

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
der Universität zu Köln  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Peer Eysel  
aus dem Schwerpunkt für Unfall-, Hand- und Ellenbogenchirurgie  
Leiter: Univ. Prof. Dr. med. Lars Peter Müller

# **Zytokindiagnostik bei der Implantation von Ellenbogen-Prothesen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Felix Krane  
aus Bonn

promoviert am 27.04.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023



## Danksagung

Ein großer Dank gilt Univ. Prof. Dr. med. Peer Eysel und Univ. Prof. Dr. med. Lars Peter Müller, die mir die Promotion in ihrer Klinik bzw. Abteilung ermöglicht haben. Ich möchte mich herzlich bei Herrn PD Dr. med. Tim Leschinger bedanken. Ich habe Tim 2016 kennen gelernt, als er mir als Betreuer für diese Arbeit zugeteilt wurde. Seither sind wir sowohl beruflich als auch freundschaftlich verbunden. Tims ruhige unnachahmliche Art hat immer ein gutes Arbeitsklima geschaffen und seine tatkräftige Unterstützung ist für mich immer eine Stütze gewesen. Ebenso danke ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Kilian Wegmann, der bei aller Arbeit immer ein offenes Ohr für mich hatte. Durch diese Verbindungen habe ich schnell herausgefunden, dass ich in der unfallchirurgischen Abteilung der Uniklinik Köln arbeiten möchte.

Zudem danke ich Frau Prof. Dr. Mahabir-Brenner dafür, dass ich in den Laboratorien der vergleichenden Medizin arbeiten durfte. Bei der Erhebung der Proben und der späteren Analyse war ihr Mitarbeiter Mohamed Majjouti eine große Hilfe.

Ein besonderer Dank gilt meinem Freund Dr. Jan Schlender, der mich seit meiner Jugend fördert und mich seither stets unterstützt hat.

Auch bei meiner Familie bedanke ich mich. Zunächst bei meinem Bruder, der sich immer Gedanken macht, wie er mich unterstützen kann und auch in schwierigen Zeiten immer für mich da war. Meine Eltern haben mich in den vergangenen zehn Jahren tatkräftig unterstützt und meine zwei abgeschlossenen Studiengänge nicht zuletzt finanziell ermöglicht.

Zu guter Letzt danke ich Annika. Sie hat mir während der Verfassung der Arbeit immer den Rücken gestärkt und mich motiviert.

Für Toni

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>2. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>9</b>
<b>3. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>3.1 CHIRURGISCHE ANATOMIE DES ELLENBOGENS</b>	<b>10</b>
<b>3.2 BIOMECHANIK DES ELLENBOGENGELENKS</b>	<b>13</b>
<b>3.3 SYNOVIALFLÜSSIGKEIT</b>	<b>13</b>
<b>3.4 INDIKATIONEN ZUR OPERATIVEN VERSORGUNG MITTELS PROTHESE</b>	<b>14</b>
<b>3.5 DIAGNOSTIK VON ELLENBOGENPATHOLOGIEEN</b>	<b>14</b>
<b>3.6 ELLENBOGENENDOPROTHETIK UND REVISIONSENDOPROTHETIK</b>	<b>15</b>
<b>3.7 DEFINITION DER BAKTERIELLEN ARTHRITIS</b>	<b>16</b>
3.7.1. EPIDEMIOLOGIE	16
3.7.2. ÄTIOLOGIE VON GELENKINFEKTIONEN	17
3.7.3. KLASSIFIKATION DER BAKTERIELLEN ARTHRITIS	17
3.7.4. DIAGNOSTIK DER BAKTERIELLEN ARTHRITIS	18
3.7.5. THERAPIE VON GELENKINFEKTIONEN	20
3.7.6. PROGNOSE VON GELENKINFEKTIONEN	20
<b>3.8 PERIPROTHETISCHE INFEKTIONEN</b>	<b>20</b>
<b>3.9 ZYTOKINE</b>	<b>22</b>
3.9.1. ANALYSE VON ZYTOKINEN	24
3.9.2. ÜBERSICHT WESENTLICHER ZYTOKINE	24
<b>3.10 ZYTOKINDIAGNOSTIK</b>	<b>31</b>
<b>3.11 FRAGESTELLUNGEN UND ZIEL DER ARBEIT</b>	<b>31</b>
<b>3.12 HYPOTHESE</b>	<b>31</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>33</b>
<b>4.1 ETHIK</b>	<b>33</b>
<b>4.2 ZIELGRÖßEN DER KLINISCHEN PRÜFUNG</b>	<b>33</b>
4.2.1. ERFASSTE ZYTOKINE, LABORWERTE UND DATEN	33

4.2.2.	DURCHFÜHRUNG DER STUDIE	34
<b>4.3</b>	<b>ERMITTLUNG DER FALLZAHL</b>	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN</b>	<b>34</b>
<b>4.5</b>	<b>ABLAUF DER UNTERSUCHUNG</b>	<b>35</b>
4.5.1.	STUDIENTAG 1	36
4.5.2.	STUDIENTAG 2	37
4.5.3.	STUDIENTAG 3	37
<b>4.6</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV</b>	<b>37</b>
<b>4.7</b>	<b>LABORANALYSE SERUM STANDARDPARAMETER</b>	<b>38</b>
<b>4.8</b>	<b>LABORANALYSE ZYTOKINE</b>	<b>38</b>
<b>4.9</b>	<b>MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG</b>	<b>41</b>
<b>4.10</b>	<b>STATISTISCHE ANALYSE</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>43</b>
<b>5.1</b>	<b>STUDIENPATIENTEN</b>	<b>43</b>
<b>5.2</b>	<b>CRP UND LEUKOZYTEN</b>	<b>45</b>
<b>5.3</b>	<b>MIKROBIOLOGISCHE ERGEBNISSE</b>	<b>45</b>
<b>5.4</b>	<b>ANALYSE DER SERUMPROBEN</b>	<b>45</b>
<b>5.5</b>	<b>ZYKINWERTE IN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT</b>	<b>51</b>
<b>6.</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>58</b>
<b>6.1</b>	<b>EINORDNUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>58</b>
<b>6.2</b>	<b>ZYKINE ALS DIAGNOSTISCHES MITTEL FÜR INFESTIONEN</b>	<b>60</b>
<b>6.3</b>	<b>KONSEQUENZEN FÜR DIE KLINISCHE ARBEIT</b>	<b>61</b>
<b>6.4</b>	<b>LIMITATIONEN</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b>74</b>
<b>8.1</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>74</b>
<b>8.2</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>75</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AUC	Area under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
EBTEP	Totale Ellenbogenprothese
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FLS	Fibroblast-like Synoviocytes
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12 p70
IL-13	Interleukin-13
IL-17	Interleukin-17
IL-1b	Interleukin-1b
IL-2	Interleukin-2
IL-4	Interleukin-4
IL-5	Interleukin-5
IL-6	Interleukin-6
IL-7	Interleukin-7
IL-8	Interleukin-8
IQA	Interquartilsabstand
kDA	Kilodalton
LUCL	Ligamentum ulnare collaterale laterale
MCL	Mediales Kollateralband
MCP-1	Monozyten-chemoattractant-Protein-1
MIP-1b	Makrophagen-inflammatory-Protein 1b
MRT	Magnetresonanztomographie
PPI	Periprothetische Infektion
RA	Rheumatoide Arthritis
RCL	Radiales Kollateralband

rpm	Revolutions Per Minute, Umdrehungen pro Minute
STABW	Standardabweichung
TEP	Totale Endoprothese
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$

## 2. Zusammenfassung

Der Ellenbogen stellt mit seinen anspruchsvollen biomechanischen Anforderungen ein sehr komplexes Gelenk dar. Bei großer Gelenkdestruktion aufgrund von Rheuma oder nach Frakturen kommt als ultima ratio die Implantation einer Totalen Ellenbogenprothese zum Einsatz. Die Operation wird insgesamt selten und in der Regel in spezialisierten Zentren durchgeführt. Komplikationen wie Infektionen nach einer prothetischen Versorgung am Ellenbogen kommen selten vor, sind jedoch bei den dünnen Knochen- und Weichteilverhältnissen oft verheerend.

Das Immunsystem des Körpers steht im ständigen Austausch. Um lokale Entzündungsreaktionen zu regulieren und die Migration von Immunzellen zu steuern nutzt der Körper Zytokine, die Signale übertragen und Zellproliferation steuern. Die große Gruppe der Zytokine ist anhaltend Gegenstand von intensiver Forschung. Das Verständnis über Zusammenhänge von zugrundeliegenden Pathologien wie Rheuma und die Nutzung von Zytokinen für diagnostische Zwecke erhalten gerade erst Einzug in die Chirurgie und könnten in den kommenden Jahren viele Bereiche der Therapie und Diagnostik revolutionieren.

Diese Arbeit befasst sich erstmals mit der lokalen und systemischen Ausschüttung von Zytokinen nach dem Einbau von Ellenbogenprothesen und dem möglichen Nutzen für die Diagnostik von Komplikationen. Dafür wurden in dieser klinischen Fall-Kontroll-Studie bei 22 Patienten präoperative und intraoperative Serumproben und intraoperativ gewonnene Synovialflüssigkeit asserviert. Postoperativ wurden nach 3 Tagen erneut Serumproben gewonnen. Im Anschluss wurden die Konzentrationen von 17 Standard-Zytokinen mittels Immunoassay bestimmt und im Anschluss statistisch ausgewertet.

Der Nachweis einer regelhaften Zytokinreaktion auf die implantierte Prothese im Serum blieb aus. Die Ergebnisse geben jedoch Hinweise, dass Interleukin-6, Interleukin-8 und das Macrophage Inflammatory Protein-1b Potential als mögliche Laborwerte für den Nachweis einer Infektion bei Ellenbogenprothesen haben. Hierfür müssen weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden. Die klassischen Laborparameter im peripheren Blut sind hingegen allein keine verlässlichen Werte für den Nachweis einer Infektion.

### 3. Einleitung

#### 3.1 Chirurgische Anatomie des Ellenbogens

Die obere Extremität des Menschen stellt aufgrund einer hochkomplexen Anatomie ein sehr effektives Instrument für den Menschen dar. Durch die anatomische Konstellation der Schulter, des Ellenbogens und des Handgelenkes hat die obere Extremität einen Arbeitsradius von annähernd 360°. Dabei stellen die verschiedenen Gelenke mit ihren individuellen Formen und Freiheitsgraden im Zusammenhang mit den interindividuellen Unterschieden bei erworbenen und traumatischen Pathologien seit jeher eine Herausforderung für den Chirurgen dar<sup>1</sup>. Das Wissen über anatomische Grundlagen, knöcherne Strukturen, Bänder, Muskeln und neurovaskuläre Strukturen ist daher unmittelbar mit einer operativen Ergebnisqualität verbunden. Insbesondere der Ellenbogen stellt für den Unfallchirurgen eine Herausforderung dar, da das Gelenk von Strukturen überzogen wird, welche ihren Ursprung im Bereich des Schulterblattes haben, oder deren Ansätze in die Hand, gar bis zu den Fingerspitzen ziehen. Iatrogene Verletzungen der Nerven im Bereich des Ellenbogens haben schwerwiegende Folgen für den Patienten und müssen bei allen chirurgischen Optionen vermieden werden. Das Gelenk ist folglich als Bestandteil eines komplexen Systems zu sehen.

Die markante Form des distalen Humerus (Abbildung (Abb.) 1) wird maßgeblich durch die beiden Epikondylen geprägt. Proximal besitzen die beiden Epikondylen Ausläufer in Form von zwei Christae, welche lateral und medial in Richtung Metaphyse auslaufen. Die Epikondylen mit ihren Christae bilden Ansätze für die Beugemuskulatur (Epikondylus medialis) und die Streckmuskulatur (Epikondylus lateralis) des Unterarms. Außerdem sind die Epikondylen die Ursprünge der Seitenbänder des Ellenbogengelenks. Die trianguläre Form des distalen Humerus bietet vornehmlich eine Lastverteilung bei der axialen Kraftaufnahme. Im posterioren Bereich des distalen Oberarmknochens liegt die Fossa olecrani, die in Extension ein Strecken des Olecranon überhaupt ermöglicht. Die Fossa olecrani ist in über 9 von 10 Fällen durch eine knöcherne Membran von der anterior gelegenen Fossa radialis und coronoidea abgetrennt. In 7% der Fälle kommunizieren beide knöchernen Vertiefungen durch das Foramen supratrochleare<sup>3</sup>. Der gesamte Gelenkblock des distalen Humerus ist mit ca. 6-8° Valgus und ca. 5° Innenrotation eingestellt. Die anteriore Rotation der Kondylen wird in der Literatur mit 30-37° zur Schaftachse angegeben<sup>4</sup>. Die Gelenkfläche kann im lateralen Bereich in das konvexe Capitulum humeri und medial in die konkave Trochlea humeri unterteilt werden. Das Kapitolium artikuliert hierbei mit dem Caput radii, dem Radiuskopf, die Trochlea mit dem Olecranon der Ulna.

Die Stabilität des Radiokapitellargelenkes ist primär durch die spezielle Form der Gelenkbestandteile gegeben. Dabei gibt die kugelförmige Oberfläche des Kapitolium dem

Radiuskopf mit seiner zentralen Vertiefung eine translationale Stabilität für die

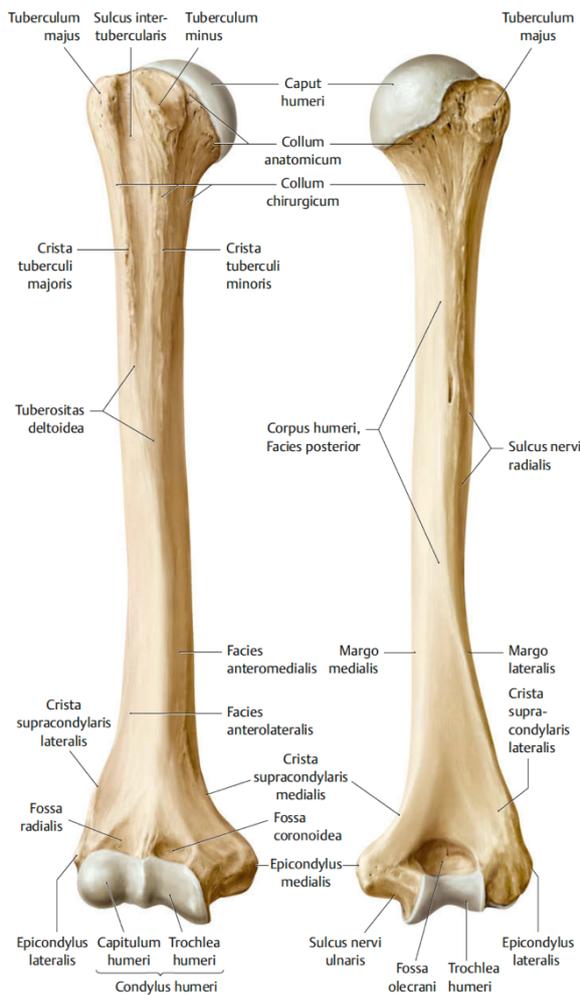


Abbildung 1: Knöcherne Anatomie des Humerus<sup>1</sup>

Unterarmrotation<sup>4</sup>. Die sekundäre Stabilität wird durch die Bandstrukturen gewährleistet. Gleichzeitig artikuliert der ellipsenförmige Radiuskopf mit einer eigenen Gelenkfläche an der proximalen Ulna (Abb. 2), der sogenannten Incisura radialis. Dieses Gelenk wird als proximales Radioulnargelenk beschrieben. Der Radiuskopf taucht bei endgradiger Beugung in die Fossa radialis ein. Der Radiushals endet mit der Tuberositas radii, die der distalen Bizepssehne als Ansatz dient. Damit ist der M. biceps brachii in der Lage eine Flexion im Ellenbogen und eine Unterarmrotation durchzuführen<sup>5</sup>.

Das Olecranon der Ulna hat aufgrund der guten Passform der beiden Gelenkflächen zueinander eine hohe primäre Stabilität in der Trochlea humeri. Die Kontraktion des M. triceps brachii und des M. brachialis sorgen für ein Eindringen der Gelenkfläche des Olecrans in die Trochlea humeri bei

Extension und Flexion im Ellenbogen<sup>1</sup>. Dabei taucht der anteriore Teil der proximalen Ulna, der Processus coronoideus bei endgradiger Flexion in die Fossa coronoidea des Humerus ein und fungiert als Stabilisator gegen eine axiale und posteriore Luxation. Der M. triceps brachii setzt an der Olecranonspitze an und dient als Strecker im Ellenbogengelenk. Der M. brachialis inseriert ca. 11 mm distal der Processus coronoideus und ist wesentlich für die Beugung des Ellenbogengelenkes verantwortlich. Im lateralen Bereich der proximalen Ulna bildet die Crista supinatoria als knöcherner Auszug den Ansatz für den M. supinator und das Ligamentum ulnare collaterale laterale (LUCL). Das mediale Kollateralband (MCL) stabilisiert das Gelenk gegen Valguskkräfte und zieht vom medialen Epikondylus zum Tuberculum subliminum an der proximalen Ulna<sup>5</sup>.

Der laterale Kollateralbandkomplex besteht im Wesentlichen aus dem Ligamentum anulare, dem LUCL, dem radialen Kollateralband (RCL) und einem möglichen akzessorischen radialen Kollateralband. Das Ligamentum anulare radii stabilisiert dabei den Radiuskopf in seiner Lage

in der Incisura radialis und setzt jeweils vor und hinter der Incisura an. In das Ligamentum anulare radii inseriert das RCL mit seinem Ursprung am lateralen Epikondylus. Das LUCL zieht vom Epikondylus lateralis zum Tuberkulum der Christa supinatoria distal des Lig. Anulare (Ringband). Das laterale Kollateralband verläuft über den Radiuskopf und setzt im Bereich der posterioren Incisura radialis ulnae an<sup>1,6</sup>.

Die Gelenkkapsel des Ellenbogens weist eine hohe Flexibilität und Elastizität auf. Sie besteht in ihrer äußeren Schicht aus einem dichten Geflecht an Kollagenfasern und in der inneren Schicht aus einer lockeren Bindegewebsschicht, der Membrana synovialis. Diese produziert die Synovialflüssigkeit, die in ihrer viskösen Form zur mechanischen Schmierung des Gelenkes führt. In der Adventitia der Membrana synovialis befinden sich viele Fibroblast-like Synoviocytes (FLS) und Makrophagen. Damit stellt die Synovia nicht nur eine stabilisierende, sondern auch eine immunologische Funktion dar und ist aktuell Gegenstand von Forschung im Bereich von rheumatischen Grunderkrankungen<sup>7</sup>.

Eine Vielzahl an Muskeln, die den Ellenbogen übergreifen und stabilisieren und damit die tertiäre Stabilität sichern, entspringen am Humerus oder der Scapula und inserieren entweder am Radius oder an der Ulna. Die Muskeln des Ellenbogens können in einzelne funktionelle Gruppen aufgeteilt werden. Zur humeroradialen Gruppe werden der M. biceps brachii, der M. brachioradialis und der M. pronator teres gezählt. Die humeroulnare Gruppe wird durch den M. brachialis, den M. trizeps brachii und den M. anconeus definiert. Die radioulnare Gruppe besteht aus dem M. supinator und dem M. pronator quadratus<sup>1</sup>.

Drei wesentliche neuroanatomische Strukturen spielen im Bereich des Ellenbogens eine entscheidende Rolle. Der N. ulnaris, der N. medianus und der N. radialis. Alle drei Nerven haben eine enge Lagebeziehung zum Gelenk und müssen, wie im Falle des N. ulnaris, für die operative Versorgung zum Teil sogar transponiert werden. Der N. medianus zieht dabei medial des Humerus in die Ellenbeuge, wo er auf Höhe der Bizepssehne im Bereich des Lacertus fibrosus einen sensiblen Ast für das Ellenbogengelenk (R. articularis) abgibt<sup>8</sup>. Der N. medianus

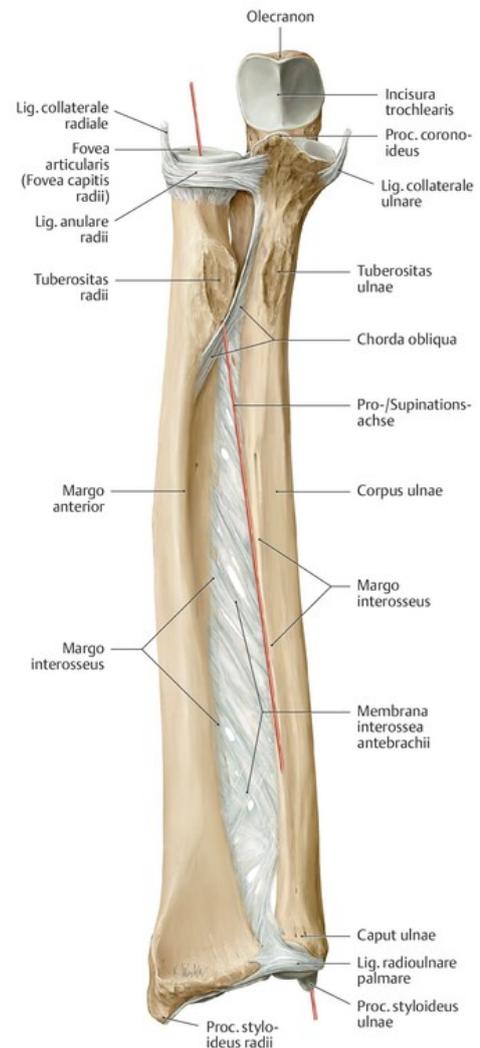


Abbildung 2: Knöcherne Anatomie mit Bandapparat des Unterarmes von anterior<sup>1</sup>

verläuft etwa 4-7mm ventral der Trochlea humeri. Der N. radialis zieht in seinem Verlauf dorsal des Humerus ca. 13cm proximal des Ellenbogengelenkes nach anterior, wobei er lateral um den Humerus in die Fossa cubitalis eintaucht und sich schon sehr früh in einen oberflächlichen und einen tiefen Ast aufteilt<sup>9</sup>. Der N. ulnaris verläuft medial des Humerus und tritt im Bereich des medialen Septum intermusculare an den ventralen Rand des M. triceps brachii, von wo aus er hinter dem Epikondylus medialis in den Sulcus nervi ulnaris eintritt<sup>10</sup>.

Die Gefäßversorgung des Unterarms erfolgt durch die A. brachialis, die im Sulcus bicipitalis verläuft, im Verlauf durch die Fossa cubitalis medialis zum Unterarm zieht und sich dort in ihre funktionellen Endäste (A. radialis und A. ulnaris) aufteilt. Damit steht die Arterie in einer unmittelbaren Lagebeziehung zum Ellbogengelenk. Der venöse Abfluss des Arms wird hauptsächlich durch oberflächliche Venen sichergestellt<sup>1</sup>.

### **3.2 Biomechanik des Ellenbogengelenks**

Das Ellenbogengelenk kann funktionell in drei einzelne Gelenke zusammengefasst werden. Dabei wird das Humeroradialgelenk, das Humeroulnargelenk und das proximale Radioulnargelenk voneinander isoliert betrachtet. Die Fähigkeiten dieser 3 Bestandteile bestehen darin, die dreidimensionale Positionierung der Hand im Raum, die Bildung eines Drehpols für den Unterarm, den kraftvollen Griff und die Feinmechanik der Hand und des Handgelenkes zu ermöglichen<sup>1</sup>.

Die Flexion und Extension des Ellenbogens wird durch die Bewegung im Humeroulnargelenk und Humeroradialgelenk ermöglicht. Dabei wird die Beweglichkeit für Extension und Flexion aufgrund der anatomischen Gelenkkonstitutionen mit 140-146° angegeben<sup>11</sup>. Der Ellenbogen zeigt in Streckung eine valgische Stellung (10-15°), die mit zunehmender Beugung zunehmend variiert wird. Dabei wird ein geschlechtsspezifischer Unterschied von 4-5° beobachtet, der Frauen durch die größere Valgisierung das Vorbeiführen der Unterarme am breiteren Becken ermöglicht<sup>12,13</sup>. Der zweite Freiheitsgrad im Bereich des Ellenbogengelenkes ist als Rotation des Unterarmes (Pronation-Supination) definiert, die durch das Humeroradialgelenk und das proximale Radioulnargelenk ermöglicht wird. Hierbei dreht sich der Radius um die eigene Achse. Die Angaben zum Bewegungsumfang der Pronation-Supination sind in der Literatur unterschiedlich und werden mit ca. 140-170° angegeben<sup>14,15</sup>.

### **3.3 Synovialflüssigkeit**

Die Konsistenz der Synovialflüssigkeit erinnert an Eiweiß, weshalb der Begriff „syn“ lateinisch für „zusammen“ und „ovum“ griechisch für „Ei“ gewählt wurde. Die Flüssigkeit wird von den Fibroblast-like Type B Synovial Cells in der Membrana Synovialis der Gelenkkapsel gebildet und besitzt neben der mechanischen Schmierung, der sogenannten Lubrikation des Gelenks, weitere wichtige Aufgaben. Sie ist als Dialysat des Blutes zu verstehen, wobei Wasser mit

94 % den Hauptbestandteil darstellt. Die Elektrolytkonstellation der Synovialflüssigkeit ähnelt dem Blutplasma. Fetttröpfchen, Mucine, Hyaluronsäure und Glykosaminoglykane ermöglichen eine hohe Gleitfähigkeit der Gelenkbestandteile<sup>16,17</sup>. Neben Glukose finden sich Proteine wie Albumin (1,9 %) und Globuline (0,9 %) Proteinasen und Kollagenasen in der Flüssigkeit und dienen damit der Trophik der Knorpelzellen und der Immunabwehr<sup>16-18</sup>. Zelluläre Bestandteile bilden überwiegend Lymphozyten und neutrophile Granulozyten<sup>19,20</sup>. Die Zusammensetzung und Menge der Synovialflüssigkeit kann sich aufgrund verschiedener weiterer Pathologien wie zum Beispiel einer bakteriellen oder viralen Infektion, einer rheumatoiden Erkrankung oder einer Gichterkrankung verändern<sup>18,21</sup>. Für die Diagnostik einer Gelenkerkrankung kann die Punktion eines Gelenkes mit der Analyse der Bestandteile nützlich sein<sup>1,22</sup>.

### **3.4 Indikationen zur operativen Versorgung mittels Prothese**

Die Anzahl primärer Implantationen von Ellenbogenprothesen ist in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. Die häufigsten Indikationen sind dabei Gelenkdestruktionen durch rheumatoide Arthritis (RA), posttraumatische Arthrose sowie die primäre Frakturversorgung<sup>23</sup>. Die Indikation zur Versorgung mittels totaler Ellenbogenprothesen (EBTEP) oder Radiuskopfprothese erfolgt dabei meist bei einer relevanten Gelenkdestruktion. Diese tritt häufig nach einem schweren Trauma des Ellenbogens auf oder ist Folge einer Autoimmunerkrankung oder von Infektionen<sup>1</sup>. Bei schweren Frakturen des Radiuskopf (Mason Typ 3 und Typ 4) ohne Möglichkeit der Osteosynthese oder hohem Patientenalter (>75 Jahre), kann eine primäre Implantation einer Radiuskopfprothese in Erwägung gezogen werden<sup>1</sup>.

Distale Humerusfrakturen (AO Typ C3, Dubberley Typ 3 B) können mittels Hemi-Prothese oder EBTEP primär versorgt werden<sup>1,24-26</sup>. Die EBTEP wird im distalen Humerus intramedullär verankert, wobei die meisten Prothesentypen eine Stabilisierung mittels Knochenzement erhalten. Die distale Verbindung wird durch die Implantation in die proximale Ulna erreicht. Auch hier wird Knochenzement verwendet. Die einzelnen Komponenten können bei Bedarf gekoppelt werden und bieten dadurch eine hohe Stabilität. Die Patienten sind im Anschluss auf ein Belastungslimit von 5 Kilogramm hinzuweisen. Bei hohem Leidensdruck können Patienten mit rheumatoider Grunderkrankung eine Versorgung mittels EBTEP erhalten<sup>1</sup>. Patienten mit Zustand nach Infektion des Ellenbogens sollten erst nach gesicherter Infektfreiheit eine prothetische Versorgung erhalten<sup>1,27</sup>.

### **3.5 Diagnostik von Ellenbogenpathologien**

Neben einer detaillierten Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung sollte eine Bildgebung mittels Röntgen und CT erfolgen. Eine laborchemische Diagnostik inklusive Differential-Blutbild, Bestimmung des C-reaktiven Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sollte standardmäßig erfolgen. Bei möglicher rheumatologischer

Grunderkrankung sollte zudem eine vorherige Immundiagnostik ergänzt werden. Bei Patienten mit fraglichem Infekt kann eine Szintigraphie oder eine vorherige operative Probenentnahme mit mikrobiologischer Diagnostik durchgeführt werden. Neurologische Pathologien wie zum Beispiel vorangegangene Schädigungen des N. ulnaris sollten präoperativ diagnostiziert und dokumentiert werden<sup>1</sup>.

### 3.6 Ellenbogenendoprothetik und Revisionsendoprothetik

Mit der gestiegenen Anzahl an Primärimplantationen steigt auch die Häufigkeit von Revisionseingriffen. Dabei geben nationale Prothesenregister wie zum Beispiel in Finnland Informationen darüber, dass die Häufigkeit für eine Revision bei erfahrenen Operateuren in Ellenbogen-Zentren deutlich niedriger ist<sup>28</sup>. Die Prothetik im Bereich des Ellenbogens mit Radiuskopfprothesen (Abb. 3) und EBTEP zeigt in der Literatur eine vergleichsweise hohe Komplikationsrate von 24,3 % ( $\pm 5,8$  %)<sup>29</sup>.

Patienten mit einer sekundären Implantation nach Fraktur im Bereich des Ellenbogens zeigen ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Lockerung der Prothese im Vergleich zu Patienten mit primärer Implantation nach Trauma oder bei rheumatoider Arthritis<sup>27,29</sup>. Führende Revisionsindikationen sind die aseptische Lockerung und Instabilität, wobei die mittlere Überlebenszeit einer EBTEP (Abb. 4) mit 10-15 Jahren angegeben wird<sup>30,31</sup>. Die Rate an Infektionen nach EBTEP wird in der Literatur mit ca. 11 % angegeben und ist damit im Vergleich zu TEP-Versorgungen an anderen Gelenken erhöht<sup>32-34</sup>.

Dabei scheinen vorab erfolgte antiinfektive

Therapien und immunologische Grunderkrankungen einen negativen Einfluss auf die Infektionsrate zu haben. In der Literatur beschriebene Risikofaktoren sind neben der rheumatoiden Arthritis und einer aktiven Therapie mit Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) Inhibitoren lokale Infektionen und Voroperationen am betroffenen Gelenk oder an anderen Gelenken. Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus haben ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Infektionsrate<sup>32,35</sup>.

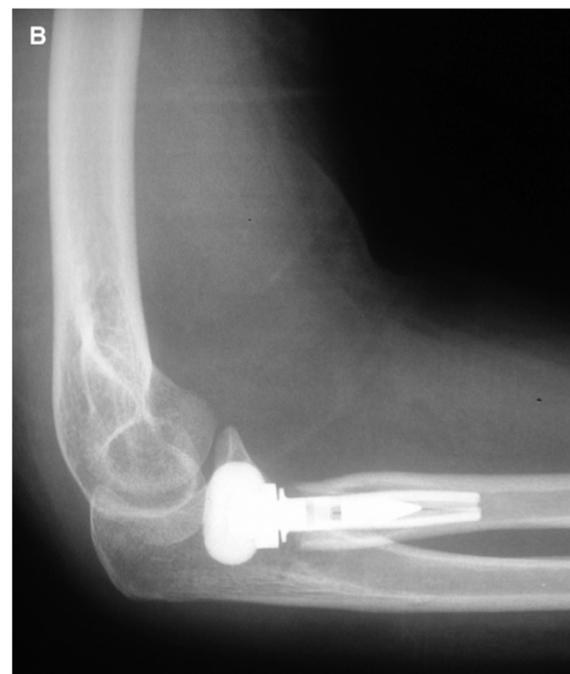


Abbildung 3: Röntgenbild einer Radiuskopfprothese Typ: MoPyC (Fa. Tornier, Saint-Isnier, France)<sup>2</sup>



Abbildung 4: Gekoppelte Ellenbogenprothese. Typ: Coonrad-Morrey-Prothese (Fa. Zimmer Company, Warsaw, IN, USA). Die Prothese besitzt im Bereich des humeralen Anteils einen Flansch, der vor einer Rotation der Schaftkomponente schützen soll<sup>1</sup>.

### 3.7 Definition der bakteriellen Arthritis

Eine Infektion von Gelenken ist ein seltener, aber möglicherweise fulminant verlaufender Notfall, der mit erhöhter Mortalität und Morbidität einhergeht<sup>36</sup>. Zur Vermeidung schwerer Verläufe ist eine unmittelbare Diagnostik und Behandlung empfohlen<sup>37</sup>.

Nach der Implantation einer Prothese spricht man von einer periprothetischen Infektion. Nach Versorgung mittels Osteosynthesematerial wird eine Infektion als implantatassoziierte Infektion bezeichnet<sup>38,39</sup>.

#### 3.7.1. Epidemiologie

Die Inzidenz der bakteriellen Arthritis liegt in den industrialisierten Ländern bei 2-6 %<sup>40</sup>. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Außerdem ist die Inzidenz bei niedrigem sozioökonomischem Status erhöht. Bei der Altersverteilung zeigt sich eine Häufung sowohl bei Kindern, wobei ein Drittel aller bakteriellen Arthritiden Kinder unter 2 Jahren betreffen, als auch bei älteren Patienten. Die Mortalität bei hospitalisierten Patienten liegt seit Jahren unverändert bei 10-25 %<sup>36,41</sup>.

Insgesamt kam es in den letzten Jahren zu einer Zunahme der Inzidenz. Unter anderem der demografische Wandel, eine verbesserte Diagnostik und eine Zunahme der immunsuppressiven Therapien werden als Gründe dafür genannt<sup>38,42</sup>.

### 3.7.2. Ätiologie von Gelenkinfektionen

Die Ursache einer bakteriellen Arthritis ist das Eindringen eines Erregers in die Gelenkkapsel. Dies geschieht meist durch direkte Kontamination, beispielweise im Rahmen eines Traumas, iatrogen bei einer Injektion oder Punktion des Gelenks oder hämatogen beispielweise im Rahmen einer Gonorrhö oder Borreliose<sup>43</sup>.

Die Erreger variieren je nach Altersgruppe. In allen Altersgruppen außer der Kinder unter 2 Jahren dominiert mit ca. 50% *Staphylococcus aureus*. Die zweithäufigsten Erreger sind Streptokokken, die insbesondere mit Autoimmunerkrankungen, Hautinfektionen und Trauma assoziiert sind<sup>42-44</sup>.

Die gute Vaskularisierung der Gelenkkapsel ermöglicht Erregern leichten Zugang zum Gelenk. In der Synovialflüssigkeit können die Erreger rasch proliferieren und eine Entzündungsreaktion auslösen. Hierbei werden Entzündungsmediatoren wie Interleukin 1b (IL-1b) und Interleukin 6 (IL-6) ausgeschüttet, die eine Komplementaktivierung bewirken. Weitere Zytokine wie Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bewirken unter anderem eine Phagozytose der Bakterien durch Makrophagen. Bei Immunkompetenten bewirkt diese lokale Entzündungsreaktion eine Elimination des Erregers und damit Bekämpfung der Infektion<sup>42</sup>.

Prädisponierende Faktoren, die eine bakterielle Arthritis begünstigen, sind vielfältig. So stellt die Eröffnung eines Gelenks per se bereits einen Risikofaktor für eine Gelenkinfektion dar<sup>42,45,46</sup>. Außerdem gehen Hautaffektionen wie Intertrigo, Erysipel und Pusteln sowie Bursitiden mit einem gesteigerten Risiko einher<sup>3</sup>. Nach der Implantation von Prothesen kann ein postoperatives Hämatom eine Infektion begünstigen. Die mechanische Lockerung einer Prothese, eine Abriebsynovialitis und sonstige Reaktionen auf Prothesenbestandteile können zu implantatassoziierten Infektionen führen<sup>22</sup>. Dabei haben Prädispositionen wie Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis (RA), HLA-B27 assoziierte Arthritis, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV), Multiorganversagen, Niereninsuffizienz, Leukämie und Tuberkulose, sowie Therapien mittels Immunsuppression, krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) wie z.B. TNF- $\alpha$  Blocker und vorangegangene antibiotische Therapien einen Einfluss auf die Prävalenz von gelenkassoziierten Infektionen<sup>47-49</sup>. Eine weitere Komplikation der septischen Arthritis oder periprothetischen Infektion stellt die Osteomyelitis dar, die über eine Beteiligung des umgebenden Gewebes definiert ist.

### 3.7.3. Klassifikation der bakteriellen Arthritis

Es gibt verschiedene Klassifikationen, die zur Beurteilung einer bakteriellen Arthritis verwendet werden<sup>43</sup>. Dabei ist das therapeutische Vorgehen für die mögliche Einteilung entscheidend.

Pathologisch-anatomische Einteilung nach Draijer et al.<sup>50</sup>

- Stadium I: Gelenkempyem, Entzündung auf die Synovialis beschränkt
- Stadium II: Kapsel-Band-Phlegmone oder Panarthritis, die fibröse Gelenkkapsel ist mitbetroffen; Periartikuläre Weichteile können mitbetroffen sein
- Stadium III: Osteoarthritis; Keimdurchwanderung in den gelenkbildenden spongiösen Knochen

Klinische Einteilung nach Kuner et al.<sup>51</sup>

- Stadium I (purulente Synovialitis): Schwellung über dem Gelenk, Haut gerötet, glänzend, überwärmt, Ergußbildung, Schonhaltung
- Stadium II (Gelenkempyem): zusätzlich periartikuläre Schwellung und Rötung, starke spontane Schmerzhaftigkeit, Druckdolenz über der Kapsel, Entlastungsstellung in Beugung, Fieber
- Stadium III (Panarthritis): massive Weichteilschwellung, prall gespannte, glänzende Haut, extreme Schmerzhaftigkeit, septische Temperaturen, Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes
- Stadium IV (chronische Arthritis) geringe Entzündungszeichen, Deformierung und diffuse Schwellung des Gelenkes, Fistelbildung oder starke Vernarbung, schmerzhaft Instabilität, starke funktionelle Behinderung

Arthroskopische Einteilung nach A. Gächter et al.<sup>41</sup>

- Stadium I: leicht trüber Erguß, Synovialis gerötet, evtl. petechiale Blutungen
- Stadium II: ausgeprägte Synovitis, Fibrinausschwitzungen, eitriger Erguss
- Stadium III: Zottenbildung, Kammerung, Ausbildung eines sog. "Badeschwammes"
- Stadium IV: Synovialmembran wächst infiltrierend in den Knorpel und unterminiert ihn, radiologisch bereits Arrosionen, subchondrale Aufhellungen, Zystenbildungen

#### **3.7.4. Diagnostik der bakteriellen Arthritis**

Grundsätzlich basiert die Diagnosestellung auf einer gründlichen klinischen Untersuchung, Anamneseerhebung sowie der Interpretation laborchemischer und radiologischer Untersuchungen<sup>42</sup>. Die definitive Diagnose kann durch den Nachweis von Erregern in der Synovialflüssigkeit oder Gewebeprobe gestellt werden<sup>38,52</sup>. Die Sensitivität und Spezifität des Erregernachweises wird hierbei mit > 90 % beschrieben<sup>53</sup>.

Durch die körperliche Untersuchung lassen sich die klassischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung, Überwärmung und Funktionsverlust feststellen. Das klinische Erscheinungsbild ist häufig mit dem Ausmaß der Infektion assoziiert, jedoch zeigen weniger virulente Erreger ein weniger stark ausgeprägtes klinisches Erscheinungsbild.<sup>51</sup>

Laborchemisch stehen insbesondere die Untersuchung des Differentialblutbildes sowie Entzündungsparameter im Serum, das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit im Vordergrund. Zudem sollten Blutkulturen zum systemischen Erregernachweis asserviert werden. Differentialdiagnostisch kann die Untersuchung rheumatologischer Parameter oder ein Suchtests auf Borrelien, Clamydien und Viren angezeigt sein<sup>42</sup>.

Eine Röntgenaufnahme des betroffenen Gelenks in 2 Ebenen ist grundsätzlich empfohlen<sup>38,54</sup>. Hier können mögliche Osteolysen einen direkten Hinweis auf eine Osteomyelitis geben, auch wenn die Befunde in frühen Stadien der Erkrankung meist unauffällig erscheinen (Abb. 5). Gegebenenfalls kann bei klinisch nicht eindeutigem Befund eine Magnet-Resonanztomographie (MRT) des betroffenen Bereichs durchgeführt werden. Die gute Darstellung der umgebenen Weichteile und des Knorpels können Hinweise für die Ausbreitung des Infektes sein. Bei



Abbildung 5: Röntgenbild Ellenbogen lateral. Eine einliegende Ellenbogenprothese (Fa. Tornier Latitude) mit Lockerungszeichen im distalen Bereich des ulnaren Schaftanteils<sup>2</sup>

Kindern ist eine MRT Diagnostik der Computer-Tomographie (CT) aufgrund der Strahlenbelastung vorzuziehen. Die Gelenk-Sonografie ist für den Nachweis eines Gelenkergusses hilfreich und kann auch zur Punktion des Gelenks nützlich sein. Im Notfall kann eine kontrastmittelgestützte CT-Diagnostik das Ausmaß einer septischen Arthritis oder Abszessformationen darstellen und für die OP-Planung hilfreich sein<sup>54</sup>. Die Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie kann bei Low-Grade-Infektionen oder unklarem Infektfokus weitere Erkenntnisse liefern<sup>54</sup>.

Grundsätzlich ist bei jedem Verdacht auf eine bakterielle Arthritis eine Gelenkpunktion unter streng sterilen Kautelen durchzuführen. Bei eindeutiger Klinik sollte eine Probengewinnung unmittelbar intraoperativ erfolgen. Die hierbei asservierte Synovialflüssigkeit, eine histopathologische Probe sowie ein Abstrich der Synovia sollten kulturell angezchtet werden<sup>43</sup>.

### **3.7.5. Therapie von Gelenkinfektionen**

Bei Verdacht auf eine bakterielle Arthritis sollte das betroffene Gelenk grundsätzlich ruhiggestellt werden sowie eine Hochlagerung und Kühlung erfolgen.

Die Therapie besteht im Wesentlichen aus zwei Therapiesäulen: der chirurgischen Sanierung und der kalkulierten Antibiotikatherapie. Die antibiotische Therapie sollte schnellstmöglich nach Gewinnung von Untersuchungsmaterial eingeleitet werden und das zu erwartende Erregerspektrum abdecken. Hier wird aktuell der Einsatz von Cephalosporinen intravenös empfohlen. Die Therapie sollte je nach Erreger vier bis sechs Wochen fortgeführt werden und nach Erhalt des Antibiogramms deeskaliert werden<sup>44</sup>.

Eine chirurgische Therapie ist bei gegebener Operabilität des Patienten bei Vorliegen eines klinischen Verdachts auf eine bakterielle Arthritis auch ohne Erregernachweis indiziert. Dabei erfolgt je nach Schweregrad die arthroskopische oder offene Sanierung des Gelenks mittels Lavage, Debridement und gegebenenfalls Synovialektomie<sup>38</sup>.

Weitere Maßnahmen sind die Verordnung entzündungshemmender Medikamente und Analgetika. Nach Abklingen der Akutphase sollte frühestmöglich eine Physiotherapie erfolgen<sup>43</sup>.

### **3.7.6. Prognose von Gelenkinfektionen**

Die Mortalität bakterieller Arthritiden ist mit ca. 11 % hoch. Ebenso wie das Risiko eines dauerhaften Funktionsverlusts mit 40 %. Eine späte Diagnosestellung, hohes Alter, eine vorbekannte Gelenkserkrankung sowie einliegendes Fremdmaterial ergeben dabei eine schlechte Prognose. Die höhere Mortalität älterer Patienten von 19-33 % ist insbesondere mit den Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Gelenkserkrankungen und Immunsuppression assoziiert. Zugrundeliegende Gelenkserkrankungen sind grundsätzlich insofern ein Risikofaktor, weil klinische Symptome einer bakteriellen Arthritis häufig fehlinterpretiert werden und somit die Behandlung verzögert wird<sup>42</sup>.

## **3.8 Periprothetische Infektionen**

Die Prothesen-assoziierte Arthritiden sind mit einer Prävalenz von 0,5-2 % je nach Gelenk eine ernstzunehmende Komplikationen nach Prothesenimplantation. Hierbei wird in der Literatur zwischen früh (unter 3 Monaten), verspätet (zwischen 3 und 12 Monaten) und spät (nach 12 Monaten) aufgetretenen Infektionen unterschieden. In Deutschland wird in der Regel zwischen akuter und chronischer Infektion unterschieden, wobei eine postoperative Infektion als früh oder verzögert bezeichnet werden kann. Der Zeitraum ist dabei als unter bzw. über 4 Wochen definiert. Die klinischen Beschwerden können dabei variieren: früh aufgetretene Infektionen äußern sich klinisch insbesondere durch Verhalte oder Wundheilungsstörungen in

Kombination mit allgemeinen Entzündungszeichen wie Schmerzen, Rötung und Überwärmung. Patienten mit chronischer Infektion präsentieren sich häufig mit persistierendem Gelenkschmerz mit oder ohne Prothesenlockerung. Der Zeitpunkt des Auftretens kann dabei einen wichtigen Hinweis für den zugrundeliegenden Erreger geben<sup>38,53,55,56</sup>.

Da keine diagnostische Methode eine ausreichende Sensitivität zeigt, kann die periprothetische Infektion nur durch Anwendung von mehreren Kriterien gesichert werden. Nach einem internationalen Consensus Meeting der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) in Philadelphia im Jahre 2013 wurde eine Definition verabschiedet, die jedoch international keine konsequente Anwendung erfuhr. Dabei müssen 1 von 2 Major- oder 3 von 5 Minor-Kriterien erfüllt sein<sup>57</sup>.

1 von 2 Major-Kriterien:

- Fistel
- Identischer Erreger in 2 Gewebeproben/ Punktaten

oder

3 von 5 Minor-Kriterien:

- Gewebshistologie
- Singuläre positive Kultur von Gewebe oder Flüssigkeit
- Erhöhte Zellzahl im Punktat
- Erhöhter Anteil neutrophiler Granulozyten im Punktat
- Systemische CRP- und BSG-Erhöhung

Pathogenetisch liegt bei der Prothesen-assoziierten Arthritis die Bildung eines Biofilms durch den Erreger zugrunde, der die Anfälligkeit für Gelenkinfektionen erhöht<sup>58</sup>.

Die Therapie besteht analog zu nativen Gelenken aus einer antimikrobiellen Therapie in Kombination mit der chirurgischen Sanierung. Hierbei sollte eine gelockerte und mehr als 4 Wochen einliegende Prothese entfernt werden. Patienten mit stabil einliegender Prothese ohne radiologischen Lockerungssaum und einem Implantationszeitraum innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen können zunächst prothesenerhaltend therapiert werden. Entscheidend für den Erhalt der Prothese ist hier der mögliche bakterielle Biofilm auf der Prothese, der durch das Immunsystem nicht erreicht werden kann. Dieser entsteht innerhalb der ersten Wochen und kann nach mehr als 4 Wochen nicht mehr antibiotisch durchbrochen werden<sup>38,55</sup>.

Bisher fehlt es jedoch an diagnostischen oder laborchemischen Untersuchungen, die eine sichere Diagnose in Bezug auf Sensitivität und Spezifität erlaubt. Die Kombination der einzelnen diagnostischen Verfahren zeigt statistisch vielversprechende Werte<sup>57</sup>.

Die periprothetische Infektion des Ellenbogens stellt eine besondere Herausforderung für den Behandler dar, da die Evidenz für Behandlungsstrategien aufgrund der Seltenheit der Versorgung mit einer EBTEP eingeschränkt ist. In der Regel werden die Erkenntnisse anderer Endoprothesen übertragen, wobei der Ellenbogen aufgrund seiner anatomischen Besonderheit große Herausforderungen an die chirurgische Versorgung stellt<sup>1</sup>. Die kleinen Knochen der oberen Extremität werden bei Explantation oft beschädigt, wodurch die Möglichkeit einer Reimplantation und damit die Ergebnisqualität stark eingeschränkt wird. Daher müssen insbesondere beim Ellenbogen die Therapieoptionen eng mit dem Patientenwunsch abgestimmt werden, wenn zum Beispiel ein Belassen der Prothese oder ein Verbleib ohne künstliches Gelenk in Frage kommen<sup>1,59,60</sup>.

### Behandlungsalgorithmus gesicherte periprothetische Ellenbogeninfektionen

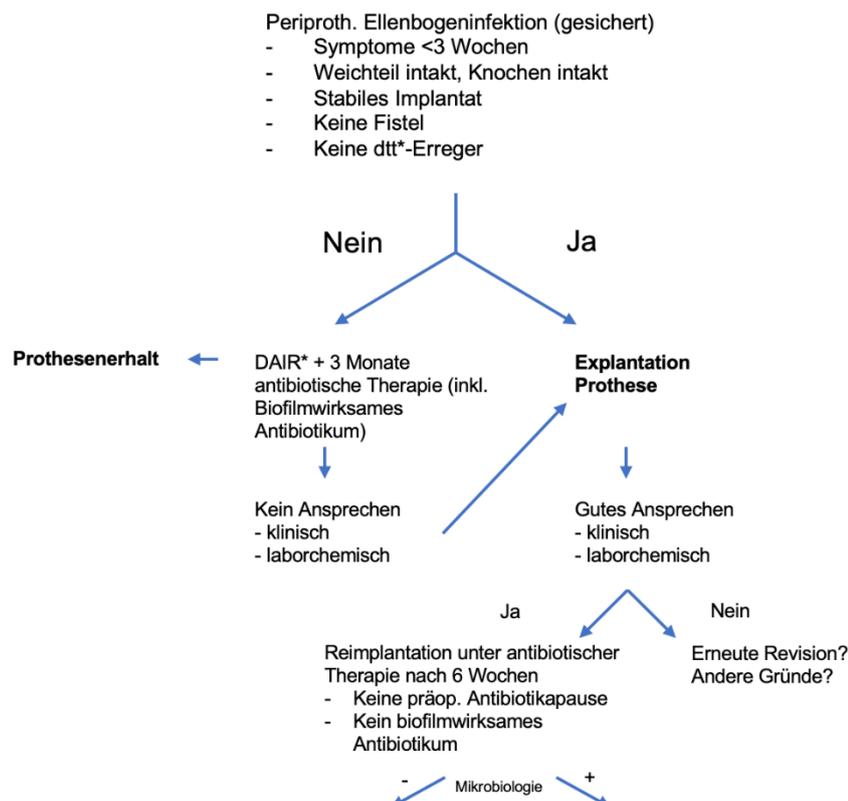


Abbildung 6: Behandlungsschema Periproth. Ellenbogeninfektionen Uniklinik Köln. \*DAIR = Debridement, Antibiotics and Implant Retention (Wechsel mobile Teile); \*dtt = Difficult-to-treat Erreger<sup>2</sup>

### 3.9 Zytokine

Die Gruppe der Zytokine stellt eine inhomogene Gruppe von Proteinen dar, die Funktionen im auto-, para- und endokrinen Bereich der Signalkaskaden von Körperzellen haben. Diese Proteine haben dabei eine immunmodulatorische Funktion, deren Abgrenzung vom Aufgabenbereich der Hormone noch weiter erforscht werden muss<sup>61</sup>.

Unter dem Begriff der Zytokine fasst man Chemokine, Interferone, Interleukine und Tumornekrosefaktoren zusammen. Wachstumsfaktoren zählen nach aktuellem Stand nicht zu dieser Gruppe. Makrophagen, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Mastzellen sind neben vielen weiteren Zellen in der Lage Zytokine auszuschütten und zu erkennen, um so untereinander zu kommunizieren<sup>62,63</sup>. Beispielsweise können Makrophagen die proinflammatorische Zytokine Interleukin-1, Interleukin-6 sowie TNF- $\alpha$  ausschütten und somit eine Immunreaktion verstärken<sup>64</sup>.

Das Immunsystem kann grundsätzlich in ein humorales und ein zelluläres System unterteilt werden. Das zelluläre Immunsystem, auch als zellvermittelte Immunantwort bezeichnet, beschreibt den Teil des Immunsystems, der für die Abwehr von körpereigenen Zellen und Fremdzellen, aber auch Viren und intrazellulären Bakterien verantwortlich ist. Dabei spielen insbesondere T-Lymphozyten und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) eine wichtige Rolle. T-Lymphozyten identifizieren körpereigene Zellen, die von Viren befallen wurden und zerstören diese. Zudem können sie auch Tumorzellen erkennen und abtöten. NK-Zellen erkennen und töten infizierte oder entartete Zellen ebenfalls, ohne dass hierfür eine spezifische antigen-antikörpervermittelte Erkennung notwendig ist<sup>65</sup>. Das humorale Immunsystem ist Teil des erworbenen Immunsystems und ist durch die Abwehr von Erregern durch Antikörper gekennzeichnet. Diese Antikörper werden von B-Lymphozyten produziert. Sie sind spezifisch für den jeweiligen Krankheitserreger und können diesen gezielt neutralisieren oder markieren, damit er dann von anderen Zellen des Immunsystems erkannt und bekämpft werden kann<sup>65</sup>. Zytokine spielen eine wichtige Rolle bei der Kommunikation zwischen den verschiedenen Teilen und Zellen des Immunsystems und können die Produktion und Ausschüttung von Antikörpern und die Aktivierung von anderen Zellen beeinflussen. Insbesondere spielen Interleukine, eine Untergruppe der Zytokine, eine wichtige Rolle bei der Regulierung der humoralen Immunantwort<sup>19,66</sup>. Sie fördern beispielsweise die Teilung und Differenzierung von B-Lymphozyten und fördern die Bildung von Antikörpern<sup>67</sup>.

Die immunmodulatorische Funktion der Zytokine steuert sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort und hat dabei grundsätzlich proinflammatorische, antiinflammatorische und zelladaptierende Funktionen. Die Reife und das Wachstum von Zellen werden durch Rezeptoren an der Zellmembran moduliert. Zytokine scheinen nicht in der Lage zu sein, Zellmembranen zu überwinden und nutzen daher intramembranöse Signalkaskaden zur biochemischen Aktivierung und Inhibierung. Bei Immunantworten auf Infektionen, Trauma oder Krebs können einzelne proinflammatorischen Zytokine um das 1000-fache erhöht vorliegen. Dies gilt ähnlich für systemische sowie lokale Reaktionen<sup>68-70</sup>.

Das Zusammenspiel von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen wurde im Zusammenhang mit rheumatoider Arthritis (RA) bereits genauer untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass proinflammatorische Zytokine bei einer RA erhöht sind und sogar die Schwere der RA mit der Zytokinkonzentration korreliert<sup>68,69</sup>. Dabei konnte durch die Nutzung von Interleukin-4, einem antiinflammatorischen Zytokin, ein regulierender Einfluss auf die Rezeptoranzahl für proinflammatorische Zytokine und auch auf das klinische Beschwerdebild von Patienten gezeigt werden<sup>71-74</sup>.

### **3.9.1. Analyse von Zytokinen**

Die geringen Konzentrationen von Zytokinen in Körperflüssigkeiten sind eine Herausforderung für die Analyse der nur wenige Kilodalton (kDA) messenden Proteine (6-70 kDA). Die verschiedenen Körperflüssigkeiten und Gewebe haben verschiedene Zellzusammensetzungen, Wasseranteile und zu bestimmende Zytokinkonzentrationen. Zytokinproduzierende Zellen in den Laborproben können noch nach der Entnahme einer Probe die Zytokinkonzentrationen verändern<sup>75</sup>. Auch ein Schaden in den Zellmembranen von enthaltenen Zellen kann die Zytokinkonzentration in den extrazellulären Flüssigkeiten im Vergleich zum Zellinneren beeinflussen. Ein mehrfaches Auftauen und Einfrieren von Proben hat bei verschiedenen Zytokinen unterschiedliche Effekte und macht daher die Probengewinnung und Verarbeitung sehr aufwändig. Die meisten Zytokine sind jedoch in Serumproben über ein dreifaches Einfrieren und Auftauen stabil<sup>76</sup>.

Es stehen verschiedene quantitative Analyseverfahren für Zytokine in vitro zur Verfügung. Das Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist ein etabliertes Analyseverfahren. Dabei wird ein enzymmarkiertes Antikörperpaar verwendet, um das zu messende Molekül spezifisch zu detektieren. In weiteren Schritten kann dieser Komplex dann quantitativ bestimmt werden. Dieses Verfahren wird sich bei Multiplex Assays zunutze gemacht, um mehrere Analyte in einem einzigen Verfahren gleichzeitig zu bestimmen. Dabei werden magnetische Perlen, sogenannte Beads verwendet, die mit den entsprechenden Antikörpern beschichtet sind, um unterschiedliche Proteine oder Moleküle zu detektieren<sup>77</sup>. Diese Methode basiert auf einem ELISA Verfahren, wird jedoch durch die Verwendung von verschiedenen Farbperlen ergänzt. Die Ergebnisse können mit Hilfe von Fluoreszenz- oder Durchflusszytometrie gelesen werden. Weitere Analysemethoden sind die Immunfluoreszenzanalyse und die Polymerase-Kettenreaktion<sup>75,76,78,79</sup>.

### **3.9.2. Übersicht wesentlicher Zytokine**

Für die einzelnen Zytokine sind teils viele Funktionen und Wechselwirkungen bekannt. Gleichzeitig fehlen jedoch noch viele Informationen zu zellulären Reaktionen einzelner

Zytokine, um die Systematik gänzlich zu verstehen. Im folgenden Abschnitt soll eine Übersicht über die für diese Arbeit relevanten Zytokine gegeben werden.

Interleukin-1b (IL-1b) ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das von verschiedenen Zelltypen wie B Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Epithelzellen bei Entzündungsreaktionen ausgeschüttet wird. Das Zytokin hat bei der zellulären Immunantwort mehrere Funktionen. So wird die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Immunzellen durch IL-1b erhöht. Auch die Ausschüttung von Chemokinen, die für die gezielte Migration von Immunzellen verantwortlichen sind, wird durch IL-1b gesteigert. Des Weiteren werden Lymphozyten durch IL-1b im Knochenmark rekrutiert und aktiviert. Die proinflammatorischen Effekte von IL-1b wurden bisher bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes nachgewiesen und können bereits durch Antikörpertherapien behandelt werden<sup>80,81</sup>.

Bei IL-2 handelt es sich um ein Zytokin, das entscheidende Funktionen bei der Aktivierung von Proliferation und Differenzierung von T-Zellen und NK-Zellen hat. Es wird im Wesentlichen von aktivierten CD4+ T-Zellen produziert und kann autokrin oder parakrin wirken, um die Zellteilung aktivierter T-Zellen zu fördern. IL-2 spielt auch eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz, indem es die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen fördert. IL-2 wird in der Krebsimmuntherapie eingesetzt, um die Vermehrung von antitumoralen T-Zellen in vivo zu stimulieren. Die Zielzellen von IL-2 sind T-Zellen, NK-Zellen und regulatorische T-Zellen<sup>82,83</sup>.

Bei IL-4 handelt es sich um ein Zytokin mit regulatorischen Funktionen bei der humoralen Immunantwort, insbesondere bei der Differenzierung von naiven T-Helferzellen Typ 0 (Th0-Zellen) zu T-Helferzellen Typ 2 (Th2-Zellen). Nach der Aktivierung durch IL-4 produzieren die Th2-Zellen in einer positiven Rückkopplung weiteres IL-4. Mastzellen, Th2-Zellen, Eosinophile und Basophile sind Beispiele für Zellen, die IL-4 produzieren. IL-4 beeinflusst die Stimulierung der Proliferation aktivierter B- und T-Zellen und die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen zur Produktion von Antikörpern. Ein weiterer Effekt ist die alternative Aktivierung von Makrophagen. IL-4 spielt eine Rolle bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und bei der Gewebsheilung. Darüber hinaus ist IL-4 wichtig bei chronischen Entzündungen und der Wundheilung<sup>84,85</sup>.

IL-5 ist ein Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten sowie bei der Entwicklung und der Differenzierung anderer hämatopoetischer Zellen spielt. IL-5 wird in der Regel von Th2-Zellen produziert, kann aber auch von anderen Immunzellen, wie Mastzellen, basophilen Granulozyten und T-Helferzellen gebildet werden. IL-5 wurde vermehrt bei Parasitosen, Autoimmunerkrankungen und allergischen Erkrankungen nachgewiesen<sup>86,87</sup>. Das proinflammatorische IL-6 wird von vielen

Zelltypen produziert. T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten und Keratinozyten produzieren das Zytokin. Die Ziele und Wirkungen von IL-6 hängen vom Zelltyp und der Art der Immunreaktion ab. IL-6 aktiviert die Produktion von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, was zu erhöhten Werten von C-reaktivem Protein (CRP) und Fibrinogen führt. Des Weiteren führt es zur Differenzierung von B-Zellen in antikörperproduzierende Plasmazellen. Die Verstärkung der Funktion zytotoxischer Effektorzellen konnte in Laboruntersuchungen gezeigt werden. Zusätzlich stimuliert es die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen<sup>88-90</sup>. Interleukin-7 (IL-7) ist ein Zytokin, das hauptsächlich von Stammzellen im Knochenmark produziert wird. Es beeinflusst die Entwicklung von Lymphozyten.

Zu den bekannten Wirkungen von IL-7 gehört die Förderung des Überlebens, die Zellteilung und die Differenzierung von T- und B-Zellen. Es beeinflusst zudem auch die Entstehung und Erhaltung von T-Gedächtniszellen. IL-7 bindet an einen Rezeptorkomplex, der auf lymphoiden Vorläuferzellen, reifen T-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen nachgewiesen wurde<sup>91,92</sup>.

Bei Interleukin-8 (IL-8) handelt es sich um ein entzündungsförderndes Zytokin, das durch Makrophagen, Epithelzellen und Endothelzellen als Antwort auf eine Entzündung ausgeschüttet wird. Die entscheidende Funktion ist das Anlocken und Aktivieren von neutrophilen Granulozyten an den Ort der Infektion oder des Gewebstraumas. IL-8 bindet an Rezeptoren, die vor allem auf neutrophilen Granulozyten und in geringerem Maße auf T-Zellen und Mastzellen vorkommen. Dies bewirkt eine Chemotaxis, Degranulation und Phagozytose bei den Zielzellen<sup>93</sup>.

Bei Interleukin-10 (IL-10) handelt es sich um ein antiinflammatorisches Zytokin, das von T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen produziert wird. Die Hauptfunktion besteht darin, eine Immunreaktion zu unterdrücken und übermäßige Entzündungen zu verhindern. Der IL-10-Rezeptor wird auf T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen, aber auch Epithelzellen und Endothelzellen gebildet. Dadurch bewirkt das Zytokin eine Hemmung der Aktivierung und Funktion von Immunzellen wie T-Zellen und dendritischen Zellen und die Aktivierung von regulatorischen T-Zellen<sup>94,95</sup>.

Interleukin-12 (IL-12 p70) ist ein heterodimeres Zytokin, das aus den Untereinheiten IL-12A (p35) und IL-12B (p40) besteht. Es wird hauptsächlich von Antigen-präsentierenden Zellen wie zum Beispiel dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen als Reaktion auf mikrobielle Stimulation ausgeschüttet. IL-12 reguliert über den IL-12 Rezeptor die Differenzierung und Aktivierung von Th1-Zellen, NK-Zellen und dendritischen Zellen und kann somit Immunreaktionen regulieren. Die Aktivierung der IL-12 Signalübertragung führt zur Produktion zusätzlicher proinflammatorischer Zytokine wie Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) und TNF- $\alpha$ , die die Immunantwort weiter verstärken<sup>96,97</sup>.

Interleukin-13 (IL-13) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das durch Th2-Zellen produziert wird. Zusätzlich kann es auch von Mastzellen, Eosinophilen und Basophilen ausgeschüttet werden. Hauptsächlich fördert IL-13 Inflammation, insbesondere im Zusammenhang mit allergischen und Immunreaktionen. Das Zytokin ist an allergischen Reaktionen und Asthma bronchiale beteiligt und ist in erhöhter Konzentration bei parasitären Infektionen nachzuweisen. IL-13 wirkt über den Rezeptor auf Lungen- und Hautepithelzellen, glatten Muskelzellen und Immunzellen wie Makrophagen und dendritischen Zellen<sup>98,99</sup>.

Bei Interleukin-17 (IL-17) handelt es sich um ein proinflammatorisches Zytokin, das von einer Untergruppe von T-Helferzellen, den so genannten Th17-Zellen, sowie von anderen Immunzellen wie Gamma-Delta-T-Zellen und natürlichen Killer-T-Zellen produziert wird<sup>100</sup>. IL-17 fördert neben der Rekrutierung von Immunzellen zu Infektionsherden und Gewebsschäden die Inflammation und Ausschüttung von weiteren Zytokinen. Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Psoriasis und Multiple Sklerose zeigen in Studien erhöhte IL-17-Werte im Serum und in Gelenkflüssigkeiten. IL-17 aktiviert Rezeptoren auf Epithelzellen, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen<sup>101</sup>.

Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) wird von Immunzellen wie Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen ausgeschüttet. Eine wesentliche Funktion von G-CSF besteht darin, die Produktion von neutrophilen Granulozyten anzuregen und diese Zellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn zu bewegen. Diese Wirkung wird sich auch in der Therapie der Neutropenie, durch die Verabreichung von G-CSF, zu Nutze gemacht<sup>102</sup>. Bei Rheumatoider Arthritis wird G-CSF vermehrt ausgeschüttet<sup>103</sup>. Zu den möglichen Orten für einen therapeutischen Ansatz für G-CSF Therapien gehören sein Rezeptor, der auf den Oberflächen der an der Immunantwort beteiligten Zellen exprimiert wird, sowie nachgeschaltete Signalmoleküle, die an der G-CSF-vermittelten Aktivierung und Funktion der neutrophilen Granulozyten beteiligt sind. G-CSF hat einen Stellenwert als diagnostischer Marker bei Inflammation und wird bei der Therapie von Krebs, chronischen Entzündungen und bei der Therapie von Infektionen bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt<sup>104</sup>. Die Entwicklung, das Überleben und die Aktivität von vielen Zellen des Immunsystems, insbesondere von Granulozyten (neutrophile, eosinophile und basophile), Monozyten und dendritischen Zellen wird durch den Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) geregelt. Es wird von T-Zellen, Makrophagen, Mastzellen und Endothelzellen ausgeschüttet. GM-CSF stimuliert die Produktion und Differenzierung dieser Immunzellen und fördert ihr Überleben, ihre Aktivierung und ihre Funktion<sup>105</sup>. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass GM-CSF an der Pathogenese von rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose beteiligt ist, indem es die Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen an Entzündungsherden fördert. Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass GM-CSF die antimikrobielle Aktivität von

Granulozyten verstärken kann, indem es die Produktion von Sauerstoffradikalen erhöht und die Phagozytose und Abtötung von Krankheitserregern fördert<sup>106,107</sup>.

Neben B-Zellen, dendritischen Zellen und Monozyten wird das entzündungsfördernde Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) hauptsächlich von angeregten T-Zellen und NK-Zellen hergestellt. IFN- $\gamma$  fördert die Aktivierung und anfängliche Differenzierung von T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen und verstärkt die Abtötung von virusinfizierten Zellen oder Tumorzellen durch NK-Zellen. Es stimuliert auch die Produktion anderer proinflammatorischer Zytokine, wie IL-12 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>108</sup>. IFN- $\gamma$  konnte bereits bei periprothetischen Infektionen an Kniegelenksendoprothesen nachgewiesen werden<sup>109</sup>. Trotzdem kann IFN- $\gamma$  bisher nicht als alleiniger Marker für Infektionen herangezogen werden<sup>110</sup>.

TNF- $\alpha$  wird von Makrophagen, T-Zellen und natürlichen Killerzellen gebildet und ausgeschüttet. TNF- $\alpha$  ist an der Regulierung, der Proliferation und Differenzierung von Immunzellen, den systemischen Reaktionen wie Fieber und der Stimulation der Synthese der akuten Phase Proteine beteiligt. TNF- $\alpha$  ist beteiligt bei der Rekrutierung von Immunzellen an Entzündungsherden und bei der Förderung der Gewebeerstörung. Bei bakteriellen Infektionen steuert TNF- $\alpha$  die Migration und sorgt für eine erhöhte Aktivität von neutrophilen Granulozyten<sup>111</sup>.

Beim Monozyten-chemoattractant-Protein-1 (MCP-1) handelt es sich um ein proinflammatorisches Zytokin, das an der Rekrutierung von Monozyten, Makrophagen, dendritischer Zellen und T-Zellen an Entzündungsherden beteiligt ist. MCP-1 wird hauptsächlich von Makrophagen, Endothelzellen und glatten Muskelzellen produziert und ausgeschüttet. Dabei spielt die lokale Funktion am Ort einer Infektion eine große Rolle für die zelluläre Immunantwort. Dies konnte für bakterielle Infektionen und Candidosen gezeigt werden<sup>112,113</sup>. Das Makrophagen-inflammatory-Protein 1b (MIP-1b) ist ebenfalls ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich von Makrophagen, T-Zellen, Fibroblasten als Chemokin ausgeschüttet wird. Zudem wird die Zellaktivierung und Proliferation von Monozyten, T-Zellen, dendritische Zellen und NK-Zellen beeinflusst, was den Stellenwert in der zellulären Immunantwort bei bakteriellen Infektionen unterstreicht<sup>114,115</sup>. Die einzelnen Ursprungszellen und Zielzellen sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Zytokin	Ursprungszelle	Zielzelle	Klassifikation	Funktion
Interleukin-1b (IL-1b)	Makrophagen, B-Lymphozyten, dendritische Zellen, Epithelzellen	B-Zellen, natürliche Killer-Zellen, T-Zellen	Proinflammatorisch	Pyrogenese, Proliferation und Differenzierung, Zellproliferation im Knochenmark
Interleukin-2 (IL-2)	TH1-Zellen	Aktivierte T-Zellen und NK-Zellen	Zelladaptierte Immunantwort	Proliferation aktivierter T-Zellen und NK Zellen
Interleukin-4 (IL-4)	TH-Zellen, Mastzellen, Granulozyten	B-Zellen, T-Zellen und Makrophagen	Zelladaptierte Immunantwort	Proliferation von B-Zellen und zytotoxischen T-zellen; Antikörperproduktion
Interleukin-5 (IL-5)	TH2-Zellen, Mastzellen	Eosinophile Granulozyten und B-Zellen	Zelladaptierte Immunantwort	B-Zell Proliferation und Reifung; IgA und IgM Produktion
Interleukin-6 (IL-6)	Makrophagen, B-Zellen, T-Zellen, Mastzellen, Fibroblasten	TH-Zellen, Makrophagen, Fibroblasten	Proinflammatorisch	B-Zell Differenzierung, Aktivierung von Akute Phase Reaktion
Interleukin-7 (IL-7)	Stromazellen im Knochenmark und Thymus	Stammzellen	Zelladaptierte Immunantwort	Hämatopoetischer Wachstumsfaktor; Zellproliferation von B-Zellen; T-Zellen und NK-Zellen
Interleukin-8 (IL-8)	Endothelzellen, Makrophagen, Epithelzellen, Fibroblasten	Neutrophile Granulozyten	Proinflammatorisch	Proinflammatorisch; Stimuliert die Degranulation von Neutrophilen; Rekrutierung von Basophilen und T-Lymphozyten; Angiogenese
Interleukin-10 (IL-10)	Makrophagen, Lymphozyten	B-Zellen und Makrophagen	Antiinflammatorisch	Inhibierung von T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen

Zytokin	Ursprungszelle	Zielzelle	Klassifikation	Funktion
Interleukin-12 p70 (IL-12)	T-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Dendritische Zellen	NK-Zellen, T-Lymphozyten	Antiinflammatorisch	Moduliert NK-Zellen, Phagozytose, Tumorassoziierte Zytotoxizität und Angiogenese
Interleukin-13 (IL-13)	TH2-Zellen	B-Lymphozyten	Zelladaptierte Immunantwort	Aktiviert die Antikörperproduktion; Induziert Matrix-Metalloproteasen
Interleukin-17 (IL-17)	Th1-Zellen	Monozyten, neutrophile Granulozyten	Proinflammatorisch	Rekrutierung von Monozyten und Neutrophilen Granulozyten; Aktiviert Ausschüttung von IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- $\beta$ , MCP-1
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	Fibroblasten, Endothelzellen	Stammzellen im Knochenmark	Proinflammatorisch	Erhöht Granulozytenproduktion
Granulozyten-Monozyten-stimulierender Faktor (GM-CSF)	T-Zellen, Makrophagen, Fibroblasten	Stammzellen	Zelladaptierte Immunantwort	Wachstum und Differenzierung von Monozyten und Eosinophilen
Interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	T-Zellen, NK-Zellen	Verschiedenste Zellen	Proinflammatorisch	Aktivierung von Makrophagen; Antivirale Funktion; Erhöht Aktivität von Neutrophilen und Monozyten; MHC-I und MHC-II Expression
Monozyten-chemoattractant-Protein-1 (MCP-1)	Vielzahl von Zellen nach Oxidativem Stress	T-Lymphozyten, Dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen	Proinflammatorisch	Degradation von Mastzellen; Chemotaxis von Monozyten, T-Gedächtniszellen und dendritischer Zellen
Makrophagen-inflamatory-Protein-1b (MIP-1b)	Makrophagen, Monozyten, Fibroblasten, Hämatopoetische Stammzellen	Monozyten, T-Lymphozyten, dendritische Zellen, NK-Zellen, Thrombozyten	Proinflammatorisch	Aktivierung der zellulären Immunantwort und Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine
Tumornekrosefaktor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Makrophagen	Makrophagen	Proinflammatorisch	Chemotaxis, Phagozytose, Induziert Ausschüttung weiterer Zytokine

*Tabelle 1: Übersicht wesentlicher Zytokine dieser Arbeit. Zusammenstellung aus Informationen des Kapitels. Diese Tabelle gibt einen kurzen Überblick über das komplexe Zusammenspiel der Zytokine. Dabei sind die grundlegenden Funktionen erläutert und klassifiziert.*

### **3.10 Zytokindiagnostik**

Die Nutzung von Zytokinen für die Infektdiagnostik wurde bereits im Bereich der Inneren Medizin intensiv untersucht und als hilfreich befunden<sup>116</sup>. Die menschlichen Gelenke stellen in sich geschlossene Kompartimente da. Analysen von Serummarkern können dabei Hinweise auf inflammatorische Prozesse geben, jedoch bietet es sich an, eine lokale Diagnostik von Gewebe und Gelenkflüssigkeit durchzuführen, insbesondere wenn durch einen operativen Eingriff das Gelenk ohnehin eröffnet wird. Dies konnte bereits in mehreren, teils prospektiven Studien gezeigt werden. Dabei wurde nach möglichen Ursachen für Arthrose gesucht, aber auch Zytokine als mögliche diagnostische Mittel für Infektdiagnostik beschrieben<sup>117-119</sup>. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Nutzung von Interleukin-6 bei chronischen Infektionen von Hüftprothesen eine hohe Sensitivität und Spezifität zeigt<sup>66,119</sup>. Die Sensitivität für chronische Infektionen konnte bei Knie und Hüftinfektionen mit 94,8 % gezeigt werden<sup>119</sup>. Infektionen von Schulterprothesen zeigten erhöhte Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 und TNF- $\alpha$  Konzentration in der Synovialflüssigkeit. Insbesondere in Kombination mit den herkömmlichen Infektparametern kann dies zu einer hohen Sensitivität und Spezifität für die Identifikation von Infektionen beitragen<sup>120-122</sup>. Bis dato liegen jedoch keine Daten über Zytokine bei Pathologien des Ellenbogens vor.

### **3.11 Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

In dieser klinischen Fall-Kontroll-Studie wird erstmals untersucht, welchen kurzfristigen Effekt die Implantation einer Prothese im Ellenbogengelenk auf die lokalen und systemischen Zytokine hat und ob Zytokine als Surrogat für Infektionen fungieren können.

Aus vorangegangenen Arbeiten unter Betrachtung anderer Gelenke wissen wir um das diagnostische Potential der Analyse der Immun-Marker. Zum einen können dadurch Rückschlüsse auf die Ursache einer atraumatischen Arthrose gezogen werden und zum anderen werden die diagnostischen Möglichkeiten bei periprothetischen Infektionen am Ellenbogen erweitert.

Um diese Fragestellung zu beantworten, wurden Patienten mit elektiven Implantationen von Radiuskopf- oder Totalendoprothesen des Ellenbogens für die Studie akquiriert.

### **3.12 Hypothese**

Die Analyse der systemischen und intraartikulären Zytokinkonzentrationen stellt einen nützlichen zusätzlichen Wert für die Infektdiagnostik dar und kann einzeln oder kombiniert betrachtet als Surrogat dienen. Zudem trägt das Zytokinprofil zur Ursachenklärung der

Gelenkdestruktion im nicht-traumatischen Falle bei. Die Analyse der Serumspiegel stellt einen weiteren Wert dar, der bei der Verlaufskontrolle Informationen in Bezug auf mögliche Infektionen erbringen kann.

## **4. Material und Methoden**

Um den Nutzen einer Zytokinanalyse in Bezug auf Akut- und Verlaufsdagnostik nach der prothetischen Versorgung am Ellenbogen zu untersuchen, wurden im Zeitraum von Mai 2016 bis Oktober 2018 Patienten zur elektiven Operation präoperativ eingeschlossen. Im Rahmen eines ausführlichen Aufklärungsgesprächs wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Dies geschah nach den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen gemäß des Weltärztebundes, der Deklaration von Helsinki und nach der Leitlinie zur guten Medizinischen Praxis der Internationalen Konferenz für Harmonisierung<sup>123,124</sup>.

### **4.1 Ethik**

Für die vorliegende Studie wurde ein Ethikvotum der Universität Köln eingeholt, das unter der Nummer 16-225 geführt wird.

### **4.2 Zielgrößen der klinischen Prüfung**

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten einer Infektion der Ellenbogenprothese definiert. Als sekundärer Endpunkt wurde die Veränderung von Zytokinwerten im Serum im Verlauf der Studie definiert.

#### **4.2.1. Erfasste Zytokine, Laborwerte und Daten**

Folgende Laborwerte wurden bei der Analyse der Serum- bzw. und Synovialproben analysiert.

- CRP in mg/l im Serum (Normwert <5mg/dl)
- Leukozytenzahl in x1E9/l im Serum (Normwert 4,4-11,3 x1E9/l)
- Interleukin-1b (IL-1b) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-2 (IL-2) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-4 (IL-4) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-5 (IL-5) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-6 (IL-6) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-7 (IL-7) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-8 (IL-8) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-10 (IL-10) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-12 p70 (IL-12) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-13 (IL-13) im Serum und in der Synovialflüssigkeit
- Interleukin-17 (IL-17) im Serum und in der Synovialflüssigkeit

- Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)
- Granulozyten-Monozyten-stimulierender Faktor (GM-CSF)
- Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )
- Monozyten-chemoattractant-Protein-1 (MCP-1)
- Makrophagen-inflamatory-Protein-1b (MIP-1b)
- Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

Ebenfalls wurden beeinflussende Faktoren wie Ursache der Pathologie, Anzahl an Operationen, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Größe, Gewicht und etwaige vorbestehende Infektionen erfasst. Die medizinische Dokumentation der Klinik wurde hierfür ausgewertet und die Patienten wurden zusätzlich strukturiert mittels Fragebogen befragt.

#### **4.2.2. Durchführung der Studie**

Die klinische Fall-Kontroll-Studie wurde als monozentrische Studie durchgeführt. Die Rekrutierung erfolgte im Rahmen der Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Uniklinik Köln.

#### **4.3 Ermittlung der Fallzahl**

Für die Durchführung der Studie wurde ein Zeitraum von ca. 2 Jahren eingeplant. Patienten wurden basierend auf den Einschlusskriterien prospektiv eingeschlossen. Ziel in Bezug auf die Fallzahl war es, möglichst viele Patienten in diesem Zeitraum in die Studie einzuschließen. Da die Abteilung im Jahr ca. 30-40 Patienten mittels Endoprothese am Ellenbogen versorgt, war die Zielsetzung in 2 Jahren nach Möglichkeit eine Fallzahl von 20-25 zu erreichen. Ein weiteres Ziel war es, 4 Patienten mit einem Keimnachweis in die Studie einzuschließen.

#### **4.4 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Auswahl der Studienpopulation erfolgte anhand der Indikationsstellung zur prothetischen Versorgung einer Pathologie am Ellenbogen. Patienten mit vorliegender Indikation wurden spätestens 24 Stunden vor der Operation kontaktiert und aufgeklärt. Eine Widerrufung des Einverständnisses war zu jedem Zeitpunkt möglich.

#### **Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie:**

- Männer und Frauen älter als 18 Jahre
- Geplante operative Versorgung im Bereich des Ellenbogens mittels Endoprothese (Radiuskopfprothese, Hemiprothese des distalen Humerus und nicht gekoppelte/

gekoppelte Endoprothese), Indikationsstellung durch die behandelnden Fachärzte der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Uniklinik Köln

- Schriftliches Einverständnis bei Geschäftsfähigkeit

#### **Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie:**

- Aktuelle oder vorangegangene (bis 6 Monate vor der Operation) Therapie einer Grunderkrankung mittels Immunsuppressiva (z.B. Kortikosteroide, Methotrexat, Tacrolimus)
- Aktuelle oder vorangegangene (bis 6 Monate vor der Operation) Antikörpertherapie einer Grunderkrankung, inklusive RA (z.B. Rituximab, Trastuzumab)
- Hämatologische Grunderkrankung inklusive hämato-onkologischer Grunderkrankungen.
- Konsumierende Grunderkrankung
- Akute Infektion einer anderen Lokalisation außer des zu operierenden Ellenbogens
- Akute oder chronische Hepatitis
- HIV-Infektion
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Personen mit Arbeitsverhältnis oder Abhängigkeitsverhältnis zu den Prüfern
- Gerichtliche oder behördliche Unterbringung zur Therapie

#### **4.5 Ablauf der Untersuchung**

Mögliche Probanden wurden spätestens 24 Stunden vor der Operation kontaktiert. Dies geschah in der Regel im Rahmen der ambulanten Vorstellung in der Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Uniklinik Köln oder im Rahmen der vorstationären Aufnahme auf die unfallchirurgische Station. Während des Aufklärungsgesprächs wurden neben den Zielen der klinischen Studie die Ein- und Ausschlusskriterien ausführlich erläutert. Zudem wurde die Funktion der Zytokine anschaulich erklärt. Die Körpergröße und das Gewicht wurde mit einer Personenwaage mit eingebautem Maßband erhoben (Seca Personenwaage Model 220, Seca GmbH und Co KG, Hamburg, Deutschland).

Nach der ausführlichen Aufklärung durch den Prüfarzt und schriftlicher Einwilligung der Patienten erfolgte die Aufnahme in die Studie.

Studie	Studientag 1	Studientag 2	Studientag 3
Behandlung	-1 Tag bis zur OP	Operationstag	3 Tage post OP
Workflow	Patientengespräch, Aufklärung und Einschluss in die Studie. Aufnahmeanamnese und Untersuchung Blutentnahme Serumprobe	Intraoperative Proben-gewinnung der Synovial-flüssigkeit	Postoperative Blutentnahme Serumprobe

Tabelle 2: Ablauf der Probenentnahmen

#### 4.5.1. Studientag 1

Die Aufnahmeuntersuchung am ersten Tag der Studie beinhaltete folgende Aspekte:

- Aufnahmegespräch mit ausführlicher Anamnese
- Medikamentenanamnese
- Klinische Untersuchung
- Entnahme der ersten Blutprobe

Die Blutprobe wurde zunächst zur Analyse im Zentrallabor und Versuchslabor unter Nutzung des Blutentnahmesystems der Klinik (S-Monovette®, Fa. Sarstedt, Deutschland) abgenommen. Dabei wurde eine periphere Vene nach gründlicher Desinfektion mit einer Nadel punktiert. Die Bestimmung der klinischen Chemie, des kleinen Blutbildes und der Hämostaseparameter erfolgte in unserem Zentrallabor.

Die zur Bestimmung der Zytokine geplante Blutprobe wurde in einer Serum Monovette mit Gel/ Gerinnungsaktivator (S-Monovette®, Fa. Sarstedt, Deutschland) in einer aufrechten Position gebracht. Nach einer halben Stunde unter Raumtemperatur und erfolgter Gerinnung wurde das Gefäß in einer bei 3°C gekühlten Zentrifuge bei 6000 rpm für 5 Minuten zentrifugiert und das Serum auf 3-4 Kryoröhrchen (Nunc®, Fa. Thermo Fisher Scientific®, MA, USA) pipettiert und bei -80°C bis zur Analyse gelagert.

#### 4.5.2. Studientag 2

Am Operationstag erfolgte die intraoperative Punktion des Ellenbogengelenks mittels Kanüle. Dabei wurde der sogenannte „Softspot“ im Bereich zwischen dem Radiuskopf und Olecranon punktiert. Mit einer Spritze erfolgte die Entnahme von bis zu 10 ml Gelenkflüssigkeit. Dabei wurden Blutbeimengungen bei der Probenentnahme vermieden. Die Gelenkflüssigkeit wurde dann in ein konisches 15 ml fassendes Zentrifugenröhrchen (Falcon®, Fa. Corning, NY USA)



Abbildung 7: Intraoperative Gelenkpunktion über den "Soft-Spot" proximal des proximalen Radioulnargelenk<sup>2</sup>

gefüllt und unter Kühlung auf Eis in das Labor transportiert. Im Labor wurde die Probe auf 3-5 kleine, bis zu 5 ml fassende Zentrifugenröhrchen (Fa. Eppendorf SE, Hamburg, Deutschland) umgefüllt. Es erfolgte dann die Aliquotierung in einer auf 3°C gekühlten Zentrifuge unter 6000 rpm für 30 Minuten. Der zellfreie Bestandteil wurde dann in Kryoröhrchen (Nunc®, Fa. Thermo Fisher Scientific®, MA, USA) pipettiert und bei -80°C bis zur Analyse gelagert.

#### 4.5.3. Studientag 3

Am 3. Studientag, der dem 3. postoperativen Tag entsprach, erfolgte erneut eine peripher venöse Blutentnahme zur Analyse der klinischen Chemie, der Gerinnungsparameter und des kleinen Blutbildes.

Zudem erfolgte wie am 1. Studientag beschrieben, eine Gewinnung einer Serumprobe zur späteren Analyse der Zytokine im Versuchslabor. Die Proben wurden äquivalent zu den anderen Studientagen bei -80°C eingelagert.

#### 4.6 Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Single-Center Fall-Kontroll-Studie. Die Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Köln rekrutiert. Alle Patienten durchliefen eine ausführliche Diagnostik mit Bildgebung (konventionellem Röntgen, CT) sowie Blutentnahme und Labordiagnostik bevor die Indikation zur operativen Versorgung mittels EBTEP durch einen Facharzt für Orthopädie und

Unfallchirurgie gestellt wurde. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur geplanten Operation.

Die Operation fand in allen Fällen unter Standard-Leitungsanästhesie teilweise mit zusätzlicher Regionalanästhesie im Bereich des Plexus brachialis zur Schmerzlinderung statt.

#### **4.7 Laboranalyse Serum Standardparameter**

Die Analyse der Standardparameter im Serum erfolgte über das Zentrallabor der Uniklinik Köln. Für die Bestimmung des CRP wurde ein Latex Agglutinations-Assay Cobas® 8000 C 702 (Fa. Roche Diagnostics, Basel, CH) genutzt. Ein Wert über 5 mg/L wurde als pathologisch erhöht gewertet. Die Leukozytenzahl wurde ebenfalls durch das Zentrallabor mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie im Sysmex® 1000 XN™ (Fa. Sysmex® Kobe, Japan) Analysesystem bestimmt. Der Normwert wird mit  $4,4-11,3 \times 10^9/l$  definiert.

#### **4.8 Laboranalyse Zytokine**

Die Serum- und Synovialproben wurden nach der Aliquotierung in beschrifteten Boxen bei  $-80^{\circ}\text{C}$  eingelagert und nach Abschluss der Probengewinnung für die weitere Analyse vorbereitet. Zur quantitativen Bestimmung der Zytokine wurde ein Multiplex-ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) unter Verwendung des Bio-Plex-Multiplex-Systems (Bio-Plex 200®, Bio-Rad® Laboratories, CA, USA) mit dem Bio-Plex Pro Human Cytokine 17-plex Panel (Bio-Rad® Laboratories, CA, USA) gemäß den Anweisungen des Herstellers durchgeführt. Bei diesem Verfahren werden magnetische, mit den spezifischen Antikörpern der zu analysierenden Zytokine beladene Beads mit den Proben beladen. In den nächsten Schritten werden zunächst Detektions-Antikörper, gefolgt von Markierungs-Proteinen hinzugegeben. Die Lichtabsorption wird im Anschluss in einem laserbasierten Verfahren gemessen und in ein Verhältnis zu den Standard-Konzentrationen gesetzt. Das Verfahren ist in Abb. 8 schematisch dargestellt. Die Konzentrationen der folgenden Zytokine wurden gemessen: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1b, TNF- $\alpha$ .

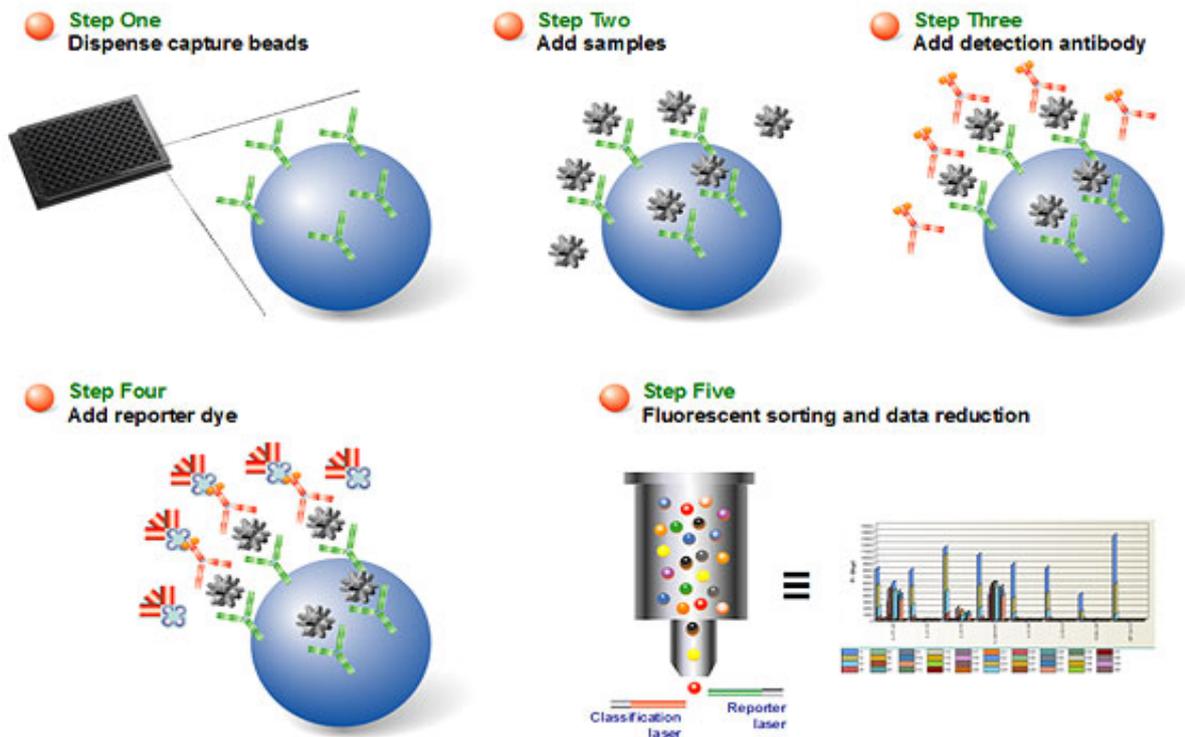


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Ablaufs der Analyse. Die mit spezifischen Antikörpern beladenen Beads werden mit den Proben beladen. Im Verlauf werden Detektions-Antikörper und Markierungs-Proteine ergänzt. Im Anschluss wird mit einem laserbasierten Messverfahren die Lichtabsorption gemessen<sup>125</sup>.

Zunächst wurde das Plattenlayout mit Standard (S1-S8), Leerwert und 39 Proben in technischer Verdopplung geplant. Das Bio-Plex-System wurde gestartet und nach dem Aufwärmen und der Kalibrierung des Geräts mit dem Bio-Plex-Kalibrierungskit wurde ein Bio-Plex-Manager-Softwareprotokoll mit dem Plattenlayout und den S1-Standardwerten aus dem Assay-Kit erstellt. Der Assay-Puffer (Bio-Plex Assay-Puffer), der Waschpuffer (Bio-Plex Waschpuffer) sowie das Standardverdünnungsmittel (Bio-Plex Probenverdünnungsmittel) wurden auf Raumtemperatur gebracht und die anderen Komponenten bis zur Verwendung für die Messung auf Eis gelagert. Die gefrorenen Proben wurden ebenfalls auf Eis gelagert und langsam aufgetaut. Die Waschstation für die Messplatte wurde mit dem Waschpuffer (Bio-Plex Waschpuffer) vorbereitet.

Es wurde zur Kalibrierung des Gerätes eine vierfache Standardverdünnungsreihe erstellt. Die Standards wurden auf 500 µl Standardverdünnung (Bio-Plex Probenverdünnung) verdünnt. Mit dem Vornado Vortex Mixer (Vornado™ Vortex Mixer, Benchmark Scientific, Edinson, USA) wurde für 5 Sekunden eine Durchmischung durchgeführt und die Proben für 30 Minuten zur Inkubation auf Eis gelegt. Nach der Inkubation wurden Standardreihen mit verdünnten Standards und Standardverdünnungsmittel hergestellt (Abb. 9).

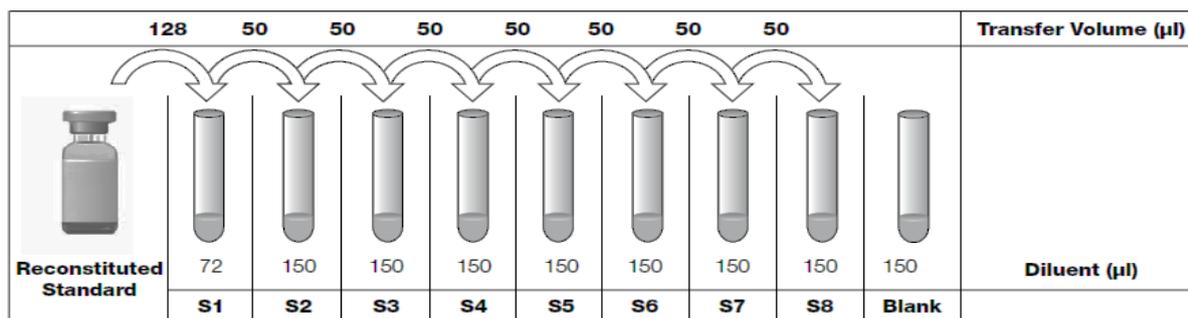


Abbildung 9: Schematische Darstellung der Herstellung der Standardreihen mittels Verdünnungsmitteln aus den Positionen S1-S8 der Messplatte (Bio-Rad<sup>®</sup> Laboratories, CA, USA)

Die aufgetauten Proben wurden nun mit einem Probenverdünner (Bio-Plex Probenverdünner) im Verhältnis 1:4 verdünnt (40 µL Probe auf 120 µL Probenverdünner) und dann gemäß dem Plattenplan auf eine 96-Well-Mikro-Petting-Platte pipettiert. Die Lösung der gekoppelten Beads wurde 30 Sekunden lang auf dem Vornado Vortex Mixer durchmischt. 575 µL der gekoppelten magnetischen Beads (Bio-Plex, gekoppelte magnetische Beads, Group I 17-Plex) wurden auf 5472 µL Assay-Puffer verdünnt und in einen 15 ml Falcon (Falcon<sup>®</sup>, Fa. Corning, NY USA) überführt. Im Anschluss wurden die verdünnten Beads 20 Sekunden geschüttelt und 50 µL der verdünnten Beads wurden in jede Vertiefung appliziert. Die Platten wurden zweimal mit der BioPlex 200 Waschstation (Bio-Plex Pro<sup>™</sup> Wash Station) gewaschen, wobei in beiden Waschschritten 100 µl Waschpuffer für jede Vertiefung verwendet wurden. Nun wurden die Serumproben, die Standards und Leerwerte mittels Vortex Mixer gemischt und 50 µl in jede Vertiefung auf einer 96-Well-Mikropipettierplatte (Bio-Plex 96-Well-Mikropipettierplatte) gemäß dem Plattenplan pipettiert. Die Platten wurden mit Aluminium-Dichtband abgedeckt, vor Licht geschützt und 30 Minuten lang bei 850 U/min auf einem Schüttler (IKA<sup>®</sup> MTS 2/4 Multiwell-Plattenschüttler, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Mikropipettierplatte dreimal mit jeweils 100 µl Waschpuffer gewaschen. Nach 10 Minuten Inkubationszeit wurden die Detektionsantikörper (Bio-Plex Detektionsantikörper (10x) Group I 17-Plex) für 5 Sekunden gemischt. 300 µL Detektionsantikörper wurden auf 2700 µL Detektionsantikörperverdünnung verdünnt, 5 Sekunden lang gemischt und 25 µL der Antikörperlösung in jede Vertiefung gegeben. Die Platte wurde mit einer Aluminium-Dichtungsplatte abgedeckt, vor Licht geschützt und 30 Minuten lang bei 850 U/min auf dem Schüttler (IKA<sup>®</sup> MTS Multiwell Plate Shaker, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen) inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Mikropipettierplatte dreimal mit 100 µl Waschpuffer für jede Vertiefung und jeden Waschschriff gewaschen.

Zusätzlich wurde 10 Minuten vor Ablauf der Inkubationszeit die 100fach konzentrierte Streptavidin-Phycoerytin-Lösung (Bio-Plex-Streptavidin-PE (100x)) 5 Sekunden lang

geschüttelt. 60 µL der Streptavidin-Phycoerytin-Lösung wurden mit dem Assay-Puffer auf 5940 µL verdünnt und in ein 15-µL-Röhrchen überführt. Dieses Röhrchen wurde im Anschluss vor Licht geschützt. Die verdünnte Streptavidin-Phycoerytin-Lösung wurde geschüttelt und 50 µL in jede Vertiefung der Messplatte pipettiert. Die Platte wurde mit einer Aluminium-Dichtungsplatte vor Licht geschützt und auf dem Schüttler für 10 Minuten bei 850 rpm inkubiert. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit je 100 µL Waschpuffer pro Vertiefung und Waschschrift gewaschen. Die Beads wurden in 125 µL Assay-Puffer resuspendiert, mit einer Aluminium-Dichtungsplatte abgedeckt, vor Licht geschützt und 30 Sekunden lang bei 850 rpm geschüttelt. Die Versiegelungsplatte wurde entfernt, und die Platte wurde mit dem Bio-Plex 200 Multiplex-System bei Standard-PMT-Einstellungen, CAL2 Low RPI Target abgelesen. Die erstellte Standardkurve aus den Standards für IL-6 ist in Abb. 10 exemplarisch dargestellt.

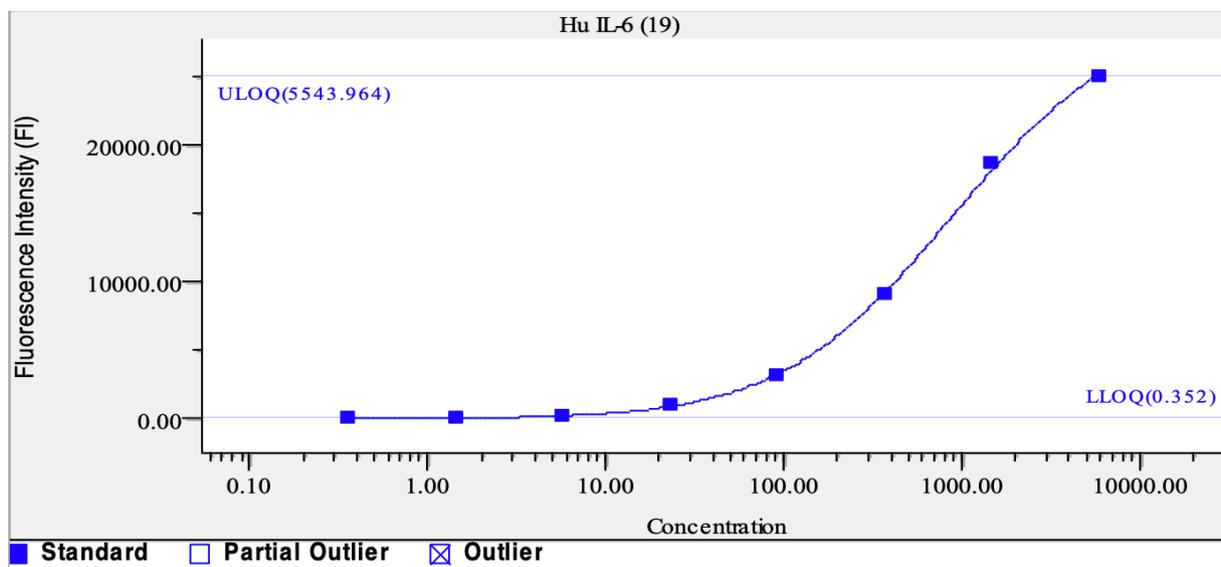


Abbildung 10: Standardkurve für IL-6 nach der durchgeführten Messung. Darstellung in der Bio-Plex Software (Bio-Plex® Manager 6.1, Bio-Rad® Laboratories, CA, USA)

Die Analyse der gemessenen Zytokinkonzentration (pg/ml) wurde mit der Bio-Plex Software (Bio-Plex® Manager 6.1, Bio-Rad® Laboratories, CA, USA) durchgeführt. Zu jedem Zeitpunkt und für jeden Patienten wurde der Wert für jedes Zytokin erfasst. Der Median der beobachteten Konzentration (pg/ml) jeder Doppelprobe wurde auf der Grundlage der Fluoreszenzintensität der nachgewiesenen Moleküle unter Verwendung der Standardkurven aller Zytokine berechnet. Ausreißer und Werte, die außerhalb des Messbereichs lagen, wurden in der Auswertung entsprechend gekennzeichnet.

#### 4.9 Mikrobiologische Untersuchung

Die mikrobiologische Untersuchung erfolgte über das Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Universität zu Köln. Die eingeschickten Gewebeproben wurden nach der Entnahme unmittelbar in das Labor verbracht und dort auf aeroben und anaeroben

Nährböden bis zu 14 Tage bebrütet. Bei positivem Befund erfolgte die Erstellung eines Resistogramms zur Erstellung eines möglichen antibiotischen Therapieregimes.

#### **4.10 Statistische Analyse**

Die gemessenen Parameter CRP (mg/dl), Leukozyten (mg/L) sowie die Zytokine (pg/mL) wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung als statistische Lageparameter beschrieben. Die Konzentrationen wurden präoperativ, intraoperativ sowie 3 Tage postoperativ jeweils aggregiert betrachtet. Dabei wurden Patienten mit eindeutig positivem oder negativem mikrobakteriellem Befund verglichen. Darüber hinaus wurden in einem weiteren Vergleich Patienten mit unklarem mikrobakteriellem Status der Kohorte mit negativem Befund zugeordnet. Die Unterschiede zwischen den Kohorten bei gleichen Messorten zu den jeweiligen Zeitpunkten wurden mit einem nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test abgeschätzt. Diese statistischen Maße wurden nur dann berechnet, wenn für den diagnostischen Parameter ein gemessener Wert zum jeweiligen Zeitpunkt und Abnahmeort bei mindestens zwei Patienten mit positivem mikrobakteriellem Befund erhoben wurde.

Die Darstellung der Vorhersagbarkeit der einzelnen Parameter in der Synovialflüssigkeit und im Serum wurde mittels der Grenzwertoptimierungskurve (ROC) visualisiert sowie die anhand der Fläche unter der ROC-Kurve, der Area under the Curve (AUC) quantifiziert.

Die ROC wird durch die Richtig-positiv-Rate auf der Y-Achse und die Falsch-positiv-Rate auf der X-Achse dargestellt. Die Richtig-positiv-Rate bestimmt dabei den Anteil der korrekt als positiv identifizierten Fälle im Vergleich zur Gesamtzahl der tatsächlich positiven Fälle, während die Falsch-positiv-Rate den Anteil der falsch als positiv identifizierten Fälle im Vergleich zur Gesamtzahl der tatsächlich negativen Fälle misst.

Die AUC ist ein Maß für die Fläche unter der Grenzwertoptimierungskurve. Sie kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 die beste mögliche Leistung darstellt. Eine AUC von 0,5 entspricht einer zufälligen Zuordnung, während eine AUC von 1 einer perfekten Klassifikation entspricht. Als Klassifizierungsmaß für die Richtigkeit des diagnostischen Parameters mittels der AUC wurden daher Grenzwerte definiert, für die die nachfolgenden Bewertungen gelten: 0,91-1,00 → exzellent, 0,81-0,90 → gut, 0,71-0,80 → ordentlich, 0,61-0,70 → schlecht und 0,51-0,60 → erfolglos. Die logistische Regression zur Bestimmung der ROC wurde neben den Einzelparametern auch noch für die Kombination der beiden Zytokine IL-6 und IL-8, die sich am häufigsten bestimmen ließen, durchgeführt.

Die Datensammlung wurde mittels Microsoft Excel 2013 durchgeführt. Datenverarbeitung, statistische Analyse, Präsentation der Ergebnisse sowie Visualisierung wurden mit Matlab (The MathWorks, R2017b, MA, USA) durchgeführt. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0.05 verwendet.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Studienpatienten

In der vorliegenden Studie wurden 17 weibliche (77,2%) und 5 männliche (22,7%) Patienten eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Operation lag das Alter der eingeschlossenen Patienten im Median bei 68 (IQA: 62,3-76,5) Jahren. Der mediane BMI betrug 26,8 (IQA 25,3-28,1) kg/m<sup>2</sup>. Das Patientenkollektiv zeigte in Bezug auf Komorbiditäten ähnliche Konstellationen, wobei 54,5% eine arterielle Hypertonie, 22,7% eine Osteoporose, 9,1% einen Diabetes mellitus Typ II und 13,6% eine rheumatischen Grunderkrankung außerhalb eines akuten Schubs aufwiesen (Tabelle 3). 20 Patienten (91%) gaben als Ursache für die Gelenkdestruktion ein Trauma in der Vorgeschichte an, wobei die Gesamtzahl an Operationen pro Patienten, inklusive des aktuellen Eingriffs im Median bei 2,5 lag. Die Standardabweichung (STABW) lag bei 3,0 und die maximale Anzahl an Operationen bei 15. Es wurden primär prothetische Versorgungen sowie sekundäre Versorgungen nach mehreren Revisions-Operationen eingeschlossen.

Es erfolgte die operative Versorgung mittels EBTEP (n=19; weiblich=16; männlich=3) oder Radiuskopfprothese (n=3; weiblich=1; männlich=2).

Die erste Blutentnahme wurde bei allen Patienten am Tag vor der Operation durchgeführt. Am Tag der Operation wurde eine weitere Blutentnahme durchgeführt. Die letzte Blutentnahme wurde bei sämtlichen Probanden am 3. postoperativen Tag durchgeführt.

Alle relevanten Komorbiditäten und körperlichen Parameter sowie die Prothesenart wurden erhoben und sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Das Prothesenmodell wurde für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt.

Nr.	Geschlecht	Alter Jahre	Größe cm	Gewicht Kg	Blutentnahme 1 (in Tagen zum OP Datum)	Blutentnahme 2 (in Tagen zum OP Datum)	Blutentnahme 3 (in Tagen zum OP Datum)	Komorbiditäten	Ursache für Pathologie	Gesamte Anzahl an OPs	Prothesenart
1	weiblich	91	168	65	-1	3	40	DM Typ II, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Osteoporose	Trauma	1	EBTEP
2	weiblich	86	152	57	-1	3	42	Hypertonie, Osteoporose, Hypothyreose, Vorhofflimmern	Trauma	2	EBTEP
3	weiblich	77	166	88	-1	3	44	Hypertonie, Gicht	Trauma	2	EBTEP
4	weiblich	81	167	78	-1	3	42	Hypertonie, Niereninsuffizienz	Trauma	3	EBTEP
5	weiblich	66	170	56	-1	3	42	Rh. Arthritis	Trauma	3	EBTEP
6	männlich	51	185	105	0	2	47	Hypertonie	Trauma	1	Radiuskopfprothese
7	weiblich	73	172	79	-1	3	50	Hypertonie, Hyperthyreose,	Trauma	6	EBTEP

								Polymyalgia Rheumatica			
8	männlich	48	184	85	-1	3	42		Trauma	1	Radiuskopfprothese
9	weiblich	62	171	74	-1	3	39	Rheumatoide Arthritis, Asthma bronchiale	Trauma	4	EBTEP
10	weiblich	63	176	87	-2	3	42	Hypertonie, Psoriasis	Trauma	2	EBTEP
11	weiblich	68	158	47,4	-1	3	42	Hypertonie, Rheumatoide Arthritis	Rheumatoide Arthritis	1	EBTEP
12	weiblich	59	180	100	-1	3	48		Trauma	1	Radiuskopfprothese
13	weiblich	63	163	68	0	3	42	Hypertonie, Asthma bronchiale	Trauma	4	EBTEP
14	weiblich	69	168	76	-1	3	42	Hypertonie, Osteoporose	Trauma	2	EBTEP
15	männlich	68	176	100	-1	3	45	Hypertonie	Trauma	4	EBTEP
16	weiblich	85	175	85	-1	4	43	Rh. Arthritis, Hypothyreose, Gicht	Trauma	5	EBTEP
17	weiblich	68	172	79	-1	3	44	Osteoporose	Trauma	3	EBTEP
18	weiblich	75	167	90	-1	3	45	DM Typ II, Hypertonie	Trauma	2	EBTEP
19	männlich	43	190	100	-1	3	47	Polyneuropathie	Entfernung Exostosen	15	EBTEP
20	weiblich	69	174	78	-1	3	42		Trauma	4	EBTEP
21	weiblich	81	168	82	-1	3	43	Osteoporose	Trauma	3	EBTEP
22	männlich	48	186	90	0	3	42		Trauma	1	EBTEP

Tabelle 3: Übersicht über die Studienpatienten mit Auflistung der Komorbiditäten, Prothesenart und Anzahl an Operationen am betroffenen Gelenk

Aus dem Patientenkollektiv wurden mehrere Kohorten gebildet. Die erste Kohorte beinhaltete die Patienten mit positivem Erregernachweis. Die zweite Kohorte wurde aus Patienten mit negativem mikrobiologischem Befund gebildet. Die dritte Kohorte bestand aus Patienten ohne durchgeführte mikrobiologische Diagnostik. Die Patienten ohne mikrobiologische Diagnostik und die Patienten mit negativem mikrobiologischem Ergebnis wurden in der nachfolgenden Statistik zusätzlich aggregiert betrachtet. Die Kohorten sind in Tabelle 4 beschrieben.

	Aggregierte Kohorte		
	Kohorte: Positive Mikrobiologie	Kohorte: Negative Mikrobiologie	Kohorte: Kein mikrobiologischer Befund
Anzahl	4	4	14
Alter in Jahren (Mittelwert, Streubreite)	60, 48-68	75, 51-91	67, 43-86
Geschlecht	♀ = 3 ♂ = 1	♀ = 3 ♂ = 1	♀ = 11 ♂ = 3

Tabelle 4: Zusammenstellung der einzelnen Kohorten. Die Patienten mit negativem Erregernachweis und nicht durchgeführter mikrobiologischer Diagnostik wurden im Verlauf zusätzlich aggregiert.

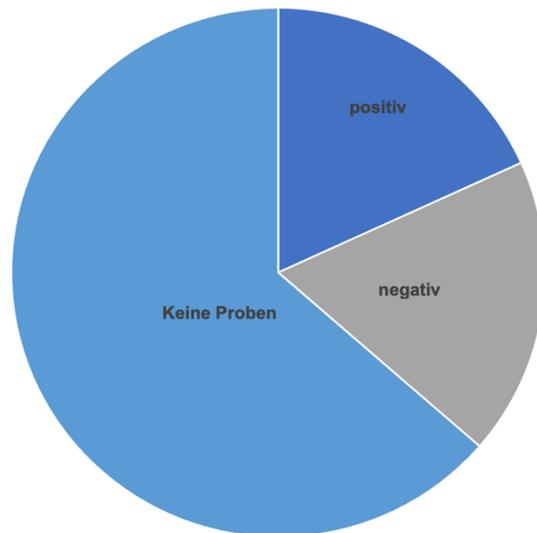
## 5.2 CRP und Leukozyten

16 der 22 eingeschlossenen Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Operation einen CRP-Wert oberhalb der Normgrenze ( $< 5 \text{ mg/dl}$ ), der im Median  $9,5 \text{ mg/dl}$  (IQR  $9,35$ ) betrug. 3 von 4 (75%) Patienten mit positivem Keimnachweis wiesen einen CRP-Wert oberhalb des Normbereiches auf.

Bei 3 von 22 Patienten ließ sich in der präoperativen Blutuntersuchung eine Leukozytenzahl oberhalb der Normgrenze nachweisen. In keinem Fall betraf dies einen später mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionsfall, wobei es sich in allen Fällen um eine frische traumatische Verletzung handelte.

## 5.3 Mikrobiologische Ergebnisse

Eine mikrobiologische Diagnostik wurde in 8 von 22 Fällen durchgeführt, wobei sich in 4 Fällen ein Keimnachweis ergab (Abb. 11). Die dabei nachgewiesenen Erreger waren jeweils



Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis, Staphylokokkus hominis und Candida glabrata. In 4 Fällen blieb die Diagnostik ohne Keimnachweis. Bei 14 Patienten (63,63%) wurde aufgrund eines intraoperativ unauffälligen Befundes keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Die Patienten wurden daher als infektfrei angesehen.

Abbildung 11: Anteile der mikrobiologischen Diagnostik. Bei 36 % der Operationen wurden Proben entnommen.

## 5.4 Analyse der Serumproben

11 der 17 bestimmten Zytokine zeigten in mehr als 60% der Proben einen Wert unter der Nachweisgrenze und wurden daher von der Analyse ausgeschlossen. 6 Zytokine wurden in unterschiedlichen Konzentrationen nachgewiesen (MCP-1, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, MIP-1b, TNF- $\alpha$ ). Alle 6 Zytokine zeigten postoperativ nur wenige Werte oberhalb der Nachweisgrenze (Abb. 12, A-D und 13, A-B), wodurch keine statistisch signifikanten Unterschiede berechnet werden konnten. Die Konzentration der gemessenen Zytokine zeigte in den einzelnen Kohorten

(positive Mikrobiologie, negative Mikrobiologie, keine Mikrobiologie) in den präoperativen und postoperativen Proben in keinem Fall eine signifikante Erhöhung im Vergleich untereinander. Die Analyse der CRP-Konzentration zeigte einen signifikanten Anstieg in allen Kohorten im Vergleich mit den präoperativen Proben ( $p \leq 0,001$ ), jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 13, D). Die Verteilung der Werte in den einzelnen Kohorten ist im Folgenden graphisch in Histogrammen dargestellt (Abb. 12 und 13).

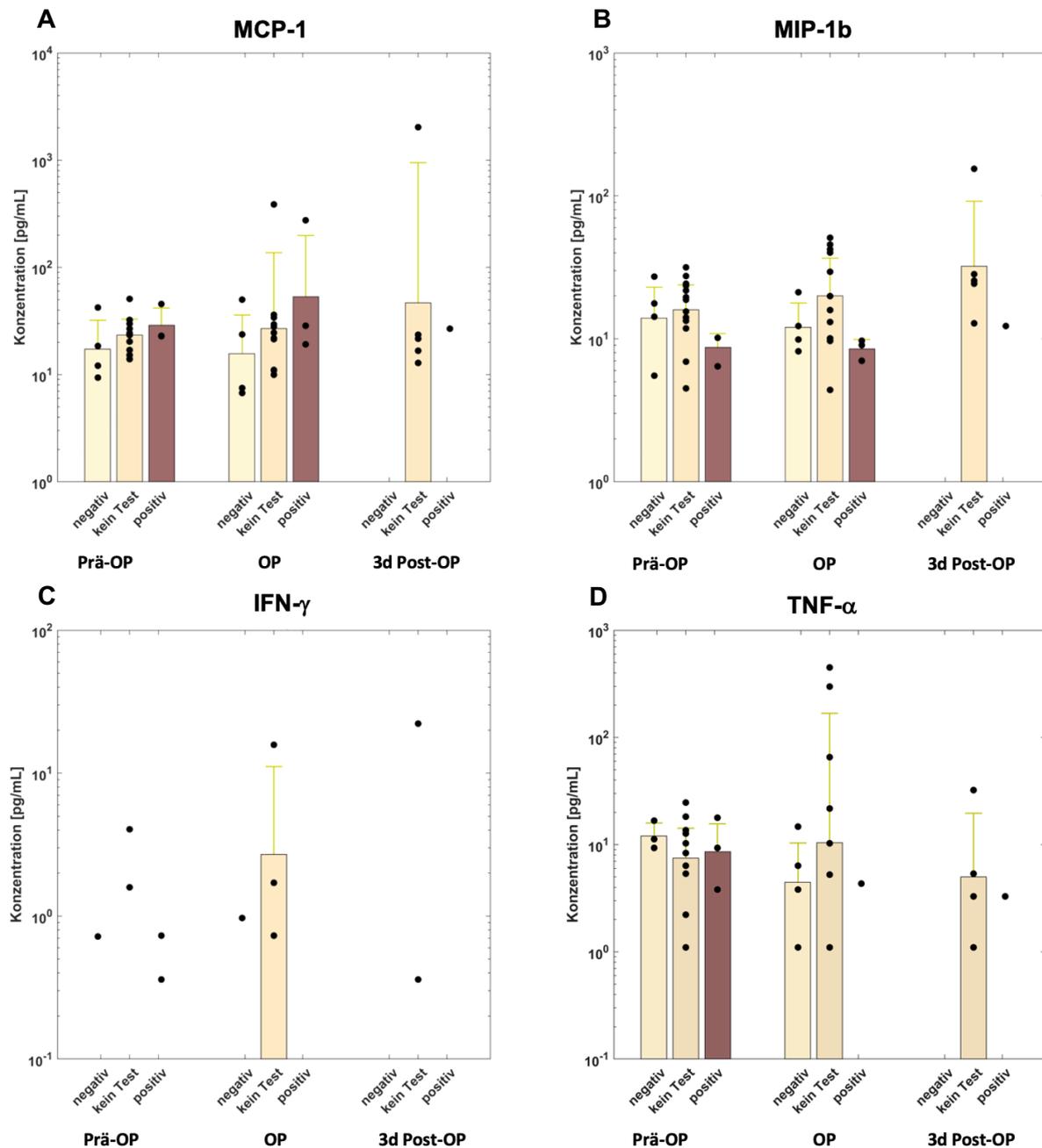


Abbildung 12: Histogramme für die Serumwerte der Zytokine MCP-1 (A), MIP-1b (B), IFN $\gamma$  (C) und TNF $\alpha$  (D). Für MCP-1, MIP-1b und TNF- $\alpha$  lagen lediglich für die postoperativen Proben mit mikrobiologischem Testergebnis Werte oberhalb der Nachweisgrenze vor. Bei den Werten für IFN $\gamma$  lagen insgesamt nicht ausreichend viele Werte im Bereich oberhalb der Nachweisgrenze.

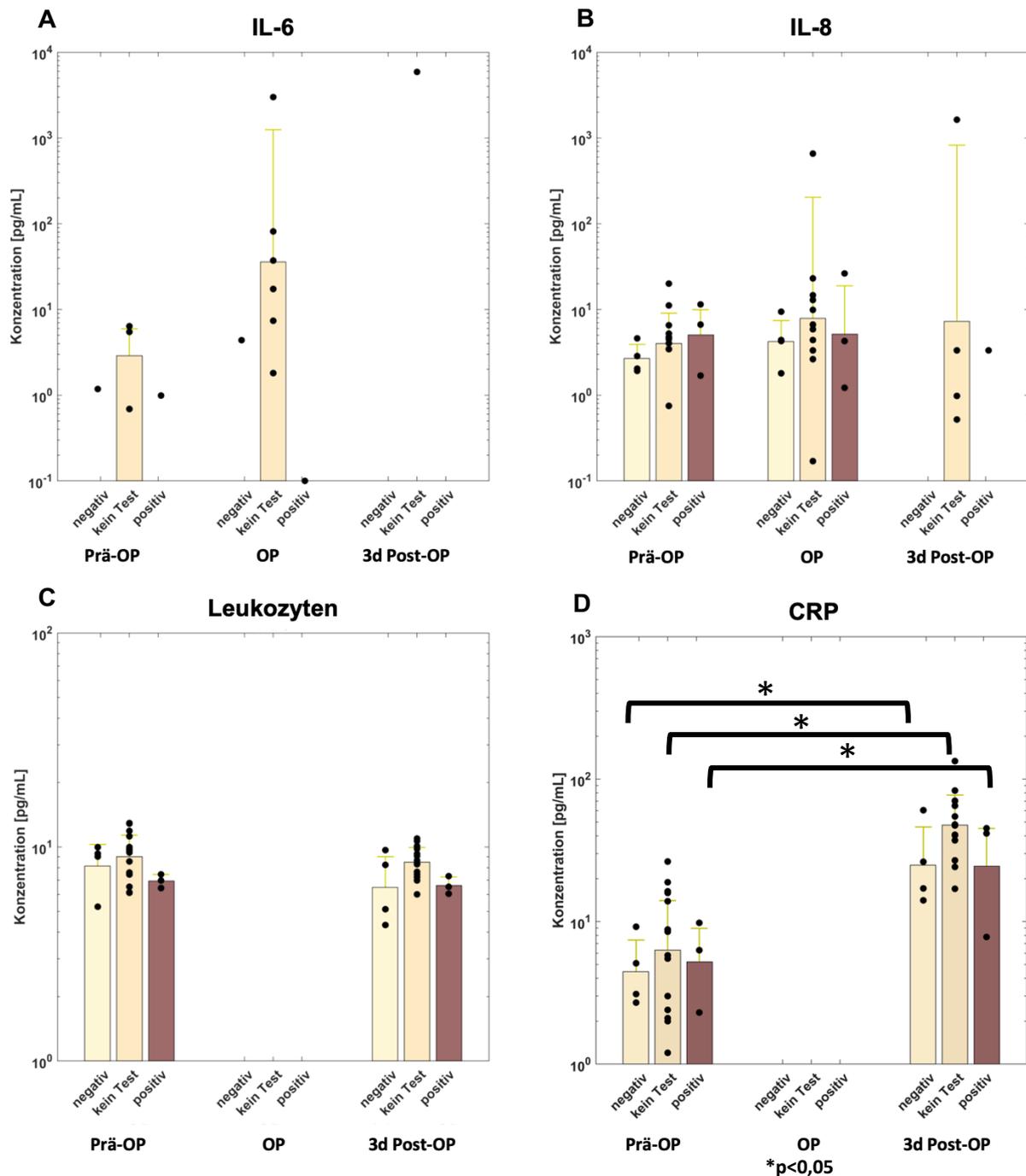


Abbildung 13: Histogramme mit den Serumwerten der Zytokine IL-6 (A) und IL-8 (B) sowie CRP (C) und Leukozyten (D), bei denen jeweils keine Werte in der Synovialflüssigkeit bestimmt wurden. Die CRP Werte (D) zeigten einen signifikanten Anstieg in den postoperativen Proben.

Zur Beurteilung der Analysestrategie der präoperativen Serumproben wurde die Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate der Kohorte mit positivem Keimnachweis jeweils gegenüber der Kohorte mit negativer Mikrobiologie bzw. mit der aggregierten Kohorte aus negativem mikrobiologischem Befund und ohne Befund verglichen.

Dabei ergaben sich für MIP-1b zum Zeitpunkt der Operation eine AUC von 0,833 beim Vergleich der Kohorte mit positivem und negativem Erregernachweis bzw. 0,866 für den Vergleich mit aggregierten Proben aus Proben mit negativem Erregernachweis und nicht vorhandenem Erregernachweis (Abb. 14, A-B). Für MCP-1 wurde eine AUC von 0,833 für den Vergleich der Kohorten mit positivem und negativem Erregernachweis bzw. eine AUC von 0,644 beim Vergleich der Kohorten mit positivem Erregernachweis mit den aggregierten Proben zum Zeitpunkt der Operation bestimmt (Abb. 14, C-D). Bei IL-8 zeigten sich im Vergleich der Kohorten eine AUC von 0,458 bzw. 0,566 (Abb. 15, A-B). Im Falle der Leukozyten und des CRP wurde äquivalent vorgegangen, jedoch die präoperativen mit den postoperativen Werten verglichen. Diese ergaben für die Leukozyten eine AUC von 0,75 bzw. 0,777 (Abb. 15, C-D). Für die CRP-Werte wurde eine AUC von 0,583 bzw. 0,518 erreicht (Abb. 16, A-B).

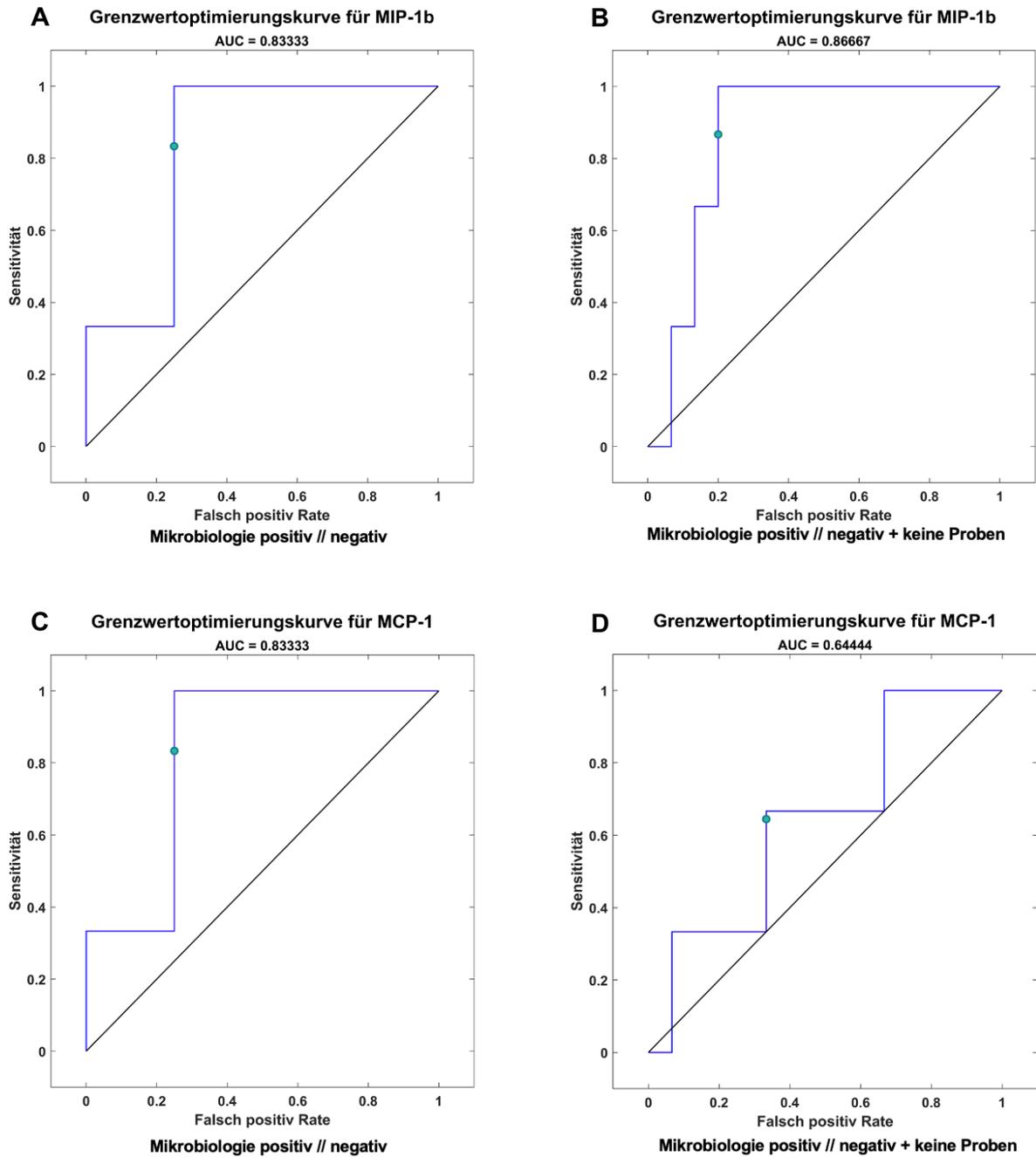


Abbildung 14: ROC Kurven für die Zytokinwerte MCP-1 (A-B) und MIP-1b (C-D) im Serum präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt.

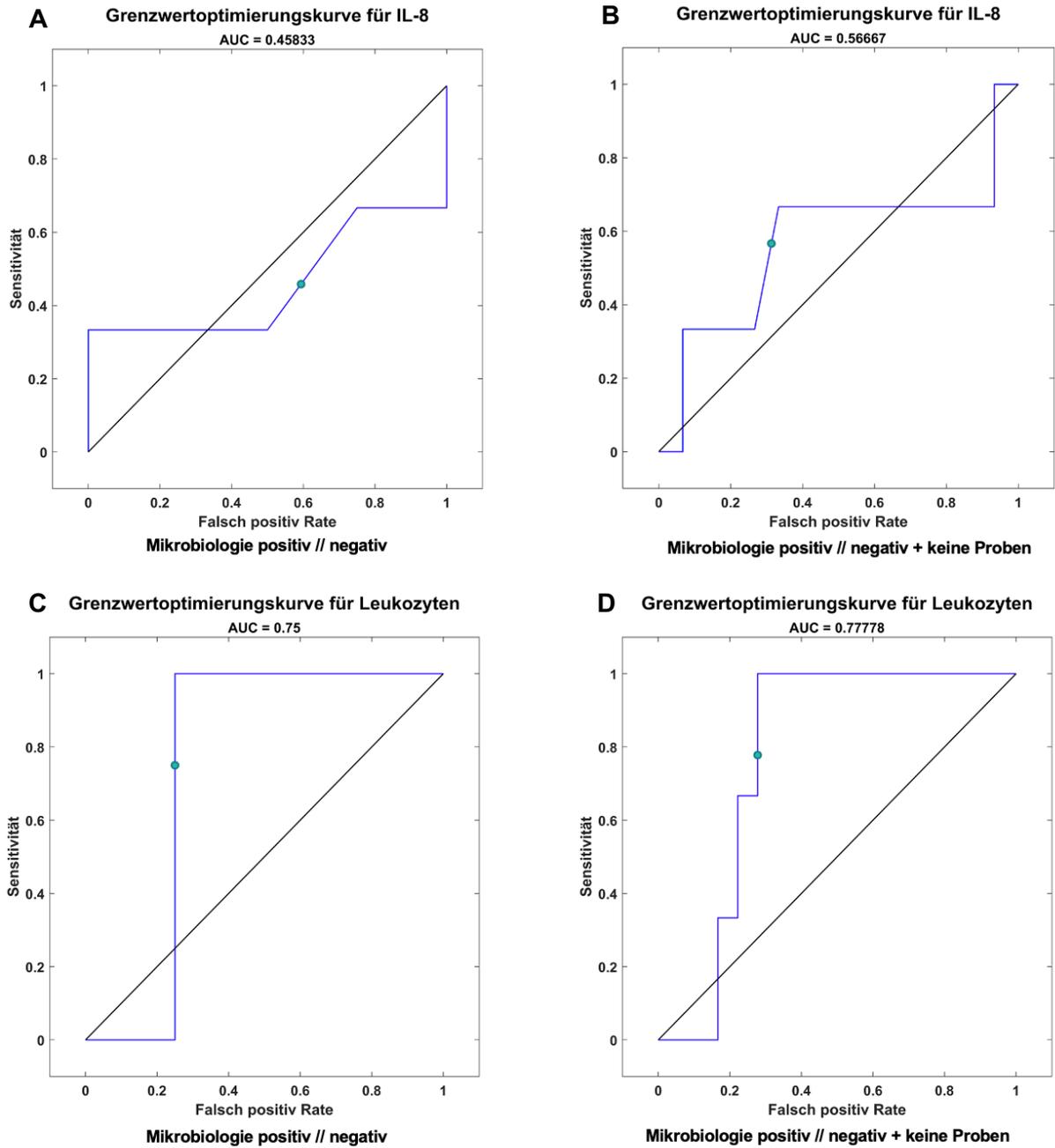


Abbildung 15: ROC Kurven für den Zytokinwert IL-8 (A-B) und die Leukozyten (C-D) im Serum präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt.

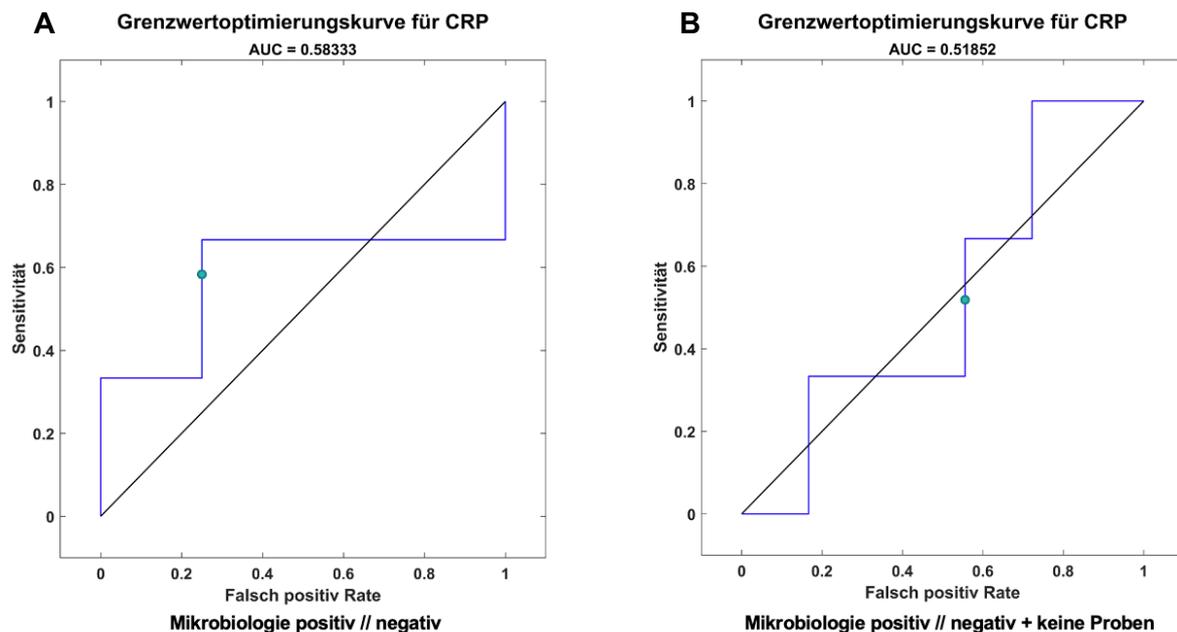


Abbildung 16: ROC Kurven für den CRP Wert der Serumproben präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen (A) bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (B) (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt.

## 5.5 Zytokinwerte in der Synovialflüssigkeit

6 der 17 Zytokine zeigten in der Laboranalyse in über 60% der Fälle einen Wert über der Nachweisgrenze und wurden daher für die weiteren Analysen übernommen (MCP-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MIP-1b, IL-8, IL-6). Da die Synovialflüssigkeit nur zum Zeitpunkt der Operation entnommen werden konnte, liegt demnach nur jeweils ein Wert für die jeweiligen Zytokine in der Synovialflüssigkeit vor. Die einzelnen Kohorten (positiver Erregernachweis, negativer Erregernachweis und nicht vorhandene Mikrobiologie) wurden dabei statistisch untersucht. Dabei zeigte sich im Fall von IL-8 (Abb. 18, B) bei den Proben mit positiver Mikrobiologie gegenüber den Proben mit negativer Mikrobiologie ein Wert knapp außerhalb der Signifikanzgrenze ( $p=0,057$ ). Im Vergleich mit den aggregierten Proben aus negativem Keimnachweis und Proben ohne Mikrobiologie ergab sich für die Proben mit positiver Mikrobiologie eine signifikante Erhöhung ( $p=0,012$ ).

IL-6 zeigte keine signifikante Erhöhung im Vergleich der einzelnen Kohorten mit  $p \geq 0,05$  (Abb. 18, A)

MIP-1b zeigte bei Vergleich der Kohorten mit positivem und negativem Erregernachweis (Abb. 17, A) keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,114$ ). Der Vergleich der Proben mit positivem Keimnachweis im Vergleich zu den aggregierten Proben aus negativem Keimnachweis und Proben ohne mikrobiologische Diagnostik zeigte jedoch eine signifikante Erhöhung bei Erregernachweis ( $p=0,049$ ).

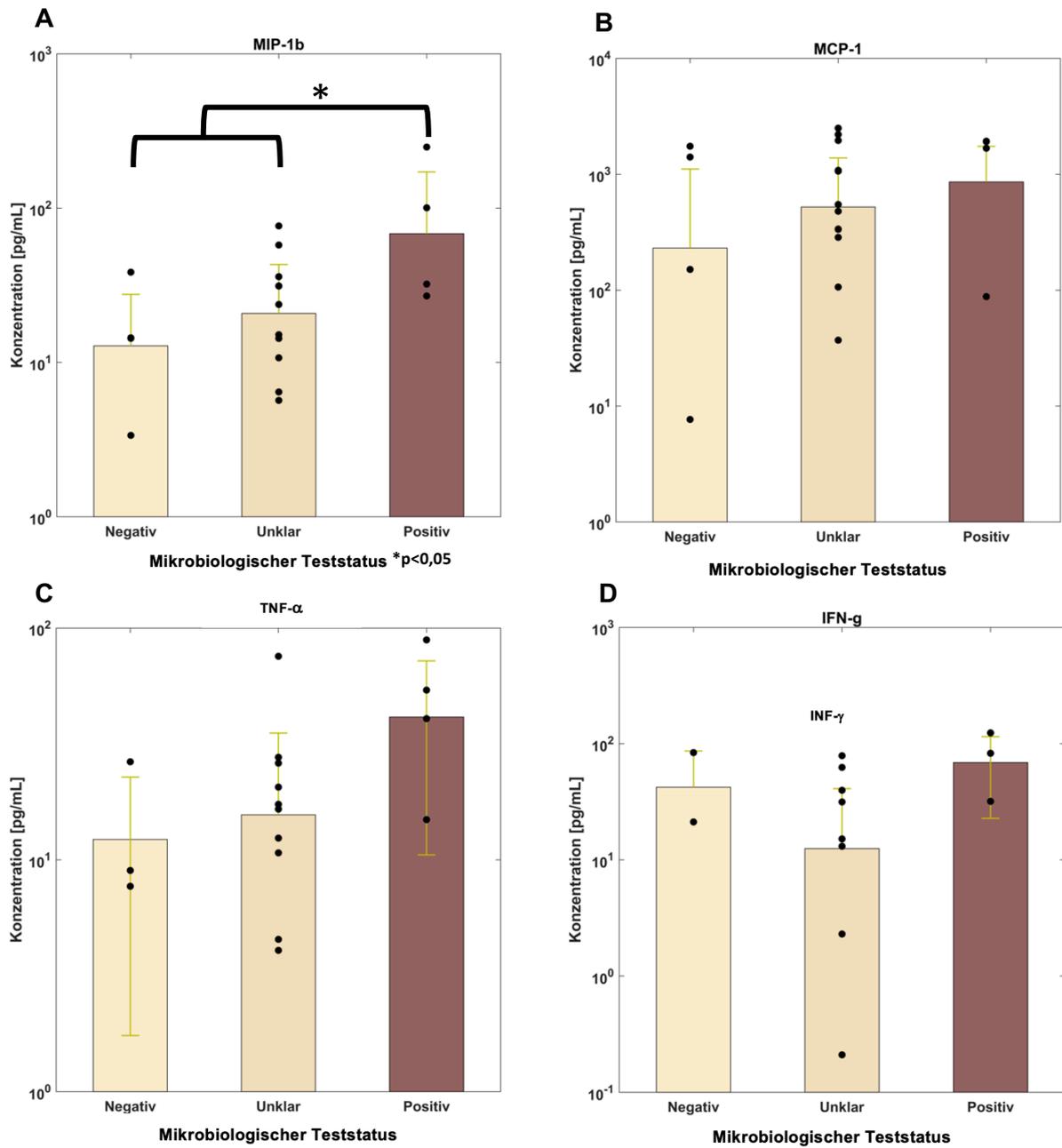


Abbildung 17: Histogramme der Zytokinwerte MIP-1 (A), MCP-1b (B), TNF $\alpha$  (C), und INF- $\gamma$  (D) in der intraoperativ gewonnenen Synovialflüssigkeit. Die Balken zeigen die einzelnen nach dem Befund der Mikrobiologie zugeteilten Kohorten mit ihren jeweiligen Werten. MIP-1b zeigte sich bei den Proben mit Keimnachweis signifikant erhöht (A).

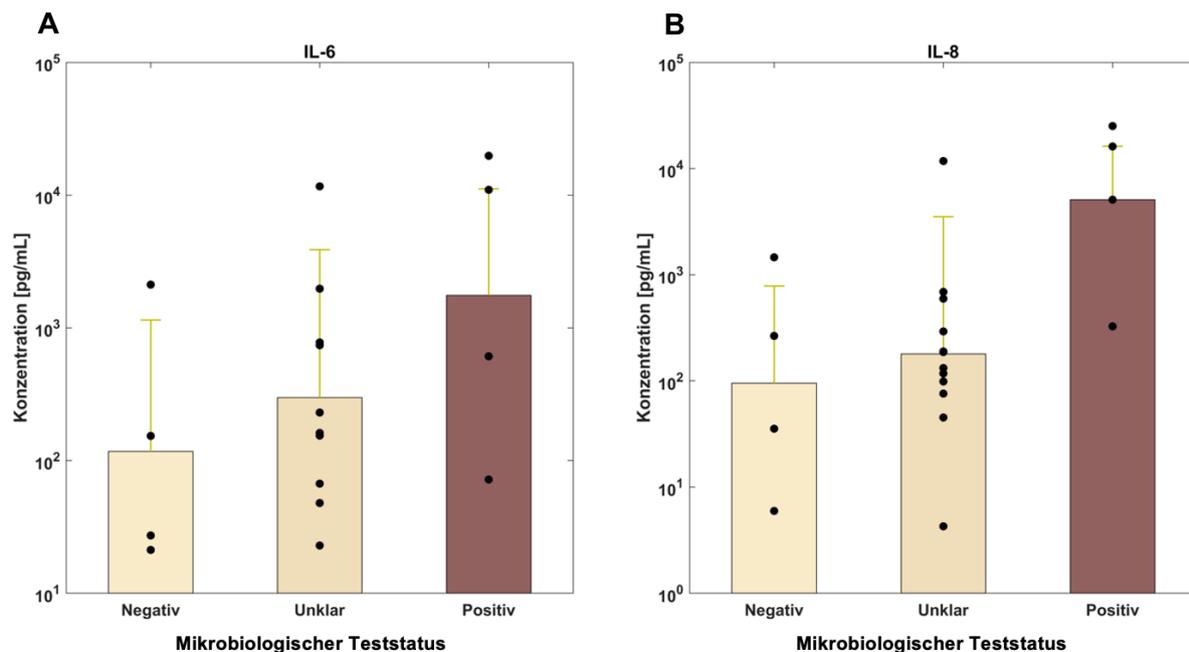


Abbildung 18: Histogramme der Zytokinwerte IL-6 (A) und IL-8 (B) in der Synovialflüssigkeit unterteilt in die einzelnen Kohorten mit positivem, negativem und nicht vorhandenem Erregernachweis.

TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  und MCP-1 wiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der einzelnen Kohorten auf (Abb. 17, B-D)

Zur Beurteilung der Analysestrategie wurde die Sensitivität und die Falsch-Positiv-Rate der Kohorte mit positivem Keimnachweis analog zu den Serumwerten zunächst mit der Kohorte mit negativer Mikrobiologie und im Verlauf mit der aggregierten Kohorte aus negativem mikrobiologischem Befund und ohne Befund verglichen. Dabei ergab sich eine signifikante Erhöhung von IL-8 und MIP-1b bei Erregernachweisen. Die AUC für IL-6 bei positivem mikrobiologischem Befund im Vergleich zu den negativen Proben betrug 0,812. Die AUC beim Vergleich mit der aggregierten Kohorte lag bei 0,732 (Abb. 20, C-D).

Die AUC für IL-8 betrug beim Vergleich mit den negativen Proben 0,98, im Vergleich mit den aggregierten Kohorten ergab sich eine AUC von 0,92 (Abb. 21, A-B). Die AUC für MIP-1b ergab für die Proben mit positivem Erregernachweis gegenüber der negativen Kohorte eine AUC 0,875 und für den Vergleich mit den aggregierten Proben eine AUC von 0,833 (Abb. 19, A-B). Beim Vergleich der Werte von MCP-1 ergab sich eine AUC von 0,75 für den Vergleich der positiven und negativen Erregernachweise und eine AUC von 0,625 für den Vergleich der positiven Proben mit den aggregierten Proben (Abb. 19, C-D).

TNF- $\alpha$  zeigte bei der äquivalenten Auswertung eine AUC von 0,9161 bzw. 0,821 (Abb. 22, A-B). INF- $\gamma$  zeigte dabei AUC-Werte von 0,66 bzw. 0,833 (Abb. 22, C-D).

In der weiteren Berechnung wurden IL-6 und IL-8 statistisch kombiniert, was eine AUC von 1,0 für die Proben mit positivem mikrobiologischen Nachweis gegenüber den negativen Proben ergab, bzw. 0,98 im Vergleich zu der aggregierten Kohorte (Abb. 21, C-D).

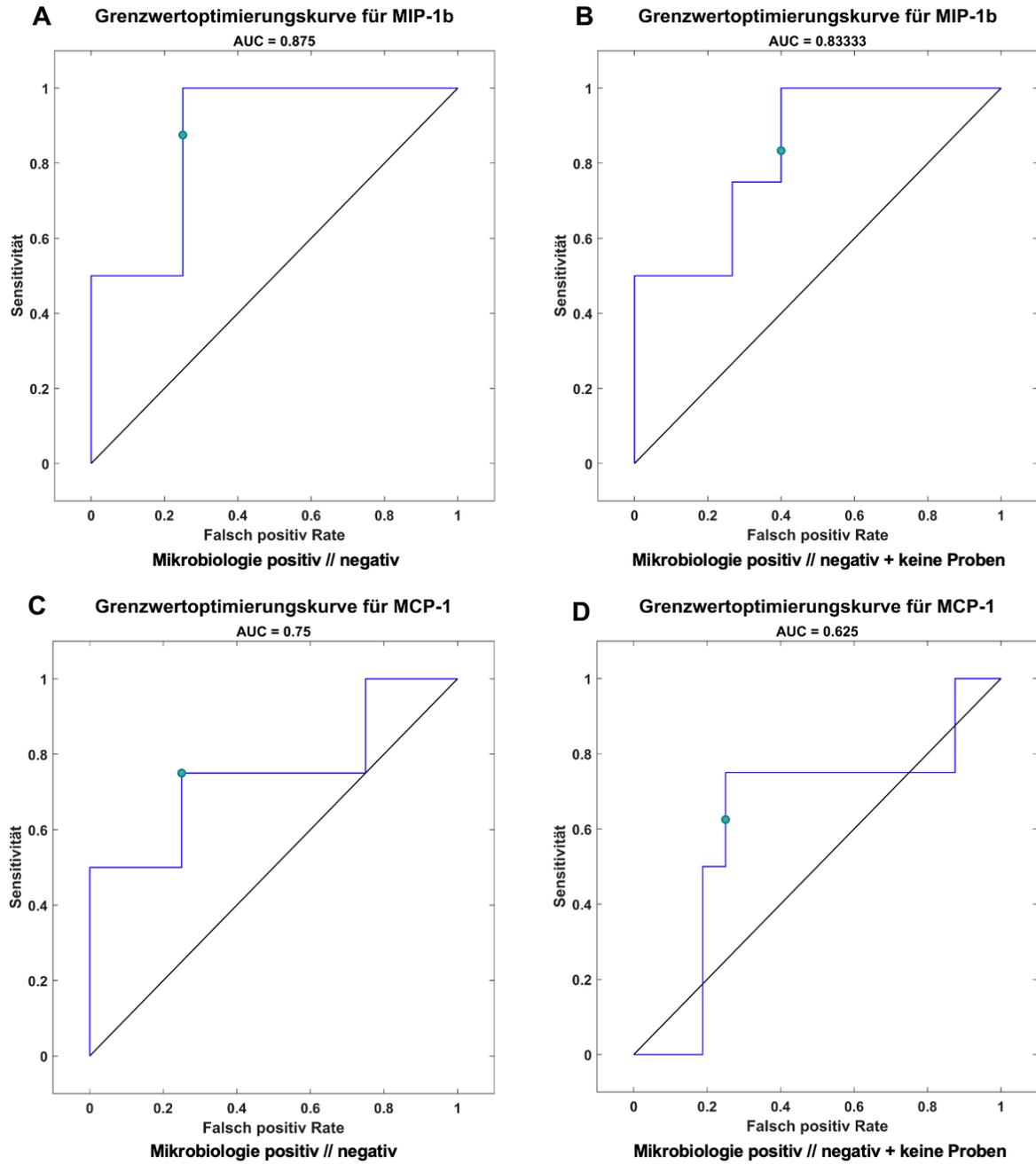


Abbildung 19: ROC Kurve für die Zytokinwerte MCP-1 (A-B) und MIP-1b (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen.

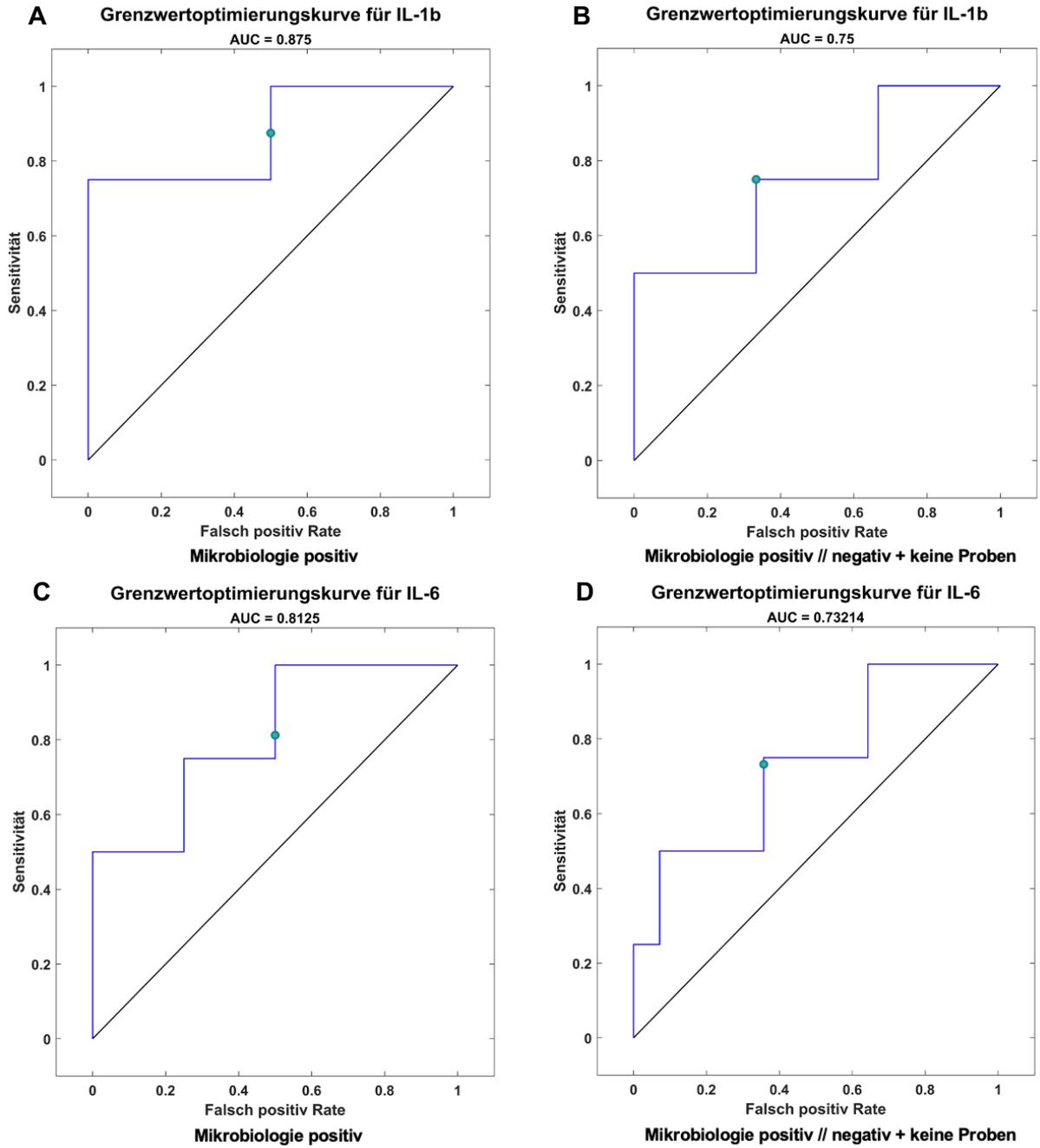


Abbildung 20: ROC Kurve für die Zytokinwerte IL-1b (A-B) und IL-6 (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen

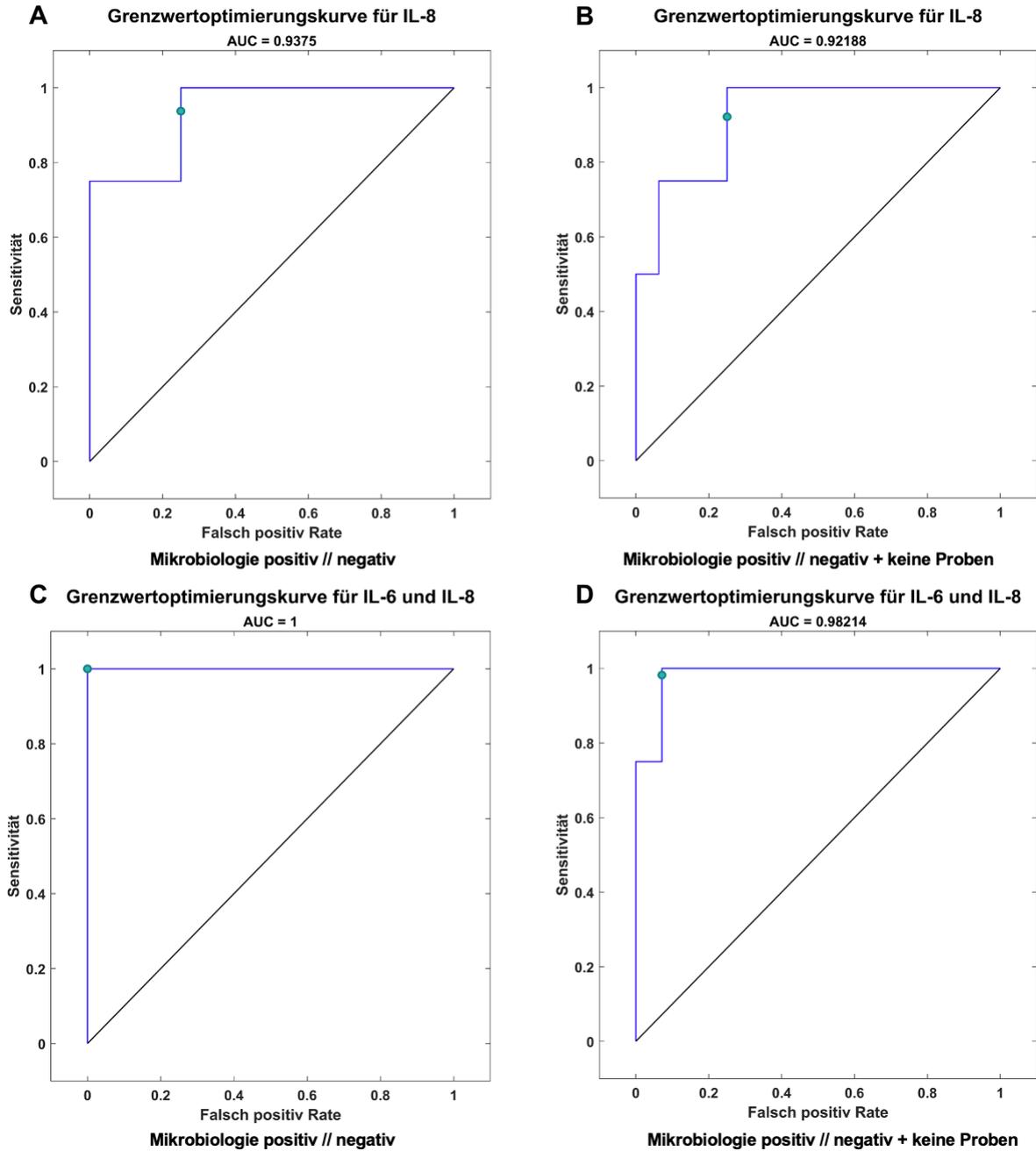


Abbildung 21: ROC Kurve für die Zytokinwerte IL-8 (A.B) und IL-6+IL-8 (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen

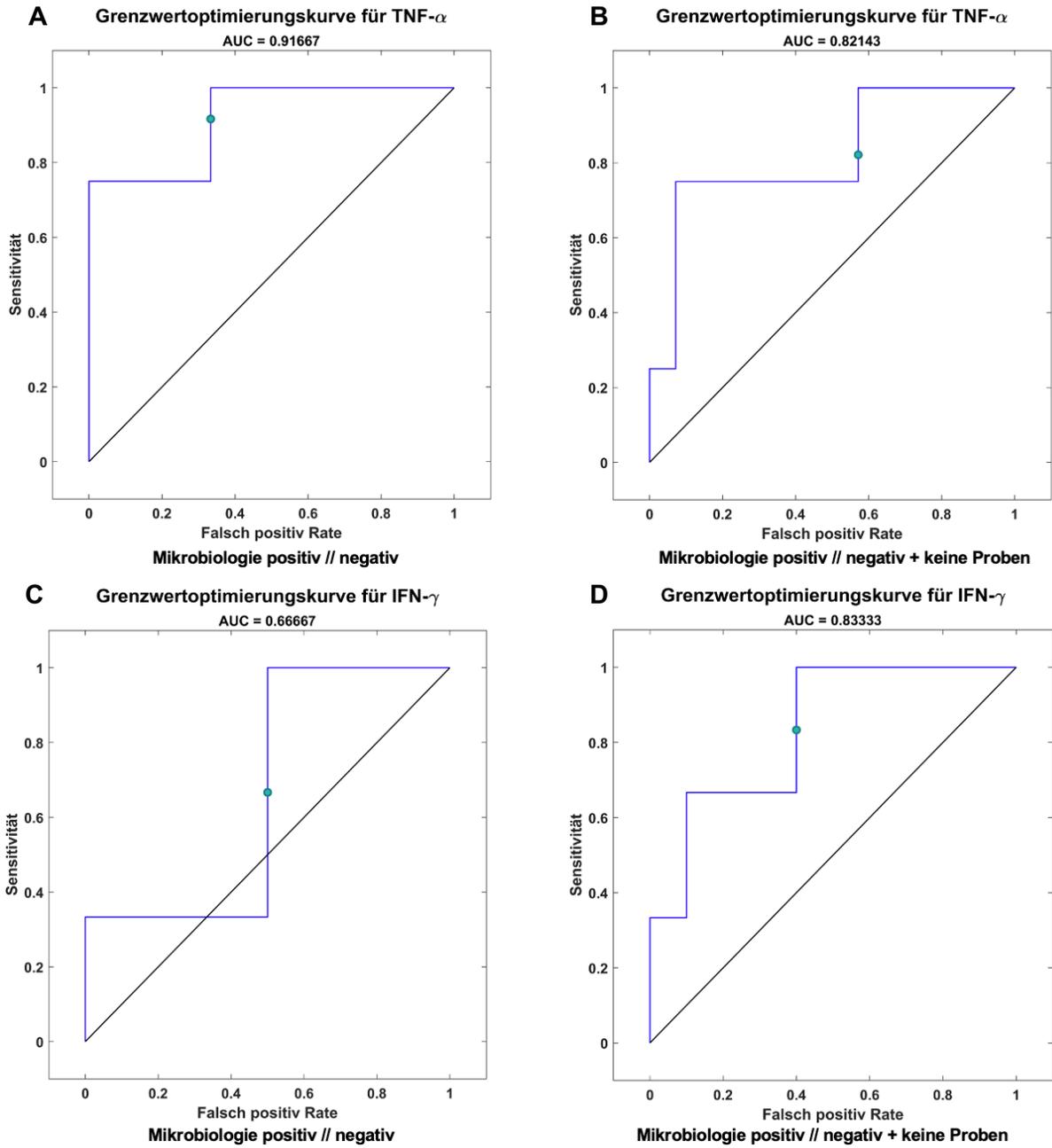


Abbildung 22: ROC Kurve für die Zytokinwerte TNF $\alpha$  (A-B) und IFN- $\gamma$  (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen

## **6. Diskussion**

Die vorliegende Arbeit verbindet zwei Bereiche der Medizin, die aktuell fachlich eher weit auseinander liegen, jedoch unmittelbar miteinander verbunden sind. Die moderne Chirurgie, mit ihren offenen Operationen und minimalinvasiven Eingriffen und die Immunologie mit einem stetig wachsenden Wissen von Gewebsreaktionen und -interaktionen mit dem Immunsystem. Das Wissen über die zellulären Reaktionen auf operative Eingriffe und deren Komplikationen ist essenziell, um Therapien zu verbessern und neue diagnostische Möglichkeiten zu erschließen.

Als 1975 erstmalig der Tumornekrosefaktor durch Carshwell et al. isoliert wurde, war dies der Beginn, die Kommunikation von Zellen untereinander besser zu verstehen<sup>126</sup>. Die Zusammenhänge zwischen Gewebsuntergang, Inflammation, Vernarbung, Arthrose, Autoimmunerkrankungen und Infektbekämpfung werden zunehmend erforscht. Vorgänge auf zellulärer Ebene mit Signalkaskaden und Zelladaption sind bereits Ansatzpunkte für Therapien in verschiedenen Bereichen der Medizin. Im Bereich chirurgischer Behandlung finden derartige Therapieansätze bislang wenig Anwendung. Dies muss sich in den kommenden Jahren verändern, um wesentliche Fortschritte in der Patientenversorgung zu machen.

Der Ausschluss von Infektionen im Ellenbogengelenk vor der Implantation einer EBTEP ist essenziell, um den Erhalt der Prothese zu verlängern. Die Identifikation von Infektionen im Bereich des Ellenbogengelenks, insbesondere nach mehreren Voroperationen und teils unter antibiotischer Therapie stellt die moderne Chirurgie vor Herausforderungen.

Ziel der Studie war es, den kurzfristigen Effekt der Implantation einer Ellenbogenprothese auf die Serumkonzentration von Zytokinen zu zeigen und Zytokine als diagnostisches Mittel zur Identifikation von Ellenbogeninfektionen zu bewerten.

Diese Arbeit ist zum Zeitpunkt der Fertigstellung die erste Grundlagenarbeit zur Zytokindiagnostik im Bereich des Ellenbogens. Auch in Bezug auf Prothetik am Ellenbogen ist diese Arbeit Vorreiter für kommende Forschungsvorhaben.

### **6.1 Einordnung der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit umfasst mit insgesamt 22 Patienten eine kleine Fallzahl. Zudem ist die Anzahl von Patienten mit gesichertem Infekt gering. Dies liegt an der insgesamt geringen Fallzahl von Patienten mit Indikation zur Prothese am Ellenbogen. Weitere Follow-Up Untersuchungen konnten aufgrund der meist weiten Anreise von Patienten nicht durchgeführt werden. Dennoch gibt diese Studie wesentliche Hinweise auf den medizinischen Nutzen einer Zytokinanalyse und kann für weitere Studien hilfreich sein.

Der lokale Befund ist für den Chirurgen essenziell. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei lokal unauffälligen Verhältnissen und primären Prothesen keine mikrobiologischen Proben

gewonnen. Diese Patienten wurden in der weiterführenden Statistik als mikrobiologisch negativ bewertet. In allen Fällen wiesen die Patienten zwar Schmerzen und Funktionseinschränkungen auf, zeigten jedoch keine lokalen Hinweise auf eine Infektion (Rötung, Schwellung, Überwärmung). Zudem zeigte das durchgeführte präoperative Labor keine Hinweise auf eine Infektion.

Die erhobenen Zytokinwerte weisen darauf hin, dass vor allem die lokalen, durch die Punktion gewonnenen Werte in der Synovialflüssigkeit entscheidend für die Identifikation von Infektionen sind. Dies ist auch mit der Funktion der einzelnen Zytokine zu erklären. Zum Beispiel hat Interleukin-8 eine entzündungsfördernde Wirkung und wird unter anderem durch Endothelzellen, Monozyten, Epithelzellen und Fibroblasten ausgeschüttet und lockt Makrophagen an. Es besteht also lokal eine erhöhte Konzentration, um die Immunzellen chemotaktisch zum Zielort zu geleiten<sup>127</sup>.

Für IL-8 und MIP-1b konnte in der Synovialflüssigkeit der Patienten mit Infektion ein signifikant erhöhter Wert gegenüber den aggregierten Proben beobachtet werden. Dies ist vereinbar mit vorangegangenen Arbeiten an anderen Gelenken<sup>68,69,121</sup>.

IL-8 zeigte in unserer Untersuchung für den Nachweis einer Infektion in der Synovialflüssigkeit im Vergleich zu den aggregierten Proben eine AUC von 0,92. IL-6 zeigte in diesem Falle eine AUC von 0,73. Die Kombination beider Werte ergab mit einer AUC von 0,98 einen exzellenten Wert, wenngleich die statistische Kombination der Werte aufgrund der geringen Fallzahl eher hypothetisch zu bewerten ist. Dies kann in weiteren Arbeiten verifiziert werden und könnte sich daher in der Zukunft als diagnostischer Marker empfehlen, wenngleich hier noch weitere Studien durchgeführt werden sollten, um einen verlässlichen Cutoff-Wert angeben zu können. Neben IL-8 und IL-6 zeigte sich noch MIP-1b mit einer AUC von 0,83 als vielversprechender Parameter für zukünftige Studien. Das proinflammatorische Zytokin MIP-1b, das zu der Familie der chemotaktischen Zytokine gehört, wird von Makrophagen und Monozyten ausgeschüttet, nachdem diese durch bakterielle Endotoxine stimuliert werden. In der Folge durchtreten verschiedene Leukozyten (Monozyten, T-Lymphozyten, dendritische Zellen, NK-Zellen, Thrombozyten) die Gefäßendothel und wandern zum Ort der Inflammation oder Infektion<sup>128,129</sup>. Die Funktion im Rahmen einer Infektion ist daher essenziell für die Infektbekämpfung.

Die lokale Bestimmung der MIP-1b Konzentration kann möglicherweise Hinweise auf lokale Infektionsgeschehen geben und sollte in weiteren Untersuchungen noch weiter verifiziert werden.

In den Serumproben wurden keine signifikant erhöhten Werte bei den Patienten mit positiver Mikrobiologie gemessen. Insbesondere die Leukozyten und das CRP wiesen sich als keine verlässlichen Parameter aus (Leukozyten: AUC 0,78; CRP: AUC 0,52) und spielen dennoch

im klinischen Alltag eine entscheidende Rolle zum Ausschluss einer systemischen Infektion. Unsere Ergebnisse implizieren jedoch, dass die Leukozyten und das CRP für eine nicht systemische Infektion keine relevanten Parameter darstellen. Dennoch sollten diese Werte perioperativ erhoben werden, um andere Infektionsfoci nicht zu übersehen. Entscheidend erscheint jedoch, vereinbar mit anderen Arbeiten, die Gelenkpunktion und Aspiration von Flüssigkeit aus dem Gelenkspalt<sup>66,119</sup>. Trotz der vorliegenden Ergebnisse aus anderen Studien hat die Zytokindiagnostik bis dato noch nicht den Weg in Diagnose- und Behandlungsempfehlungen gefunden, da viel größer angelegte Multicenterstudien notwendig sind, um eine entsprechende hohe Sensitivität und Spezifität in hoher Fallzahl zu zeigen.

## **6.2 Zytokine als diagnostisches Mittel für Infektionen**

Die Analyse von Zytokinen bei verschiedenen Beschwerdekongstellationen am Ellenbogen kann in Zukunft Hinweise auf die zugrundeliegende Pathologie geben. Rheumatologische Grunderkrankungen, Kapsel-fibrosen, Osteoarthritis und Infektionen wurden bereits in anderen Gelenken in Bezug auf Zytokinqualitäten und Quantitäten untersucht. Grundsätzlich wird in diesen Fällen ein Ungleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen beschrieben, was zur Inflammation und den damit verbundenen Beschwerden führt. Leider lässt sich die vorhandene Literatur schlecht vergleichen, da in den Untersuchungen meist unterschiedliche Zytokine mit unterschiedlichen Nachweismethoden bestimmt wurden<sup>130-133</sup>. Größere Metaanalysen finden sich zu diesem Thema nicht.

Interleukine wie IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1b und GM-CSF sind dem proinflammatorischen Spektrum zuzuschreiben, IL-10 und TGF- $\beta$  agieren eher als antiinflammatorische Zytokine. Die vorliegenden Infektionen zeigen erhöhte Werte bei IL-8, MIP-1b und annähernd auch bei IL-6, es handelt sich folglich um eine proinflammatorische Zytokin-Lage.

Zytokine können bei Gelenkinfektionen zur oftmals schwierigen Diagnostik beitragen und haben das Potential in Zukunft eine tragende Rolle zu spielen. Dabei sollte für jedes Gelenk und verschiedene Infektionsformen ein Zytokinprofil erstellt werden. Es ist denkbar, dass verschiedene Erreger unterschiedliche Zytokin-kongstellationen bewirken. Dies muss in weiteren Studien mit hohen Fallzahlen untersucht werden. Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass IL-6, IL-8 und MCP-1b Zytokine sind, die Infektionen potenziell lokal identifizieren können.

Das Patientenkollektiv mit periprothetischen Gelenkinfektionen ist insgesamt eher als heterogen zu beschreiben. Patienten mit fulminanten Verläufen und makroskopischem Nachweis von intraartikulärem Eiter stehen solchen gegenüber, die über Monate und Jahre an Schmerzen leiden, Lockerungen von Prothesenteilen zeigen oder keine wesentlichen Beschwerden beschreiben. In vielen Fällen wird aufgrund von Lockerungen oder persistierenden Schmerzen eine Revisionsoperation indiziert. Oft zeigen sich im Situs keine

offensichtlichen Zeichen einer Infektion. In der Regel werden in solchen Fällen mikrobiologische Proben entnommen und ein primärer Wechsel durchgeführt oder die Reimplantation in einer sekundären Operation nach Erhalt der mikrobiologischen Proben durchgeführt. An dieser Stelle könnte in Zukunft eine Zytokindiagnostik eine entscheidende Rolle spielen, wenn bei Beginn der Operation Synovialflüssigkeit durch eine Punktion gewonnen würde und während des Eingriffs innerhalb weniger Minuten im Labor analysiert würde. Das Ergebnis könnte bei der Entscheidungsfindung für das weitere Vorgehen (primäre oder sekundäre Reimplantation) hilfreich sein. Ein ähnliches Vorgehen ist bereits bei Knie-Endoprothesen für  $\alpha$ -Defensin, ein antibakterielles Peptid aus Makrophagen und neutrophilen Granulozyten zugelassen. Der Lateral-Flow-Test kann innerhalb von 10 Minuten eine erhöhte Konzentration und damit eine aktive Immunreaktion nachweisen<sup>134,135</sup>.

Grundsätzlich kann auch bei Verdachtsfällen über eine präoperative, diagnostische Punktion nachgedacht werden, jedoch sollte für die weitere antibiotische Therapie ein Erreger identifiziert werden. In weiteren Studien mit größeren Fallzahlen müssen diese Ansätze angewandt und überprüft werden.

### **6.3 Konsequenzen für die klinische Arbeit**

Ellenbogenprothesen werden bei größeren Gelenkdestruktionen oder irreparabler Instabilität eingesetzt, um als definitive Versorgung die weitere Nutzung der Extremität im Alltag zu ermöglichen. Jedoch ist die Prothese bei jüngeren Patienten bei einer mittleren Haltbarkeit von ca. 15 Jahren eher als ultima ratio anzusehen<sup>136-139</sup>. Die Limitationen durch die geringe Belastbarkeit und die hohe Komplikationsraten machen die Prothese nicht immer zur idealen Therapie. Bei einem Großteil der Patienten wird die Indikation aufgrund von einer RA oder aufgrund von vorangegangenen Trauma gestellt<sup>139</sup>. Aber auch die primäre Implantation nach Frakturen spielt zunehmend eine Rolle<sup>1</sup>

Der behandelnde Arzt sollte für die Ursachenforschung bei Beschwerden nach implantierter Prothese oder zum Ausschluss von einer Infektion vor einer Implantation ein Maximum an Informationen über die aktuelle Situation zusammentragen, um den richtigen Zeitpunkt und die verantwortbaren Umstände einer Implantation zu identifizieren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollten als Grundlage genutzt werden, um in weiteren Studien die Sensitivität von IL-6, IL-8 und MIP-1b weiter zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Arbeit grenzen den Kreis der hierfür relevanten Zytokine ein. Nach einer ausreichenden Verifizierung der Ergebnisse könnte die Schlussfolgerung sein, dass bei voroperierten Patienten nach Trauma mit der Indikation für eine EBTEP oder bei Patienten mit Revision einer Prothese eine ausführliche Diagnostik die Quantifizierung von IL-6, IL-8 und MIP-1b beinhalten sollte. Insbesondere in Kombination erscheinen die Laborparameter als eine sinnvolle Ergänzung. In

Bezug auf die Sensitivität und Spezifität von den herkömmlichen Laborparameter wie CRP und Leukozyten muss ein verlässlicherer Laborwert oder eine Kombination aus mehreren Werten herangezogen werden, um die oftmals lebensverändernden Entscheidungen für die weiteren therapeutischen Schritte fundiert treffen zu können.

Die Bestimmung der Zytokine kann z.B. durch eine präoperative Punktion des Ellenbogens mit Bestimmung der Zellzahl und Differenzierung der Zellen erfolgen. Alternativ kann auch bei vorhandener Laborkapazität bei Operationsbeginn eine Punktion durchgeführt werden und während des Weiteren operativen Zuganges die Analyse stattfinden. Zusammen mit dem intraoperativen, makroskopischen Befund kann so eine Entscheidung getroffen werden, ob primär eine Implantation erfolgen sollte oder ob auf ein sekundäres Verfahren gewechselt werden sollte. Die mikrobiologische Probenentnahme sollte jedoch immer durchgeführt werden, um eine frühe Infektion zu erkennen und so einen Prothesenerhalt zu ermöglichen.

#### **6.4 Limitationen**

Die vorliegende Studie weist verschiedene Limitationen auf. Zunächst soll darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der vorliegenden Therapie, der Versorgung mittels TEP am Ellenbogen um eine insgesamt seltene Therapieform handelt. Um eine möglichst große Gruppe untersuchen zu können, war das Ziel in einem Zeitraum von 2 Jahren möglichst viele Patienten einzuschließen. Dies beinhaltete, dass auch Patienten mit einer Versorgung durch eine Radiuskopfprothese eingeschlossen wurden. Das operative Trauma ist bei der EBTEB jedoch deutlich höher als bei der Radiuskopfprothese, was zu einer gewissen Heterogenität in der Studienpopulation führt. Insgesamt ist die Kohorte mit 22 eingeschlossenen Patienten eher klein, was bei der Untersuchung von Laborparametern bei der gegebenen Therapie zu gering erscheint.

Das Studiendesign beinhaltete in der Planung aus ethischen Gründen per se keine Kontrollgruppe, daher kann kein Bezug zum Normalzustand hergestellt werden. Zudem ist keine andere Operation ähnlich invasiv wie die Implantation einer Prothese, was es erschwert eine Kontrollgruppe zu ermöglichen. Weitere Studien in diesem Bereich sollten die hier erhobenen Werte, mit denen aus anderen Pathologien vergleichen, um signifikante Unterschiede klarer herausstellen zu können.

Das Studiendesign limitiert die Aussagen zur langfristigen Entwicklung der Zytokine nach Implantation von Prothesen in Korrelation mit etwaigen Komplikationen. Dabei wäre eine Zytokindiagnostik im Serum denkbar, jedoch schwer umsetzbar, da der Großteil der Patienten aufgrund einer langen Anreise in der Regel nicht zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in unsere Klinik kommt. Gleichzeitig ergaben sich aus dieser Studie keine eindeutigen Hinweise auf eine Relevanz von Zytokinen aus dem Serum.

Die Studienplanung hatte keine Auswirkungen auf den intraoperativen Ablauf mit Ausnahme der Gelenkpunktion zur Entnahme der Synovialflüssigkeit vor dem Hautschnitt. Die Studie hatte also keinen Einfluss auf etwaige weitere diagnostische Schritte wie eine histopathologische Untersuchung, eine mikrobiologische Diagnostik oder eine mögliche Zellzahlbestimmung in der Synovialflüssigkeit. Zudem wird, um perioperative Infektionen zu verhindern in der Regel ein intravenöses Antibiotikum präoperativ verabreicht, um das Gewebe mit dem Medikament zu sättigen. Hier wird in der Regel ein Cephalosporin der ersten Generation (Cefazolin) verabreicht. Dieses Antibiotikum hat jedoch ein Wirkspektrum im Bereich der zu erwartenden Hautkeime, was eine mikrobiologische Probenentnahme als nicht sinnvoll erscheinen lässt. Nur bei Patienten mit einer präoperativen Verdachtsdiagnose wurde das Antibiotikum präoperativ zurückgehalten und erst nach Probenentnahme verabreicht. Aus diesem Grunde liegen wenig verwertbare mikrobiologische Ergebnisse vor. Der operative Ablauf sieht keine standardmäßige Entnahme von mikrobiologischen Proben vor. Dies macht jedoch bei Revisionsoperationen mit dem Ziel einer Implantation von Material Sinn und sollte in Zukunft als Standardvorgehen diskutiert werden<sup>140</sup>. Trotzdem stehen hier die intraoperative Diagnostik und die prophylaktische Therapie im Widerspruch.

Die Geschlechterverteilung zeigte sich in der Studie ungleich. Dies verschlechtert die Anwendbarkeit von Ergebnissen auf die Gesamtpopulation, jedoch spiegelt es die Geschlechterverteilung bei der Indikationsstellung in der Realität wieder, was größere Prothesenregister wie zum Beispiel in Finnland zeigen<sup>28</sup>. Insgesamt sollten folglich größer angelegte Studien die Thematik vertiefen und insbesondere die relevanten Zytokine dieser Studie weiter verifizieren. Bei diesen Untersuchungen sollten immer mikrobiologische und histopathologische Proben entnommen werden, um die Werte so besser verifizieren zu können.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Müller LP, Hollinger B, Burkhart K. Ellenbogen: Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie: Georg Thieme Verlag; 2016.
2. Krane F. Eigene Abbildung. Universität zu Köln; 2022.
3. Barni T, Cannas M, Franchitto A, et al. PROMETHEUS LernAtlas der Anatomie-Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 2014.
4. Wegmann K, Burkhart K, Müller L. Knöchernen Verletzungen des Ellenbogens. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2012; **7**(05): 339-64.
5. Burkhart K, Hollinger B, Wegmann K, Müller L. Luxationen und Bandverletzungen am Ellenbogen und Unterarm. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2012; **7**(06): 435-62.
6. Bozkurt M, Acar Hİ, Apaydin N, et al. The annular ligament: an anatomical study. *The American Journal of Sports Medicine* 2005; **33**(1): 114-8.
7. Orr C, Vieira-Sousa E, Boyle DL, et al. Synovial tissue research: a state-of-the-art review. *Nature Reviews Rheumatology* 2017; **13**(8): 463-75.
8. Omid R, Hamid N, Keener JD, Galatz LM, Yamaguchi K. Relation of the radial nerve to the anterior capsule of the elbow: anatomy with correlation to arthroscopy. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery* 2012; **28**(12): 1800-4.
9. Gunther SF, DiPasquale D, Martin R. The internal anatomy of the median nerve in the region of the elbow. *The Journal of hand surgery* 1992; **17**(4): 648-56.
10. Contreras MG, Warner MA, Charboneau WJ, Cahill DR. Anatomy of the ulnar nerve at the elbow: potential relationship of acute ulnar neuropathy to gender differences. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 1998; **11**(6): 372-8.
11. Koebke J. Funktionelle Anatomie und Biomechanik des Ellenbogengelenkes. *Klinische Arthrologie* 1992; **3**: 1-9.
12. Van Roy P, Baeyens J-P, Fauvart D, Lanssiers R, Clarijs J. Arthro-kinematics of the elbow: study of the carrying angle. *Ergonomics* 2005; **48**(11-14): 1645-56.
13. Beals RK. The normal carrying angle of the elbow. A radiographic study of 422 patients. *Clinical orthopaedics and related research* 1976; (119): 194-6.
14. Wagner C. Determination of the rotary flexibility of the elbow joint. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1977; **37**(1): 47-59.
15. Steindler A. Kinesiology of the human body under normal and pathological conditions. Springfield, IL. *Charles C Thomas* 1977.
16. Tittel K. Beschreibende und funktionelle Anatomie des Menschen: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2003.
17. Wagner N, Dannecker G, Kallinich T. Pädiatrische Rheumatologie: Springer; 2007.

18. Seidman AJ, Limaïem F. Synovial Fluid Analysis: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021.
19. Lüllmann-Rauch R. Histologie: Grada Publishing as; 2012.
20. Brannan SR, Jerrard DA. Synovial fluid analysis. *The Journal of emergency medicine* 2006; **30**(3): 331-9.
21. Freemont A. Microscopic analysis of synovial fluid--the perfect diagnostic test? *Annals of the rheumatic diseases* 1996; **55**(10): 695.
22. Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. *Journal of Infection* 2010; **61**(6): 443-8.
23. Day JS, Lau E, Ong KL, Williams GR, Ramsey ML, Kurtz SM. Prevalence and projections of total shoulder and elbow arthroplasty in the United States to 2015. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2010; **19**(8): 1115-20.
24. Hackl M, Wegmann K, Taibah S, Burkhart KJ, Scaal M, Müller LP. Peri-implant failure in dual plating of the distal humerus—a biomechanical analysis with regard to screw and plate positioning. *Injury* 2015; **46**(11): 2142-5.
25. Dubberley JH, Faber KJ, MacDermid JC, Patterson SD, King GJ. Outcome after open reduction and internal fixation of capitellar and trochlear fractures. *JBJS* 2006; **88**(1): 46-54.
26. McKee MD, Veillette CJ, Hall JA, et al. A multicenter, prospective, randomized, controlled trial of open reduction—internal fixation versus total elbow arthroplasty for displaced intra-articular distal humeral fractures in elderly patients. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2009; **18**(1): 3-12.
27. Park S-E, Kim J-Y, Cho S-W, Rhee S-K, Kwon S-Y. Complications and revision rate compared by type of total elbow arthroplasty. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2013; **22**(8): 1121-7.
28. Skyttä ET, Eskelinen A, Paavolainen P, Ikävalko M, Remes V. Total elbow arthroplasty in rheumatoid arthritis: a population-based study from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica* 2009; **80**(4): 472-7.
29. Voloshin I, Schippert DW, Kakar S, Kaye EK, Morrey BF. Complications of total elbow replacement: a systematic review. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2011; **20**(1): 158-68.
30. Cil A, Veillette CJ, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Linked elbow replacement: a salvage procedure for distal humeral nonunion. *JBJS* 2008; **90**(9): 1939-50.
31. Mansat P, Bonnevalle N, Rongières M, Mansat M, Bonnevalle P, for Shoulder FS. Results with a minimum of 10 years follow-up of the Coonrad/Morrey total elbow arthroplasty. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2013; **99**(6): S337-S43.

32. Yamaguchi K, Adams RA, Morrey BF. Infection after total elbow arthroplasty. *JBJS* 1998; **80**(4): 481-91.
33. Kim JM, Mudgal CS, Konopka JF, Jupiter JB. Complications of total elbow arthroplasty. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2011; **19**(6): 328-39.
34. Cordero-Ampuero J, de Dios M. What are the risk factors for infection in hemiarthroplasties and total hip arthroplasties? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010; **468**(12): 3268-77.
35. Howe CR, Gardner GC, Kadel NJ. Perioperative medication management for the patient with rheumatoid arthritis. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2006; **14**(9): 544-51.
36. Klein RS. Joint infection, with consideration of underlying disease and sources of bacteremia in hematogenous infection. *Clinics in geriatric medicine* 1988; **4**(2): 375-94.
37. Coakley G, Mathews C, Field M, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology* 2006; **45**(8): 1039-41.
38. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic infection in joint replacement: Diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2017; **114**(20): 347.
39. Renz N, Feihl S, Dlaska C, Schütz M, Trampuz A. Osteosyntheseassoziierte Infektionen. *Der Unfallchirurg* 2017; **120**(6): 454-60.
40. Kaandorp CJ, Schaardenburg DV, Krijnen P, Habbema JDF, Van De Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. *Arthritis & Rheumatism* 1995; **38**(12): 1819-25.
41. Stutz G, Kuster MS, Kleinstück F, Gächter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2000; **8**(5): 270-4.
42. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2011; **25**(3): 407-21.
43. (DGU) DGfUeV. S1 Leitlinie Bakterielle Gelenkinfektionen. 2014. p. awmf.org.
44. Sunderkötter C, Becker K, Eckmann C, Graninger W, Kujath P, Schöfer H. S2k-Leitlinie Haut-und Weichgewebeinfektionen Auszug aus „Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen–Update 2018 “. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2019; **17**(3): 345-71.
45. Rudge WB, Eseonu K, Brown M, et al. The management of infected elbow arthroplasty by two-stage revision. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2018; **27**(5): 879-86.
46. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *The Lancet* 2010; **375**(9717): 846-55.
47. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. *New England Journal of Medicine* 1985; **312**(12): 764-71.

48. Ho Jr G. Bacterial arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2001; **13**(4): 310-4.
49. Meyer-Olson D, Hoepfer K, Schmidt R. Infektionskomplikationen unter Biologika-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2010; **69**(10): 879-88.
50. Draijer F, Lorentzen T, Nissen R, Havemann D. Functional treatment of surgically treated empyema of the knee joint. *Der Unfallchirurg* 1994; **97**(5): 273-7.
51. Kuner E, Thürck H, Von der Lippe I. Diagnosis and therapy of acute infections of the knee joint. *Unfallchirurgie* 1987; **13**(5): 249-54.
52. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 2013; **471**(10): 3196-203.
53. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *The Journal of arthroplasty* 2014; **29**(2): 77-83.
54. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clinical microbiology reviews* 2002; **15**(4): 527-44.
55. Harbering J, Walter G, Kemmerer M, Hoffmann R. SOP Periprothetische und implantatassoziierte Infektionen. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2018; **12**(05): 436-42.
56. Parvizi J, Gehrke T, Chen A. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *The bone & joint journal* 2013; **95**(11): 1450-2.
57. Youssef B, Pavlou G, Tsiridis E. Philadelphia 2013: international consensus meeting on periprosthetic joint infection. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2014. p. 3-4.
58. Beam E, Osmon D. Prosthetic joint infection update. *Infectious Disease Clinics* 2018; **32**(4): 843-59.
59. Somerson JS, Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF. Diagnosis and management of periprosthetic elbow infection. *JBJS* 2015; **97**(23): 1962-71.
60. Kunutsor SK, Barrett MC, Whitehouse MR, et al. Incidence, temporal trends and potential risk factors for prosthetic joint infection after primary total shoulder and elbow replacement: systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection* 2020; **80**(4): 426-36.
61. Lkhagvasuren E. Janeway's Immunobiology. *Central Asian Journal of Medical Sciences* 2017; **3**(1): 100-1.
62. Stedman TL. Stedman's medical dictionary for the health professions and nursing: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
63. Lackie J. A dictionary of biomedicine: Oxford University Press; 2010.

64. Boyle J. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Current vascular pharmacology* 2005; **3**(1): 63-8.
65. DocCheck Flexicon. [https://flexikon.doccheck.com/de/Unspezifisches\\_Immunsystem](https://flexikon.doccheck.com/de/Unspezifisches_Immunsystem) (accessed Zuletzt abgerufen am 20.05.2023).
66. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Prodinger PM, et al. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *JBJs* 2013; **95**(7): 644-51.
67. Candando KM, Lykken JM, Tedder TF. B10 cell regulation of health and disease. *Immunol Rev* 2014; **259**(1): 259-72.
68. Heard BJ, Fritzler MJ, Wiley JP, et al. Intraarticular and systemic inflammatory profiles may identify patients with osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2013; **40**(8): 1379-87.
69. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation* 2014; **2014**.
70. Musolino C, Allegra A, Innao V, Allegra AG, Pioggia G, Gangemi S. Inflammatory and Anti-Inflammatory Equilibrium, Proliferative and Antiproliferative Balance: The Role of Cytokines in Multiple Myeloma. *Mediators of inflammation* 2017; **2017**: 1852517-.
71. Iannone F, De Bari C, Dell Accio F, et al. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor in human osteoarthritic and healthy chondrocytes. *Clinical and experimental rheumatology* 2001; **19**(2): 139-46.
72. Eijkelkamp N, Steen-Louws C, Hartgring SA, et al. IL4-10 fusion protein is a novel drug to treat persistent inflammatory pain. *Journal of Neuroscience* 2016; **36**(28): 7353-63.
73. Chomarat P, Banchereau J, Miossec P. Differential effects of interleukins 10 and 4 on the production of interleukin-6 by blood and synovium monocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1995; **38**(8): 1046-54.
74. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, De Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal of experimental medicine* 1991; **174**(5): 1209-20.
75. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Advanced Science* 2021; **8**(15): 2004433.
76. Simpson S, Kaislasuo J, Guller S, Pal L. Thermal stability of cytokines: A review. *Cytokine* 2020; **125**: 154829.
77. Houser B. Bio-Rad's Bio-Plex® suspension array system, xMAP technology overview. *Archives of physiology and biochemistry* 2012; **118**(4): 192-6.
78. Zhou X, Fragala MS, McElhaney JE, Kuchel GA. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2010; **13**(5): 541.

79. Fischer SK, Williams K, Wang L, Capio E, Briman M. Development of an IL-6 point-of-care assay: utility for real-time monitoring and management of cytokine release syndrome and sepsis. *Bioanalysis* 2019; **11**(19): 1777-85.
80. Tahtinen S, Tong A-J, Himmels P, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nature Immunology* 2022; **23**(4): 532-42.
81. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018; **281**(1): 8-27.
82. Jiang T, Zhou C, Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2016; **5**(6): e1163462.
83. Watson J, Mochizuki D. Interleukin 2: a class of T cell growth factors. *Immunol Rev* 1980; **51**: 257-78.
84. Wurtz O, Bajénoff M, Guerder S. IL-4-mediated inhibition of IFN-gamma production by CD4+ T cells proceeds by several developmentally regulated mechanisms. *Int Immunol* 2004; **16**(3): 501-8.
85. Smiley ST, Grusby MJ. Interleukin 4. In: Delves PJ, ed. *Encyclopedia of Immunology* (Second Edition). Oxford: Elsevier; 1998: 1451-3.
86. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; **87**(8): 463-85.
87. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J* 2016; **3**: 31813.
88. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014; **6**(10): a016295.
89. Liu M, Martinez-Maza O, Johnson MT, Fan J, Kishimoto T, Plaeger S. IL-6 induces target cell resistance to HIV-specific cytotoxic lysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; **9**(4): 321-31.
90. Li C, Ojeda Thies C, Xu C, Trampuz A. Is combining serum interleukin-6 and C-reactive protein a reliable diagnostic tool in periprosthetic joint infections? *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2020; **15**(1): 450.
91. Willis CR, Seamons A, Maxwell J, et al. Interleukin-7 receptor blockade suppresses adaptive and innate inflammatory responses in experimental colitis. *Journal of Inflammation* 2012; **9**(1): 39.
92. Unsinger J, McGlynn M, Kasten KR, et al. IL-7 promotes T cell viability, trafficking, and functionality and improves survival in sepsis. *J Immunol* 2010; **184**(7): 3768-79.
93. Mukaida N. Interleukin-8: an expanding universe beyond neutrophil chemotaxis and activation. *Int J Hematol* 2000; **72**(4): 391-8.
94. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev* 2008; **226**: 205-18.

95. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol* 2004; **22**: 929-79.
96. Ma X, Yan W, Zheng H, et al. Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells. *F1000Res* 2015; **4**.
97. Chan CW, Crafton E, Fan HN, et al. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nat Med* 2006; **12**(2): 207-13.
98. Mitchell J, Dimov V, Townley RG. IL-13 and the IL-13 receptor as therapeutic targets for asthma and allergic disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; **11**(5): 527-34.
99. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; **4**(2): 123-31.
100. Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine* 2008; **43**(3): 402-7.
101. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000* 2015; **69**(1): 142-59.
102. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; **81**(10): 2496-502.
103. Cornish AL, Campbell IK, McKenzie BS, Chatfield S, Wicks IP. G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2009; **5**(10): 554-9.
104. Calro MS, Worcester CC, Rucker RW, et al. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis. *The Journal of pediatrics* 1992; **120**(2): 281-5.
105. Shi Y, Liu CH, Roberts AI, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell Research* 2006; **16**(2): 126-33.
106. Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF Autoantibodies in Infection and Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Concise Review. *Front Immunol* 2021; **12**: 752856.
107. Shi Y, Liu CH, Roberts AI, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and T-cell responses: what we do and don't know. *Cell research* 2006; **16**(2): 126-33.
108. Tau G, Rothman P. Biologic functions of the IFN-gamma receptors. *Allergy* 1999; **54**(12): 1233-51.
109. Prince N, Penatzer JA, Dietz MJ, Boyd JW. Localized cytokine responses to total knee arthroplasty and total knee revision complications. *J Transl Med* 2020; **18**(1): 330.
110. Frangiamore SJ, Siqueira MB, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK. Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation. *Clin Orthop Relat Res* 2016; **474**(7): 1630-9.

111. Crawford M, Curtis JR. Tumor necrosis factor inhibitors and infection complications. *Curr Rheumatol Rep* 2008; **10**(5): 383-9.
112. Dunkelberger JR, Song W-C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Research* 2010; **20**(1): 34-50.
113. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res* 2009; **29**(6): 313-26.
114. Neote K, DiGregorio D, Mak JY, Horuk R, Schall TJ. Molecular cloning, functional expression, and signaling characteristics of a CC chemokine receptor. *Cell* 1993; **72**(3): 415-25.
115. Dan CP, Dan SI, Silași AAD, Tomoaia G. Immunologic reactions to bone and articular implants. *International Orthopaedics* 2021; **45**: 1941-6.
116. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost–benefit trade-off analysis. *Surgical endoscopy* 2017; **31**(3): 1022-31.
117. Iannotti JP, Mahylis JM, Ricchetti ET. Synovial fluid cytokine levels in diagnosis of indolent prosthetic shoulder joint infection. *Seminars in Arthroplasty*; 2017: Elsevier; 2017. p. 30-5.
118. Zarghooni K, Hackenberg RK, Sander G, Mahabir E. Suitability of serum cytokine profiling for early diagnosis of implant-associated infections after orthopaedic surgery: a preliminary prospective study. *Cytokine* 2019; **116**: 88-96.
119. Qin L, Li X, Wang J, Gong X, Hu N, Huang W. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. *Bone & joint research* 2020; **9**(9): 587-92.
120. Cooper ME, Trivedi NN, Sivasundaram L, Karns MR, Voos JE, Gillespie RJ. Diagnosis and management of periprosthetic joint infection after shoulder arthroplasty. *JBJS reviews* 2019; **7**(7): e3.
121. Frangiamore SJ, Saleh A, Grosso MJ, et al. Neer Award 2015: analysis of cytokine profiles in the diagnosis of periprosthetic joint infections of the shoulder. *Journal of shoulder and elbow surgery* 2017; **26**(2): 186-96.
122. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al. Inflammatory Blood Laboratory Levels as Markers of Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBJS* 2010; **92**(11).
123. Association WM. Declaration of Helsinki. 2013 (accessed Jan, 8 2021).
124. Harmonisation ICo. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2016 (accessed Jan, 8 2022).
125. Bio-Rad. <https://www.bio-rad.com/de-de/applications-technologies/bio-plex-multiplex-immunoassays?ID=LUSM0ZMNI> (accessed 20.05.2023).

126. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death & Differentiation* 2003; **10**(1): 45-65.
127. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of leukocyte biology* 1994; **56**(5): 559-64.
128. Sherry B, Tekamp-Olson P, Gallegos C, et al. Resolution of the two components of macrophage inflammatory protein 1, and cloning and characterization of one of those components, macrophage inflammatory protein 1 beta. *J Exp Med* 1988; **168**(6): 2251-9.
129. Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Macrophage inflammatory protein-1. *Cytokine & growth factor reviews* 2002; **13**(6): 455-81.
130. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual review of immunology* 1996; **14**(1): 397-440.
131. Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunological reviews* 2008; **223**(1): 7-19.
132. Mattyasovszky SG, Hofmann A, Brochhausen C, et al. The effect of the pro-inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha on human joint capsule myofibroblasts. *Arthritis research & therapy* 2010; **12**(1): 1-16.
133. Malahias M-A, Birch GA, Zhong H, et al. Postoperative Serum Cytokine Levels Are Associated With Early Stiffness After Total Knee Arthroplasty: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Arthroplasty* 2020; **35**(6, Supplement): S336-S47.
134. Deirmengian C, Madigan J, Kallur Mallikarjuna S, Conway J, Higuera C, Patel R. Validation of the Alpha Defensin Lateral Flow Test for Periprosthetic Joint Infection. *JBJS* 2021; **103**(2): 115-22.
135. Carl D, Keith K, Patrick K, Alexander C, Kevin S, Javad P. Combined measurement of synovial fluid a-defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am Vol* 2014; **96**: 1439-45.
136. Aldridge III J, Lightdale N, Mallon W, Coonrad R. Total elbow arthroplasty with the Coonrad/Coonrad-Morrey prosthesis: a 10-to 31-year survival analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery British Volume* 2006; **88**(4): 509-14.
137. Kraay M, Figgie M, Inglis A, Wolfe S, Ranawat C. Primary semiconstrained total elbow arthroplasty. Survival analysis of 113 consecutive cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 1994; **76**(4): 636-40.
138. Skyttä ET, Eskelinen A, Paavolainen P, Ikävalko M, Remes V. Total elbow arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Acta Orthopaedica* 2009; **80**(4): 472-7.
139. Krukhaug Y, Hallan G, Dybvik E, Lie SA, Furnes ON. A survivorship study of 838 total elbow replacements: a report from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2016. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* 2018; **27**(2): 260-9.
140. Dionigi R, Rovera F, Dionigi G, et al. Risk factors in surgery. *Journal of Chemotherapy* 2001; **13**(sup4): 6-11.



## 8. Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Knöcherne Anatomie des Humerus <sup>1</sup> .....	11
Abbildung 2: Knöcherne Anatomie mit Bandapparat des Unterarmes von anterior <sup>1</sup> .....	12
Abbildung 3: Röntgenbild einer Radiuskopfprothese Typ: MoPyC (Fa. Tornier, Saint-Isnier, France) <sup>2</sup> .....	15
Abbildung 4: Gekoppelte Ellenbogenprothese. Typ: Coonrad-Morrey-Prothese (Fa. Zimmer Company, Warsaw, IN, USA). Die Prothese besitzt im Bereich des humeralen Anteils einen Flansch, der vor einer Rotation der Schaftkomponente schützen soll <sup>1</sup> . .....	16
Abbildung 5: Röntgenbild Ellenbogen lateral. Eine einliegende Ellenbogenprothese (Fa. Tornier Latitude) mit Lockerungszeichen im distalen Bereich des ulnaren Schaftanteils <sup>2</sup> .....	19
Abbildung 6: Behandlungsschema Periproth. Ellenbogeninfektionen Uniklinik Köln. *DAIR = Debridement, Antibiotics and Implant Retention (Wechsel mobile Teile); *dt = Difficult-to-treat Erreger <sup>2</sup> .....	22
Abbildung 7: Intraoperative Gelenkpunktion über den "Soft-Spot" proximal des proximalen Radioulnargelenk <sup>2</sup> .....	37
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Ablaufs der Analyse. Die mit spezifischen Antikörpern beladenen Beads werden mit den Proben beladen. Im Verlauf werden Detektions-Antikörper und Markierungs-Proteine ergänzt. Im Anschluss wird mit einem laserbasierten Messverfahren die Lichtabsorption gemessen <sup>125</sup> . .....	39
Abbildung 9: Schematische Darstellung der Herstellung der Standardreihen mittels Verdünnungsmitteln aus den Positionen S1-S8 der Messplatte (Bio-Rad <sup>®</sup> Laboratories, CA, USA) .....	40
Abbildung 10: Standardkurve für IL-6 nach der durchgeführten Messung. Darstellung in der Bio-Plex Software (Bio-Plex <sup>®</sup> Manager 6.1, Bio-Rad <sup>®</sup> Laboratories, CA, USA) .....	41
Abbildung 11: Anteile der mikrobiologischen Diagnostik. Bei 36 % der Operationen wurden Proben entnommen. ....	45
Abbildung 12: Histogramme für die Serumwerte der Zytokine MCP-1 (A), MIP-1b (B), IFN $\gamma$ (C) und TNF $\alpha$ (D). Für MCP-1, MIP-1b und TNF- $\alpha$ lagen lediglich für die postoperativen Proben mit mikrobiologischem Testergebnis Werte oberhalb der Nachweisgrenze vor. Bei den Werten für IFN $\gamma$ lagen insgesamt nicht ausreichend viele Werte im Bereich oberhalb der Nachweisgrenze. ....	46
Abbildung 13: Histogramme mit den Serumwerten der Zytokine IL-6 (A) und IL-8 (B) sowie CRP (C) und Leukozyten (D), bei denen jeweils keine Werte in der Synovialflüssigkeit	

bestimmt wurden. Die CRP Werte (D) zeigten einen signifikanten Anstieg in den postoperativen Proben.....	47
Abbildung 14: ROC Kurven für die Zytokinwerte MCP-1 (A-B) und MIP-1b (C-D) im Serum präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt. ....	49
Abbildung 15: ROC Kurven für den Zytokinwert IL-8 (A-B) und die Leukozyten (C-D) im Serum präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt. ....	50
Abbildung 16: ROC Kurven für den CRP Wert der Serumproben präoperativ. Es wird jeweils der Vergleich der positiven mit den negativen (A) bzw. der positiven mit den aggregierten Proben (B) (negativ und ohne Mikrobiologie) dargestellt.....	51
Abbildung 17: Histogramme der Zytokinwerte MIP-1 (A), MCP-1b (B), TNF $\alpha$ (C), und INF- $\gamma$ (D) in der intraoperativ gewonnenen Synovialflüssigkeit. Die Balken zeigen die einzelnen nach dem Befund der Mikrobiologie zugeteilten Kohorten mit ihren jeweiligen Werten. MIP-1b zeigte sich bei den Proben mit Keimnachweis signifikant erhöht (A). ....	52
Abbildung 18: Histogramme der Zytokinwerte IL-6 (A) und IL-8 (B) in der Synovialflüssigkeit unterteilt in die einzelnen Kohorten mit positivem, negativem und nicht vorhandenem Erregernachweis .....	53
Abbildung 19: ROC Kurve für die Zytokinwerte MCP-1 (A-B) und MIP-1b (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen.....	54
Abbildung 20: ROC Kurve für die Zytokinwerte IL-1b (A-B) und IL-6 (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen.....	55
Abbildung 21: ROC Kurve für die Zytokinwerte IL-8 (A.B) und IL-6+IL-8 (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen.....	56
Abbildung 22: ROC Kurve für die Zytokinwerte TNF $\alpha$ (A-B) und INF- $\gamma$ (C-D). Die Werte der Kohorte mit positiver Mikrobiologie (links) wurde mit der negativen bzw. der aggregierten Kohorte (rechts) verglichen.....	57

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht wesentlicher Zytokine dieser Arbeit. Zusammenstellung aus Informationen des Kapitels. Diese Tabelle gibt einen kurzen Überblick über das komplexe

Zusammenspiel der Zytokine. Dabei sind die grundlegenden Funktionen erläutert und klassifiziert. ....	31
Tabelle 2: Ablauf der Probenentnahmen .....	36
Tabelle 3: Übersicht über die Studienpatienten mit Auflistung der Komorbiditäten, Prothesenart und Anzahl an Operationen am betroffenen Gelenk .....	44
Tabelle 4: Zusammenstellung der einzelnen Kohorten. Die Patienten mit negativem Erregernachweis und nicht durchgeführter mikrobiologischer Diagnostik wurden im Verlauf zusätzlich aggregiert. ....	44