. 2004]. In einer Studie von Rohleder et al. in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Abteilung der TU München wurde an 120 Patienten die Verlustrate nach plastischer Deckung mittels Radialistransplantat untersucht. Dabei zeigte sich eine Erfolgsrate von 96,7% [Rohleder et al. 2011]. Über die Häufigkeiten von Reinterventionen auf Grund von Perfusionsstörungen gibt es nur wenige verlässliche Daten, da meist nur die allgemeinen Komplikationsraten angegeben werden. Disa et al. fanden in einer retrospektiven Untersuchung der Daten von 750 Patienten, welche nach Resektion onkologischer Defekte mit mikrochirurgischen freien Lappen versorgt worden waren, eine Rate notwendiger operativer Revisionen von 6 % [Disa et al. 1999].



Abbildung 1.6: Klinisches Erscheinungsbild eines nekrotischen Hautlappens im Halsbereich: Wird die kritische Ischämiezeit bei einer Perfusionsstörung überschritten, kommt es zum irreversiblen Untergang des transplantierten Gewebes (Nekrose). Das Transplantat muss in diesem Fall durch ein neues Transplantat ersetzt werden. Klinisch präsentiert sich die Nekrose im fortgeschrittenem Stadium durch eine schwarze Verfärbung des Transplantates

1.4.1 Bisherige Ansätze zur frühen Detektion einer Perfusionsstörung

Um eine Perfusionsstörung möglichst früh zu erkennen, ist postoperativ ein engmaschiges Lappenmonitoring erforderlich. Viele Chirurgen verlassen sich dabei auf klinische Zeichen wie Blaufärbung bzw. Abblassen des Transplantates (vgl. Abb. 1.7), verlängerte Rekapillarierungszeit und fehlende Blutung bei Hautinzision [Hirigoyen et al. 1995]. Ein Beispiel für ein etabliertes Monitoringverfahren ist das Oxygen-to-See-Gerät (O2C), welches die Prinzipien von Laser Doppler Flowmetrie und Gewebe-Spektrophotometrie miteinander kombiniert. Dabei werden der Blutfluss und die relative Hämoglobinoxygenierung simultan gemessen und ermöglichen so einen Rückschluss auf die Perfusion des Transplantates [Hölzle et al. 2006; Rohleder et al. 2014]. Einige weitere Verfahren wurden in klinischen Studien untersucht, hierzu zählen u.a die Fluoreszenz-Angiographie, Sauerstoffpartialdruck-Messung, farbkodierte Duplexsonographie, elektromagnetische Flowmetrie und die Doppler-Sonographie [Eriksson und Heden 1988; Kamolz et al. 2002; Mothes et al. 2004; Schon et al. 2002; Solomon et al. 1986; Yuen und Feng 2000].



Abbildung 1.7: Blaufärbung eines intraoralen Transplantates bei venöser Stauung: Durch Störung des venösen Abflusses staut sich das Blut in das Transplantat zurück, was zu einer Thrombosierung des vorgeschalteten Gefäßsystems führt. Es kommt zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf im Gewebe. Durch das vermehrte Anfallen von desoxygeniertem Hämoglobin erscheint das Transplantat blau. Im Gegensatz zur Nekrose ist dieser Zustand reversibel und kann durch eine operative Revision korrigiert werden. Wird die kritische Ischämiezeit überschritten, kommt es zu einer Nekrose. Die arterielle Minderperfusion führt hingegen zum Erblässen des Transplantates

1.5 Evaluation der Entzündungsparameter PCT, CRP und der Leukozytenzahlen zur frühen Detektion einer Perfusionsstörung mikrovaskulärer Transplantate

Studien haben gezeigt, dass es im Rahmen der Ischämie zu einer Freisetzung von unspezifischen Zytokine wie Il-6 und TNF- α kommt [Meisner et al. 2002; Meisner 2005; Remskar et al. 2002; Sinning et al. 2011]. Diese stimulieren wiederum die Freisetzung von PCT, CRP und die Migration von Leukozyten [Erren et al. 1999; Kushner et al. 1981; Reilly et al. 2007; Schlitt et al. 2004; Wunder et al. 2004]. Bei einer Perfusionsstörung kommt es ebenfalls zu einer Ischämie des transplantierten Gewebes und somit könnte es in diesem Zusammenhang zu einer Erhöhung von PCT, CRP und der Leukozytenzahlen kommen. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Perfusionsstörung und einer Erhöhung der Entzündungsparameter zu untersuchen, wurden in dieser Studie am ersten Tag präoperativ, sowie postoperativ an den Tagen 1, 3 und 7 die Entzündungsparameter PCT, CRP und die Leukozytenzahlen nach Verwendung mikrovaskulärer freier Transplantate bestimmt. Die ermittelten Werte wurden dann zwischen der Gruppe mit aufgetretener Perfusionsstörung und der ohne aufgetretener Perfusionsstörung verglichen. Im Falle von signifikant höheren Werten bei Perfusionsstörungen könnte die Bestimmung der in dieser Studie untersuchten Entzündungsparameter einen neuen Ansatz zur Detektion einer Perfusionsstörung mikrovaskulärer Transplantate in der frühen postoperativen Phase darstellen.

2 Patientenkollektiv und Methodik

Die prospektive klinische Studie wurde in den Jahren 2011 und 2012 in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Dabei wurden 100 Patienten, bei denen ein elektiver, operativer Eingriff mit Anschluss eines mikrovaskulären Lappentransplantats im Mund-, Kiefer-, und Gesichtsbereich durchgeführt wurde, über einen Zeitraum von neun Tagen stationär beobachtet.

Die in diesem Zeitraum erhobenen Daten umfassten die Entzündungsparameter PCT, CRP und die Leukozytenzahl, sowie anamnestische Basisdaten. Diese wurden im Zusammenhang mit aufgetretenen Perfusionsstörungen der eingesetzten Transplantate, welche durch die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen der Abteilung diagnostiziert wurden, untersucht. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Nr.: 212108) und entsprach der Deklaration von Helsinki.

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 100 Patienten. Alle in Frage kommenden Personen wurden präoperativ über die Studie aufgeklärt und nach ihrem Einverständnis zur Durchführung und Verwendung der Daten befragt. Die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war ein operativer Eingriff im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich mit Anschluss eines Lappentransplantates durch mikrovaskuläre Anastomosen.

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- Zustimmung des Patienten
- Alter > 18 Jahre
- Chirurgischer Eingriff im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich mit Einbringung eines mikrovaskulären Transplantates
- Postoperativer stationärer Aufenthalt von mindestens sieben Tagen

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Entlassung vor Ende des Beobachtungszeitraums
- Patienten die bereits an der Studie teilgenommen haben
- Tod des Patienten
- Verlegung des Patienten bei besonderen Komplikationen (Ausnahme: Verlegung auf Intensivstation)

Die Patienten wurden einen Tag vor der Operation stationär aufgenommen und postoperativ intensivmedizinisch/stationär überwacht. Die Entlassung erfolgte nach klinischer Stabilisierung und sichergestellter, zeitgemäßer Wundheilung. Der Beobachtungszeitraum für die Studie betrug neun Tage. Der Beobachtungszeitraum begann einen Tag präoperativ mit der Aufklärung des Patienten sowie der ersten Datenerhebung und endete mit der letzten Datenerhebung am siebten postoperativen Tag.

2.2 Erhebung der klinischen Daten

2.2.1 Basisdaten

Die Basisdaten wurden mit Hilfe eines standardisierten Anamnesebogens einen Tag präoperativ erhoben und durch ärztlich bestätigte Dokumente aus der Patientenakte ergänzt oder bei Unklarheiten abgeglichen. Daten bezüglich der Operation wurden aus dem Operationsbericht entnommen.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Operationsindikation
- Art des eingesetzten Transplantates
- Diabetes mellitus Ja/Nein?
- Nikotinabusus Ja/Nein?
- Alkoholabusus Ja/Nein?

Anmerkung: Alkoholabusus bei Männern ab > 24 g reinen Alkohol/Tag, bei Frauen ab > 12 g reinen Alkohol/Tag; entsprechend der kritischen gesundheitsgefährdenden Menge Alkohol [Burger et al. 2004].

2.2.2 Verlaufsbeobachtungen

Im postoperativen Verlauf wurden die Patienten täglich einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Im Mittelpunkt stand hierbei die Kontrolle der Perfusion des Transplantates. Durchgeführt und beurteilt wurde die Untersuchung durch die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen der Abteilung. Aufgetretene Perfusionsstörungen wurden nach zweifelsfreier Diagnosestellung im Datensatz erfasst. Neben den Perfusionsstörungen wurden im Rahmen dieser Untersuchung auch aufgetretene Wundheilungsstörungen diagnostiziert und ebenfalls statistisch erfasst. Als Wundheilungsstörung wurden Infektionen, Dehiszenzen und sämtliche Abweichungen des normalen Heilungsverlaufes gewertet.

Besondere klinische Ereignisse, die einen Einfluss auf die erhobenen Laborparameter haben können, wurden ebenfalls statistisch vermerkt. Im Verlauf der Studie traten folgende Ereignisse auf:

- Pneumonie mit Sepsis
- Lungenembolie mit kardialer Dekompensation

Es wurden nur klinisch gesicherte Diagnosen als solche erfasst und in die Daten aufgenommen.

2.3 Blutproben und Bestimmung der Entzündungsparameter

Die venösen Blutentnahmen zur Bestimmung von PCT, CRP und der Leukozytenzahlen erfolgten einen Tag präoperativ, am ersten Tag postoperativ, sowie an den Tagen 3 und 7 postoperativ und wurden unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Blutentnahme am ersten Tag postoperativ erfolgte stets in intensivmedizinischem Setting um fünf Uhr morgens. Alle anderen Blutproben wurden im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen abgenommen. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme an das zuständige Analytik-Labor weitergeleitet.

Die Untersuchungen der Blutproben erfolgten alle im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

2.3.1 Aufarbeitung der Blutproben

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Procalcitonin-Konzentration und der CRP-Konzentration erfolgte in Serumröhrchen. Zur Bestimmung der Leukozytenzahl wurden EDTA-Röhrchen verwendet. Die Blutproben wurden bei Raumtemperatur innerhalb ei-

ner Stunde an das Labor geschickt und sofort weiterverarbeitet. Das Serum-Blut wurde umgehend zentrifugiert und durch Einsetzen eines Ventilfilters vom Blutkuchen getrennt.

2.3.2 Procalcitonin

Die Procalcitoninkonzentration wurde durch den Elecsys BRAHMS PCT Test bestimmt (B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH, Henningsdorf, Analysegerät: cobas 8000, e602-Modul, Fa Roche). Bei diesem Verfahren handelt es sich um ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von PCT in Humanserum und -plasma. Die folgenden Angaben sind der Originalanleitung für den Elecsys BRAHMS PCT Test entnommen, die im Anhang beigelegt ist (vgl. Anhang A).

Grundlage des Verfahrens

Das Testverfahren funktioniert nach dem Sandwichprinzip: Nach einer ersten Inkubation bilden ein mit Ruthenium-Komplex (Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex) markierter PCT-spezifischer Antikörper und ein biotinylierter PCT-spezifischer Antikörper mit dem PCT der Probe einen Sandwichkomplex. In einer weiteren Inkubation wird der Komplex durch Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln durch Streptavidin-Biotin-Wechselwirkung an eine Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in eine Messzelle überführt, in der die Mikropartikel durch magnetische Wirkung an einer Elektrode fixiert werden. Nach Entfernung der ungebundenen Substanzen wird durch Anlegen einer elektrischen Spannung die Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultipliers gemessen. Anhand einer Kalibrationskurve werden danach die Ergebnisse ermittelt.

Messbereich, Referenzbereich und Einfluss-/Störfaktoren

Der Messbereich für das Verfahren wird vom Hersteller mit 0,02-100 ng/ml angegeben und liegt damit nicht im high-sensitive-Bereich. Die PCT-Konzentration wird in der Einheit ng/ml angegeben. Der Referenzwert gesunder Normalpersonen für im Serum gemessene Procalcitoninwerte sollte $< 0,1$ ng/ml betragen. Störungen der Messung können bei extrem hohen Titern von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Ruthenium oder Streptavidin auftreten.

2.3.3 C-reaktives-Protein

Die CRP-Konzentration wurde durch den C-reactive-Protein Gen.3 Test bestimmt (Analysegerät: cobas 8000, c702-Modul, Fa Roche). Dabei handelt es sich um einen Partikelverstärkten immunologischen Trübungstest. Die folgenden Angaben sind der Originalan-

leitung des cobas c702-Moduls entnommen, welche im Anhang beigelegt ist (vgl. Anhang A).

Grundlage des Verfahrens

Mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtete Latexpartikel agglutinieren mit dem humanem CRP des Probematerials. Die entstandenen CRP-Anti-CRP-Aggregate werden turbidimetrisch bestimmt.

Messbereich

Der Messbereich für das Verfahren wird vom Hersteller mit 0,03-35,0 mg/dl angegeben (technischer Bereich). Liegt der gemessene Wert unterhalb oder oberhalb dieses Bereichs, wird die Messung automatisch über eine sogenannte Rerun-Funktion in 1:2 Verdünnung wiederholt.

2.3.4 Leukozytenzahl

Die Leukozytenzahl wurde mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Analysegerät: XE-5000, Fa Sysmex, Norderstedt) aus dem EDTA-Blut bestimmt. Der Messbereich liegt zwischen $0-440 \times 10^3/\mu\text{l}$.

2.4 Statistische Auswertung

Für die Datenerfassung wurde das Datenerfassungsprogramm Excel (Version 2007, Fa Microsoft, Redmond, USA) verwendet. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software SPSS Version 20.

Für die statistische Auswertung stand das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München beratend zur Seite.

Die Verteilung der Perfusionsstörungen hinsichtlich des Alters wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht. Die Verteilung der Perfusionsstörungen hinsichtlich der Merkmale Geschlecht, Alkoholabusus, Nikotinabusus und Transplantat wurde mit dem Exakten Test nach Fisher untersucht. Der Vergleich der Mittelwerte der postoperativen Entzündungsparameter mit dem präoperativen Ausgangswert erfolgte mittels t-Test. Der Vergleich der perioperativen Entzündungsparametern zwischen den Gruppen Perfusionsstörung/keine Perfusionsstörung, postoperative Wundheilungsstörung/keine postoperative Wundheilungsstörung, weiblich/männlich, Alkoholabusus/kein Alkoholabusus, Nikotinabusus/kein Nikotinabusus und Diabetes/kein Diabetes erfolgte durch den Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau betrug 0,05. War der p-Wert $< 0,05$, so wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Die Verläufe der Entzündungsparameter Procalcitonin, CRP und den Leukozytenzahlen an den vier Abnahmetagen wurden mittels Boxplots dargestellt. Der horizontale Strich stellt dabei den Median (50%-Perzentil) dar. Die Box oberhalb des Medians beinhaltet das 75%-Perzentil, die Box unterhalb des Medians das 25%-Perzentil. Das nach oben gerichtete „Antennensymbol“ steht für den größten nicht-extremen Wert, das nach unten gerichtete „Antennensymbol“ für den kleinsten nicht-extremen Wert. Ausreißer sind durch Punkte gekennzeichnet. Extreme Werte sind durch Sternchen gekennzeichnet (vgl. Abb. 2.1).

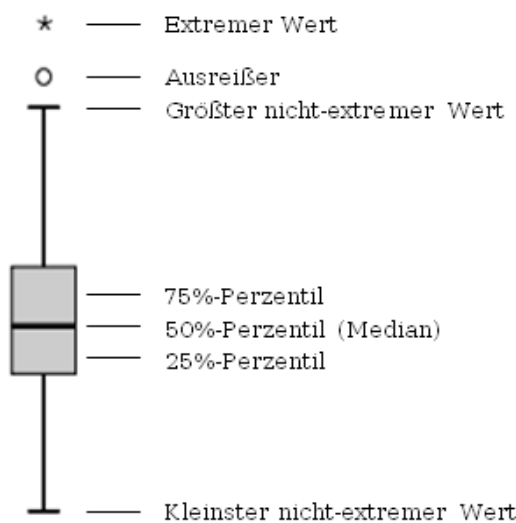


Abbildung 2.1: Bedeutung der Symbole in einem Boxplot

Die Nachweisbarkeitsgrenze betrug für die Procalcitoninkonzentration und die CRP-Konzentration 0,1 ng/ml bzw. mg/dl. Werte unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze wurden mit 0 gewertet. Extreme Procalcitoninwerte über 2 ng/ml wurden nicht berücksichtigt. Die Mittelwerte der CRP-Werte und der Leukozytenzahlen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Mittelwerte der PCT-Konzentrationen wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Die in Kapitel 3.1 genannten Werte der Entzündungsparameter beziehen sich auf den errechneten Mittelwert. In der Klammer hinter dem Mittelwert stehen die ermittelten Mediane. Alle Werte der in Kapitel 3 behandelten Boxplots sind in Tabellen im Anhang B zusammengefasst.

3 Ergebnisse

Die Studie umfasste ein Patientenkollektiv von insgesamt 100 Patienten. Bei 13 der Patienten kam es zu einer Perfusionsstörung des Transplantates. Bei drei Patienten kam es konsekutiv zu einem Lappentotalverlust. 10 Transplantate wurden erfolgreich revidiert. Damit lag die Erfolgsrate der Transplantate insgesamt bei 97%. Der Mittelwert des Alters betrug 60,2 Jahre (Median: 60,5; Spannweite 27-86). 63 Patienten waren männlich und 37 weiblich. 33 der Patienten gaben einen Alkoholabusus an. Ein Nikotinabusus lag bei 60 der Patienten vor. Ein manifester Diabetes mellitus lag bei acht der Patienten vor. 51 der Patienten erhielten ein Radialis-Transplantat. Ein Fibulatransplantat wurde bei 21 Patienten verwendet. Der ALT-Lappen kam in 13 Fällen zur Verwendung. In den übrigen 15 Fällen kamen sonstige Transplantate zum Einsatz. Alle oben genannten Merkmale wurden zwischen den Gruppen „keine Perfusionsstörung“ und „Perfusionsstörung“ verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich den Merkmalen Alter ($p=0,113$), Geschlecht ($p=0,213$), Alkoholabusus ($p=0,192$), Nikotinabusus ($p=0,471$), Diabetes ($p=0,734$), Radialis-TX ($p=0,531$), Fibula-TX ($p=0,188$), ALT-Lappen ($p=0,064$) und sonstige Transplantate ($p=0,381$) (vgl. Tabelle 3.1).

Merkmal		Gesamt (n)	keine PS (n)	PS (n)
		100	87	13
Alter (MW; Med; min-max)		60,2; 60,5; 27-86	59,5; 60; 27-86	64,5; 65; 50-79
Geschlecht (n)	♂	63	53	10
	♀	37	34	3
Alkoholabusus (n)		33	27	6
Nikotinabusus (n)		60	53	7
Diabetes (n)		8	7	1
Transplantat (n)	Radialis-TX	51	44	7
	Fibula-TX	21	20	1
	ALT	13	9	4
	Sonstige	15	14	1

Tabelle 3.1: Allgemeine Patientencharakteristika und deren Verteilung bei Perfusionsstörung (PS): Die erste Säule (Gesamt) bezieht sich auf das Gesamtkollektiv. Die zweite Säule (keine PS) bezieht sich auf die Patienten, bei denen keine Perfusionsstörung aufgetreten ist. Die dritte Säule (PS) umfasst die Patienten mit aufgetretener Perfusionsstörung. Es konnten keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden

3.1 Perioperativer Verlauf der Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs und bei Perfusionsstörung des Transplantates

3.1.1 Procalcitoninkonzentrationen des Gesamtkollektivs

Die Procalcitoninwerte des Gesamtkollektivs hatten präoperativ einen Mittelwert von 0,01 ng/ml (Med: 0,0 ng/ml; n=99). Am ersten Tag postoperativ stiegen die Werte auf 0,17 ng/ml (Med: 0,1 ng/ml; n=97). Am dritten Tag postoperativ betrugen die Mittelwerte 0,16 ng/ml (Med: 0,1 ng/ml; n=93). Am siebten Tag postoperativ fielen die Werte auf 0,07 ng/ml (Med: 0,0 ng/ml; n=87) ab. Die an an den Tagen 1 und 3 postoperativ gemessenen Werte zeigten statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den präoperativen Werten (Tag 1: $p < 0,001$; Tag 3: $p = 0,04$). Der Unterschied zwischen den präoperativ gemessenen Werten und den Werten am siebten Tag war nicht signifikant ($p = 0,267$). Ein Überblick über die Procalcitonin-Werte des Gesamtkollektivs geben Abbildung 3.1 und Tabelle B.1.

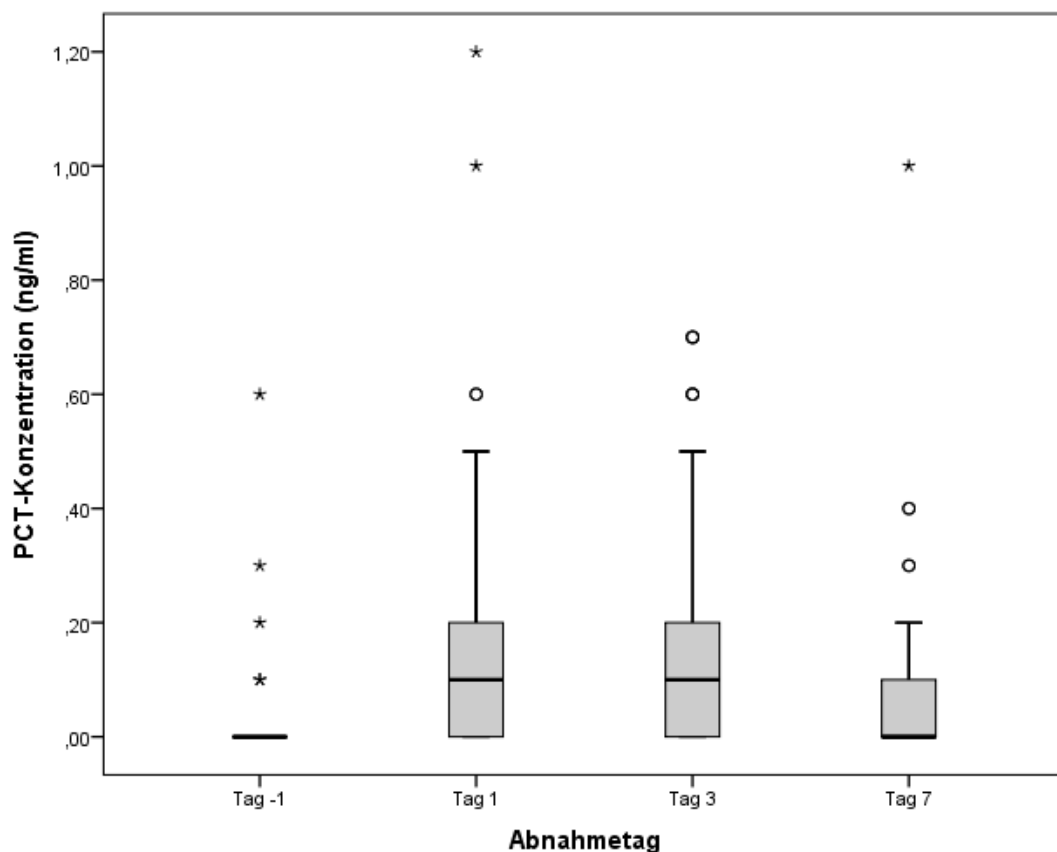


Abbildung 3.1: Boxplots der perioperativen PCT-Konzentrationen des Gesamtkollektivs (Mittelwerte/Mediane: Tag -1: 0,01/0,0; Tag 1: 0,17/0,1; Tag 3: 0,16/0,1; Tag 7: 0,07/0,0)

3.1.2 Procalcitoninkonzentrationen bei Perfusionsstörung

Abbildung 3.2 zeigt die Verläufe der perioperativ gemessenen Procalcitoninkonzentrationen der Gruppe mit aufgetretener Perfusionsstörung und die der Patienten ohne Perfusionsstörung. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten an keinem Abnahmetag signifikante Unterschiede (Tag -1: $p=0,672$; Tag 1: $p=0,551$; Tag 3: $p=0,513$; Tag 7: $p=0,699$). Die Werte an den einzelnen Abnahmetagen sind Tabelle B.4 zu entnehmen.

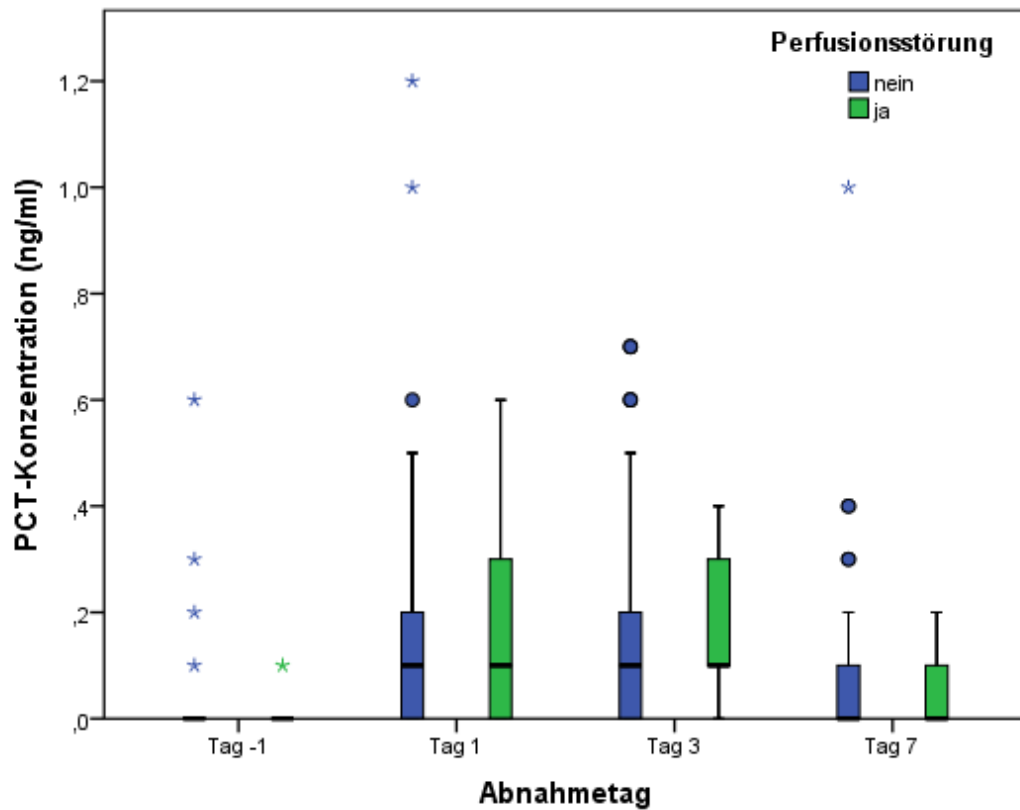


Abbildung 3.2: Boxplots der perioperativen PCT-Werte bei Perfusionsstörung: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,672$; Tag 1: $p=0,551$; Tag 3: $p=0,513$; Tag 7: $p=0,699$)

3.1.3 CRP-Konzentrationen des Gesamtkollektivs

Die CRP-Werte des Gesamtkollektivs lagen präoperativ im Mittel bei 0,9 mg/dl (Med: 0,4 mg/dl; n=99). Am ersten postoperativen Tag stiegen die Konzentrationen auf einen Mittelwert von 6,1 mg/dl (Med: 5,0 mg/dl; n=95). Am dritten postoperativen Tag erreichten sie den Maximalwert mit 12 mg/dl (Med: 11,4 mg/dl; n=94). Am siebten postoperativen Tag vielen die Werte auf 6,7 mg/dl (Med: 5,3 mg/dl; n=90) ab. Alle postoperativ errechneten Mittelwerte zeigten gegenüber dem präoperativen Mittelwert statistisch signifikante Unterschiede (Tag 1, 3 und 7: $p < 0,001$). Abbildung 3.3 und Tabelle B.2 geben einen Überblick über den Verlauf der CRP-Werte des Gesamtkollektivs.

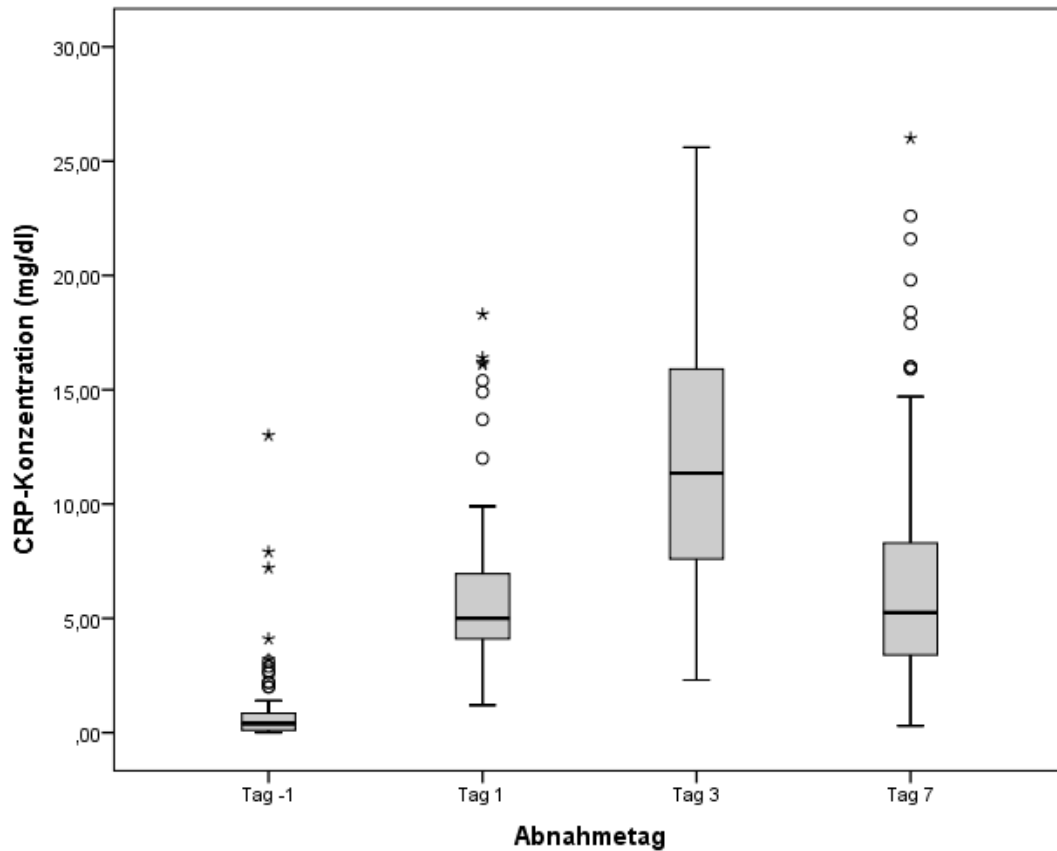


Abbildung 3.3: Boxplots der perioperativen CRP-Konzentrationen des Gesamtkollektivs (Mittelwerte/Mediane: Tag -1: 0,9/0,4; Tag 1: 6,1/5,0; Tag 3: 12,0/11,4; Tag 7: 6,7/5,3)

3.1.4 CRP-Konzentrationen bei Perfusionsstörung

Abbildung 3.4 zeigt die Verläufe der perioperativ gemessenen CRP-Konzentrationen der Gruppe mit aufgetretener Perfusionsstörung und die der Patienten ohne Perfusionsstörung. Der Vergleich der ermittelten Werte beider Gruppe zeigte an keinem Abnahmetag statistisch signifikante Unterschiede (Tag -1: $p=0,556$; Tag 1: $p=0,996$; Tag 3: $p=0,891$; Tag 7: $p=0,471$). Die einzelnen Werte beider Gruppen an den vier Abnahmetagen sind Tabelle B.5 zu entnehmen.

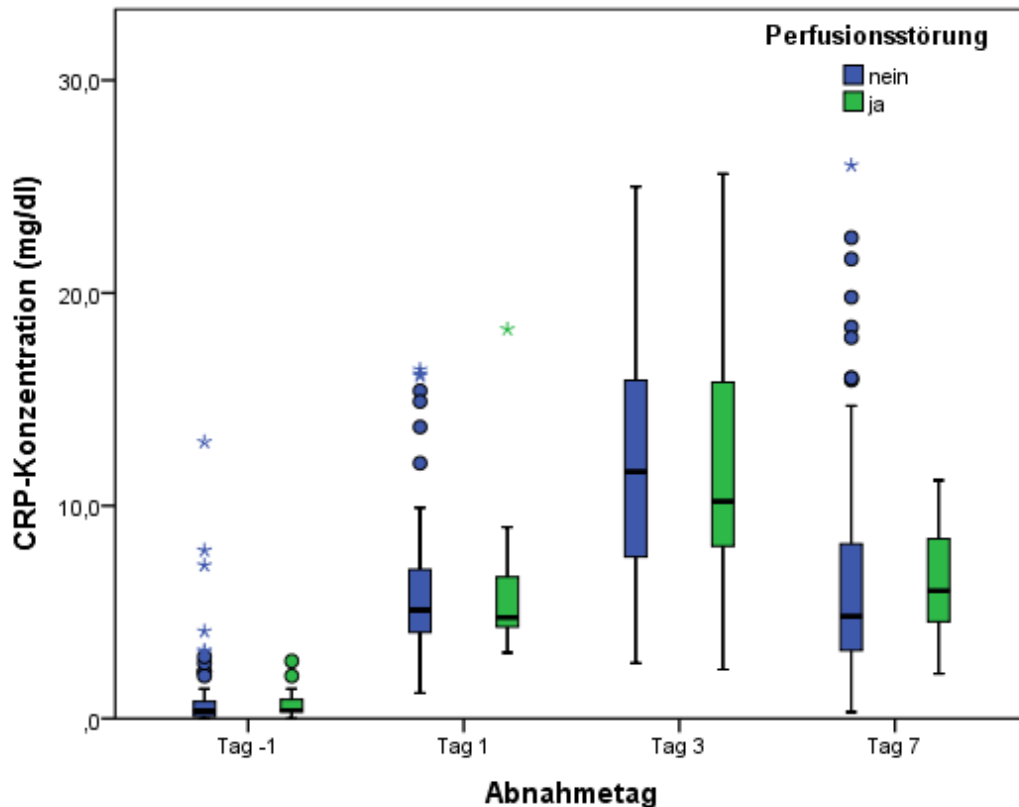


Abbildung 3.4: Boxplots der perioperativen CRP-Werte bei Perfusionsstörung: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,556$; Tag 1: $p=0,996$; Tag 3: $p=0,891$; Tag 7: $p=0,471$)

3.1.5 Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs

Der präoperative Mittelwert der Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs betrug $7,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Med: $7,4 \times 10^3/\mu\text{l}$; $n=100$). Am ersten Tag postoperativ stieg der Mittelwert auf $9,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Med: $8,4 \times 10^3/\mu\text{l}$; $n=100$) an. Am dritten Tag postoperativ fiel der Mittelwert auf $8,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Med: $8,0 \times 10^3/\mu\text{l}$; $n=95$) ab. Am siebten Tag postoperativ lag der Mittelwert bei $8,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Med: $8,2 \times 10^3/\mu\text{l}$; $n=93$). Die postoperativ errechneten Mittelwerte zeigten an allen Tagen statistisch signifikante Unterschiede zu dem präoperativen Mittelwert (Tag 1: $p<0,001$; Tag 3: $p<0,001$; Tag 7 $p=0,001$). Einen Überblick über den Verlauf der perioperativen Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs geben Abbildung 3.5 und Tabelle B.3.

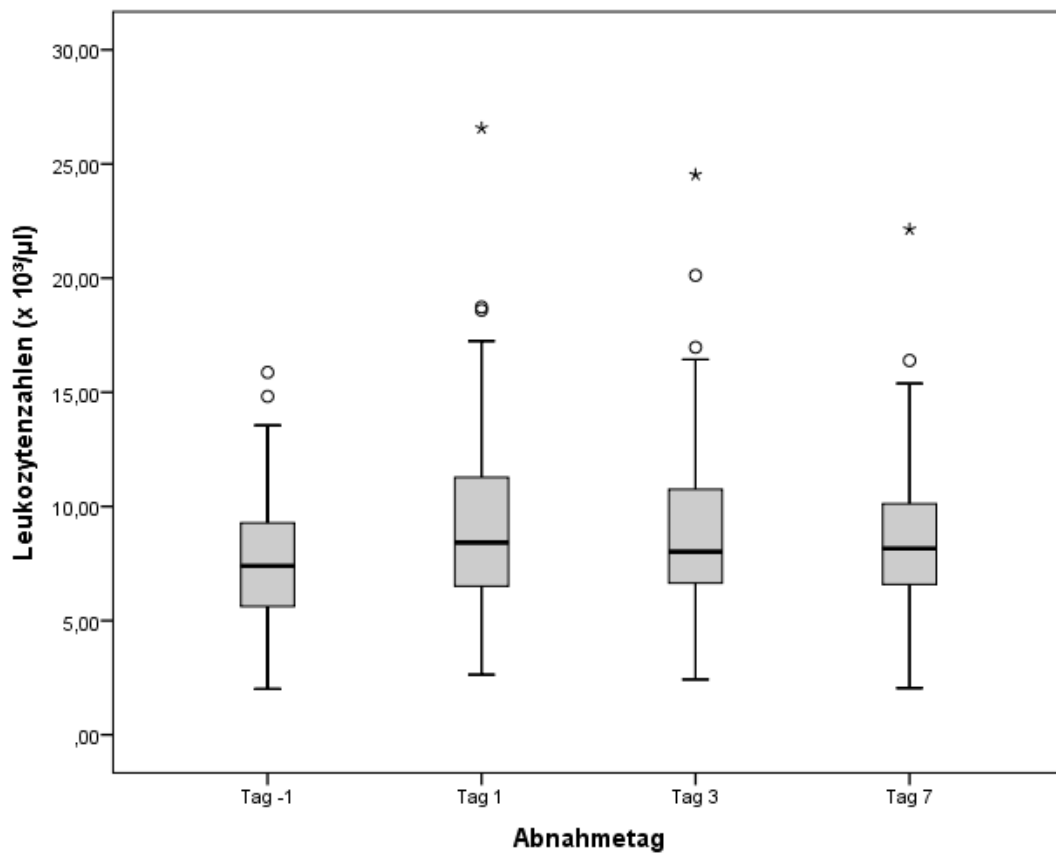


Abbildung 3.5: Boxplots der perioperativen Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs (Mittelwerte/Mediane: Tag -1: 7,5/7,4; Tag 1: 9,5/8,4; Tag 3: 8,9/8,0; Tag 7: 8,6/8,2)

3.1.6 Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung

Abbildung 3.6 zeigt die perioperativen Werte der Leukozytenzahlen der Patienten mit aufgetretener Perfusionsstörung und die der Patienten ohne aufgetretene Perfusionsstörung. An keinem der Abnahmetage zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,232$; Tag 1: $p=0,724$; Tag 3: $p=0,630$; Tag 7: $p=0,378$). Die einzelnen Werte der beiden Gruppen an den vier Abnahmetagen sind Tabelle B.6 zu entnehmen.

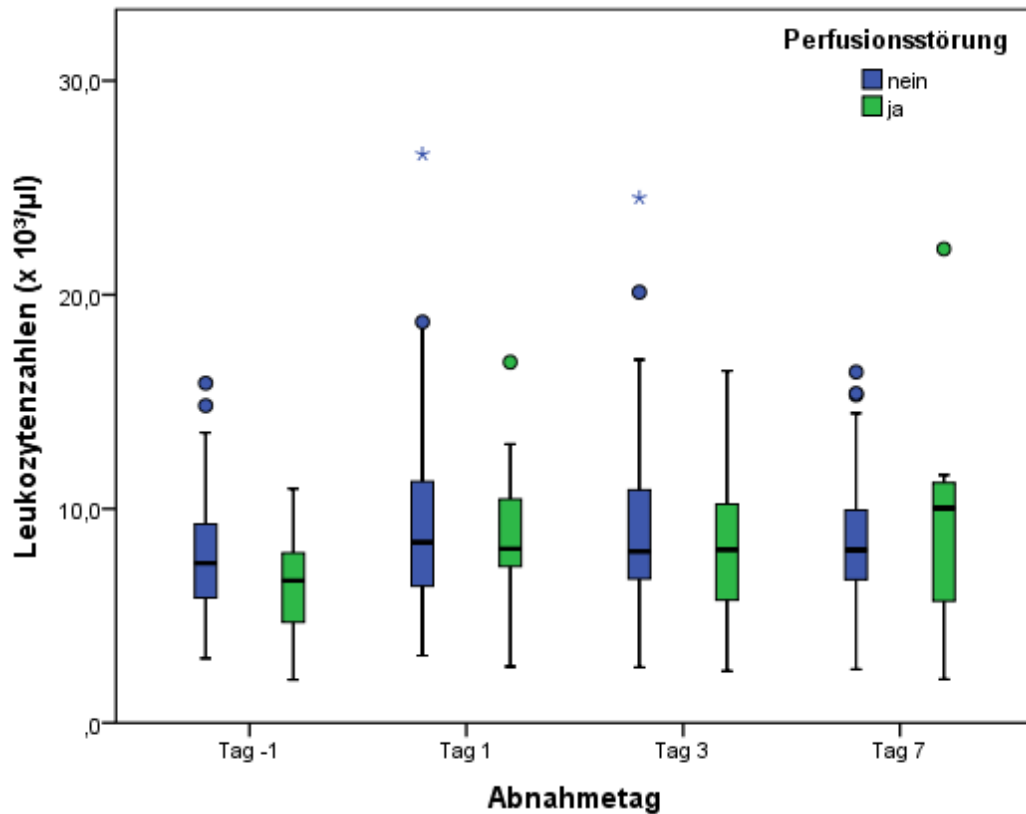


Abbildung 3.6: Boxplots der perioperativen Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,232$; Tag 1: $p=0,724$; Tag 3: $p=0,630$; Tag 7: $p=0,378$)

3.2 Entzündungsparameter bei postoperativen (primären) Wundheilungsstörungen

3.2.1 Procalcitoninkonzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen

Insgesamt kam es bei 16 der Patienten zu postoperativen Wundheilungsstörungen. Perfusionsstörungen der Transplantate wurden gesondert im vorhergehenden Kapitel behandelt. Die Verläufe der perioperativen Procalcitoninkonzentrationen der Gruppe mit postoperativ aufgetretenen Wundheilungsstörungen und der Gruppe ohne aufgetretener Wundheilungsstörung sind in Abbildung 3.7 dargestellt. An keinem der vier Abnahmetage zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten beider Gruppen (Tag -1: 0,316; Tag 1: 0,103; Tag 3: 0,609; Tag 7: 0,620). Die einzelnen Werte beider Gruppen sind Tabelle B.7 zu entnehmen.

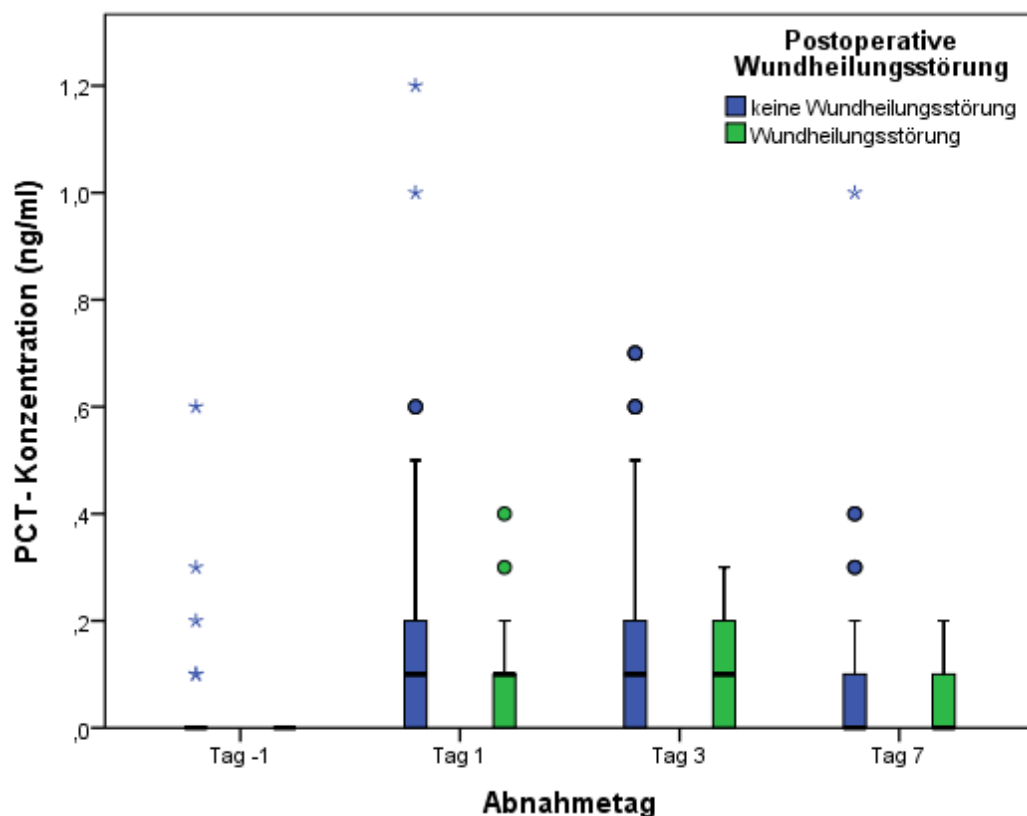


Abbildung 3.7: Procalcitoninkonzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetage signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag-1: $p=0,316$; Tag 1: $p=0,103$; Tag 3: $p=0,609$; Tag 7: $p=0,620$)

3.2.2 CRP-Konzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen

In Abbildung 3.8 sind die perioperativen Verläufe der CRP-Konzentrationen der Gruppe mit postoperativ aufgetretenen Wundheilungsstörungen und der Gruppe ohne Wundheilungsstörung dargestellt. Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetage signifikante Unterschiede beider Gruppen (Tag -1: 0,500; Tag 1: 0,472; Tag 3: 0,339; Tag 7: 0,806). Die einzelnen Werte beider Gruppe an den Abnahmetagen sind Tabelle B.8 zu entnehmen.

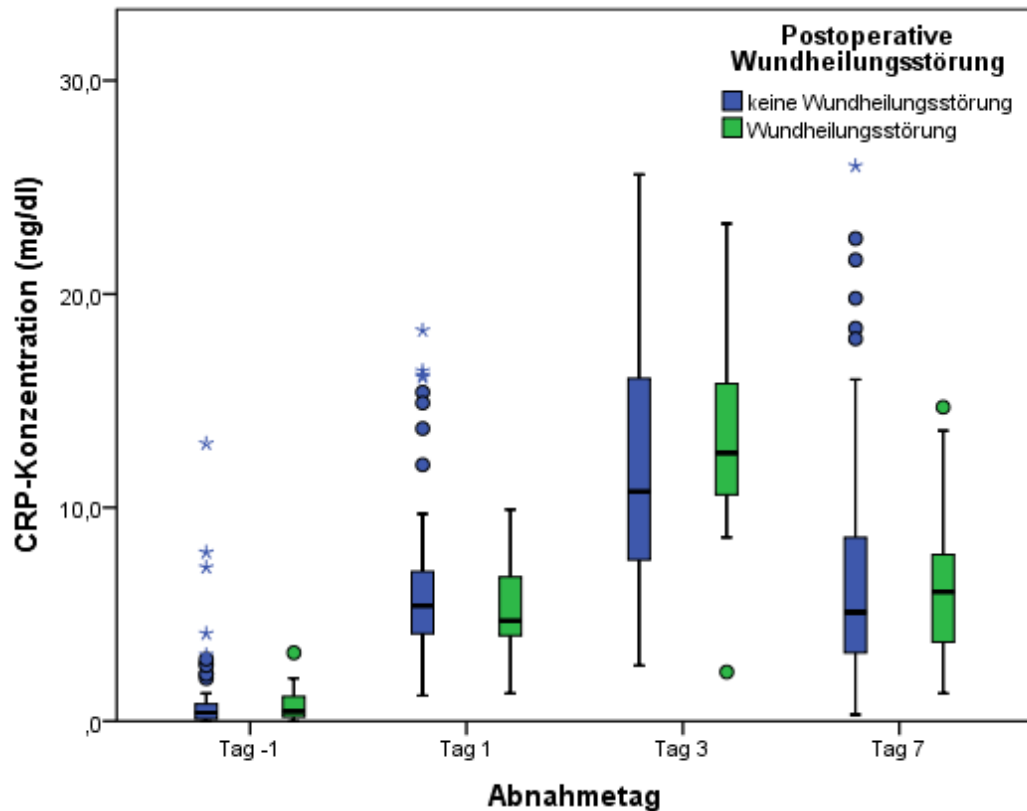


Abbildung 3.8: CRP-Konzentrationen bei postoperativen Wundheilungsstörungen: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetage signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag-1: $p=0,500$; Tag 1: $p=0,472$; Tag 3: $p=0,339$; Tag 7: $p=0,806$)

3.2.3 Leukozytenzahlen bei postoperativen Wundheilungsstörungen

Die Verläufe der perioperativen Leukozytenzahlen der Gruppe mit aufgetretenen postoperativen Wundheilungsstörungen und der Gruppe ohne Wundheilungsstörung sind in Abbildung 3.9 dargestellt. Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetage signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tag -1: 0,760; Tag 1: 0,642; Tag 3: 0,259; Tag 7: 0,248). Die einzelnen Werte beider Gruppen sind Tabelle B.9 zu entnehmen.

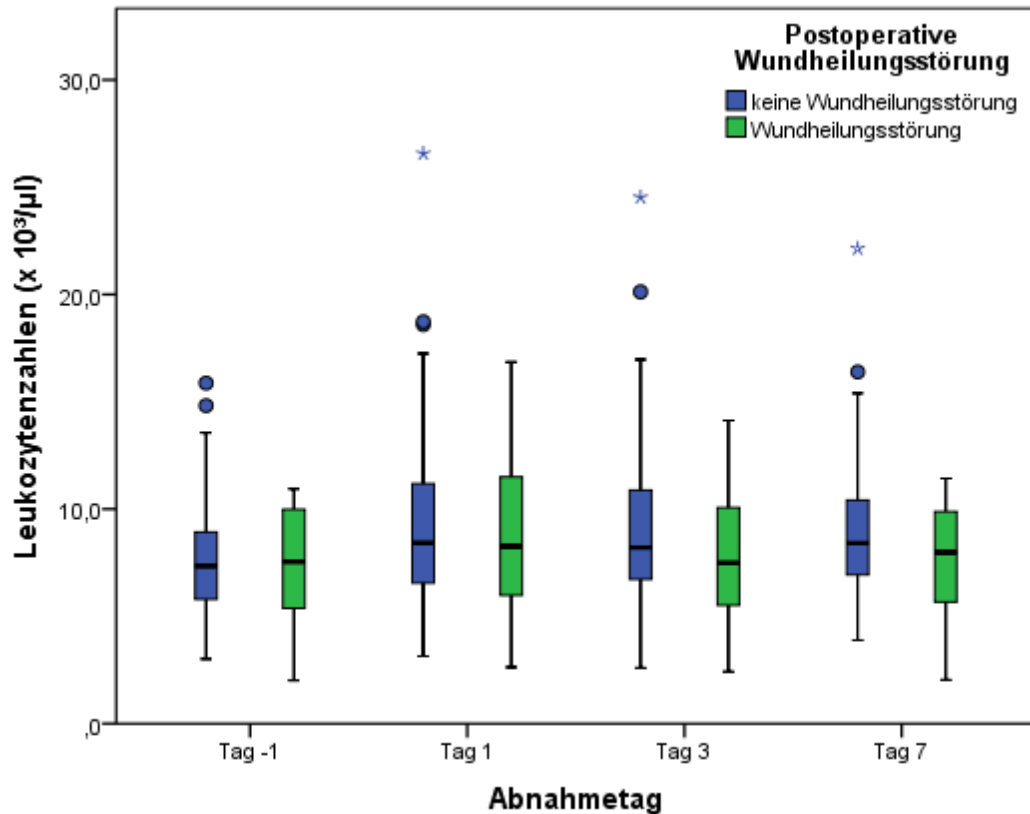


Abbildung 3.9: Leukozytenzahlen bei postoperativen Wundheilungsstörungen: Es zeigten sich an keinem der vier Abnahmetage signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag-1: $p=0,760$; Tag 1: $p=0,642$; Tag 3: $p=0,259$; Tag 7: $p=0,248$)

3.3 Spezielle Erkenntnisse

3.3.1 Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.3.1.1 Procalcitonin

Die gemessenen Werte der Procalcitoninkonzentration an den Tagen 3 und 7 postoperativ waren in der Gruppe der Männer statistisch signifikant höher gegenüber der Gruppe der Frauen (Tag 3: $p=0,048$; Tag 7: $p=0,024$). Präoperativ und am ersten Tag postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,894$; Tag 1: $p=0,095$). Abbildung 3.10 und Tabelle B.10 geben einen Überblick über die Verläufe der Procalcitoninkonzentrationen beider Gruppen an den vier Abnahmetagen.

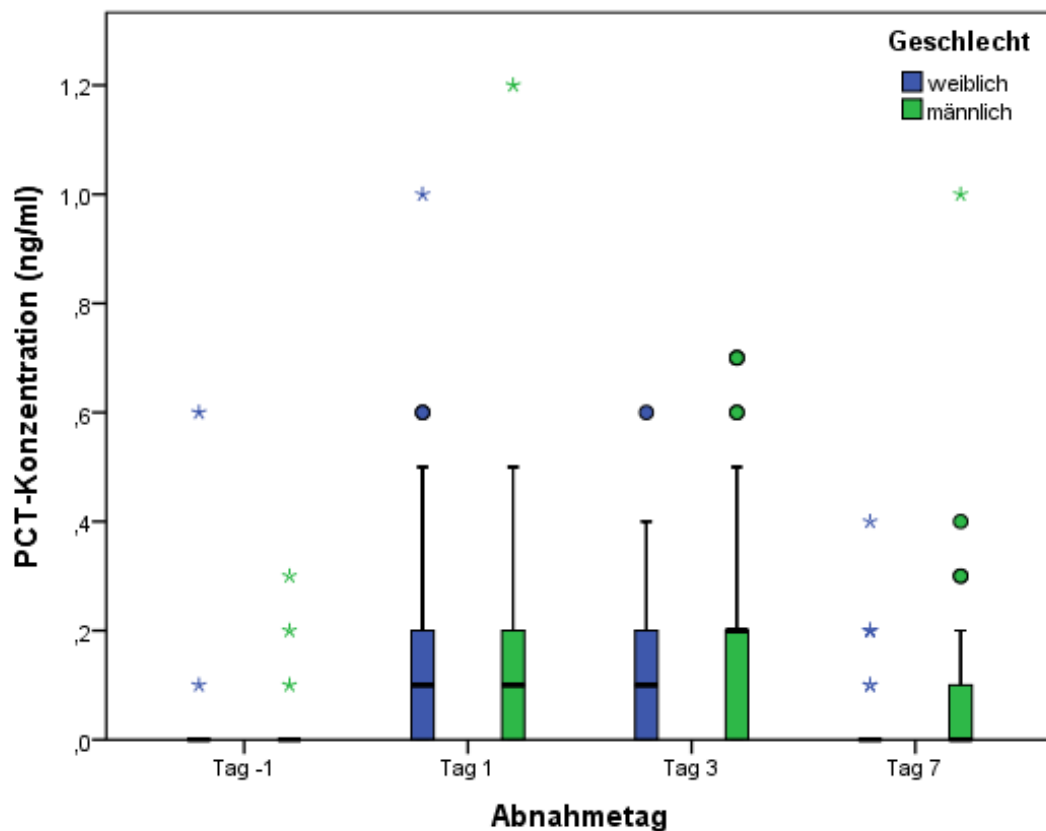


Abbildung 3.10: Boxplots der perioperativen PCT-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht: An den postoperativen Tagen 3 und 7 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den PCT-Werten beider Gruppen (Tag -1: $p=0,894$; Tag 1: $p=0,095$; Tag 3: $p=0,048$; Tag 7: $p=0,024$)

3.3.1.2 CRP

Die gemessenen Werte der CRP-Konzentration an den Tagen 3 und 7 postoperativ waren in der Gruppe der Männer statistisch signifikant höher gegenüber der Gruppe der Frauen (Tag 3: $p=0,002$; Tag 7: $p=0,007$). Präoperativ und am ersten Tag postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,430$; Tag 1: $p=0,131$). Die Verläufe der CRP-Konzentrationen beider Gruppen an den vier Abnahmetagen sind in Abbildung 3.11 dargestellt. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.11 zu entnehmen.

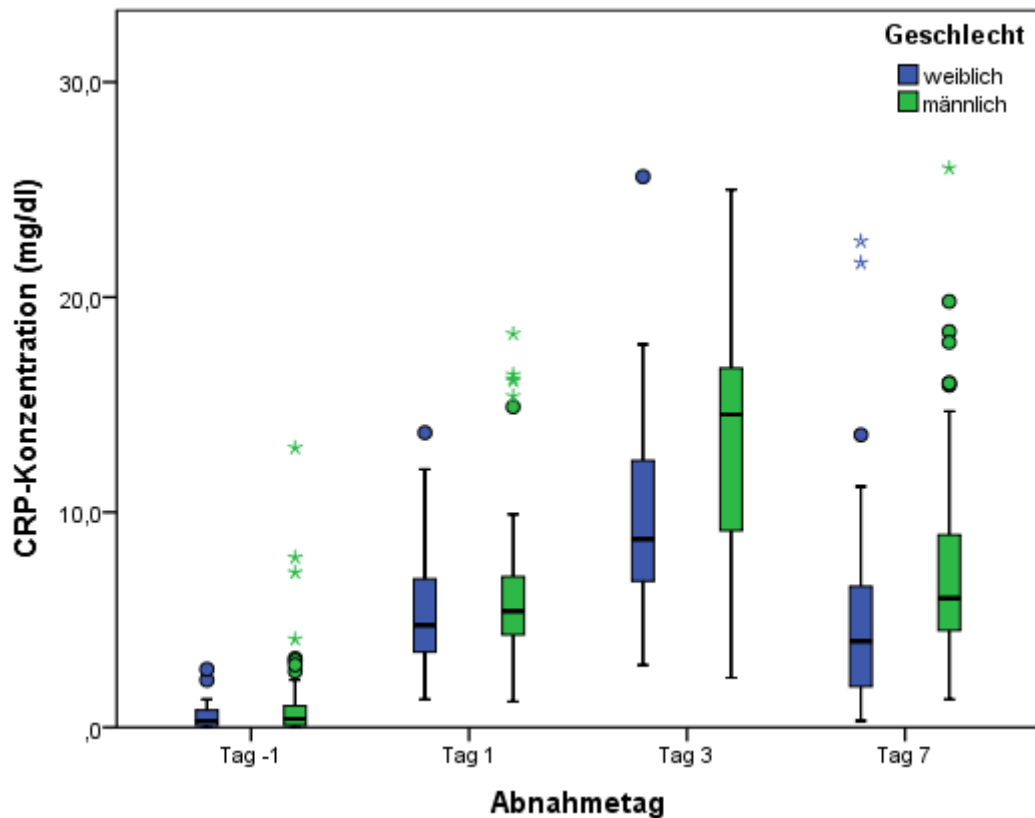


Abbildung 3.11: Boxplots der perioperativen CRP-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht: An den Tagen 3 und 7 postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede der CRP-Werte beider Gruppen (Tag -1: $p=0,430$; Tag 1: $p=0,131$; Tag 3: $p=0,002$; Tag 7: $p=0,007$)

3.3.1.3 Leukozytenzahlen

Die gemessenen Leukozytenzahlen an den Tagen 3 und 7 postoperativ waren in der Gruppe der Männer statistisch signifikant höher gegenüber der Gruppe der Frauen (Tag 3: $p=0,018$; Tag 7: $p=0,034$). Präoperativ und am ersten Tag postoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,085$; Tag 1: $p=0,074$). Abbildung 3.12 zeigt die Verläufe der Leukozytenzahlen beider Gruppen an den vier Abnahmetagen. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.12 zu entnehmen.

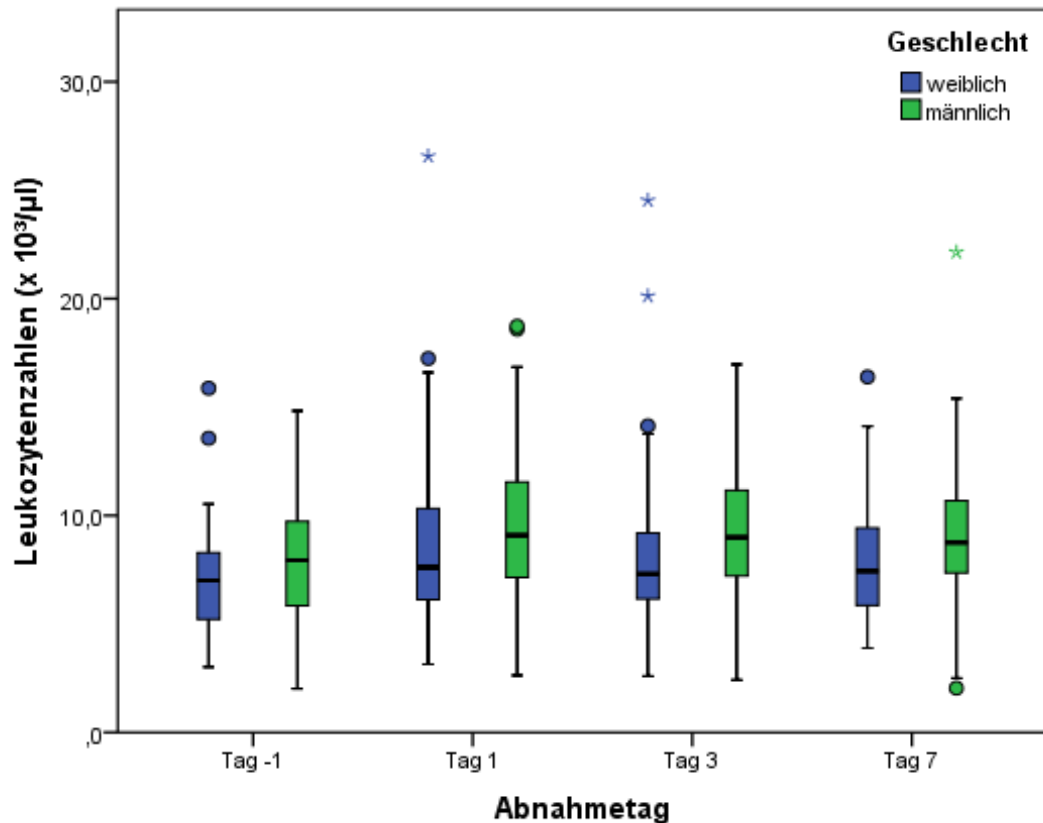


Abbildung 3.12: Perioperativer Verlauf der Leukozytenzahlen in Abhängigkeit vom Geschlecht: An den Tagen 3 und 7 zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tag -1: $p=0,085$; Tag 1: $p=0,074$; Tag 3: $p=0,018$; Tag 7: $p=0,034$)

3.3.2 Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von Alkoholabusus

Am ersten Tag postoperativ zeigte die Gruppe mit Alkoholabusus signifikant höhere Procalcitoninwerte als die Vergleichsgruppe ($p=0,04$). An den Tagen -1, 3 und 7 waren die Unterschiede nicht signifikant (Tag -1: $p=0,798$; Tag 3: $p=0,091$; Tag 7: $p=0,052$). Die CRP-Werte und die Leukozytenzahlen zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Verläufe der PCT-Werte beider Gruppen an den vier Abnahmetagen sind in Abbildung 3.13 dargestellt. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.13 zu entnehmen. Die CRP-Werte und die Leukozytenzahlen wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (vgl. Tabelle B.14 und B.15, Anhang B).

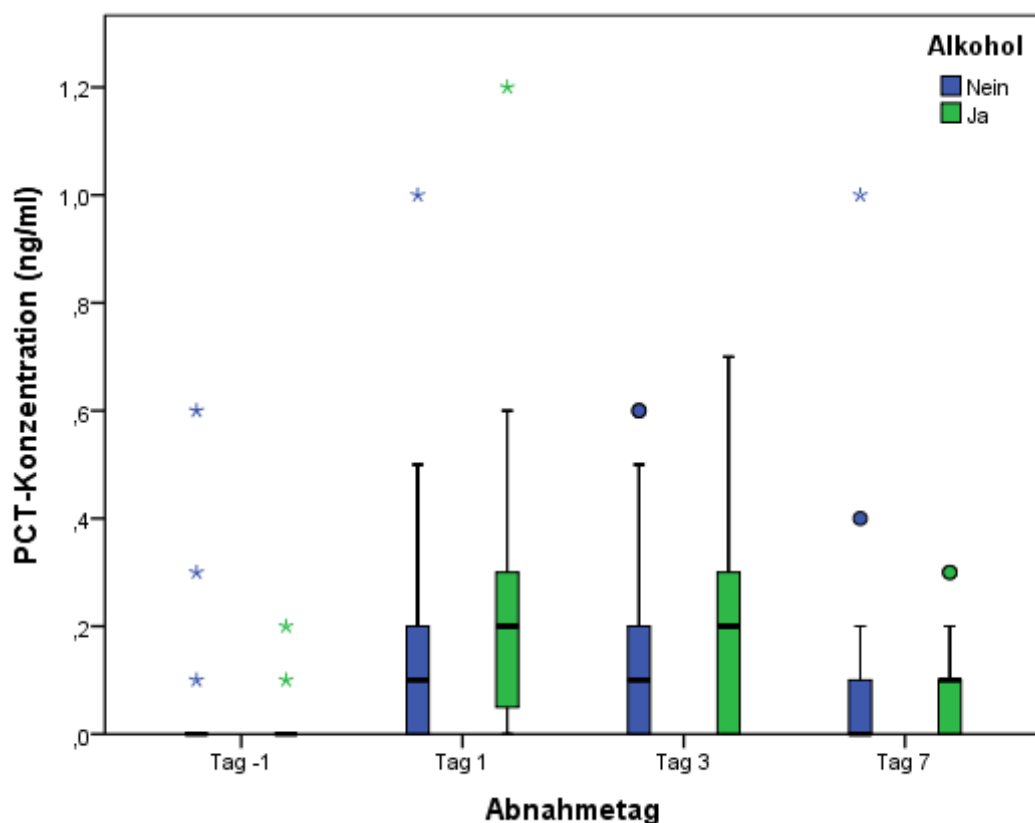


Abbildung 3.13: Boxplots der perioperativen PCT-Werte bei Alkoholabusus: Am ersten postoperativen Tag wies die Gruppe mit Alkoholabusus signifikant höhere PCT-Werte auf (Tag -1: $p=0,798$; Tag 1: $p=0,040$; Tag 3: $p=0,091$; Tag 7: $p=0,052$)

3.3.3 Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von Nikotinabusus

3.3.3.1 CRP

Die Gruppe der Raucher zeigte am dritten Tag postoperativ statistisch signifikant höhere CRP-Konzentrationen als die Gruppe der Nichtraucher ($p=0,006$). An den Tagen -1, 1 und 7 waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Tag -1: $p=0,069$; Tag 1: $p=0,443$; Tag 7: $p=0,078$). Die Verläufe der CRP-Konzentrationen beider Gruppe an den vier Abnahmetagen sind in Abbildung 3.14 dargestellt. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.17 zu entnehmen. Die PCT-Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf (vgl. Tabelle B.16, Anhang B).

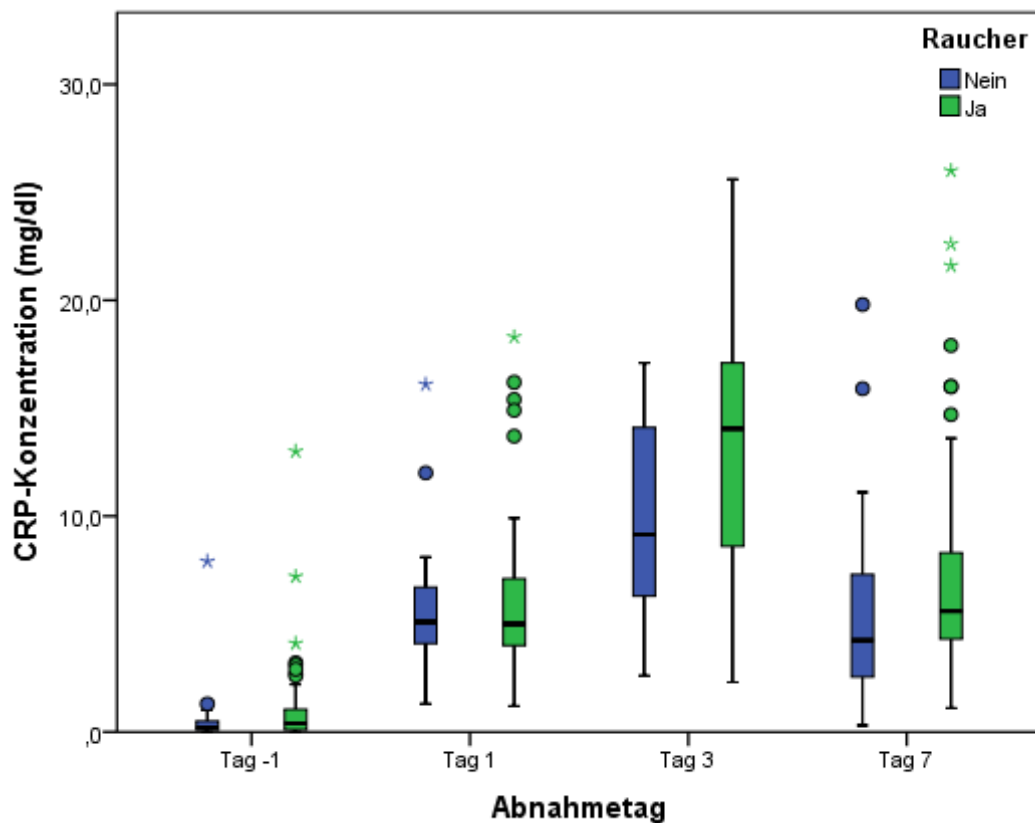


Abbildung 3.14: Boxplots der perioperativen CRP-Werte bei Nikotinabusus: Am dritten postoperativen Tag zeigten sich in der Gruppe mit Nikotinabusus signifikant höhere CRP-Werte als in der Vergleichsgruppe (Tag -1: $p=0,069$; Tag 1: $p=0,443$; Tag 3: $p=0,006$; Tag 7: $p=0,078$)

3.3.3.2 Leukozytenzahlen

Die perioperativen Leukozytenzahlen in der Gruppe der Raucher waren an allen vier Abnahmetagen statistisch signifikant höher als in der Gruppe der Nichtraucher (Tag -1: $p=0,02$; Tag 1: $p=0,002$; Tag 3: $p=0,034$; Tag 7: $p=0,044$). Die Verläufe der perioperativen Leukozytenzahlen beider Gruppen sind in Abbildung 3.15 dargestellt. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.18 zu entnehmen.

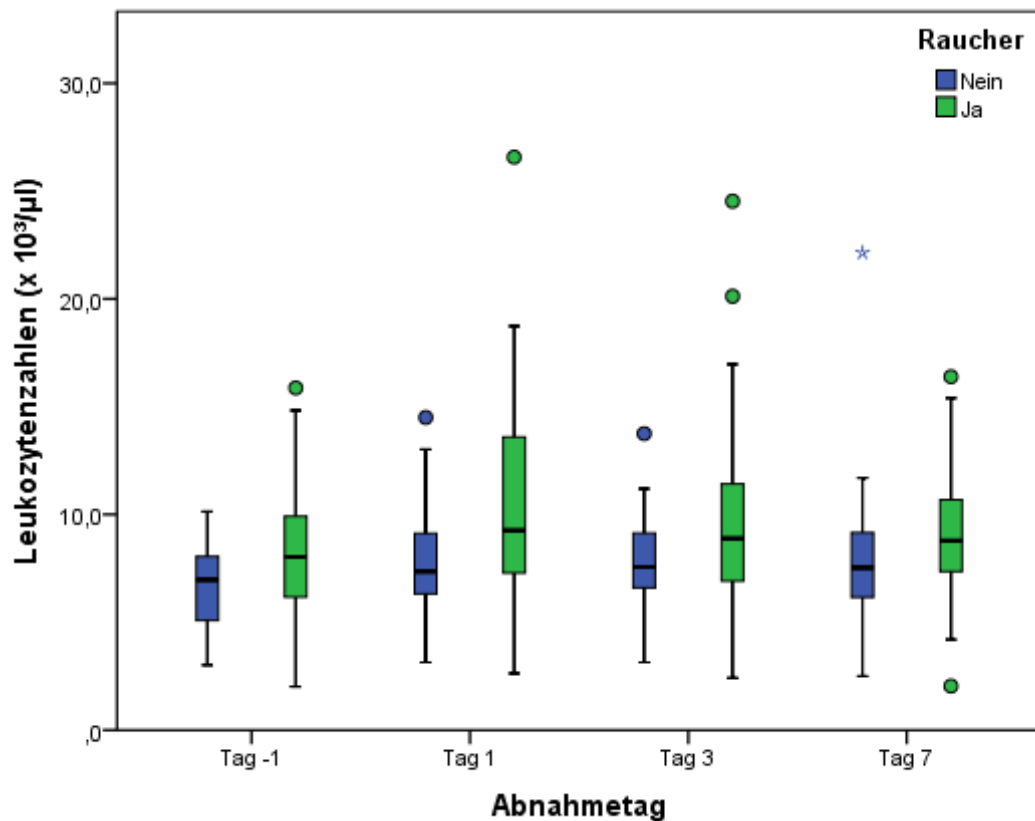


Abbildung 3.15: Boxplots der perioperativen Leukozytenzahlen bei Nikotinabusus: In der Gruppe mit Nikotinabusus zeigten sich an allen vier Abnahmetagen signifikant höhere Leukozytenzahlen als in der Vergleichsgruppe (Tag -1: $p=0,020$; Tag 1: $p=0,002$; Tag 3: $p=0,034$; Tag 7: $p=0,044$)

Ferner wurden die Entzündungsparameter der Patienten mit Diabetes mellitus mit den Werten der nicht erkrankten Patienten verglichen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die einzelnen Werte beider Gruppen an den vier Abnahmetagen sind den Tabellen B.19, B.20 und B.21 zu entnehmen.

3.4 Verläufe der perioperativen Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock

In diesem Abschnitt sind beispielhaft die Entzündungsparameter bei zwei Patienten mit besonderen klinischen Ereignissen dargestellt. Ein Patient erlitt am vierten Tag postoperativ eine Lungenembolie und wurde nach Herz-Kreislaufstillstand kardiopulmonal reanimiert. Der zweite Patient entwickelte am zweiten Tag postoperativ eine Pneumonie mit Sepsis. Bei beiden Patienten traten postoperativ extreme PCT-Werte auf, die in den Kapiteln 3.1 und 3.2 nicht berücksichtigt werden konnten. Abbildung 3.16 zeigt den Verlauf der perioperativen Entzündungsparameter beider Patienten. Die einzelnen Werte sind Tabelle B.22 (Anhang B) zu entnehmen.

Der Patient mit fulminanter Lungenembolie an Tag 4 postoperativ zeigte bis zum dritten postoperativen Tag dem Gesamtkollektiv entsprechende Werte. Drei Tage nach Auftreten der Lungenembolie zeigten sich dann deutlich erhöhte Entzündungsparameter mit der höchsten gemessenen PCT-Konzentration der gesamten Studie (PCT: 68,8 ng/ml; CRP: 21,6 mg/dl; Leukozytenzahl: $22,1 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bei dem Patient mit Pneumonie und Sepsis stieg die PCT-Konzentration am dritten postoperativen Tag von 0,4 ng/ml an Tag 1 postoperativ auf 10,6 ng/ml und fiel am siebten postoperativen Tag auf 6,7 ng/ml. Der CRP-Wert lag an Tag 1 bei 6,2 mg/dl und stieg am dritten Tag postoperativ auf 21,9 mg/dl an. Der Maximalwert der CRP-Konzentration wurde am siebten postoperativen Tag mit 26,0 mg/dl gemessen. Die Leukozytenzahlen fielen am dritten postoperativen Tag von $5,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ an Tag 1 auf $3,1 \times 10^3/\mu\text{l}$. An Tag 7 lag der Wert bei $13,7 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Zustand der beiden Patienten konnte auf der intensivmedizinischen Station stabilisiert werden, sodass sie nach einiger Zeit wieder auf die Normalstation verlegt werden konnten.

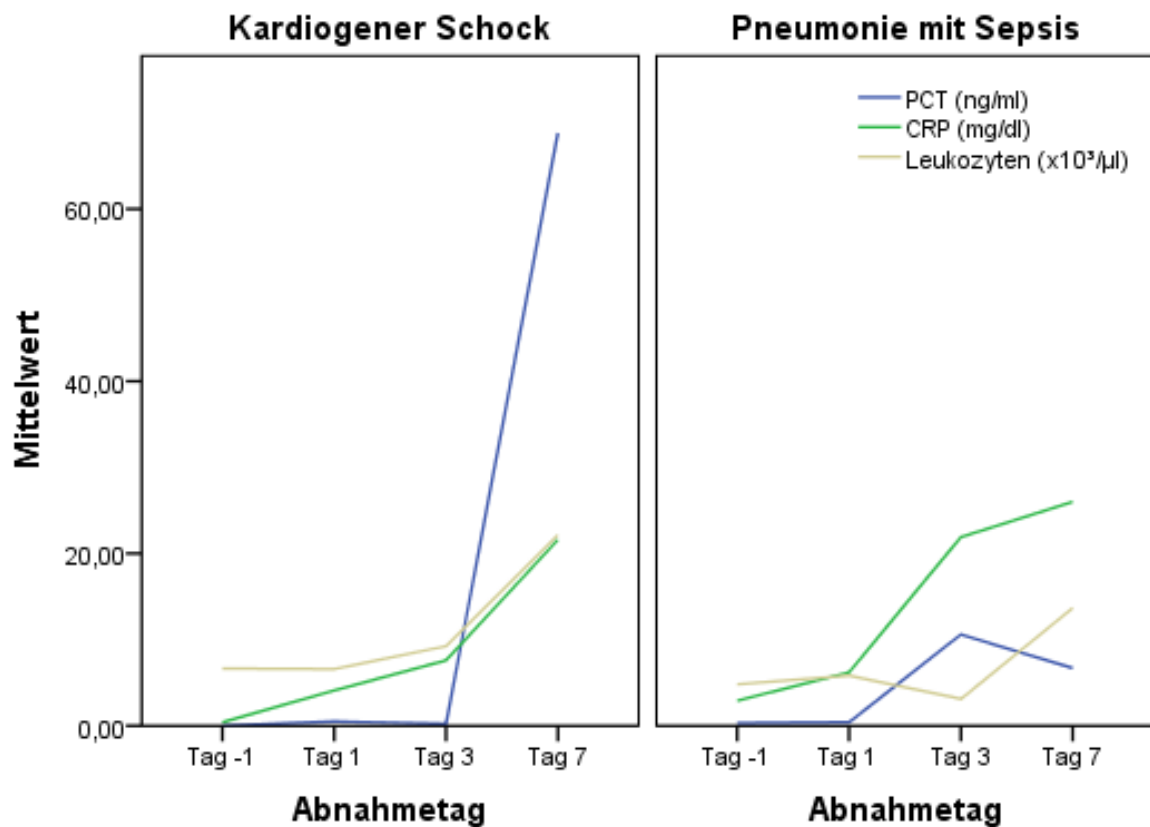


Abbildung 3.16: Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock: Patient 1 erlitt eine Lungenembolie mit anschließender Reanimationspflichtigkeit; Patient 2 entwickelte postoperativ eine Pneumonie mit anschließender Sepsis. Die bei Patient 1 an Tag 7 gemessene PCT-Konzentration betrug 68,8 ng/ml und war der in dieser Studie gemessene Maximalwert. Bei Patient 2 wurde an Tag 3 der Maximalwert der PCT-Konzentration mit 10,6 ng/ml gemessen

4 Diskussion

Die postoperative Perfusionsstörung eines mikrovaskulären freien Lappentransplantates ist eine gefürchtete Komplikation nach einer operativen plastischen Deckung in der MKG. Um die Vitalität des Transplantates zu erhalten, bedarf es einer schnellen operativen Revision mit dem Ziel, die Blutversorgung des Lappens wiederherzustellen. Die Voraussetzung für die Diagnose einer Perfusionsstörung ist ein postoperatives Lappenmonitoring. Ein wichtiges diagnostisches Instrument ist dabei die Inspektion durch erfahrene Chirurgen. Klinische Zeichen wie Blaufärbung bzw. Abblassen des Transplantates, verlängerte Rekapillarierungszeit und fehlende Blutung bei Hautinzision sind Hinweise auf eine Ischämie des Transplantates [Hirigoyen et al. 1995]. Ein weiteres etabliertes Monitoringverfahren ist das O2C-Gerät, welches die Prinzipien von Laser Doppler Flowmetrie und Gewebespektrophotometrie miteinander kombiniert [Hölzle et al. 2006; Rohleder et al. 2014]. Weiterhin wird nach neuen Verfahren geforscht, um eine möglichst frühzeitige Diagnose der Perfusionsstörung zu ermöglichen und die bestehenden Verfahren zu ergänzen.

In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass es nach akuten Ischämien des Myokards zu einem Anstieg der PCT- und CRP-Konzentrationen kommt [Beer et al. 1982; Kafkas et al. 2008; Remskar et al. 2002]. Durch die Ischämie wird dabei eine Entzündungsreaktion hervorgerufen mit der Freisetzung von unspezifischen Zytokinen wie Il-6 und TNF- α [Meisner et al. 2002; Meisner 2005; Remskar et al. 2002; Sinning et al. 2011]. Il-6 und TNF- α stellen wiederum einen wichtigen Stimulus für die Synthese von PCT und CRP dar [Erren et al. 1999; Kushner et al. 1981; Reilly et al. 2007; Schlitt et al. 2004; Wunder et al. 2004]. Demzufolge könnte eine Ischämie des Transplantates zu einem Anstieg dieser Parameter und ferner der Leukozytenzahlen führen, welche im Rahmen der Entzündungsreaktion vermehrt im Blut nachweisbar sind [Thomas 2008b]. Um diesen möglichen Zusammenhang zu untersuchen, wurden in dieser prospektiven Studie bei 100 Patienten, die sich einem elektiven Eingriff in der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion mit autologer Transplantation eines mikrovaskulären Transplantates unterzogen, prä- und postoperativ die Entzündungsparameter PCT, CRP und die Leukozytenzahlen gemessen. Die Werte der Patienten mit aufgetretener Perfusionsstörung des Transplantates wurden dann mit denen der Patienten ohne aufgetretene Perfusionsstörung verglichen.

Die gemessenen Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs zeigten postoperativ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert statistisch signifikant höhere Werte. Die CRP-

Werte und die Leukozytenzahlen waren an allen postoperativen Abnahmetagen signifikant höher (CRP: Tag 1, 3 und 7: $p < 0,001$; Leukozytenzahlen: Tag 1 und 3: $p < 0,001$; Tag 7 $p = 0,001$). Die PCT-Konzentrationen wiesen an den Tagen 1 und 3 signifikant höhere Werte auf (Tag 1: $p < 0,001$), Tag 3: $p = 0,04$). Am siebten Tag postoperativ waren die Unterschiede hingegen nicht signifikant ($p = 0,267$). Der Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit von aufgetretener Perfusionsstörung zeigte allerdings an keinem der vier Abnahmetage einen statistisch signifikanten Unterschied der gemessenen Entzündungsparameter (vgl. Kapitel 3.1). Auch beim Vergleich der aufgetretenen Perfusionsstörungen hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, Alkoholabusus, Nikotinabusus, Diabetes und verwendetem Transplantat konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (vgl. Seite 27).

Der postoperative Anstieg von PCT, CRP und den Leukozytenzahlen ist wie bei der Ischämie Folge einer unspezifischen Entzündungsreaktion. Diese wird durch Verletzung von Gewebe induziert und führt zu einem Anstieg der Entzündungsparameter. Der Anstieg korreliert mit dem Ausmaß der Gewebeverletzung [Kushner et al. 1981; Meisner et al. 2002; Thomas 2008a; Wanner et al. 2000]. Die Patienten in dieser Studie mussten sich vergleichsweise großen Operationen unterziehen. Neben dem operativen Eingriffen in der Entnahmeregion des Transplantates und der Defektregion wurde bei vielen der onkologischen Patienten auch eine Neck-Dissection durchgeführt. Im Vergleich betrifft demzufolge die iatrogene Verletzung erheblich mehr Gewebe als die Ischämie des Lappens. Daher kann der Anstieg der Entzündungsparameter im Zusammenhang mit dem operativen Trauma einen Anstieg durch die Perfusionsstörung überdecken. Ebenfalls kann die durch die Ischämie verursachte Inflammation nur zu einer verhältnismäßig geringen Zytokinfreisetzung führen. Die Freisetzung von PCT und CRP wäre somit zu gering, um einen signifikanten Anstieg der Parameter zu verursachen.

Um den postoperativen Anstieg der Entzündungsparameter besser einordnen zu können, bietet sich der Vergleich mit anderen bisher durchgeführten Studien zum postoperativen Verlauf von PCT und CRP an. Auf die Leukozytenzahlen soll hier nicht näher eingegangen werden. Meisner et al. ermittelten in einer Studie den Median von PCT und CRP bei 117 Patienten nach verschiedenen Operationen an den ersten fünf postoperativen Tagen. Eingeschlossen in die Studie wurden nur Patienten mit einem unauffälligen postoperativen Verlauf. Die niedrigsten Mediane der gemessenen Werte wies dabei die Gruppe der kleinen, aseptischen Eingriffe auf (wie z.B. Hüft-TEP, gefäßchirurgische Eingriffe, kleinere allgemeinchirurgische Eingriffe). Der Median der postoperativen PCT-Werte lag hier bei 0,38 ng/ml und ist damit um etwa das vierfache höher als der Median im Gesamtkollektiv in dieser Studie (Tag 1 und 3: 0,1 ng/ml; Tag 7: 0,0 ng/ml). Die CRP-Werte der Gruppe nach kleinen, aseptischen Eingriffen wiesen einen Median von 6,1 mg/dl auf. In dieser

Studie betrug der Median für das CRP 5 mg/dl an Tag 1 und 11,4 mg/dl an Tag 3. Ein Vergleich der CRP-Werte beider Studien ist schwierig, da Meisner et al. den Median der Werte an den postoperativen Tagen nicht separat bestimmten. Bei größeren Eingriffen an Darm, Aorta und am Herzen wurden Mediane bis 1,65 ng/ml für Procalcitonin und Mediane bis zu 19,5 mg/dl für das CRP beschrieben [Meisner et al. 1998].

Chung et al. führten eine vergleichbare Studie bei 103 Patienten nach Wirbelsäulen-OP durch. Die in ihrer Studie ermittelten Mittelwerte an den Tagen 1 und 3 postoperativ sind mit denen in dieser Studie ermittelten Mittelwerten für das PCT identisch (Tag 1: 0,17 ng/ml; Tag 3: 0,16 ng/ml). Die Mittelwerte der CRP-Werte in ihrer Studie waren allerdings deutlich geringer (Tag 1: 1,72 mg/dl; Tag 3: 2,67 mg/dl) als in dieser Studie (Tag 1: 6,1 mg/dl; Tag 3: 12 mg/dl) [Chung et al. 2011]. Aus dem Vergleich der Studien zum postoperativen Verlauf von PCT und CRP lässt sich schließen, dass sich die Verläufe je nach Art des Eingriffs unterscheiden können.

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Unterschiede der perioperativen Entzündungsparameter in Abhängigkeit von Alkoholabusus, Nikotinabusus, Geschlecht und Diabetes zeigten weiterhin, dass die Entzündungsparameter durch viele Faktoren beeinflusst werden (vgl. Kapitel. 3.3). So zeigten sich bei den männlichen Patienten signifikant höhere PCT-, CRP-Werte und Leukozytenzahlen an den postoperativen Tagen 3 (PCT: $p=0,048$; CRP: $p=0,002$; Leukozytenzahlen: $p=0,018$) und 7 (PCT: $p=0,024$; CRP: $p=0,007$; Leukozytenzahlen: $p=0,034$). Patienten mit Alkoholabusus wiesen am ersten Tag postoperativ signifikant höhere PCT-Werte auf als die Vergleichsgruppe ($p=0,04$). Bei Rauchern waren die CRP-Konzentrationen am dritten Tag postoperativ ($p=0,006$) und die Leukozytenzahlen an allen vier Abnahmetagen signifikant erhöht (Tag -1: $p=0,02$; Tag 1: $p=0,002$; Tag 3: $p=0,034$; Tag 7: $p=0,044$). In der Diabetes-Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede zur gesunden Vergleichsgruppe nachgewiesen werden. Chung et al. stellten in ihrer Studie signifikante Unterschiede in den CRP-Verläufen für die Merkmale Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertension (während des Eingriffs) und für die Operationsdauer fest. Für das PCT konnten zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden [Chung et al. 2011]. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass die postoperativen PCT- und CRP-Werte von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst werden.

Neben dem Auftreten von Perfusionsstörungen der Transplantate sind auch Wundheilungsstörungen eine häufige Komplikation im postoperativen Verlauf. Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Wundheilungsstörungen und Veränderungen der gemessenen Entzündungsparameter zu untersuchen, wurden die Werte von PCT, CRP und der Leukozytenzahlen der Patienten mit aufgetretenen Wundheilungsstörungen mit denen ohne Wundheilungsstörung verglichen. Aus statistischen Gründen wurden sämtliche Abweichungen des normalen Heilungsverlaufes der Operationswunden als Wundheilungs-

störung zusammengefasst. In der statistischen Auswertung konnten allerdings an keinem der vier Abnahmetagen statistische signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden (vgl. Kapitel 3.2). Auf eine Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen postoperativen Wundheilungsstörungen und dem Auftreten von Perfusionsstörungen wurde verzichtet, da eine Perfusionsstörung mit konsekutiver Ischämie in dieser Studie zwangsläufig eine Wundheilungsstörung des betroffenen Gewebes zur Folge hatte.

In Kapitel 3.4 wurden beispielhaft die Verläufe der PCT- und CRP-Werte bei kardiogenem Schock und Pneumonie mit Sepsis dargestellt. Vor allem die PCT-Konzentrationen zeigten Werte, die im Vergleich zu den Maximalwerten ohne besondere klinische Ereignisse um das 10-fache und mehr erhöht waren (vgl. Tab. B.22). Der Maximalwert ohne besonderes klinisches Ereignis betrug 1,2 ng/ml. Bei Pneumonie mit Sepsis und kardiogenem Schock wurden Maximalwerte von 10,6 bzw. 68,8 ng/ml gemessen. Das Beispiel des Patienten mit Pneumonie und Sepsis verdeutlicht, dass PCT infektiöse Komplikationen frühzeitig und mit großer Sicherheit anzeigt. Meisner gibt einen Grenzwert von 2 ng/ml an, ab dem eine schwere bakterielle Infektion mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegt [Meisner 1999]. Die hohen PCT-Werte bei dem Patienten mit kardiogenem Schock liegen wahrscheinlich einer temporären Ischämie des Darms und dem damit verbundenen Übertritt von Bakterien in den Blutkreislauf zugrunde [Meisner et al. 1998].

Die CRP-Werte der beiden Patienten erreichten Maximalwerte von 21,6 mg/dl (kardiogener Schock) und 26 mg/dl (Pneumonie mit Sepsis). Meisner et al. konnten bei großen Eingriffen wie Ösophagektomie und herzchirurgischen Eingriffen bei 25% der Patienten ohne Zeichen einer Inflammation CRP-Werte von mehr als 20 mg/dl nachweisen. Ein infektiöses Geschehen lässt sich in diesen Fällen durch alleinige Bestimmung von CRP nur schlecht abgrenzen. Das PCT reagiert im Vergleich zum CRP geringer auf den operativen Stimulus. Veränderungen, beispielsweise durch eine bakterielle Infektion verursacht, spiegeln sich im Verlauf der PCT-Konzentration deutlicher wieder. Meisner et al. empfehlen daher die Bestimmung von PCT zum postoperativen Monitoring vor allem hinsichtlich infektiöser Geschehen: Nach größeren Eingriffen sollten Patienten mit PCT-Werten von mehr als 2 ng/ml engmaschiger überwacht werden. Bei Patienten mit PCT-Werten über 10 ng/ml sollte eine umfassende Infektionsdiagnostik erfolgen [Meisner et al. 1998]. In mehreren Studien konnte zudem nachgewiesen werden, dass postoperativ erhöhte PCT-Werte nicht-infektiöse Komplikationen wie respiratorische Insuffizienzen oder Anastomosensuffizienzen in der Abdominalchirurgie anzeigen [Hensel et al. 1998; Meisner 1999; Reith et al. 1998]. Durch die hohe Variabilität der Verläufe von PCT und CRP nach operativen Eingriffen sollten diese Parameter nur im Verlauf und in Bezug auf die Klinik des Patienten bewertet werden [Meisner 1999].

In dieser Studie konnte kein Nutzen der Entzündungsparameter PCT, CRP und der Leukozytenzahlen zur Diagnostik von Perfusionsstörungen mikrovaskulären Transplantaten festgestellt werden. Lappentotalverluste traten insgesamt nur in 3% aller Fälle auf. Durch die Verwendung von O2C-Geräten und die klinische Erfahrung der Chirurgen konnten 10 von 13 Perfusionsstörungen rechtzeitig erkannt und behoben werden, was einer Reperfusionquote von 77% entspricht. Die Studie konnte aber zeigen, dass der Verlauf der Parameter durch eine Vielzahl an Faktoren wie beispielsweise Geschlecht, Alkoholabusus, Nikotinabusus, Art des operativen Eingriffs und infektiösen Geschehen beeinflusst wird. Diese Erkenntnisse spiegeln auch die Ergebnisse anderer Studien wieder [Chung et al. 2011; Meisner et al. 1998]. Daraus lässt sich schließen, dass PCT, CRP und die Leukozytenzahlen im postoperativen Setting stets im Verlauf und bezogen auf den individuellen Fall beurteilt werden müssen. Ferner konnte festgestellt werden, dass das PCT deutlich weniger durch den operativen Stimulus beeinflusst wird als vergleichsweise das CRP. Zum Monitoring von infektiösen Komplikationen bietet sich daher die Bestimmung von PCT im postoperativen Verlauf an.

Diese Studie umfasste mit 100 Patienten ein verhältnismäßig großes Patientenkollektiv bezogen auf die Art der Eingriffe. Allerdings war die Rate der Komplikation einer Perfusionsstörung relativ gering. In dieser Studie kam es bei 13 Patienten zu einer Perfusionsstörung des Transplantates. Aus diesem Grund besteht die Möglichkeit, dass durch die geringe Anzahl an Fällen in der Auswertung das Signifikanzniveau nicht erreicht werden konnte. Auch ist darauf hinzuweisen, dass nicht bei allen Patienten ein vollständiger Datensatz hinsichtlich der gemessenen Entzündungsparameter vorlag.

5 Zusammenfassung

Eine postoperative Komplikation bei der Verwendung von freien mikrovaskulären Transplantaten ist die Perfusionsstörung durch Störung des arteriellen Zuflusses oder durch Behinderung des venösen Abflusses des Transplantates. Durch die konsekutive Ischämie kommt es zu einer Gewebeschädigung. Wird die Perfusionsstörung frühzeitig diagnostiziert, kann die Ursache durch eine operative Revision identifiziert und behoben werden. Je früher die Revision erfolgt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, die Vitalität des Transplantates zu erhalten. Wird die Perfusionsstörung hingegen zu spät erkannt, ist das Gewebe meist avital und muss durch ein neues Transplantat ersetzt werden. Durch die Ischämie wird im Gewebe eine durch Leukozyten vermittelte Entzündungsreaktion induziert. Dabei werden unter anderem die Zytokine Interleukin-6 und TNF- α freigesetzt. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass diese Zytokine wiederum ein Stimulus für die Synthese von Procalcitonin und C-reaktiven-Protein sind. Somit könnten Veränderungen dieser Parameter und ferner der Leukozytenzahlen eine Perfusionsstörung in der frühen postoperativen Phase anzeigen. In dieser Studie wurden bei n=100 Patienten nach Transplantation von autologen mikrovaskulären Lappentransplantaten die Konzentrationen von PCT, CRP und die Leukozytenzahlen bestimmt. Ziel der Studie war die Evaluation der Parameter als Marker zur Detektion von Perfusionsstörungen mikrovaskulärer Transplantate in der frühen postoperativen Phase. Dazu wurden die Parameter bei Auftreten einer Perfusionsstörung an den postoperativen Tagen 1, 3 und 7 mit denen ohne Komplikation verglichen und auf einen signifikanten Unterschied hin untersucht. Die postoperativ gemessenen Entzündungsparameter des Gesamtkollektivs waren im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten mit Ausnahme des Procalcitonins am siebten postoperativen Tag statistisch signifikant höher. Der Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit von aufgetretener Perfusionsstörung zeigte allerdings an keinem der Abnahmetage einen statistisch signifikanten Unterschied der Entzündungsparameter. Folglich konnte in dieser Studie kein Nutzen der Entzündungsparameter Procalcitonin, CRP und der Leukozytenzahlen zur frühzeitigen Diagnose von postoperativ auftretenden Ischämien von mikrovaskulären Lappentransplantaten nachgewiesen werden. Vielmehr zeigte sich, dass die Parameter im postoperativen Verlauf von einer Vielzahl an Faktoren wie beispielsweise Geschlecht, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Art des operativen Eingriffs und infektiösen Geschehen beeinflusst werden. Aus diesem Grund sollten die gemessenen Werte immer individuell und bezogen auf den klinischen Verlauf betrachtet werden.

Literatur

- [1] B. Adamik, J. Kubler-Kielb, B. Golebiowska, A. Gamian und A. Kubler. „Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications“. In: *Intensive Care Med* 2000, 26.9, S. 1259–1267.
- [2] A. Aouifi, V. Piriou, O. Bastien, P. Blanc, H. Bouvier, R. Evans, M. Celard, F. Vandenesch, R. Rousson und J. J. Lehot. „Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients“. In: *Crit Care Med* 2000, 28.9, S. 3171–3176.
- [3] M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin, J. Raymond, J. Guilbaud und C. Bohuon. „High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection“. In: *Lancet* 1993, 341.8844, S. 515–518.
- [4] E. Aufweber, C. Jorup-Ronstrom, A. Edner und L. O. Hansson. „C-reactive protein sufficient as screening test in bacterial vs. viral infections“. In: *J Infect* 1991, 23.2, S. 216–220.
- [5] C. M. Ballantyne und V. Nambi. „Markers of inflammation and their clinical significance“. In: *Atheroscler Suppl* 2005, 6.2, S. 21–29.
- [6] F. C. de Beer, C. R. Hind, K. M. Fox, R. M. Allan, A. Maseri und M. B. Pepys. „Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction“. In: *Br Heart J* 1982, 47.3, S. 239–243.
- [7] J. V. den Bossche, K. Devreese, M. R. Malfait, V. de Vyvere, A. Wauters, H. Neelis und P. d. Schouwer. „Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120“. In: *Clin Chem Lab Med* 2002, 40.1, S. 69–73.
- [8] M. Burger, A. Bronstrup und K. Pietrzik. „Derivation of tolerable upper alcohol intake levels in Germany: a systematic review of risks and benefits of moderate alcohol consumption“. In: *Prev Med* 2004, 39.1, S. 111–127.

-
- [9] B. Campbell, T. Badrick, R. Flatman und D. Kanowski. „Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays“. In: *Ann Clin Biochem* 2002, 39.Pt 2, S. 85–88.
- [10] H. C. Chen, D. L. Ganos, B. C. Coessens, S. Kyutoku und M. S. Noordhoff. „Free forearm flap for closure of difficult oronasal fistulas in cleft palate patients“. In: *Plast Reconstr Surg* 1992a, 90.5, S. 757–762.
- [11] H. C. Chen, Y. B. Tang und M. S. Noordhoff. „Patch esophagoplasty with free forearm flap for focal stricture of the pharyngoesophageal junction and the cervical esophagus“. In: *Plast Reconstr Surg* 1992b, 90.1, S. 45–52.
- [12] Z. W. Chen und W. Yan. „The study and clinical application of the osteocutaneous flap of fibula“. In: *Microsurgery* 1983, 4.1, S. 11–16.
- [13] B. S. Cheng. „Free forearm flap transplantation in repair and reconstruction of tongue defects“. In: *Zhonghua kou qiang ke za zhi [Chinese journal of stomatology]* 1983, 18.1, S. 39–41.
- [14] A. P. Chua und K. H. Lee. „Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS)“. In: *J Infect* 2004, 48.4, S. 303–306.
- [15] D. C. Chuang, H. C. Chen, F. C. Wei und M. S. Noordhoff. „Compound functioning free muscle flap transplantation (lateral half of soleus, fibula, and skin flap)“. In: *Plast Reconstr Surg* 1992, 89.2, S. 335–339.
- [16] Y. G. Chung, Y. S. Won, Y. J. Kwon, H. C. Shin, C. S. Choi und J.-S. Yeom. „Comparison of Serum CRP and Procalcitonin in Patients after Spine Surgery“. In: *J Korean Neurosurg Soc* 2011, 49.1, S. 43–48.
- [17] C. Clec'h, F. Ferriere, P. Karoubi, J. P. Fosse, M. Cupa, P. Hoang und Y. Cohen. „Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock“. In: *Crit Care Med* 2004, 32.5, S. 1166–1169.
- [18] C. M. Colley, A. Fleck, A. W. Goode, B. R. Muller und M. A. Myers. „Early time course of the acute phase protein response in man“. In: *J Clin Pathol* 1983, 36.2, S. 203–207.
- [19] P. Dandona, D. Nix, M. F. Wilson, A. Aljada, J. Love, M. Assicot und C. Bohuon. „Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects“. In: *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79.6, S. 1605–1608.
-

-
- [20] J. Danesh, J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, Lowe, Gordon D O, M. B. Pepys und V. Gudnason. „C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease“. In: *N Engl J Med* 2004, 350.14, S. 1387–1397.
- [21] J. J. Disa, P. G. Cordeiro und D. A. Hidalgo. „Efficacy of conventional monitoring techniques in free tissue transfer: an 11-year experience in 750 consecutive cases“. In: *Plast Reconstr Surg* 1999, 104.1, S. 97–101.
- [22] P. Eckert und K. Schnackerz. „Ischemic tolerance of human skeletal muscle“. In: *Ann Plast Surg* 1991, 26.1, S. 77–84.
- [23] E. Eriksson und P. Heden. „Method for skin blood flow studies in the pig“. In: *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988, 22.3, S. 229–232.
- [24] M. Erren, H. Reinecke, R. Junker, M. Fobker, H. Schulte, J. O. Schurek, J. Kropf, S. Kerber, G. Breithardt, G. Assmann und P. Cullen. „Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries“. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19.10, S. 2355–2363.
- [25] O. M. Farhan-Alanie, J. McMahon und D. C. McMillan. „Systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection of oral squamous cell carcinoma“. In: *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014, 53.2, S. 126–31.
- [26] E. R. Ferreiros, C. P. Boissonnet, R. Pizarro, P. F. Merletti, G. Corrado, A. Cagide und O. O. Bazzino. „Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina“. In: *Circulation* 1999, 100.19, S. 1958–1963.
- [27] A. F. Flemming, M. D. Brough, N. D. Evans, H. R. Grant, M. Harris, D. R. James, M. Lawlor und I. M. Laws. „Mandibular reconstruction using vascularised fibula“. In: *Br J Plast Surg* 1990, 43.4, S. 403–409.
- [28] E. S. Ford, W. H. Giles, A. H. Mokdad und G. L. Myers. „Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women“. In: *Clin Chem* 2004, 50.3, S. 574–581.
- [29] A. Geppert, A. Steiner, G. Delle-Karth, G. Heinz und K. Huber. „Usefulness of procalcitonin for diagnosing complicating sepsis in patients with cardiogenic shock“. In: *Intensive Care Med* 2003, 29.8, S. 1384–1389.
-

-
- [30] K. Harii, S. Ebihara, I. Ono, H. Saito, S. Terui und T. Takato. „Pharyngoesophageal reconstruction using a fabricated forearm free flap“. In: *Plast Reconstr Surg* 1985, 75.4, S. 463–476.
- [31] A. G. Harris, M. Steinbauer, R. Leiderer und K. Messmer. „Role of leukocyte plugging and edema in skeletal muscle ischemia-reperfusion injury“. In: *Am J Physiol* 1997, 273.2 Pt 2, S. 989–96.
- [32] M. Hatoko, T. Harashina, T. Inoue, I. Tanaka und K. Imai. „Reconstruction of palate with radial forearm flap; a report of 3 cases“. In: *Br J Plast Surg* 1990, 43.3, S. 350–354.
- [33] M. Hensel, T. Volk, W. D. Docke, F. Kern, D. Tschirna, K. Egerer, W. Konertz und W. J. Kox. „Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass“. In: *Anesthesiology* 1998, 89.1, S. 93–104.
- [34] D. A. Hidalgo. „Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction“. In: *Plast Reconstr Surg* 1989, 84.1, S. 71–79.
- [35] D. A. Hidalgo. „Fibula free flap mandibular reconstruction“. In: *Clin Plast Surg* 1994, 21.1, S. 25–35.
- [36] M. B. Hirigoyen, M. L. Urken und H. Weinberg. „Free flap monitoring: a review of current practice“. In: *Microsurgery* 1995, 16.11, S. 723–6, 727.
- [37] G. Hoffmann, G. Totzke, M. Seibel, M. Smolny, F. J. Wiedermann und W. Schobersberger. „In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin“. In: *Crit Care Med* 2001, 29.1, S. 112–116.
- [38] G. Hoffmann, M. Czechowski, M. Schloesser und W. Schobersberger. „Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells“. In: *Crit Care Med* 2002, 30.9, S. 2091–2095.
- [39] C. A. Hölzle. „Tierexperimentelle Untersuchungen zur Ischämischen Präkonditionierung bei der NMRI-Maus“. Diss. München: Technische Universität München, 2010.
- [40] F. Hölzle, D. J. Loeffelbein, D. Nolte und K.-D. Wolff. „Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry“. In: *J Craniomaxillofac Surg* 2006, 34.1, S. 25–33.
-

-
- [41] F. Ilhan, H. Akbulut, I. Karaca, A. Godekmerdan, E. Ilkay und V. Bulut. „Procalcitonin, c-reactive protein and neopterin levels in patients with coronary atherosclerosis“. In: *Acta Cardiol* 2005, 60.4, S. 361–365.
- [42] N. Kafkas, K. Venetsanou, S. Patsilidakos, V. Voudris, D. Antonatos, K. Kelesidis, G. Baltopoulos, P. Maniatis und D. V. Cokkinos. „Procalcitonin in acute myocardial infarction“. In: *Acute Card Care* 2008, 10.1, S. 30–36.
- [43] L. P. Kamolz, K. F. Schrogendorfer, P. Giovanoli, R. Koller und M. Frey. „Continuous free-flap monitoring with tissue-oxygen measurements: experiences of the last years“. In: *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2002, 34.3, S. 195–200.
- [44] S. D. Khandavilli, P. O. Ceallaigh, C. J. Lloyd und R. Whitaker. „Serum C-reactive protein as a prognostic indicator in patients with oral squamous cell carcinoma“. In: *Oral Oncol* 2009, 45.10, S. 912–914.
- [45] B. Korczowski und W. Szybist. „Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies“. In: *Acta Paediatr* 2004, 93.2, S. 169–173.
- [46] M. Korppi und L. Kroger. „C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children“. In: *Scand J Infect Dis* 1993, 25.2, S. 207–213.
- [47] I. Kushner, H. Gewurz und M. D. Benson. „C-reactive protein and the acute-phase response“. In: *J Lab Clin Med* 1981, 97.6, S. 739–749.
- [48] L. K. Lam, W. I. Wei, V. S. Chan, R. W. Ng und W. K. Ho. „Microvascular free tissue reconstruction following extirpation of head and neck tumour: experience towards an optimal outcome“. In: *J Laryngol Otol* 2002, 116.11, S. 929–936.
- [49] S. Langer, L. Steinstrasser, M. Lehnhardt, N. Strack, H. U. Steinau, A. Daigeler und H. H. Homann. „Anterolateral thigh flaps for reconstruction of traumatological and oncological defects“. In: *Unfallchirurg* 2008, 111.5, S. 323–330.
- [50] J. M. Le Moullec, A. Jullienne, J. Chenais, F. Lasmoles, J. M. Guliana, G. Milhaud und M. S. Moukhtar. „The complete sequence of human preprocalcitonin“. In: *FEBS Lett.* 1984, 167.1, S. 93–97.
- [51] Y.-J. Lee, C.-H. Park, J.-W. Yun und Y.-S. Lee. „Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS)“. In: *Yonsei Med J* 2004, 45.1, S. 29–37.
-

-
- [52] G. Liuzzo, L. M. Biasucci, J. R. Gallimore, R. L. Grillo, A. G. Rebuzzi, M. B. Pepys und A. Maseri. „The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina“. In: *N Engl J Med* 1994, 331.7, S. 417–424.
- [53] R. Martinez, C. Gaul, M. Buchfelder, F. Erbguth und K. Tschaikowsky. „Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients“. In: *Intensive Care Med* 2002, 28.2, S. 208–210.
- [54] M. Meisner. „Procalcitonin Erfahrungen mit einer neuen Meßgröße für bakterielle Infektionen und systemische Inflammation“. In: *J Lab Clin Med* 1999, 23.5, S. 263–272.
- [55] M. Meisner, C. Rauschmayer, J. Schmidt, R. Feyrer, R. Cesnjevar, D. Bredle und K. Tschaikowsky. „Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications“. In: *Intensive Care Med* 2002, 28.8, S. 1094–1102.
- [56] M. Meisner, J. Schmidt, H. Huttner und K. Tschaikowsky. „The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function“. In: *Intensive Care Med* 2000, 26 Suppl 2, S. 212–6.
- [57] M. Meisner, K. Tschaikowsky, A. Hutzler, C. Schick und J. Schuttler. „Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery“. In: *Intensive Care Med* 1998, 24.7, S. 680–684.
- [58] M. Meisner. „Biomarkers of sepsis: clinically useful?“ In: *Curr Opin Crit Care* 2005, 11.5, S. 473–480.
- [59] M. Meisner, V. Muller, Z. Khakpour, E. Toegel und H. Redl. „Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model“. In: *Shock* 2003, 19.2, S. 187–190.
- [60] H. Mothes, T. Donicke, R. Friedel, M. Simon, E. Markgraf und O. Bach. „Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery“. In: *J Trauma* 2004, 57.5, S. 1018–1024.
- [61] W. Muhlbauer, E. Herndl und W. Stock. „The forearm flap“. In: *Plast Reconstr Surg* 1982, 70.3, S. 336–344.
- [62] W. Muhlbauer, R. R. Olbrisch, E. Herndl und W. Stock. „Treatment of neck contracture after burns with a free under arm flap“. In: *Der Chirurg* 1981, 52.10, S. 635–637.
-

-
- [63] B. Al-Nawas, I. Krammer und P. M. Shah. „Procalcitonin in diagnosis of severe infections“. In: *Eur J Med Res* 1996, 1.7, S. 331–333.
- [64] N. S. Niranjan und D. P. Watson. „Reconstruction of the cheek using a "suspended" radial forearm free flap“. In: *Br J Plast Surg* 1990, 43.3, S. 365–366.
- [65] P. S. Nose. „Cytokines and reperfusion injury“. In: *J Card Surg* 1993, 8.2 Suppl, S. 305–308.
- [66] E. S. Nylen, K. T. Whang, Snider, R H Jr, P. M. Steinwald, J. C. White und K. L. Becker. „Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis“. In: *Crit Care Med* 1998, 26.6, S. 1001–1006.
- [67] M. Oberhoffer, S. Russwurm, D. Bredle, K. Chatzinicolaou und K. Reinhart. „Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points“. In: *Intensive Care Med* 2000, 26 Suppl 2, S. 170–4.
- [68] G. P. Palace, P. J. Del-Vecchio, M. J. Horgan und A. B. Malik. „Release of tumor necrosis factor after pulmonary artery occlusion and reperfusion“. In: *Am Rev Respir Dis* 1993, 147.1, S. 143–147.
- [69] T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander, J. L. Anderson, R. O. 3. Cannon, M. Criqui, Y. Y. Fadl, S. P. Fortmann, Y. Hong, G. L. Myers, N. Rifai, S. C. J. Smith, K. Taubert, R. P. Tracy und F. Vinicor. „Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association“. In: *Circulation* 2003, 107.3, S. 499–511.
- [70] L. A. J. Picard-Ami, J. G. Thomson und C. L. Kerrigan. „Critical ischemia times and survival patterns of experimental pig flaps“. In: *Plast Reconstr Surg* 1990, 86.4, S. 739–43, 744–5.
- [71] P. Pova, L. Coelho, E. Almeida, A. Fernandes, R. Mealha, P. Moreira und H. Sabino. „C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients“. In: *Clin Microbiol Infect* 2005, 11.2, S. 101–108.
- [72] P. Pova. „C-reactive protein: a valuable marker of sepsis“. In: *Intensive Care Med* 2002, 28.3, S. 235–243.
-

-
- [73] M. P. Reilly, A. Rohatgi, K. McMahon, M. L. Wolfe, S. C. Pinto, T. Rhodes, C. Gorman und D. J. Rader. „Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans“. In: *J Investig Med* 2007, 55.1, S. 26–35.
- [74] H. B. Reith, U. Mittelkötter, E. S. Debus, C. Kussner und A. Thiede. „Procalcitonin in early detection of postoperative complications“. In: *Dig Surg* 1998, 15.3, S. 260–265.
- [75] M. Remskar, M. Horvat, S. Hojker und M. Noc. „Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction“. In: *Wien Klin Wochenschr* 2002, 114.5-6, S. 205–210.
- [76] B. Resch, W. Gusenleitner und W. Müller. „Procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein and leukocyte counts in infants with bronchiolitis“. In: *Pediatr Infect Dis J* 2003, 22.5, S. 475–476.
- [77] C. F. Rochlitz und R. Herrmann. „Smoking and leukocytosis“. In: *Dtsch Med Wochenschr* 1990, 115.19, S. 756.
- [78] N. H. Rohleder, S. Flensberg, F. Bauer, S. Wagenpfeil, C. J. Wales, S. Koerdt, K. D. Wolff, F. Hölzle, T. Steiner und M. R. Kesting. „Can tissue spectrophotometry and laser Doppler flowmetry help to identify patients at risk for wound healing disorders after neck dissection?“ In: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014, 117.3, S. 302–311.
- [79] N. H. Rohleder, K. D. Wolff, F. Hölzle, S. Wagenpfeil, C. J. Wales, R. J. Hasler und M. R. Kesting. „Secondary maxillofacial reconstruction with the radial forearm free flap: a standard operating procedure for the venous microanastomoses“. In: *Ann Surg Oncol* 2011, 18.7, S. 1980–1987.
- [80] R. C. Sadove, E. A. Luce und P. C. McGrath. „Reconstruction of the lower lip and chin with the composite radial forearm-palmaris longus free flap“. In: *Plast Reconstr Surg* 1991, 88.2, S. 209–214.
- [81] A. Schlitt, G. H. Heine, S. Blankenberg, C. Espinola-Klein, J. F. Dopheide, C. Bickel, K. J. Lackner, M. Iz, J. Meyer, H. Darius und H. J. Rupprecht. „CD14+CD16+ monocytes in coronary artery disease and their relationship to serum TNF-alpha levels“. In: *Thromb Haemost* 2004, 92.2, S. 419–424.
- [82] R. Schon, R. Gutwald, A. Schramm, J. Duker, N. C. Gellrich und R. Schmelzeisen. „Color duplex ultrasound in monitoring vascularized fibula transplants“. In: *Mund Kiefer Gesichtschir* 2002, 6.5, S. 319–322.
-

-
- [83] S. Schwarz, M. Bertram, S. Schwab, K. Andrassy und W. Hacke. „Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis“. In: *Crit Care Med* 2000, 28.6, S. 1828–1832.
- [84] C. R. Sinning, J.-M. Sinning, A. Schulz, R. B. Schnabel, E. Lubos, P. S. Wild, J. Papassotiriou, A. Bergmann, S. Blankenberg, T. Munzel und C. Bickel. „Association of serum procalcitonin with cardiovascular prognosis in coronary artery disease“. In: *Circ J* 2011, 75.5, S. 1184–1191.
- [85] R. H. Snider, E. S. Nylen und K. L. Becker. „Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization“. In: *J. Investig. Med.* 1997, 45.9, S. 552–560.
- [86] G. A. Solomon, M. J. Yaremchuk und P. N. Manson. „Doppler ultrasound surface monitoring of both arterial and venous flow in clinical free tissue transfers“. In: *J Reconstr Microsurg* 1986, 3.1, S. 39–41.
- [87] Y. G. Song, G. Z. Chen und Y. L. Song. „The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery“. In: *Br J Plast Surg* 1984, 37.2, S. 149–159.
- [88] D. S. Soutar und I. A. McGregor. „The radial forearm flap in intraoral reconstruction: the experience of 60 consecutive cases“. In: *Plast Reconstr Surg* 1986, 78.1, S. 1–8.
- [89] D. S. Soutar, L. R. Scheker, N. S. Tanner und I. A. McGregor. „The radial forearm flap: a versatile method for intra-oral reconstruction“. In: *Plast Reconstr Surg* 1983, 36.1, S. 1–8.
- [90] D. S. Soutar und W. P. Widdowson. „Immediate reconstruction of the mandible using a vascularized segment of radius“. In: *Head Neck Surg* 1986, 8.4, S. 232–246.
- [91] J. D. Suh, J. A. Sercarz, E. Abemayor, T. C. Calcaterra, J. D. Rawnsley, D. Alam und K. E. Blackwell. „Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction“. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, 130.8, S. 962–966.
- [92] E. Suprin, C. Camus, A. Gacouin, Y. Le Tulzo, S. Lavoue, A. Feuillu und R. Thomas. „Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?“ In: *Intensive Care Med* 2000, 26.9, S. 1232–1238.
-

-
- [93] A. J. Szalai, A. Agrawal, T. J. Greenhough und J. E. Volanakis. „C-reactive protein: structural biology and host defense function“. In: *Clin Chem Lab Med* 1999, 37.3, S. 265–270.
- [94] L. Thomas. „C-reaktives Protein“. In: *Labor und Diagnose*. Hrsg. von L. Thomas. Frankfurt und M: TH-Books-Verl.-Ges., 2008a, S. 1010–1022.
- [95] L. Thomas. „Leukozytenzahl und Differenzierung“. In: *Labor und Diagnose*. Hrsg. von L. Thomas. Frankfurt und M: TH-Books-Verl.-Ges., 2008b, S. 742–755.
- [96] L. Thomas und M. Meisner. „Procalcitonin (PCT)“. In: *Labor und Diagnose*. Hrsg. von L. Thomas. Frankfurt und M: TH-Books-Verl.-Ges., 2008c, S. 1023–1028.
- [97] L. Thomas, Hrsg. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 7. Aufl., Jub.-Ausg. Frankfurt und M: TH-Books-Verl.-Ges., 2008.
- [98] T. T. Timonen und P. Koistinen. „C-reactive protein for detection and follow-up of bacterial and fungal infections in severely neutropenic patients with acute leukaemia“. In: *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985, 21.5, S. 557–562.
- [99] M. L. Urken. *Atlas of regional and free flaps for head and neck reconstruction*. New York: Raven Press, 1995.
- [100] S. Verma, P. E. Szmitko und P. M. Ridker. „C-reactive protein comes of age“. In: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005, 2.1, S. 29–36.
- [101] G. A. Wanner, M. Keel, U. Steckholzer, W. Beier, R. Stocker und W. Ertel. „Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients“. In: *Crit Care Med* 2000, 28.4, S. 950–957.
- [102] F.-C. Wei, V. Jain, N. Celik, H.-C. Chen, D. C.-C. Chuang und C.-H. Lin. „Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps“. In: *Plast Reconstr Surg* 2002, 109.7, S. 2219–26, 2227–30.
- [103] F. C. Wei, C. S. Seah, Y. C. Tsai, S. J. Liu und M. S. Tsai. „Fibula osteoseptocutaneous flap for reconstruction of composite mandibular defects“. In: *Plast Reconstr Surg* 1994, 93.2, S. 294–304, 305–6.
- [104] K. T. Whang, S. D. Vath, K. L. Becker, R. H. Snider, E. S. Nylen, B. Muller, Q. Li, L. Tamarkin und J. C. White. „Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis“. In: *Shock* 1999, 12.4, S. 268–273.
-

-
- [105] K. D. Wolff. „Indications for the vastus lateralis flap in oral and maxillofacial surgery“. In: *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998, 36.5, S. 358–364.
- [106] K. D. Wolff, J. Ervens, K. Herzog und B. Hoffmeister. „Experience with the osteo-cutaneous fibula flap: an analysis of 24 consecutive reconstructions of composite mandibular defects“. In: *J Craniomaxillofac Surg* 1996, 24.6, S. 330–338.
- [107] K. D. Wolff und A. Grundmann. „The free vastus lateralis flap: an anatomic study with case reports“. In: *Plast Reconstr Surg* 1992, 89.3, S. 469–75, 476–7.
- [108] K. D. Wolff und F. Hölzle. „Radial Forearm Flap“. In: *Raising of microvascular flaps*. Hrsg. von K.-D. Wolff und F. Hölzle. Heidelberg und New York: Springer Verlag, 2011b, S. 1–20.
- [109] K. D. Wolff und F. Hölzle. „Anterolateral Thigh/Vastus Laterals Flap“. In: *Raising of microvascular flaps*. Hrsg. von K.-D. Wolff und F. Hölzle. Heidelberg und New York: Springer Verlag, 2011c, S. 39–62.
- [110] K. D. Wolff und F. Hölzle. „Fibular Flap“. In: *Raising of microvascular flaps*. Hrsg. von K.-D. Wolff und F. Hölzle. Heidelberg und New York: Springer Verlag, 2011d, S. 105–130.
- [111] K. D. Wolff und H. R. Metelmann. „Applications of the lateral vastus muscle flap“. In: *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992, 21.4, S. 215–218.
- [112] K. D. Wolff, T. Plath, J. Frege und B. Hoffmeister. „Primary thinning and de-epithelialization of microsurgical transplants from the lateral thigh“. In: *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000, 4.2, S. 88–94.
- [113] C. Wunder, O. Eichelbronner und N. Roewer. „Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II“. In: *Inflamm Res* 2004, 53.4, S. 158–163.
- [114] A. Yamada, K. Harii, Y. Itoh, T. Kikawada und H. Miyashita. „Reconstruction of the cervical trachea with a free forearm flap“. In: *Br J Plast Surg* 1993, 46.1, S. 32–35.
- [115] J. C. Yuen und Z. Feng. „Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: five-year experience“. In: *Plast Reconstr Surg* 2000, 105.1, S. 55–61.
-

Anhang A

Die folgenden Originalauszüge der Verfahrensanleitungen wurden mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Schulz (Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar) zur Verfügung gestellt.

ms_0505688803V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

cobas[®]

Procalcitonin

REF		SYSTEM
05056888 003	100	Elecsys 210 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Deutsch**Anwendungszweck**

Immunologischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von PCT (Procalcitonin) in Humanserum und -plasma.

Der Elecsys BRAHMS PCT Test kann als Hilfe zur Früherkennung klinisch relevanter bakterieller Infektionen verwendet werden.

Der ElektroChemilumineszenz ImmunoAssay "ECLIA" ist zur Durchführung an Elecsys und cobas e Immunoassay-Systemen vorgesehen.

Zusammenfassung

Procalcitonin (PCT) ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes Prohormon mit einem Molekulargewicht von ca. 12,7 kDa. PCT wird von neuroendokrinen Zellen (C-Zellen im Gewebe der Schilddrüse, der Lunge und der Bauchspeicheldrüse) exprimiert und anschließend enzymatisch in (unreifes) Calcitonin, Katalcalin und das N-terminale Ende gespalten. Das Blut gesunder Personen enthält nur geringe Mengen an PCT.^{1,2} Es zeigte sich, dass der PCT-Spiegel während einer bakteriellen Infektion ansteigt.

Es ist wahrscheinlich, dass verschiedene Gewebearten im gesamten Körper PCT als Antwort auf eine Sepsis exprimieren, wie im Tiermodell gezeigt wurde.³ Zirkulierendes PCT in Sepsis-Patienten besteht aus lediglich 114 Aminosäuren, da im N-terminalen Ende das Dipeptid Ala-Pro fehlt.⁴

Erhöhte PCT-Werte finden sich häufig bei Patienten, die an bakterieller Sepsis, vor allem schwerer Sepsis und septischem Schock, leiden.^{5,6,7,8,9,10} PCT wird bei Sepsis-Patienten als Marker zur Unterstützung der Vorhersage des Krankheitsverlaufs angewendet.^{9,11,12,13}

Bei akuter Pankreatitis hat sich PCT als verlässlicher Indikator für Schweregrad und hauptsächlich Komplikationen erwiesen.^{14,15}

Bei Patienten mit nicht im Krankenhaus erworbenen Atemwegsinfektionen oder beatmungsinduzierter Pneumonie kann eine PCT-Bestimmung über die Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie entscheiden und zur Überwachung des Behandlungserfolges dienen.^{16,17}

Testprinzip

Sandwichprinzip. Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten

- 1. Inkubation: Antigen aus 30 µL Probe, ein biotinylierter monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper, und ein monoklonaler PCT-spezifischer Antikörper, markiert mit Ruthenium Komplex^{a)} bilden einen Sandwich-Komplex.
- 2. Inkubation: Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.
- Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.
- Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen

Auf dem Reagenz-Rackpack-Etikett (M, R1, R2) ist PCT angegeben.

- M Streptavidin beschichtete Mikropartikel (Deckel transparent), 1 Flasche, 6,5 mL:
Streptavidin-beschichtete Mikropartikel, 0,72 mg/mL;
Konservierungsmittel.

R1 Anti-PCT-Ak-Biotin (Deckel grau), 1 Flasche, 9 mL:
Biotinylierter monoklonaler anti-PCT Antikörper (Maus) 2,0 µg/mL;
Phosphatpuffer 95 mmol/L, pH 7,5; Konservierungsmittel.

R2 Anti-PCT-Ak-Ru(bpy)₃²⁺ (Deckel schwarz), 1 Flasche, 9 mL:
Monoklonaler anti-PCT Antikörper (Maus) markiert mit Ruthenium-Komplex 5,6 µg/mL; Phosphatpuffer 95 mmol/L, pH 7,5;
Konservierungsmittel.

PCT Cal1 PCT Kalibrator 1 (Deckel weiß), 1 Flasche (Lyophilisat) für 4 mL:

PCT (rekombinant) ca. 0,10 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PCT Cal2 PCT Kalibrator 2 (Deckel schwarz), 1 Flasche (Lyophilisat) für 4 mL:

PCT (rekombinant) ca. 54 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PC PCT1 PreciControl PCT 1 (Deckel beige), 2 Flaschen (Lyophilisat) für je 4 mL:

PCT (rekombinant) ca. 0,50 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

PC PCT2 PreciControl PCT 2 (Deckel braun), 2 Flaschen (Lyophilisat) für je 4 mL:

PCT (rekombinant) ca. 10 ng/mL in einer Humanserummatrix; Konservierungsmittel.

Kalibratoren: Die genauen chargenspezifischen Werte sind in den Barcode-Etiketten des testspezifischen Reagenz enthalten.

Kontrollen: Die genauen chargenspezifischen Sollwerte und Bereiche sind in den Barcodes bzw. in dem beiliegenden Wertebblatt enthalten (oder werden elektronisch zur Verfügung gestellt).

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

Humanmaterial gilt als potentiell infektiös. Für alle aus Humanblut hergestellten Produkte wird nur Blut von einzeln getesteten Spendern verwendet, bei denen weder Antikörper gegen HCV und HIV noch HBsAg nachzuweisen sind. Die angewendeten Testmethoden sind von der US-Gesundheitsbehörde (FDA) genehmigt bzw. erfüllen die Anforderungen der Europäischen Direktive 98/79/EG, Anhang II, Liste A.

Da keine Testmethode mit absoluter Sicherheit eine potentielle Infektionsgefahr ausschließen kann, sollte das Material mit der gleichen Sorgfalt behandelt werden wie eine Patientenprobe. Im Falle einer Exposition ist entsprechend den Anweisungen der zuständigen Gesundheitsbehörden vorzugehen.^{18,19}

Schaumbildung bei allen Reagenzien und Probenarten (Proben, Kalibratoren und Kontrollen) vermeiden.

Reagenz-Handhabung

Die in der Packung befindlichen Reagenzien (M, R1 und R2) sind gebrauchsfertig und werden in systemgängigen Flaschen geliefert.

Kalibratoren und Kontrollen

Inhalt einer Flasche vorsichtig in genau 4 mL destilliertem oder deionisiertem Wasser lösen und 15 Minuten zur Rekonstitution verschlossen stehen lassen. Sorgfältig mischen. Schaumbildung

ms_05c5688003V9.0

Elecsys BRAHMS PCT



Procalcitonin

vermeiden. Die gelösten Kalibratoren in die mitgelieferten, etikettierten Schnappverschluss-Leerfläschchen überführen.

Falls für die Kalibration und Qualitätskontrolle auf dem Gerät nicht das gesamte Volumen benötigt wird, die frisch rekonstituierten Kalibratoren und Kontrollen in Schnappverschluss-Leerfläschchen (CalSet Vials/ControlSet Vials) portionieren. Diese hierfür zusätzlich benötigten Fläschchen mit den mitgelieferten Etiketten versehen. Die Portionen für späteren Gebrauch bei -20 °C lagern. Eine Portion wird **nur für einen** Kalibrations- oder Kontrollvorgang verwendet.

Hinweis: Flaschen verschiedener Chargen dürfen nicht kombiniert werden. Ausschließlich Kontrollen aus der selben Charge miteinander verwenden.

Alle für die korrekte Anwendung benötigten Informationen werden über die jeweiligen Barcodes eingelesen.

Lagerung und Haltbarkeit

Aufbewahrung bei 2-8 °C.

Nicht einfrieren.

Die Elecsys Reagenzpackung **aufrecht stehend** aufbewahren, um eine komplette Verfügbarkeit der Mikropartikel während des automatischen Mischens vor Gebrauch zu gewährleisten.

Stabilität des Reagenz-Rackpacks	
ungeöffnet bei 2-8 °C	bis zum angegebenen Verfallsdatum
nach dem Öffnen bei 2-8 °C	12 Wochen
auf den Geräten	4 Wochen

Haltbarkeit der Kalibratoren und Kontrollen	
Lyophilisierte Kalibratoren/Kontrollen	bis zum angegebenen Verfallsdatum
rekonstituierte Kalibratoren/Kontrollen auf dem Gerät	2 Stunden (Einmalverwendung)
rekonstituierte Kalibratoren/Kontrollen bei -20 °C	3 Monate (nur einmal einfrieren)

Kalibratoren und Kontrollen **aufrecht stehend** lagern, um das Eintrocknen von Flüssigkeit im Schnappverschlussdeckel zu verhindern.

Probenentnahme und Vorbereitung

Nur die unten aufgeführten Proben wurden in ausreichender Zahl getestet und können verwendet werden.

Serum, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen oder Röhrchen, die Trenngel enthalten.

Li-Heparin- und K₃-EDTA-Plasma.

Bewertung: Steigung 0,9-1,1 + Achsenabschnitt < ± 2 x analytische Nachweisgrenze (LDL) + Korrelationskoeffizient > 0,95.

Haltbarkeit: 24 Stunden bei 2-8 °C, 3 Monate bei -20 °C. Nur 1 x einfrieren.

Nach der Blutentnahme die Proben innerhalb von 24 Stunden vermessen oder bei -20 °C einfrieren.

Eingefrorene Proben können zu einer bis zu 8 % niedrigeren Wiederfindung führen.

Die aufgeführten Probenarten wurden mit einer Auswahl an handelsüblichen Probenentnahmeröhrchen, die zu diesem Zeitpunkt erhältlich waren, getestet, d.h. nicht alle erhältlichen Röhrchen aller Hersteller wurden getestet. Probenentnahmesysteme von verschiedenen Herstellern können unterschiedliche Materialien enthalten, die die Testergebnisse im Einzelfall beeinflussen können. Bei der Verwendung von Primäröhrchen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten.

Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor dem Test zentrifugiert werden.

Keine mit Azid stabilisierten Proben und Kontrollen verwenden.

Es muss sichergestellt werden, dass die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen zur Messung 20-25 °C beträgt.

Auf den Geräten befindliche Proben, Kontrollen und Kalibratoren sollten wegen möglicher Verdunstungseffekte innerhalb von 2 Stunden vermessen werden.

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

- 2 Barcodekarten
- "Control Barcode"-Blatt
- 2 x 8 Flaschenetiketten (Kalibratoren)
- 2 x 14 Flaschenetiketten (Kontrollen)
- 6 etikettierte Schnappverschluss-Leerfläschchen

Zusätzlich benötigte Materialien

- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 Leerfläschchen mit Schnappverschluss
 - [REF] 03142949122, ControlSet Vials, 2 x 56 Leerfläschchen mit Schnappverschluss
 - Allgemein übliche Laborausstattung
 - Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 oder **cobas e** Gerät
- Zubehör für Elecsys 2010 und **cobas e** 411 Geräte:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL Systempuffer
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL Messzellen-Reinigungslösung
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL Zusatz zum Waschwasser
 - [REF] 11933159001, Adapter für SysClean
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 Reaktionsgefäße
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 Pipettenspitzen
- Zubehör für MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e** 601 und **cobas e** 602 Geräte:
- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L Systempuffer
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L Messzellen-Reinigungslösung
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 Gefäße zum Vor temperieren von ProCell M und CleanCell M
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL Reinigungslösung für den Runabschluss und zum Spülen bei Reagenzwechsel
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazin M, 48 Magazine je 84 Reaktionsgefäße bzw. Pipettenspitzen, Abfallbeutel
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, Abfallbeutel
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Zubehör für alle Geräte:
- [REF] 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL System-Reinigungslösung

Testdurchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden.

Das Aufmischen der Mikropartikel vor Gebrauch erfolgt automatisch. Testparameter über die auf den Reagenzien befindlichen Barcodes einlesen. Sollte in seltenen Ausnahmefällen der Barcode nicht gelesen werden können, ist die 15-stellige Zahlenfolge einzugeben.

Gekühlt gelagerte Reagenzien vor Beladung auf ca. 20 °C temperieren und in den Reagenzrotor (20 °C) des Gerätes platzieren. Schaumbildung vermeiden. Temperieren der Reagenzien sowie Öffnen und Schließen der Flaschen erfolgt selbsttätig im Gerät.

Die gelösten Kalibratoren in den systemgängigen Fläschchen mit Barcodeetikett in die Probenpositionen platzieren.

Alle für die Kalibration des Tests benötigten Daten werden automatisch eingelesen.

Nach durchgeführter Kalibration die Kalibratoren verwerfen.

Die Kontrollen PC PCT1 und PC PCT2 zur Analyse einsetzen. Die auf dem Barcodeetikett der Kontrollserumfläschchen enthaltenen Informationen werden automatisch eingelesen. Nach durchgeführtem Kontrollvorgang die Kontrollen verwerfen.

ms_0505688003V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

Procalcitonin

cobas®

Kalibration

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde am BRAHMS PCT LIA Test standardisiert.

Jedes Elecsys BRAHMS PCT Reagenz enthält einen Barcode mit spezifischen Informationen zur Kalibration der Reagenzcharge. Die vorgegebene Masterkurve wird durch den Einsatz von PCT Cal1 und PCT Cal2 an das Gerät angepasst.

Kalibrationsablauf auf allen Systemen: PCT Cal2 immer vor PCT Cal1 messen.

Kalibrationsfrequenz: Eine Kalibration muss einmal pro Charge mit frischem Reagenz erfolgen (maximal 24 Stunden nachdem die Reagenzpackung auf dem Gerät registriert wurde). Erneute Kalibration wird empfohlen:

- nach 8 Wochen bei Einsatz der gleichen Reagenzcharge
- nach 7 Tagen (bei Einsatz der gleichen Reagenzpackung auf dem Gerät)
- bei Bedarf: z. B. Qualitätskontrolle außerhalb des definierten Bereichs

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle sind PC PCT 1 und PC PCT 2 einzusetzen. Zusätzlich können andere geeignete Kontrollmaterialien verwendet werden.

Die Kontrollen der verschiedenen Konzentrationsbereiche sind in Einfachbestimmung bei Gebrauch des Tests mindestens 1 x pro 24 Stunden, 1 x pro Reagenzpackung und anlässlich einer Kalibration mitzuführen.

Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Die Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Bereiche liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall festlegen, dass Werte außerhalb der festgelegten Grenzen liegen.

Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Hinweis: Wenn zwei Reagenzpackungen aus unterschiedlichen Chargen im selben Lauf verwendet werden, werden die Kontrollen mit beiden Reagenzchargen gemessen. Ausschließlich Kontrollwerte verwenden, die mit den entsprechenden Chargen ermittelt wurden.

Berechnung

Das Gerät berechnet automatisch die Analytkonzentration jeder Probe in ng/mL.

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Der Test wird nicht beeinflusst durch Ikterus (Bilirubin < 428 µmol/L bzw. < 25 mg/dL), Hämolyse (Hb < 0.559 mmol/L bzw. < 0.900 g/dL), Lipämie (Intralipid < 1500 mg/dL) und Biotin (< 123 nmol/L bzw. < 30 ng/mL).

Bewertung: Wiederfindung ± 15 % vom Ausgangswert.

Bei Patienten unter Therapie mit hohen Biotin-Dosen (> 5 mg/Tag) sollte die Probenentnahme mindestens 8 Stunden nach der letzten Applikation erfolgen.

Es wurden keine Einflüsse durch Rheumafaktoren bis zu einer Konzentration von 1500 IU/mL beobachtet.

Kein High-dose Hook-Effekt bei PCT-Konzentrationen bis 1000 ng/mL.

18 häufig verwendete und 10 spezielle Pharmaka wurden in vitro getestet. Es konnten keine Störungen festgestellt werden.

In seltenen Einzelfällen können Störungen durch extrem hohe Titer von Antikörpern gegen Analyt-spezifische Antikörper, Streptavidin sowie Ruthenium auftreten. Diese Einflüsse werden durch eine entsprechende Testanordnung minimiert.

PCT-Konzentrationen können ohne Vorliegen einer infektiösen Ursache unter bestimmten Umständen erhöht sein. Dies kann unter anderem der Fall sein:²⁰

- bei anhaltendem oder schwerem kardiogenem Schock
- bei anhaltenden schweren Störungen der Organdurchblutung
- bei kleinzelligem Bronchialkarzinom oder medullärem C-Zellen Karzinom der Schilddrüse
- kurz nach einem schwerwiegenden Trauma, einem größeren chirurgischen Eingriff oder schweren Verbrennungen
- bei Behandlungen, die die Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen stimulieren

- bei Neugeborenen (< 48 Stunden nach der Geburt)²¹

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

0,02-100 ng/mL (definiert durch die untere Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve). Werte unterhalb der unteren Nachweisgrenze werden als < 0,02 ng/mL angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 100 ng/mL angegeben.

Untere Messgrenzen

Untere Nachweisgrenze des Tests

Untere Nachweisgrenze: ≤ 0,02 ng/mL

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren Analytkonzentration, die von Null unterschieden werden kann. Sie ist berechnet als die Konzentration, die zwei Standardabweichungen oberhalb des niedrigsten Standards liegt (Masterkalibrator, Standard 1 + 2 SD, Studie Wiederholpräzision, n = 21).

Verdünnung

Proben mit PCT Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können manuell mit PCT negativem Humanserum oder -plasma verdünnt werden. Die empfohlene Verdünnung ist 1:4. Die Konzentration der verdünnten Probe muss > 1,0 ng/mL betragen. Ergebnisse nach manueller Verdünnung mit dem Verdünnungsfaktor multiplizieren.

Referenzwerte

Referenzbereich

In einer Studie mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test mit 492 Proben von vermeintlich gesunden Männern (245) und Frauen (247) wurden folgende Normalwerte ermittelt: 0,046 ng/mL (95. Perzentil)

Klinischer Cutoff

Die mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test erzielten Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein.²⁰ Eine Studie mit Proben von Intensivpatienten zeigte, dass PCT Werte

< 0,5 ng/mL ein geringes Risiko für schwere Sepsis und/oder septischen Schock darstellen, und Werte

> 2,0 ng/mL ein hohes Risiko für schwere Sepsis und/oder septischen Schock darstellen.

Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Klinische Performance

Klinische Studien wurden mit Proben von 283 Intensivpatienten durchgeführt. Die Patienten wurden am ersten Tag ihrer Einlieferung auf die Intensivstation entsprechend den ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)-Konsensuskriterien in Kategorien eingeteilt: SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom), Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock.²²

Ein Vergleich der PCT Werte von Patienten mit SIRS (n = 95) oder Sepsis (n = 71) mit denen von Patienten mit schwerer Sepsis (n = 60) oder septischem Schock (n = 57) ergab folgende Ergebnisse:

Ergebnisse mit einem Cutoff von 0,5 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Schwere Sepsis / septischer Schock	Gesamt
< 0,5 ng/mL	63	5	68
≥ 0,5 ng/mL	32	112	144
Gesamt	95	117	212

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 96 %, die Spezifität bei 66 %, der positive prädiktive Wert bei 78 % und der negative prädiktive Wert bei 93 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
< 0,5 ng/mL	63	25	88

ms_05056688003V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

cobas[®]

Procalcitonin

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
≥ 0.5 ng/mL	32	46	78
Gesamt	95	71	166

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 65 %, die Spezifität bei 66 %, der positive prädiktive Wert bei 59 % und der negative prädiktive Wert bei 72 %.

Ergebnisse mit einem Cutoff von 2 ng/mL

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Schwere Sepsis / septischer Schock	Gesamt
< 2 ng/mL	88	18	106
≥ 2 ng/mL	7	99	106
Gesamt	95	117	212

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 85 %, die Spezifität bei 93 %, der positive prädiktive Wert bei 93 % und der negative prädiktive Wert bei 82 %.

Elecsys BRAHMS PCT	Klinische Klassifizierung		
	SIRS	Sepsis	Gesamt
< 2 ng/mL	88	55	143
≥ 2 ng/mL	7	16	23
Gesamt	95	71	166

Basierend auf obenstehenden Angaben lag die Sensitivität bei 23 %, die Spezifität bei 93 %, der positive prädiktive Wert bei 70 % und der negative prädiktive Wert bei 62 %.

Spezifische Leistungsdaten

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Geräte aufgezeigt. Die Ergebnisse der einzelnen Laboratorien können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Elecsys Reagenzien, gepooltem Humanerum/plasma und Kontrollen gemäß einem Protokoll (EP5-A2) des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt: 2 Läufe täglich (je Lauf 2-fach), jeweils über 21 Tage (n = 84). Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Elecsys 2010 und cobas e 411 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
Humanplasma 1	0.060	0.005	8.8	0.010	16.3
Humanplasma 2	0.622	0.013	2.1	0.026	4.2
Humanplasma 3	41.2	0.879	2.1	2.02	4.9
PreciControl PCT1	0.520	0.007	1.3	0.019	3.7
PreciControl PCT2	10.2	0.096	0.9	0.404	4.0

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
Humanerum 1	0.080	0.006	7.1	0.007	8.7
Humanerum 2	0.431	0.008	1.8	0.011	2.6
Humanerum 3	54.4	0.618	1.1	0.895	1.6
PreciControl PCT1	0.491	0.013	2.6	0.016	3.2

MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 und cobas e 602 Geräte					
Probe	MW ng/mL	Wiederholpräzision		Zwischenpräzision	
		SD ng/mL	VK %	SD ng/mL	VK %
PreciControl PCT2	9.59	0.181	1.9	0.222	2.3

Methodenvergleich

Ein Vergleich des Elecsys BRAHMS PCT Tests (y) mit dem BRAHMS PCT LIA (x) unter Verwendung von humanem Heparinplasma ergab folgende Korrelationen (ng/mL):

Anzahl gemessener Proben: 152

Passing/Bablok²³ Lineare Regression

$$y = 1.065x - 0.090$$

$$y = 1.143x - 0.194$$

$$r = 0.856$$

$$r = 0.981$$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 0.3 und ca. 82 ng/mL.

Ein Vergleich des Elecsys BRAHMS PCT Tests (y) mit dem BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR (x) unter Verwendung von humanem Heparinplasma ergab folgende Korrelationen (ng/mL):

Anzahl gemessener Proben: 185

Passing/Bablok²³ Lineare Regression

$$y = 0.850x - 0.035$$

$$y = 1.090x - 0.709$$

$$r = 0.953$$

$$r = 0.988$$

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen ca. 0.04 und ca. 85 ng/mL.

Spezifität (analytisch)

Der Elecsys BRAHMS PCT Test weist keine signifikante Kreuzreaktion zu folgenden Substanzen auf (geprüft bei PCT-Konzentrationen (Maximalkonzentration) von ca. 0.4 ng/mL und 1.5 ng/mL):

Substanzen	Nicht-störende Konzentration (ng/mL)
Humanes Katalcalcin	30
Humanes Calcitonin	10
Humanes alpha-CGRP ^{b)}	10000
Humanes beta-CGRP	10000

b) Calcitonin Gene-Related Peptide

Funktionale Sensitivität

≤ 0.06 ng/mL

Die funktionale Sensitivität ist die niedrigste Analytkonzentration, die mit einem VK (Zwischenpräzision) von 20 % reproduzierbar gemessen wird.

Übereinstimmung mit BRAHMS PCT LIA/BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR

Eine vergleichende Studie wurde mit dem Elecsys BRAHMS PCT Test und dem BRAHMS PCT LIA durchgeführt. Cutoff-Werte von 0.5 ng/mL und 2 ng/mL wurden berechnet.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Gesamt
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	104	49	153
≥ 0.5 ng/mL	6	370	376
Gesamt	110	419	529

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT LIA		Gesamt
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	266	10	276
≥ 2 ng/mL	11	242	253
Gesamt	277	252	529

Die Übereinstimmung der beiden Tests lag bei einem Cutoff-Wert von 0.5 ng/mL bei 90 % und bei einem Cutoff-Wert von 2 ng/mL bei 96 %.

ms_0505688003V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

Procalcitonin

Der Elecsys BRAHMS PCT Test wurde auch mit dem BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR verglichen. Cutoff-Werte von 0.5 ng/mL und 2 ng/mL wurden berechnet.

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Gesamt
	< 0.5 ng/mL	≥ 0.5 ng/mL	
< 0.5 ng/mL	183	20	203
≥ 0.5 ng/mL	2	392	394
Gesamt	185	412	597

Elecsys BRAHMS PCT	BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR		Gesamt
	< 2 ng/mL	≥ 2 ng/mL	
< 2 ng/mL	312	24	336
≥ 2 ng/mL	1	260	261
Gesamt	313	284	597

Die Übereinstimmung der beiden Tests lag bei einem Cutoff-Wert von 0.5 ng/mL bei 96 % und bei einem Cutoff-Wert von 2 ng/mL bei 96 %.

Literatur

- Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679-688.
- Becker KL, Nylén ES, White JC, et al. Procalcitonin and the Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection, and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to Its Precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1512-1525.
- Müller B, White JC, Nylén ES, et al. Ubiquitous Expression of the Calcitonin-I Gene in Multiple Tissues in Response to Sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):396-404.
- Weglöhner W, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001;22:2099-2103.
- Gañi S, Koldkjær OG, Møller HJ, et al. A comparison of high-mobility group-box 1 protein, lipopolysaccharide-binding protein and procalcitonin in severe community-acquired infections and bacteraemia: a prospective study. *Crit Care* 2007;11(4):77-87.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2006;72:69-80.
- Gañi S, Koldkjær OG, Pedersen C, et al. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6, and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2006;10(2):53-63.
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(5):1166-1169.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-484.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein as Diagnostic Markers of Severe Bacterial Infections in Febrile Infants and Children in the Emergency Department. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):672-677.
- Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *The American Journal of Surgery* 2007;194:35-39.
- Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, et al. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. *Crit Care* 2007;11(3):60-69.
- Dahaba AA, Hagara B, Fall A, et al. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006;97:503-508.
- Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory Markers of Severe Acute Pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22:247-257.
- Sato N, Endo S, Kasai T, et al. Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology* 2004;115,116:243-249.
- Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly* 2006;136:434-440.
- Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J* 2007;30:556-573.
- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Meisner M. Procalcitonin (PCT) – A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Thieme Stuttgart, New York 2000, ISBN: 3-13-105503-0.
- Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-672.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Dieses Produkt darf vom Käufer nicht für Point-of-Care Tests verwendet werden. Dies gilt auch, aber nicht nur für Near Patient Testing in Krankenstationen und/oder Notaufnahmen und/oder Arztpraxen und/oder außerhalb privater oder öffentlicher klinischer Labors. Durch den Erwerb dieses Produktes wird weder ein allgemeingültiges Patent noch eine über die beschriebene Verwendung hinaus gehende Lizenz erteilt.

Weitergehende Informationen siehe Bedienungshandbuch des jeweiligen Gerätes, gerätespezifische Applikationsblätter, Produktinformationen und Methodenblätter aller erforderlichen Komponenten (falls im Land verfügbar).

Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Reagenz entwickelt in Zusammenarbeit mit B-R-A-H-M-S.

B-R-A-H-M-S PCT ist eine eingetragene Marke der Firma BRAHMS Aktiengesellschaft.

B · R · A · H · M · S

Symbole

In Erweiterung zur ISO 15223-1 werden von Roche Diagnostics folgende Symbole und Zeichen verwendet.

	Inhalt der Packung
	Geräte, auf denen die Reagenzien verwendet werden können
	Reagenz
	Kalibrator
	Volumen nach Rekonstitution oder Mischen

Signifikante Ergänzungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet.
© 2013, Roche Diagnostics

ms_05056868003V9.0

Elecsys BRAHMS PCT

Procalcitonin

cobas®



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



05172373190V6

CRPL3

C-Reactive Protein Gen.3

cobas[®]• Die Reagenzien können auf diesen **cobas c** Systemen verwendet werden**Bestellinformation**

C-Reactive Protein Gen.3

500 Tests

Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL)

Calibrator f.a.s. Proteins (5 x 1 mL, für USA)

Precinorm Protein (3 x 1 mL)

Precinorm Protein (3 x 1 mL, für USA)

Precipath Protein (3 x 1 mL)

Precipath Protein (3 x 1 mL, für USA)

PeciControl ClinChem Multi 1 (20 x 5 mL)

PeciControl ClinChem Multi 1 (4 x 5 mL, für USA)

PeciControl ClinChem Multi 2 (20 x 5 mL)

PeciControl ClinChem Multi 2 (4 x 5 mL, für USA)

Diluent NaCl 9 % (119 mL)

Best.-Nr. 05172373 190

Best.-Nr. 11355279 216

Best.-Nr. 11355279 160

Best.-Nr. 10557897 122

Best.-Nr. 10557897 160

Best.-Nr. 11333127 122

Best.-Nr. 11333127 160

Best.-Nr. 05117003 190

Best.-Nr. 05947626 160

Best.-Nr. 05117216 190

Best.-Nr. 05947774 160

Best.-Nr. 05172152 190

System-ID 05 6993 2

Code 656

Code 656

Code 302

Code 302

Code 303

Code 303

Code 391

Code 391

Code 392

Code 392

System-ID 08 6869 3

Roche/Hitachi **cobas c** Systeme**cobas c** 701/702**Deutsch****Systeminformation**

CRPL3: ACN 8210

Anwendungszweck

Immunologischer Trübungstest zur quantitativen In-vitro-Bestimmung von CRP in Humanserum und -plasma mit Roche/Hitachi **cobas c** Systemen.

Zusammenfassung^{1,2,3,4,5,6,7,8}

C-reaktives Protein ist das klassische Akute-Phase-Protein bei entzündlichen Reaktionen. Es wird in der Leber synthetisiert und besteht aus fünf identischen Polypeptidketten, die einen Fünfering mit einem Molekulargewicht von 105000 Dalton bilden. CRP ist der empfindlichste aller Akute-Phase-Reaktanten und seine Konzentration steigt im Verlauf inflammatorischer Prozesse sehr schnell an. Durch komplexiertes CRP wird der klassische Weg des Komplementsystems aktiviert. Die CRP-Reaktion geht den klinischen Symptomen, auch dem Fieber, häufig voraus. Bei Gesunden liegt das CRP als Spurenprotein in einer Konzentration bis zu 5 mg/L vor. Nach dem Beginn der Akute-Phase-Reaktion nimmt die CRP-Serumkonzentration rasch und stark zu. Bereits nach 6 bis 12 Stunden steigen die Werte an, der Spitzenwert wird innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Spiegel über 100 mg/L werden mit starken Stimuli wie einem schweren Trauma oder einer schweren Infektion (Sepsis) assoziiert. Bei Patienten mit Lebererkrankungen ist die CRP-Antwort weniger deutlich. CRP-Messungen dienen zum Nachweis systemischer inflammatorischer Prozesse; zur Einschätzung der Behandlung bakterieller Infektionen mit Antibiotika; zum Nachweis intrauteriner Infektionen mit einhergehendem vorzeitigem Blasensprung; zur Differenzierung zwischen aktiven und inaktiven Krankheitsformen mit einhergehenden Infektionen, z.B. Patienten mit SLE oder Colitis ulcerosa; zur therapeutischen Überwachung rheumatischer Erkrankungen und Einschätzung anti-inflammatorischer Therapien; zum Nachweis post-operativer Komplikationen in einem frühen Stadium, z.B. infizierte Wunden, Thrombose oder Lungenentzündung, sowie zur Unterscheidung zwischen Infektionen und der Abstoßung von Knochenmarkstransplantaten. Die postoperative Überwachung des CRP-Spiegels kann helfen, unerwartete Komplikationen (weiterhin hohe oder ansteigende Werte) zu erkennen. Die Messung von Veränderungen in der CRP-Konzentration liefert wichtige diagnostische Hinweise darüber, wie akut oder schwer eine Erkrankung ist. Außerdem ermöglicht sie Urteile über die Krankheitsursache. Eine anhaltend hohe CRP-Serumkonzentration ist in der Regel ein ernstes Symptom für das Vorhandensein einer unkontrollierten Infektion.

Testprinzip^{9,10}

Partikel-verstärkter immunologischer Trübungstest
Humanes CRP agglutiniert mit Latexpartikeln, die mit monoklonalen Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind. Die Aggregate werden turbidimetrisch bestimmt.

Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen

R1 TRIS^a-Puffer mit Rinderserumalbumin; Konservierungsmittel

R3 Mit Anti-CRP (Maus) beschichtete Latexpartikel in Glycinpuffer; Immunglobuline (Maus); Konservierungsmittel

R1 befindet sich in Position B und R3 in Position C.

a) TRIS = Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise

In-vitro-Diagnostikum.

Die beim Umgang mit Laborreagenzien üblichen Vorsichtsmaßnahmen beachten.

Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage für berufsmäßige Benutzer erhältlich.

Die Entsorgung aller Abfälle ist gemäß den lokalen Richtlinien durchzuführen.

Reagenz-Handhabung

Gebrauchsfertig

Das **cobas c** pack vor dem Einsetzen in das Gerät gut mischen.

Lagerung und Haltbarkeit

CRPL3

Haltbarkeit bei 2-8 °C:

Siehe Verfallsdatum auf dem **cobas c** pack Etikett.

In Gebrauch, im Kühlfach des Gerätes:

4 Wochen

Im Reagent Manager:

24 Stunden

Diluens NaCl 9 %

Haltbarkeit bei 2-8 °C:

Siehe Verfallsdatum auf dem **cobas c** pack Etikett.

In Gebrauch, im Kühlfach des Gerätes:

4 Wochen

Im Reagent Manager:

24 Stunden

Probenentnahme und Vorbereitung

Zur Probenentnahme und -vorbereitung nur geeignete Röhrgen oder Sammelgefäße verwenden.

Nur die unten aufgeführten Proben wurden getestet und können verwendet werden.

Serum

Plasma: Li-Heparin-, K₂-EDTA-, K₃-EDTA-Plasma

Die aufgeführten Probenarten wurden mit einer Auswahl an handelsüblichen Probenentnahmeröhrgen, die zu diesem Zeitpunkt erhältlich waren, getestet, d.h. nicht alle erhältlichen Röhrgen aller Hersteller wurden getestet. Probenentnahmesysteme von verschiedenen Herstellern können unterschiedliche Materialien enthalten, die die Testergebnisse im Einzelfall beeinflussen können. Bei der Verwendung von Primärrohrgen (Probenentnahmesysteme) sind die Anweisungen des Herstellers zu beachten. Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor dem Test zentrifugiert werden.

Haltbarkeit:¹¹ 11 Tage bei 15-25°C

2 Monate bei 2-8 °C

3 Jahre bei (-15)-(-25) °C

CRPL3

C-Reactive Protein Gen.3

Gelieferte Materialien

Siehe "Reagenzien - gebrauchsfertige Lösungen".

Zusätzlich benötigte Materialien

Siehe Abschnitt "Bestellinformation".

Allgemein übliche Laborausrüstung

Testdurchführung

Um eine einwandfreie Funktion des Tests sicherzustellen, sind die gerätespezifischen Anweisungen zu befolgen. Gerätespezifische Testanweisungen sind im entsprechenden Bedienungshandbuch zu finden. Für Arbeitsanleitungen, die nicht von Roche validiert wurden, wird keine Gewähr übernommen. Sie müssen vom Anwender definiert werden.

Applikation für Serum und Plasma

cobas c 701/702 Testdefinition

Messart	2-Punkt-End		
Reaktionszeit / Messpunkte	10 / 21-29		
Wellenlänge (Neben/Haupt)	800/570 nm		
Reaktionsrichtung	Steigend		
Einheiten	mg/L (nmol/L, mg/dL)		
Reagenzpipettierung	Diluens (H ₂ O)		
R1	150 µL	-	
R3	48 µL	24 µL	
Probenvolumen	Probe	Probenverdünnung	
		Probe	Diluens (NaCl)
Normal	2 µL	-	-
Reduziert	4 µL	25 µL	75 µL
Erhöht	4 µL	-	-

Kalibration

Kalibratoren	S1: H ₂ O S2-S6: C.f.a.s. Proteins Zur Bestimmung der Standardkonzentrationen für die 6-Punkt-Kalibrationskurve die chargenspezifischen C.f.a.s. Proteins Kalibratorwerte mit den unten angegebenen Faktoren multiplizieren:		
	S2: 0.10000	S5: 2.0000	
	S3: 0.3325	S6: 4.0000	
	S4: 1.0000		
Kalibrationsart	6-Punkt-Spline		
Kalibrationshäufigkeit	Vollkalibration		
	- nach Reagenzchargenwechsel		
	- wenn Qualitätskontrollverfahren dies erfordern		

Rückführbarkeit: Diese Methode wurde gegen eine interne, auf CRM 470 (RPPHS - Reference Preparation for Proteins in Human Serum) rückführbare Methode standardisiert.¹²

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle sind die unter "Bestellinformation" aufgeführten Materialien zu verwenden.

Zusätzlich kann anderes geeignetes Kontrollmaterial verwendet werden. Die Kontrollintervalle und Kontrollgrenzen sind den individuellen Anforderungen jedes Labors anzupassen. Die Ergebnisse müssen innerhalb der definierten Bereiche liegen. Jedes Labor sollte Korrekturmaßnahmen für den Fall festlegen, dass Werte außerhalb der festgelegten Grenzen liegen. Bei der Qualitätskontrolle die entsprechenden Gesetzesvorgaben und Richtlinien beachten.

Berechnung

Die Roche/Hitachi cobas c Systeme berechnen automatisch die Analytkonzentration der Probe.

Umrechnungsfaktoren: mg/L x 9.52 = nmol/L mg/dL x 95.2 = nmol/L
 mg/L x 0.1 = mg/dL mg/dL x 10 = mg/L
 mg/dL x 0.01 = g/L g/L x 100 = mg/dL

cobas®

Einschränkungen des Verfahrens - Interferenzen

Als Bewertung gilt: Wiederfindung $\pm 10\%$ vom Ausgangswert bei einer CRP-Konzentration von 5.0 mg/L (47.6 nmol/L).

Ikterus:¹³ Keine wesentliche Beeinflussung bis zum Index I von 60 (ca. 60 mg/dL bzw. 1026 µmol/L konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin).

Hämolyse:¹³ Keine wesentliche Beeinflussung bis zum Index H von 1000 (ca. 622 µmol/L bzw. 1000 mg/dL Hämoglobin).

Lipämie (Intralipid):¹³ Keine wesentliche Beeinflussung bis zu einem Index L von 1000. Es besteht keine zufriedenstellende Übereinstimmung zwischen dem L-Index (entspricht der Trübung) und der Triglyceridkonzentration.

Rheumafaktoren bis 1200 IU/mL stören nicht.

High-Dose-Hook-Effekt: Bis zu einer CRP-Konzentration von 1200 mg/L (11424 nmol/L) tritt kein falsches Ergebnis auf.

Medikamente: In therapeutischen Konzentrationen wurde bei üblichen Medikamenten-Panels keine Störung gefunden.^{14,15}

Pharmaka: Proben von Patienten unter Carboxypenicillin-Therapie können zu signifikant erniedrigten CRP-Werten führen.

In sehr seltenen Fällen kann eine Gammopathie, insbesondere vom Typ IgM (Waldenström-Makroglobulinämie), zu unzuverlässigen Ergebnissen führen.

Auch wenn Maßnahmen zur Minimierung von Interferenzen durch humane Anti-Maus-Antikörper ergriffen wurden, können bei Proben von Patienten, die mit monoklonalen Maus-Antikörpern behandelt wurden oder diese aus diagnostischen Gründen erhalten haben, falsche Ergebnisse auftreten.

Für diagnostische Zwecke sind die Ergebnisse stets im Zusammenhang mit der Patientenvorgeschichte, der klinischen Untersuchung und anderen Untersuchungsergebnissen zu werten.

WICHTIGER HINWEIS

Spezielle Waschprogrammierung: Spezielle Waschschriffe sind zwingend erforderlich, wenn auf Roche/Hitachi cobas c Systemen bestimmte Testkombinationen zusammen durchgeführt werden. Die zur Vermeidung von Verschleppungen notwendigen, speziellen Waschprogrammierungen sind über den cobas link erhältlich. Eine manuelle Eingabe ist nicht erforderlich. Die neueste Version der "Carry-over evasion list" ist auch dem NaOHD/SMS/SmpCln1+2/SCCS Methodenblatt beigelegt. Weitere Anweisungen siehe Bedienerhandbuch.

Gegebenenfalls muss ein spezielles Waschprogramm zur Vermeidung von Verschleppungen vor Ausgabe der Ergebnisse dieses Tests definiert werden.

Grenzen und Bereiche

Messbereich

0.3-350 mg/L (2.9-3333 nmol/L)

0,03-35 mg/dL

Proben mit höheren Konzentrationen über die Rerun-Funktion bestimmen. Bei der Rerun-Funktion werden diese Proben 1:2 verdünnt. Die Ergebnisse von Proben, die durch die Rerun-Funktion verdünnt wurden, werden automatisch mit dem Faktor 2 multipliziert.

Untere Messgrenzen

Erfassungsgrenze, Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze

Erfassungsgrenze = 0.2 mg/L (1.9 nmol/L)

Nachweisgrenze = 0.3 mg/L (2.9 nmol/L)

Bestimmungsgrenze = 0.6 mg/L (5.7 nmol/L)

Erfassungsgrenze und Nachweisgrenze wurden entsprechend den Anforderungen der Richtlinie EP17-A des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) bestimmt.

Die Erfassungsgrenze entspricht dem 95. Perzentil aus n > 60 Messungen von analytfreien Proben in mehreren unabhängigen Serien.

Die Erfassungsgrenze entspricht der Konzentration, unterhalb derer analytfreie Proben mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % gefunden werden. Die Bestimmung der Nachweisgrenze erfolgt anhand der Erfassungsgrenze und der Standardabweichung von niedrig konzentrierten Proben.

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten nachweisbaren Analytkonzentration (mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt der Wert über der Erfassungsgrenze).

Die Bestimmungsgrenze entspricht der niedrigsten Analytkonzentration, die reproduzierbar mit einem Gesamtfehler von 30 % gemessen werden kann. Sie wurde mit Proben mit niedrigem C-reaktiven-Protein-Gehalt bestimmt.

05172373190V6

CRPL3

C-Reactive Protein Gen.3

cobas[®]

Werte unterhalb der Nachweisgrenze (< 0.3 mg/L) werden nicht vom Gerät markiert.

Referenzwerte

Konsens-Referenzbereich für Erwachsene:¹⁶ < 5 mg/L (< 47,6 nmol/L)
Jedes Labor sollte die Übertragbarkeit der Referenzbereiche für die eigenen Patientengruppen überprüfen und gegebenenfalls selbst ermitteln.

Spezifische Leistungsdaten des Tests

Nachstehend werden repräsentative Leistungsdaten der Analysengeräte aufgezeigt. Die Ergebnisse des einzelnen Labors können davon abweichen.

Präzision

Die Präzision wurde mit Humanproben und Kontrollen entsprechend den Anforderungen der Richtlinie EP5 des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) mit Wiederholpräzision* (n = 21) und Zwischenpräzision** (2 Aliquote pro Durchlauf, 2 Durchläufe pro Tag, 21 Tage) bestimmt. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

	Wiederholpräzision*		VK
	MW mg/L (nmol/L)	SD mg/L (nmol/L)	
Precinorm Protein	9.60 (91.4)	0.06 (0.6)	0.6
Precipath Protein	49.0 (466)	0.6 (6)	1.2
CRPT Control N	3.01 (28.7)	0.05 (0.5)	1.7
Humanserum A	0.840 (8.00)	0.031 (0.30)	3.7
Humanserum B	2.63 (25.0)	0.04 (0.4)	1.3
Humanserum C	157 (1495)	2 (19)	1.1
Humanserum D	284 (2704)	3 (29)	0.9

	Zwischenpräzision**		VK
	MW mg/L (nmol/L)	SD mg/L (nmol/L)	
Precinorm Protein	9.60 (91.4)	0.18 (1.7)	1.8
Precipath Protein	49.0 (466)	1.0 (10)	2.0
CRPT Control N	3.01 (28.7)	0.06 (0.6)	1.9
Humanserum A	0.840 (8.00)	0.033 (0.31)	4.0
Humanserum B	2.63 (25.0)	0.04 (0.4)	1.6
Humanserum C	157 (1495)	5 (48)	3.3
Humanserum D	284 (2704)	6 (57)	2.2

* Wiederholpräzision = Präzision in der Serie

** Zwischenpräzision = Gesamt-Präzision/Lauf-Lauf-Präzision/Tag-Tag-Präzision

Methodenvergleich

Die auf einem Roche/Hitachi **cobas c** 701 Gerät (y) ermittelten CRP-Werte für Humanserum- und -plasmaproben wurden mit den Werten verglichen, die mit dem gleichen Reagenz auf einem Roche/Hitachi **cobas c** 501 Gerät (x) bestimmt wurden.

Probenanzahl (n) = 92

Passing/Bablok ¹⁷	Lineare Regression
y = 0.977x + 0.20	y = 0.975x + 0.43
r = 0.987	r = 1.000

Die Probenkonzentrationen lagen zwischen 0.370 und 338 mg/L (3.52 und 3218 nmol/L).

Literatur

- Greiling H, Gressner AM, eds. Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart/New York: Schattauer, 1995: 234-236.
- Thomas L, Labor und Diagnose, 7. Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft GmbH, Frankfurt/Main, 2008: 1010-1021.
- Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2001: 332-333.
- Thomas L, Messenger M. Pathobiochemie und Labordiagnostik der Entzündung. Lab med 1993; 17: 179-194.
- Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: A critical review. Pathology 1991; 23: 118-124.
- Wasunna A, Whitelaw A, Gallimore R et al. C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. Eur J Pediatr 1990; 149: 424-427.
- Vergis N. Should CRP be used as a marker of infection in patients with liver cirrhosis? Clin Lab Int 2007; 6:12-13.
- Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: a comparison between patients with and without liver dysfunction. Intensive Care Medicine 2006; 32: 1344-1351
- Price CP, Trull AK, Berry D et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. J Immunol Methods 1987;99:205-211.
- Eda S, Kaufmann J, Roos W et al. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. J Clin Lab Anal 1998;12:137-144.
- Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations. WHO Publication WHO/DIL/LAB/99.1. Rev. 2. Jan. 2002.
- Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S et al. The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins, CRM470, Report EUR 15243 EN, 1993: 1-186.
- Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical comparisons of interferences in clinical chemistry instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001; 38: 376-385.
- Dati F, Schumann G, Thomas L et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP reference material (CRM 470). Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:517-520.
- Passing H, Bablok W, Bender R et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

Um die Grenze zwischen dem ganzzahligen Teil und dem gebrochenen Teil einer Zahl anzugeben, wird in diesem Methodenblatt immer ein Punkt als Dezimaltrennzeichen verwendet. Tausendertrennzeichen werden nicht verwendet.

Signifikante Ergänzungen oder Änderungen sind durch eine Markierung am Rand gekennzeichnet.
© 2012, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



Anhang B

Abnahmetag	n	Fehlend	MW	Median	STABW	min	max
-1	99	1	0,01	0,00	0,07	0,00	0,60
1	97	3	0,17	0,10	0,21	0,00	1,20
3	93	7	0,16	0,10	0,18	0,00	0,70
7	87	13	0,07	0,00	0,14	0,00	1,00

Tabelle B.1: PCT-Werte des Gesamtkollektivs (ng/ml)

Abnahmetag	n	Fehlend	MW	Median	STABW	min	max
-1	99	1	0,9	0,4	1,8	0,0	13
1	95	5	6,1	5,0	3,4	1,2	18,3
3	94	6	12	11,4	5,6	2,3	25,6
7	90	10	6,7	5,3	5,2	0,3	26

Tabelle B.2: CRP-Werte des Gesamtkollektivs (mg/dl)

Abnahmetag	n	Fehlend	MW	Median	STABW	min	max
-1	100	0	7,5	7,4	2,6	2,0	16
1	100	0	9,5	8,4	4,0	2,6	26,6
3	95	5	8,9	8,0	3,6	2,4	24,5
7	93	7	8,6	8,2	3,2	2,0	22,1

Tabelle B.3: Leukozytenzahlen des Gesamtkollektivs ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Perfusionsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	86	0,01	0,00	13	0,01	0,00	0,672
1	84	0,17	0,10	13	0,20	0,10	0,551
3	80	0,16	0,10	13	0,16	0,10	0,513
7	76	0,07	0,00	11	0,06	0,00	0,699

Tabelle B.4: Perioperative PCT-Werte bei Perfusionsstörung (ng/ml)

Perfusionsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	86	0,9	0,4	13	0,8	0,4	0,556
1	83	6,1	5,1	12	6,3	4,8	0,996
3	81	12,1	11,6	13	12,2	10,2	0,891
7	79	6,8	4,8	11	6,4	6,0	0,471

Tabelle B.5: Perioperative CRP-Werte bei Perfusionsstörung (mg/dl)

Perfusionsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	87	7,7	7,5	13	6,6	6,6	0,232
1	87	9,5	8,4	13	9,3	8,1	0,724
3	82	9,0	8,0	13	8,5	8,1	0,630
7	80	8,5	8,1	13	9,4	10,0	0,378

Tabelle B.6: Perioperative Leukozytenzahlen bei Perfusionsstörung ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Wundheilungsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	83	0,02	0,00	16	0,00	0,00	0,316
1	82	0,19	0,01	15	0,09	0,01	0,103
3	79	0,17	0,01	14	0,11	0,01	0,609
7	72	0,08	0,00	15	0,05	0,00	0,620

Tabelle B.7: Perioperativer Verlauf der PCT-Konzentrationen in Abhängigkeit von postoperativ aufgetretenen Wundheilungsstörungen (ng/ml)

Wundheilungsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	83	0,9	0,4	16	0,8	0,45	0,500
1	80	6,3	5,4	15	5,3	4,7	0,472
3	76	11,9	10,8	14	13,1	12,6	0,339
7	78	6,8	5,1	14	6,5	6,1	0,806

Tabelle B.8: Perioperativer Verlauf der CRP-Konzentrationen in Abhängigkeit von postoperativ aufgetretenen Wundheilungsstörungen (mg/dl)

Wundheilungsstörung:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	84	7,6	7,3	16	7,5	7,5	0,760
1	84	9,6	8,4	16	9,0	8,3	0,642
3	81	9,1	8,2	14	7,9	7,5	0,259
7	78	8,7	8,4	15	7,4	8,0	0,248

Tabelle B.9: Perioperativer Verlauf der Leukozytenzahlen in Abhängigkeit von postoperativ aufgetretenen Wundheilungsstörungen ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Geschlecht:	weiblich			männlich			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	37	0,02	0,00	62	0,00	0,00	0,894
1	36	0,15	0,10	61	0,19	0,10	0,095
3	34	0,11	0,10	59	0,19	0,20	0,048
7	34	0,04	0,00	53	0,09	0,09	0,024

Tabelle B.10: Perioperative PCT-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht (ng/ml)

Geschlecht:	weiblich			männlich			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	37	0,5	0,3	62	1,1	0,4	0,430
1	34	5,5	4,8	61	6,5	5,4	0,131
3	34	9,9	8,8	60	13,3	14,6	0,002
7	35	5,5	4,0	55	7,5	6,0	0,007

Tabelle B.11: Perioperative CRP-Werte in Abhängigkeit vom Geschlecht (mg/dl)

Geschlecht:	weiblich			männlich			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	37	7,1	7,0	63	7,8	8,0	0,085
1	37	9,0	7,6	63	9,8	9,1	0,074
3	35	8,3	7,3	60	9,3	9,0	0,018
7	36	8,0	7,4	57	9,1	8,6	0,034

Tabelle B.12: Perioperative Leukozytenzahlen in Abhängigkeit vom Geschlecht ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Alkoholabusus:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	62	0,02	0,00	32	0,00	0,00	0,798
1	61	0,14	0,10	32	0,23	0,20	0,040
3	58	0,13	0,20	32	0,19	0,20	0,091
7	53	0,06	0,20	29	0,08	0,10	0,052

Tabelle B.13: Perioperativer Verlauf der PCT-Werte bei Alkoholabusus (ng/ml)

Alkoholabusus:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	61	0,7	0,4	33	1,3	0,4	0,981
1	60	5,8	5,0	30	6,7	5,8	0,335
3	58	11,4	10,7	32	13,1	13,3	0,193
7	57	6,5	4,8	28	6,8	5,3	0,627

Tabelle B.14: Perioperative CRP-Werte bei Alkoholabusus (mg/dl)

Alkoholabusus:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	62	7,3	7,0	33	8,1	8,2	0,146
1	62	9,0	8,4	33	10,3	9,4	0,104
3	59	8,7	7,9	32	9,3	8,3	0,271
7	58	8,5	8,1	30	8,9	8,7	0,329

Tabelle B.15: Perioperative Leukozytenzahlen bei Alkoholabusus ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Nikotinabusus:	nein			ja			Signifikanz
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	
-1	35	0,00	0,00	59	0,02	0,00	0,078
1	35	0,16	0,10	58	0,17	0,10	0,417
3	32	0,12	0,10	58	0,17	0,10	0,281
7	31	0,07	0,00	51	0,06	0,00	0,629

Tabelle B.16: Perioperative PCT-Werte bei Nikotinabusus (ng/ml)

Nikotinabusus:	nein			ja			Signifikanz
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	
-1	35	0,5	0,2	59	1,1	0,4	0,069
1	33	5,6	5,1	57	6,4	5,1	0,443
3	32	9,8	9,2	58	13,3	11,0	0,006
7	32	5,5	4,3	53	7,3	5,1	0,078

Tabelle B.17: Perioperative CRP-Werte bei Nikotinabusus (mg/dl)

Nikotinabusus:	nein			ja			Signifikanz
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	
-1	35	6,7	7,0	60	8,1	8,0	0,02
1	35	7,8	7,4	60	10,4	9,3	0,002
3	32	7,8	7,6	59	9,5	8,9	0,034
7	34	8,0	7,5	54	9,1	8,8	0,044

Tabelle B.18: Perioperative Leukozytenzahlen bei Nikotinabusus ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

Diabetes:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	86	0,01	0,00	8	0,04	0,00	0,329
1	85	0,15	0,10	8	0,33	0,10	0,081
3	83	0,14	0,10	7	0,26	0,10	0,191
7	76	0,07	0,00	6	0,08	0,00	0,810

Tabelle B.19: Perioperative PCT-Werte bei Diabetes mellitus (ng/ml)

Diabetes:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	86	0,9	0,4	8	0,9	0,3	0,723
1	82	6,0	5,1	8	6,3	5,5	0,921
3	82	11,9	10,7	8	14,1	15,0	0,248
7	80	6,4	4,8	5	10,4	6,7	0,112

Tabelle B.20: Perioperative CRP-Werte bei Diabetes mellitus (mg/dl)

Diabetes:	nein			ja			
Abnahmetag	n	MW	Med.	n	MW	Med.	Signifikanz
-1	87	7,6	7,4	8	7,5	7,9	0,925
1	87	9,3	8,4	8	10,8	9,5	0,321
3	83	8,9	8,0	8	9,3	8,1	0,844
7	81	8,5	8,1	7	10,3	10,8	0,101

Tabelle B.21: Perioperative Leukozytenzahlen bei Diabetes mellitus ($\times 10^3/\mu\text{l}$)

	Abnahmetag	PCT (ng/ml)	CRP (mg/dl)	Leukos (x 10 ³ /µl)
Herz-Kreislaufstillstand:	-1	0,0	0,4	6,6
	1	0,5	4,1	6,6
	3	0,2	7,6	9,2
	7	68,8	21,6	22,1
Pneumonie und Sepsis:	-1	0,3	2,9	4,8
	1	0,4	6,2	5,8
	3	10,6	21,9	3,1
	7	6,7	26,0	13,7

Tabelle B.22: Entzündungsparameter bei septischer Pneumonie und Lungenembolie mit kardiogenem Schock

Erkrankungen	n	Anteil (%)
PECA	69	69
Osteoradionekrose	8	8
Funktionelle/Anatomische Deformitäten	6	6
sonstige Wundheilungsstörungen	5	5
sonstige Malignome	5	5
Adenoid-cystisches Karzinom	4	4
Ameloblastom	3	3
Gesamt	100	100

Tabelle B.23: Übersicht über die Operationsindikationen

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Dr. Marco Kesting für die Überlassung und Konzeption der Arbeit bedanken.

Auch gilt mein Dank Herrn Dr. Dr. Nils Rohleder für die freundliche Vermittlung, Betreuung und Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit.

Vielen Dank auch den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Statistik der LMU München für die freundliche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten. Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Zentrallabors des Klinikums rechts der Isar für die Auswertung der Blutproben und die nette Beratung bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mich in allen Situationen unterstützte und mich stets zu motivieren vermochte.

Auch möchte ich Jannis Hellwig danken, der mir bei der technischen Umsetzung der Arbeit große Hilfe leistete.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der TU München für die Unterstützung und Mithilfe bei der Datenerhebung, sowie für die freundliche Bereitstellung der in dieser Arbeit verwendeten Fotografien.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Simon Sandig
Nationalität: deutsch
Geburtsdatum: 05.06.1987
Geburtsort: Darmstadt
Eltern: Hans-Jürgen Sandig
Gabriele Sandig
Geschwister: Lena Sandig
Frederik Sandig

Beruf

Seit 03/2015 Assistenzarzt in der Weiterbildung (Innere Medizin) an der Klinik für Akutgeriatrie und Frührehabilitation, Klinikum Neuperlach

Ausbildung

2008-2014 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München:
November 2014: Staatsexamen Humanmedizin
1997-2006 Altes-Kurfürstliches-Gymnasium Bensheim; Abitur
1993-1997 Grundschule Bensheim-Gronau

Zivildienst

2006-2007 Zivildienst am Kreiskrankenhaus Heppenheim

Ausbildung im Praktischen Jahr des Studiums

- 04/2014-07/2014 Klinik für Allgemeine Chirurgie und Unfallchirurgie,
Städtisches Klinikum Harlaching, München
- 12/2013-04/2014 Klinik für Akutgeriatrie und Frührehabilitation,
Klinikum Neuperlach, München
- 08/2013-12/2013 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Klinikum Harlaching, München

Famulaturen

- 03/2013 Department for Accident and Emergency,
St. Ann's Bay Hospital, St. Ann's Bay, Jamaika
- 09/2012 Onkologische Praxis Dr. Peter Sandor, München
- 03/2012-04/2012 Department for Psychiatry,
Belau-National-Hospital, Koror, Palau
- 03/2011-04/2011 Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedi-
zin, Klinikum Neuperlach, München
-