

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

**Erfassung des Ernährungsstatus und Veränderung des
Zytokinprofils unfallchirurgischer Patienten**

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

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

vorgelegt von

Schäfer, Tim

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nüssler
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Avci-Adali

Tag der Disputation: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
1.1 Aktueller Kenntnisstand	1
1.2 Erfassung der Mangelernährung	2
1.3 Gründe des vorliegenden Ernährungsstatus	3
1.4 Risiken und Bezug zur Chirurgie	4
1.5 Zytokine	4
1.6 Zusammenhang von Zytokine, Ernährung und Chirurgie	5
1.7 Ziele der Studie	6
2. Material und Methoden	8
2.1 Studienkonzept	8
2.2 Votum der Ethikkommission	8
2.3 Patientenkollektiv	8
2.4 Der Fragebogen	9
2.4.1 Allgemeiner Teil	9
2.4.2 Nutritional Risk Screening (NRS 2002)	11
2.4.3 Mini Nutritional Assessment (MNA)	13
2.4.4 Short Form 36 (SF-36)	15
2.4.5 Food 2013 Hohenheim	15
2.4.6 Daten des stationären Aufenthaltes	16
2.5 Zytokin-Arraybestimmung	16
2.5.1 Aufbereitung des Blutes	16
2.5.2 Durchführung des Zytokin-Arrays	17
2.6 Statistische Auswertung	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Patientenkollektiv	20
3.1.1 Allgemeine Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs	20
3.1.2 Lebenssituation unmittelbar vor der stationären Aufnahme	21
3.1.3 Mobilität	22
3.1.4 Aufnahmediagnose	23
3.1.5 Nebendiagnosen und Medikamente	24
3.1.6 Lebensqualität	25
3.2 Ernährungsstatus	26
3.2.1 NRS	26
3.2.2 MNA	29
3.3 Schmerzen	32
3.4 Klinisches Outcome	33
3.4.1 Dauer des stationären Aufenthaltes	33
3.4.2 Poststationäre Versorgung	35
3.4.3 Stationäre Komplikationen	36
3.4.4 Komplikationen im Verlauf	37
3.4.5 Heilungsverlauf	38
3.4.6 Knochenbruchheilung	40
3.4.7 Arbeitsunfähigkeit der Patienten nach dem NRS im Verlauf	41
3.4.8 Aktivitätsniveau	42
3.4.9 Globalurteil des Patienten	43

3.5 Ergebnisse unterteilt nach Frakturart	44
3.6 Beschreibung und Zytokinbestimmung ausgewählter Patienten	48
3.6.1 Einschlusskriterien für die Zytokinbestimmung	48
3.6.2 Beschreibung der Kontrollgruppe	48
3.6.3 Beschreibung der Patientengruppe	49
3.6.4 Unterschiede dieser Gruppen.....	50
3.6.4.1 G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor.....	51
3.6.4.2 GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor	52
3.6.4.3 GRO: Growth Regulated Protein	53
3.6.4.4 IL-6: Interleukin-6.....	54
3.6.4.5 IL-8: Interleukin-8.....	55
3.6.4.6 IL-10: Interleukin-10.....	56
3.6.4.7 TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha	57
3.6.4.8 TNF- β : Tumor Necrosis Factor-Beta	58
3.6.4.9 INF- γ : Interferon Gamma.....	59
3.6.4.10 FGF-6: Fibroblast Growth Factor-6	60
3.6.4.11 Weitere Gegenüberstellungen der gebildeten Zytokingruppen	61
4. Diskussion	64
4.1 Allgemeine Stichprobenbeschreibung	64
4.2 Ernährungsstatus	65
4.3 Klinisches Outcome	68
4.3.1 Dauer des stationären Aufenthaltes	68
4.3.2 Stationäre Komplikationen.....	68
4.3.3 Komplikationen im Verlauf.....	69
4.3.4 Heilungsverlauf und Knochenbruchheilung	70
4.3.5 Einteilung nach Frakturart	71
4.4 Zytokine	73
4.4.1 Allgemeines	73
4.4.2 G-CSF und GM-CSF	74
4.4.3 GRO	75
4.4.4 Interleukine	75
4.4.5 TNF- α und TNF- β	77
4.4.6 Interferon- γ	78
4.4.7 FGF-6	78
4.4.8 Allgemeine Laborparameter	79
4.4.9 Schwachpunkte der Zytokinbestimmung	80
4.5 Schlussfolgerung	80
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literaturverzeichnis	85
7. Anhang	92
8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	97
9. Danksagung	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des BMI nach der WHO	10
Tabelle 2: Einteilung der Nahrungsaufnahme und der Mobilität.....	11
Tabelle 3: Nutritional Risk Screening - Kategorien der Störung des Ernährungszustands	12
Tabelle 4: Nutritional Risk Screening - Kategorien der Krankheitsschwere	13
Tabelle 5: Art und relative Häufigkeiten der Nebenerkrankungen	25
Tabelle 6: Lebensqualität zur Erst-, Zweit- und Drittbefragung	25
Tabelle 7: Einteilung des MNA-Screenings zur Zeit der 3 Befragungen	30
Tabelle 8: Einteilung des MNA-Assessments zur Zeit der 3 Befragungen	30
Tabelle 9: Komplikationen aufgeteilt nach $NRS \geq 3$ und $NRS < 3$	36
Tabelle 10: Komplikationen im Verlauf nach NRS- und MNA-Kategorien	37
Tabelle 11: Heilungsverlauf nach NRS- und MNA-Kategorien	39
Tabelle 12: Subjektive Meinung zum Heilungsverlauf	43
Tabelle 13: Patientenmerkmale eingeteilt nach Frakturart	44
Tabelle 14: Komplikation und Heilung in Abhängigkeit von NRS, MNA und Frakturart.....	47
Tabelle 15: Allgemeine Merkmale der Kontrollpersonen mit Zytokinauswertung	49
Tabelle 16: Allgemeine Merkmale der Patienten mit Zytokinauswertung.....	50
Tabelle 17: Weitere Merkmale der Patienten mit Zytokinauswertung	50
Tabelle 18: Übersicht der Zytokin-Median-Werte aufgeteilt in 3 Gruppen.....	61
Tabelle 19: Allgemeine Patientenmerkmale eingeteilt nach regelrechter und nicht-regelrechter Heilung	62
Tabelle 20: Blutwerte eingeteilt nach regelrechter und nicht-regelrechter Heilung	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BMI-Einteilung nach WHO	21
Abbildung 2: Lebenssituation unmittelbar vor der stationären Aufnahme	22
Abbildung 3: Mobilität der Patienten vor der stationären Aufnahme	23
Abbildung 4: Absolute Häufigkeit der Einweisungen aufgeteilt nach Frakturlokalisierung	24
Abbildung 5: Anzahl der mit „Ja“ beantworteten Fragen im NRS-Vorscreening	27
Abbildung 6: Aufteilung der Patienten nach NRS-Hauptscreening	27
Abbildung 7: Relative Häufigkeit des NRS-Screenings unterschieden nach Geschlecht	28
Abbildung 8: Relative Häufigkeit des NRS \geq 3 im Verlauf der Befragungen	28
Abbildung 9: Absolute Häufigkeit des NRS \geq 3 aufgeteilt nach Alterskategorien	29
Abbildung 10: Relative Häufigkeit der MNA-Assessment-Kategorien	31
Abbildung 11: Relative Häufigkeit der MNA-Assessment-Kategorien nach Geschlecht	31
Abbildung 12: Alter in Jahren aufgeteilt nach MNA-Assessment-Kategorien..	32
Abbildung 13: Histogramm zur Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen	33
Abbildung 14: Dauer des stationären Aufenthaltes aufgeteilt nach Geschlecht NRS- und MNA-Assessment-Kategorie, Rauchverhalten und Alkoholkonsum.....	35
Abbildung 15: Relative Häufigkeit der poststationären Versorgung	36
Abbildung 16: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Geschlecht	38
Abbildung 17: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Rauchverhalten	38
Abbildung 18: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Alkoholkonsum	38
Abbildung 19: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Alter	38
Abbildung 20: Heilungsverlauf in Abhängigkeit vom Rauchverhalten	40
Abbildung 21: Relative Häufigkeiten aufgeteilt nach den Kategorien der Knochenbruchheilung	40
Abbildung 22: Relative Häufigkeiten der regelrechten und nicht-regelrechten Knochenbruchheilung nach NRS	41
Abbildung 23: Relative Häufigkeiten der Arbeitsfähigkeit nach 2 und 6 Monaten	42
Abbildung 24: Aktivitätsniveau nach 2 und 6 Monaten.....	43
Abbildung 25: Relative Häufigkeit einer Komplikation aufgeteilt nach der Frakturart	45
Abbildung 26: Relative Häufigkeit der Patienten mit einem NRS \geq 3 innerhalb einer Frakturart	46
Abbildung 27: Relative Häufigkeit der Patienten mit MNA $<$ 23,5 innerhalb der Frakturart	47
Abbildung 28: GCSF-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	51

Abbildung 29: GM-CSF-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	52
Abbildung 30: GRO-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	53
Abbildung 31: IL-6-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	54
Abbildung 32: IL-8-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	55
Abbildung 33: IL-10-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	56
Abbildung 34: TNF- α -Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	57
Abbildung 35: TNF- β -Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	58
Abbildung 36: INF- γ -Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	59
Abbildung 37: FGF-6-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
A.S.P.E.N.	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
Abb.	Abbildung
AZ	Allgemeinzustand
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body-Maß-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FGF-6	Fibroblast Growth Factor-6
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
GRO	Growth Regulated Protein
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
IL-10	Interleukin-10
IL-12	Interleukin-12
INF- γ	Interferon- γ
kg	Kilogramm
MNA	Mini Nutrition Assessment
NRS-2002	Nutrition Risk Screening 2002
PY	Pack Years
SDF-1/CXCL12	Stromal cell derived factor 1
SF-36	Short Form 36
SGA	Subjective Global Assessment
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumor-Necrosis-Factor- α
TNF- β	Tumor-Necrosis-Factor- β
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Aktueller Kenntnisstand

Aus dem Bundesgesundheitsurvey von 1984 - 2003 geht hervor, dass in Deutschland circa (ca.) 70 Prozent (%) der Männer und 50 % der Frauen übergewichtig oder gar adipös sind. In diesem 20-jährigen Beobachtungszeitraum ist der Anteil an übergewichtigen Personen mit einem Body-Maß-Index (BMI) von 25 - 30 kg/m² gleich geblieben, während der Anteil bei den adipösen Personen, insbesondere dem männlichen Geschlecht, zugenommen hat (1).

Allerdings sollte man sich bei der Beobachtung des Ernährungsstatus nicht nur auf die übergewichtigen und adipösen Personen fokussieren, sondern auch das Gegenteil, die Mangelernährung, genauer ins Auge fassen. Die Prävalenz der Mangelernährung von hospitalisierten Patienten in Deutschland wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht und liegt bei Werten zwischen 20 und 60 Prozent. Ursachen für die große Spannbreite liegen zum einen an der Auswahl des jeweiligen Tests als Screening-Methode und zum anderen am Patientenkollektiv der verschiedenen Klinikstationen (2).

Da die Mangelernährung nicht einfach zu definieren ist, gibt es hierzu verschiedene Definitionen. So wurde die krankheitsspezifische Mangelernährung als Übereinkunft der American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) und der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) von der deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) durch folgende Kriterien definiert (3):

1. BMI < 18,5 kg/m² oder
2. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust > 10 % in den letzten 3 - 6 Monaten oder
3. BMI < 20 kg/m² und unbeabsichtigter Gewichtsverlust von > 5 % in den letzten 3 - 6 Monaten

Weitere Formen der Mangelernährung, die durch die DGEM definiert wurden, sind die krankheitsspezifische Unterernährung, die chronische

krankheitsspezifische Mangelernährung und die akutkrankheitsspezifische Mangelernährung. Die chronische krankheitsspezifische Mangelernährung tritt bei leichten chronischen Entzündungen, wie malignen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen, auf. Die akutkrankheitsspezifische Mangelernährung hingegen steht mit akuten Entzündungen wie Verbrennungen und Polytraumata im Zusammenhang (3).

Außerdem erfolgt bei der Mangelernährung, resultierend aus einer verminderten Zufuhr von Mikro- und Makro-Nährstoffen, ein relativ vermehrter Abbau von Fettgewebe (4). Aus diesem Grund wird die Mangelernährung deutlich von der Kachexie und der Sarkopenie abgegrenzt. Bei der Kachexie wird der Gewichtsverlust vorwiegend durch den Abbau von Muskelmasse im Rahmen eines Entzündungsprozesses hervorgerufen, während die Sarkopenie hauptsächlich durch Verlust der Muskelmasse und Muskelkraft gekennzeichnet ist (4).

1.2 Erfassung der Mangelernährung

Die Methoden zur Erfassung der Mangelernährung sollten folgende Prinzipien berücksichtigen (5):

1. Wie ist der momentane Ernährungszustand
2. Ist der Ernährungszustand stabil
3. Wird der Ernährungszustand sich verschlechtern
4. Wird die momentane Erkrankung die Verschlechterung des Ernährungszustands beschleunigen

Eine Methode, die diese Kriterien erfasst, stellt das Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002) dar. Für ältere Patienten jedoch ist das Mini Nutrition Assessment (MNA) die geeignetere Alternative (5).

Eine weitere Screening-Methode ist zum Beispiel das Subjective Global Assessment (SGA). Dieser vergleicht subjektiv den Ernährungszustand des Patienten mit Daten aus der Vergangenheit (6).

Auch der BMI findet hierbei seine Anwendung. Allerdings ist der BMI auf Grund der Veränderung der Körperzusammensetzung im Alter weniger bedeutsam (7). Häufig wird in der Klinik auch das Serumalbumin als Parameter zur Erfassung

der Mangelernährung herangezogen. Diese Methode erwies sich jedoch als falsch und sollte nicht zur Einschätzung von Mangelernährung verwendet werden (8).

1.3 Gründe des vorliegenden Ernährungsstatus

Die Änderung der Ernährung ist ein Prozess, der durch viele Faktoren beeinflusst wird. So haben sowohl demographische als auch epidemiologische Faktoren einen großen Einfluss auf die Ernährung (9). Die Literatur beschreibt den Vorgang, in dem sich das Ernährungsverhalten der Gesellschaft verändert, in 3 Schritten (9):

1. Mit Beginn der Beseitigung der Armut beginnt das Ende der Mangelernährung
2. Durch steigenden Wohlstand steigt der Konsum von Fetten und Zucker
3. Mit zunehmendem Gesundheitsbewusstsein werden mehr Früchte und Ballaststoffe konsumiert

Allerdings gibt es auch Prozesse im Körper auf die der Mensch selbst keinen Einfluss nehmen kann. So sind beispielsweise ältere Menschen für Mangelernährung anfälliger als jüngere, was auf eine Veränderung der Körperzusammensetzung sowie einer Veränderung der Regulation der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme zurückzuführen ist (7). Der Grund liegt darin, dass ältere Menschen ein geringeres Aktivitätsniveau besitzen und dadurch auch der subjektive Bedarf an Nahrungsmittel sinkt. Der Bedarf an Nahrungsmittelbestandteilen wie Vitaminen ist dabei allerdings unverändert (10).

Des Weiteren hat auch die im Alter nachlassende Geruchs- und Geschmacksfunktion eine für die Nahrungsmittelaufnahme limitierende Funktion (10).

Eine besondere Rolle bei der Ernährung kommt dabei den dementen Patienten zu. Bei dieser Patientengruppe stehen kognitive Probleme, sowie Schluckstörungen im Vordergrund (11). Bei jüngeren Menschen hingegen sind die Ursachen meist akute Erkrankungen (7). Eine Untersuchung von alten Menschen in Tirol, die zum Teil schon in Pflegeheimen wohnten, zeigte, dass

knapp 19 % eine Mangelernährung, 50 % ein Risiko für Mangelernährung und 31 % einen normalen Ernährungszustand aufwiesen (12).

1.4 Risiken und Bezug zur Chirurgie

Im klinischen Alltag zeigt die Mangelernährung zahlreiche Folgen. Zu diesen meist unerwünschten Folgen gehören beispielsweise eine erhöhte Mortalität, Morbidität sowie eine geringere Therapietoleranz. Darüber hinaus sind mit einem längeren Krankenhausaufenthalt auch höhere Kosten verbunden. Der längere Krankenhausaufenthalt kann durch einen verminderten Immunstatus, Infektionen oder Komplikationen hervorgerufen werden. Diese Faktoren sind ebenso Folgen der Mangelernährung (13-16). Zudem geht die Mangelernährung mit Proteinmangel im Körper einher. Proteine spielen eine wichtige Rolle beim Erhalt von Muskelmasse. Der Verlust von Muskelmasse führt wiederum bei der Wundheilung von traumatologisch behandelten Patienten zu Problemen, da für eine frühe postoperative Mobilisation ein möglichst geringer Muskelschwund von Bedeutung ist (17). Über die bereits dargestellten Folgen hinaus ist die Mangelernährung auch bei der Entstehung von verschiedenen Krankheiten einschließlich der Osteoporose von Bedeutung (18). Osteoporose ist zudem ein Risikofaktor für Frakturen und spielt bei der Wundheilung eine bedeutende Rolle (19, 20).

Außerdem sollte bei der Aufnahme von chirurgischen Patienten die Serumalbuminkonzentration bestimmt werden, da ab einem Wert von < 30 g/L diese als unabhängiger Vorhersagewert des postoperativen Komplikationsrisikos gilt (3).

1.5 Zytokine

Neben dem Ernährungszustand unfallchirurgischer Patienten sind auch weitere Faktoren wie die Überproduktion oder Herunterregulierung verschiedener Botenstoffe, wie Zytokine, für das klinische Outcome von besonderer Bedeutung. Zytokine zum Beispiel sind regulatorische Proteine, die an der Steuerung verschiedener Prozesse im Organismus wie der Gewebereparatur,

Immunabwehr oder an Entzündungsprozessen beteiligt sind (21). Einige dieser Zytokine wirken dabei pro-inflammatorisch, andere anti-inflammatorisch. Dabei werden sie hauptsächlich von Leukozyten aber auch von anderen Zellen sezerniert (21). Neben ihrer Wirkung an dem von ihnen vorgesehenen Rezeptor gibt es auch untereinander Zytokin-Zytokin-Interaktionen (22). Die Anzahl der im Blut zirkulierenden Zytokine ist teilweise vom persönlichen Lebensstil abhängig. So führen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus zu einem Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumor-Necrosis-Factor- α (TNF- α) (23). Zytokine sind aber auch bei der Schmerzwahrnehmung involviert. Hierbei spielen vor allem Interleukin-1, -6, -10 und TNF- α eine bedeutende Rolle. So kann die durch IL-1, IL-6 und TNF- α hervorgerufene Hyperalgesie durch IL-10 antagonisiert werden (24).

1.6 Zusammenhang von Zytokine, Ernährung und Chirurgie

Das Fettgewebe hat nicht nur die Funktion eines Energiespeichers, sondern wirkt auch als sezernierendes Gewebe. Dabei zählen sowohl die Adipozyten zu den sezernierenden Zellen, als auch die anderen im Fettgewebe vorkommenden Zellen, wie die Makrophagen (25).

Außerdem wird im Fettgewebe zwischen großen und kleinen Adipozyten differenziert. Während die kleinen Adipozyten für die Regulierung der metabolischen Homöostase zuständig sind, rekrutieren die großen Adipozyten Makrophagen und wirken pro-inflammatorisch (26). Auch zwischen viszeralem und subkutanem Fettgewebe, sowie zwischen den Geschlechtern, gibt es Unterschiede hinsichtlich ihres Genoms, sodass auch hier unterschiedliche Botenstoffe und Mengen sezerniert werden (27).

Ein weiterer Zusammenhang zwischen den zirkulierenden Zytokinen und dem Ernährungszustand besteht in der Menge frei zirkulierender Fettsäuren. So geht man davon aus, dass bei einer Diät mit weniger frei zirkulierenden Fettsäuren auch IL-6 herunterreguliert werden würde, während bei einem Anstieg an gesättigten Fettsäuren ein Anstieg von IL-6 bereits nachgewiesen ist (28).

Die Relevanz der Zytokine in der Chirurgie zeigt sich unter anderem in der intraoperativen Hypothermie oder Ischämie. Beide Situationen verändern die

Zytokinsynthese der Leukozyten, indem pro-inflammatorische Zytokine herunterreguliert und anti-inflammatorische Zytokine hochreguliert werden. Dies führt wiederum zu einer verminderten Infektabwehr und häufig zu vermehrten postoperativen Komplikationen (29).

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass in ca. 1 - 4 % aller unfallchirurgischen Eingriffe Gefäße verletzt werden. Dadurch kommt es lokal oder in extremen Fällen systemisch zu einer Ischämie und Reperfusionstörung, sodass Makrophagen und Monozyten aktiviert werden, was zu einer gesteigerten Sekretion von IL-1 und TNF- α führt (30).

1.7 Ziele der Studie

In der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (BGU) Tübingen werden jährlich, nach dem Stand vom Jahr 2011, ca. 9.300 Patienten stationär und 28.000 Patienten ambulant versorgt. Die chirurgischen Teams führten im Jahr 2011 ca. 11.000 Operationen durch (31). Dabei bewirkt eine Operation oder Fraktur sowohl eine psychische als auch eine metabolische Stressreaktion des Körpers. Diese Stressreaktion wiederum erhöht das Risiko für die Entwicklung einer Mangelernährung (2, 32).

In einer Studie der BGU Tübingen konnte Ihle C. *et al.* im Jahr 2017 bei 22,3 % der behandelten Patienten einen $NRS \geq 3$ und damit ein Risiko für Mangelernährung nachweisen (33). Außerdem treten im Rahmen von Gewebeerletzungen Entzündungsprozesse auf, die an der Reparatur des Gewebedefekts beteiligt sind. Dabei kommt es am Entzündungsort zur Migration von Granulozyten und Monozyten, deren Differenzierung und Wanderung unter anderem auch von Zytokinen gesteuert wird (34, 35).

Auf Grund der steigenden Relevanz der Ernährung und dem damit einhergehenden Risiko für Mangelernährung beschäftigt sich ein Teil der vorliegenden Arbeit mit der Erfassung des Ernährungsstatus sowie dem Screening auf Mangelernährung, das im Rahmen einer Zusammenarbeit mit weiteren Doktoranden der BGU Tübingen durchgeführt wurde. Dabei wird auch das klinische Outcome der Patienten beobachtet und Zusammenhänge

zwischen Ernährungszustand, Heilungsverlauf und intraoperativen Problemen untersucht. Ein weiterer Teil der Arbeit untersucht verschiedene Frakturlokalisationen der Patienten im Hinblick auf die Mangelernährung und dem klinischen Outcome.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Zytokinprofil unfallchirurgischer Patienten, die operativ versorgt wurden. Hier steht vor allem die Veränderung der Zytokine von Patienten mit operativer Versorgung im Vordergrund. Um Schlussfolgerungen schließen zu können, werden die Patienten hierbei einer Kontrollgruppe gegenübergestellt, die weitestgehend gesund ist. Zudem werden Unterschiede im Zytokinprofil zwischen Patienten mit regelrechter und nicht-regelrechter Heilung untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Studienkonzept

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive klinische Beobachtungsstudie, die monozentrisch und longitudinal aufgebaut ist. Es wurden insgesamt 110 Patienten rekrutiert. Diese wurden zu 3 verschiedenen Zeitpunkten befragt. Die erste Befragung wurde während des stationären Aufenthalts in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen auf der Station D2 durchgeführt. Die zweite und dritte Befragung erfolgte telefonisch außerhalb der Klinik. Hierzu wurde bei der Erstbefragung ein Termin für die folgenden Befragungen vereinbart. Die zweite Befragung fand 2 Monate und die dritte Befragung 6 Monate nach der Erstbefragung statt. Die Erstbefragung beanspruchte ca. 25 Minuten, während die Zweit- und Drittbefragung ca. 20 Minuten erforderte. Am Tag der Erstbefragung wurde den Patienten venöses Blut entnommen.



2.2 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhard-Karls Universität Tübingen unter der Projektnummer 346/2015BO2 am 30.06.2015 bewilligt.

2.3 Patientenkollektiv

Die Erstbefragung begann am 12.09.2015 und endete am 17.03.2016. Die letzte telefonische Befragung erfolgte im September 2016. In die Studie aufgenommen wurden unfallchirurgische Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen der Station D2. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Einwilligung der

Patienten. Diese stimmten hierbei sowohl der Befragung als auch der Blutentnahme für wissenschaftliche Zwecke zu. War der Patient bereit an der Studie und der Befragung teilzunehmen, nicht aber an der Blutentnahme, so wurde dieser Wunsch berücksichtigt. In diesen Fällen wurde die Befragung durchgeführt und auf eine Blutentnahme verzichtet. War der Patient unter 18 Jahre alt, so wurde die Zustimmung durch die Erziehungsberechtigten eingeholt. Patienten, die die Teilnahme verweigerten oder auf Grund ihres Gesundheitszustands nicht in der Lage waren die Fragen zu beantworten wurden nicht in die Studie aufgenommen. Außerdem wurden Patienten mit mangelhaften Deutschkenntnissen oder eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, wie Demenz, ausgeschlossen.

Bei der Auswahl der Studienteilnehmer wurden nicht nur elektive Operationen berücksichtigt, sondern auch Notfälle und Polytraumen. Um die ganze Bandbreite der traumatologischen Unfallchirurgie zu erfassen, wurden auch Patienten mit einer konservativen Behandlung in die Studie miteinbezogen. Bei den unfallchirurgischen Patienten dominierten Schenkelhalsfrakturen, Femurschaftfrakturen, Humerusfrakturen und distale Radiusfrakturen.

2.4 Der Fragebogen

Die Befragung wurde mit einem vorgefertigten und normierten Fragebogen durchgeführt. Dieser Fragebogen gliederte sich bei der Erstbefragung in 5 Teilbereiche und wurde mit Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem ergänzt.

2.4.1 Allgemeiner Teil

In diesem Abschnitt wurden Informationen zur Person selbst erfragt. Dazu wurden die Deutschkenntnisse, das Geschlecht, das Alter in Jahren und der Untersuchungstag dokumentiert. Der Untersuchungstag beschreibt den Tag der Befragung in Bezug zum Tag der stationären Aufnahme. Außerdem wurden das Körpergewicht in Kilogramm (kg) und die Körpergröße in Zentimeter (cm) erfasst. Diese beiden Daten wurden nach Patientenangaben erfasst und nicht weiter überprüft. Aus den genannten Parametern wurde der Body-Mass-Index

(BMI) berechnet. Dazu wird das Körpergewicht in kg durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat geteilt. Die Maßeinheit des BMI ist folglich kg/m^2 .

Die World Health Organization (WHO) teilt Erwachsene anhand ihres BMI in verschiedene Gruppen ein (36).

Tabelle 1 (Tab. = Tabelle): Einteilung des BMI nach der WHO (36)

BMI	Ernährungsstatus
< 18,5	Untergewichtig
18,5 – 24,9	Normalgewichtig
25,0 – 29,9	Präadipositas
30,0 – 34,9	Adipositas Grad 1
35,0 – 39,9	Adipositas Grad 2
> 40	Adipositas Grad 3

BMI: Body-Maß-Index; WHO: World Health Organization

Demnach gilt eine erwachsene Person mit einem BMI unter $18,5 \text{ kg/m}^2$ als untergewichtig, mit $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$ als normalgewichtig und von $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ gilt man als präadipös. Die Adipositas wird wiederum in 3 Grade eingeteilt. Der erste Grad umfasst einen BMI von $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$, der zweite Grad von $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$ und der dritte Grad einen BMI von 40 kg/m^2 und darüber.

Ein weiterer Bestandteil des allgemeinen Abschnitts ist die Erfassung der Lebensumstände zum unmittelbaren Zeitpunkt vor der stationären Aufnahme. Die Einteilung erfolgte in:

- Allein lebend
- Mit mindestens einer weiteren Person lebend
- Aufenthalt im Krankenhaus oder Pflegeheim

Der Zugang zur täglichen Nahrung und die Mobilität der Patienten zum unmittelbaren Zeitpunkt vor der stationären Aufnahme wurden folgendermaßen kategorisiert:

Tabelle 2: Einteilung der Nahrungsaufnahme und der Mobilität

Zugang zur täglichen Nahrung:	Mobilität vor der stationären Aufnahme:
Selbstversorger	Gehfähig
Private Unterstützung	Mit Gehstützen mobil
Professionelle ambulante Unterstützung	Mit Rollator mobil
Professionelle stationäre Unterstützung	Mit Rollstuhl mobil
-	Bettlägerig

Außerdem wurde eine regelmäßige Medikamenteneinnahme, sowie die Anzahl der regelmäßig eingenommenen Medikamente erfragt und dokumentiert.

Der Alkoholkonsum wurde in kein, gelegentlich, täglich und alkoholkrank unterteilt. Der Zigarettenkonsum wurde in Pack Years (PY) angegeben. Dabei wurde die Anzahl der gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag erfragt und mit der Anzahl an Jahren in denen Nikotin konsumiert wurde multipliziert (37).

Außerdem wurden die Art und die Anzahl der Nebenerkrankungen, sowie die Anzahl der vorausgegangenen Krankenhausaufenthalte und Operationen festgehalten.

Der letzte Bereich des allgemeinen Teils beschäftigt sich mit dem Beruf, der sportlichen Aktivität und den Schmerzen zum Zeitpunkt der Befragung. Hierbei gab der Patient den Schmerz auf einer Skala zwischen 0 und 10 an. 0 steht dabei für gar keinen Schmerz, während 10 einen nicht auszuhaltenden Schmerz beschreibt (38).

2.4.2 Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

Der NRS wird in Kliniken nicht nur dazu verwendet um das Risiko für die Entwicklung einer Mangelernährung abzuschätzen, sondern auch eine vorbestehende Mangelernährung zu erfassen (39).

Er gliedert sich in 2 Teile. Dabei wird in einem Vorscreening und einem Hauptscreening unterschieden (siehe Anhang Seite 90).

Der Teil des Vorscreenings beinhaltet folgende 4 Fragen:

- Liegt der BMI unter 20,5 kg/m²
- Kam es zu einem Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten
- Gab es eine Verminderung der Nahrungszufuhr in der letzten Woche
- Liegt eine schwere Erkrankung des Patienten vor

Jede dieser Fragen kann nur mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden.

Werden alle Fragen verneint, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.

Sobald eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet wird, kommt das Hauptscreening zur Anwendung. In dieser Studie wurde unabhängig vom Ergebnis des Vorscreenings das Hauptscreening durchgeführt. Damit wurde sichergestellt, dass für jeden Patienten ein Punktwert ermittelt werden konnte.

Beim Hauptscreening wird die Störung des Ernährungszustands und die Krankheitsschwere erfasst. Die Einteilung erfolgt jeweils in: Keine, mild, mäßig und schwer. Dafür erlangt man aufsteigend Punkte von 0 (keine) bis 3 (schwer). Eine Übersicht mit den Voraussetzungen für die Kategorien liefern folgende Tabellen.

Tabelle 3: Nutritional Risk Screening - Kategorien der Störung des Ernährungszustands (40)

Störung des Ernährungszustands Punkte
Keine: 0
Mild: 1 Gewichtsverlust > 5 % / 3 Monate oder Nahrungszufuhr < 50 - 75 % des Bedarfes in der vergangenen Woche
Mäßig: 2 Gewichtsverlust > 5 % / 2 Monate oder BMI 18,5 - 20,5 kg/m ² und reduzierter Allgemeinzustand (AZ) oder Nahrungszufuhr 25 - 50 % des Bedarfes in der vergangenen Woche
Schwer: 3 Gewichtsverlust > 5 % / 1 Monat (> 15 % / 3 Mo.) oder BMI < 18,5 kg/m ² und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr 0 - 25 % des Bedarfes in der vergangenen Woche

Tabelle 4: Nutritional Risk Screening - Kategorien der Krankheitsschwere (40)

Krankheitsschwere Punkte
Keine: 0
Mild: 1 z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden
Mäßig: 2 z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung
Schwer: 3 z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II>10)

Zusätzlich wird noch in diesem Teilbereich erfragt, ob der Patient ≥ 70 Jahre alt ist. Falls ja, erhält er auch dafür einen Punkt.

Die ermittelten Zahlenwerte werden addiert und daraus die NRS Summe berechnet. Der Punktebereich dieser Summe liegt zwischen 0 und 7. Erreicht der Patient Werte ≥ 3 so liegt ein Ernährungsrisiko beziehungsweise (bzw.) ein Risiko für Mangelernährung vor.

2.4.3 Mini Nutritional Assessment (MNA)

Wie der NRS ist auch der MNA dazu geeignet das Risiko einer Mangelernährung zu erkennen. Allerdings eignet sich der MNA besonders für ältere Patienten. Ein weiterer Vorteil besteht darin auch physische und mentale Fähigkeiten zu prüfen, wodurch der Test gegenüber dem NRS sensitiver wird (39).

Der MNA untergliedert sich in 2 Teile. Dem Screening und dem Assessment (siehe Anhang Seite 91).

Das Screening besteht aus folgenden 6 Fragen:

- Hat der Patient in den letzten 3 Monaten weniger gegessen?
- Hat der Patient in den letzten 3 Monaten Gewicht verloren?
- Wie mobil war der Patient?
- Hatte der Patient akute Krankheiten oder psychischen Stress während der letzten 3 Monate?
- Hat der Patient neuropsychologische Probleme?
- Welchen BMI hat der Patient?

Je nach Antwort bekommt der Patient für jede Frage eine bestimmte Punktzahl. Die Punkte der einzelnen Fragen werden anschließend zu einer Summe addiert. Ergibt die Summe 0 bis 7 Punkte, spricht dies für eine Mangelernährung. 8 bis 11 Punkte gelten als Risiko für eine Mangelernährung und 12 bis 14 Punkte entsprechen einem normalen Ernährungszustand.

Das Assessment besteht aus weiteren 12 Fragen:

- Lebt der Patient eigenständig zu Hause?
- Nimmt der Patient mehr als 3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag ein?
- Hat der Patient Druck- oder Hautgeschwüre?
- Wie viele Hauptmalzeiten isst der Patient am Tag?
- Wie viel Eiweiß nimmt der Patient pro Tag zu sich?
- Isst der Patient mindestens 2 Mal pro Tag Obst oder Gemüse?
- Wie viel trinkt der Patient pro Tag?
- Braucht der Patient bei der Essensaufnahme Hilfe?
- Wie schätzt der Patient seinen Ernährungszustand ein?
- Wie schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand gegenüber Gleichaltrigen ein?
- Welchen Oberarmumfang hat der Patient?
- Welchen Wadenumfang hat der Patient?

Für die Antworten auf die Fragen aus dem Assessment gibt es wieder unterschiedliche Punktzahlen, die zu einer Summe addiert werden. Anschließend addiert man die Summe aus dem Screening mit der Summe aus

dem Assessment. Der Gesamtpunktwert aus dem Screening und dem Assessment dient der Einteilung in folgende Kategorien:

- Normaler Ernährungszustand 24 bis 30 Punkte
- Risiko für Mangelernährung 17 bis 23,5 Punkte
- Mangelernährung < 17 Punkte.

2.4.4 Short Form 36 (SF-36)

Der SF-36 dient zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ist bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 14 Jahren einsetzbar (41). Er besteht aus 36 Fragen, die 8 verschiedenen Dimensionen zugeteilt sind (siehe Anhang Seite 92 - 94). Die Dimensionen des SF-36 beinhalten: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden (41).

Die Lebensqualität kann in jeder Dimension Werte zwischen 0 (schlechte) und 100 (gute Lebensqualität) annehmen. Dabei gibt der Wert den Prozentsatz der absolut bestmöglichen Lebensqualität an. Schließlich wird ein Durchschnittswert aus allen Fragen einer Dimension gebildet (42).

2.4.5 Food 2013 Hohenheim

Hier wird die Verzehrhäufigkeit verschiedener Lebensmittel und Getränke erfasst. Für die Lebensmittel: Obst, Gemüse, Fleisch, Wurst, Käse, Milchprodukte, Eier, Weißbrot, Vollkornbrot, Pommes Frites, Bratkartoffeln, Kuchen, Süßigkeiten, Salzige Snacks, Eis und süße Nachspeisen sind verschieden Antworten möglich: Mehrmals täglich, einmal täglich, 4 - 6 Mal die Woche, 1 - 3 Mal die Woche, selten und nie. Außerdem wird die Trinkmenge in Liter von gezuckerten Getränken, Wasser, Fruchtsaft, Kaffee, Tee, Wein, Bier und Spirituosen festgehalten. Des Weiteren wird die Art des verwendeten Salzes zum Kochen, die sportliche Aktivität und das Rauchverhalten erfasst.

2.4.6 Daten des stationären Aufenthaltes

Zu den in diesem Abschnitt aufgenommenen Daten gehören unter anderem die Aufnahmediagnose und die darauffolgende Therapie. So wird die Therapie in operativ und konservativ unterschieden. Falls operativ interveniert wurde, unterschied man elektiv und akut, sowie Primäreingriff und Revisionseingriff. Zur Beurteilung des klinischen Outcomes des Patienten wurden der Zeitraum von der stationären Aufnahme bis zur Operation und die Dauer des stationären Aufenthaltes festgehalten. Bei letzterem wurde sowohl der Aufnahme- als auch der Entlassungstag mitgezählt. Die physiotherapeutische Mobilisierung außerhalb des Bettes wurde bei operativer Therapie in Tagen nach der Operation angegeben und bei konservativer Behandlung in Tagen nach stationärer Aufnahme. Des Weiteren spielen Komplikationen und die poststationäre Versorgung eine wichtige Rolle für das klinische Outcome. Sind Komplikationen aufgetreten, wurden diese festgehalten. Die Einteilung erfolgte hier in:

- Tod
- Infektion
- Wundheilungsstörung
- Folgeoperation notwendig
- Thrombose
- Sonstige

Abschließend wurden noch die Blutwerte der ersten und letzten Blutabnahme festgehalten. Alle Daten entstammen dem Krankenhausinformationssystem.

2.5 Zytokin-Arraybestimmung

2.5.1 Aufbereitung des Blutes

Ein weiterer Teil der Studie ist die Blutentnahme des Patienten zur Bestimmung des Zytokinprofils mittels Arraytechnologie. Die Probengewinnung fand im Rahmen der Routineblutabnahme am Tag der Befragung statt und wurde dementsprechend dokumentiert. Hierzu wurden ein zusätzliches Ethylendiamintetraessigsäure- (EDTA) und Serumröhrchen mit insgesamt ca.

10 ml Blut entnommen. Das Blut wurde anschließend im Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung in Tübingen aufbereitet. Nach ca. 150 Minuten Kühlung in eisgefüllten Styroporboxen, wurden die Blutröhrchen in einer Heraeus Megafuge 40R Centrifuge der Firma Thermo Scientific für 5 Minuten bei 4 °C und 3.600 Umdrehungen zentrifugiert. Dadurch verteilten sich im oberen Teil des Röhrchens das Plasma und im unteren Teil die schwereren Blutzellen. Vom Plasma wurden 500 µl in jeweils 3 Eppendorfgefäße pipettiert und beschriftet. Anschließend wurden die Eppendorf Gefäße bei -80 °C im Kühlgerät Forma 900 Series, der Firma Thermo Scientific, aufbewahrt.

2.5.2 Durchführung des Zytokin-Arrays

Zur Durchführung des Arrays wurde nach dem Protokoll des Herstellers der Human Cytokin Antibody Array C5 der Firma RayBiotech verwendet. Der Array bestand aus einer Membran, die mit Antikörper, sowie Felder mit Positiv- und Negativkontrollen beschichtet war. Außerdem waren Blockpuffer, HRP-Streptavidin Konzentrat, Waschpuffer I, Waschpuffer II, Zelllysepuffer, Biotinylated Antikörper Cocktail und Erkennungspuffer C und D zur Durchführung notwendig.

Zunächst wurde die Membran mit 2 ml Blockpuffer inkubiert und nach einer Einwirkzeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur vollständig mit einer Pipette aspiriert. Anschließend wurde 1 ml der aufbereiteten und mit Blockpuffer verdünnten (Verhältnis 1 : 5) Patientenprobe gleichmäßig auf die Membran verteilt. Dadurch konnten die Antigene der Patientenprobe an die dazu passenden Antikörper der Membran binden. Die Probe wirkte 1,5 Stunden bei Raumtemperatur ein und wurde anschließend mit Hilfe einer Pipette vollständig aspiriert. Daraufhin wurde der erste Waschvorgang durchgeführt, um nicht gebundene Antigene zu entfernen. Zunächst wurden 2 ml Waschpuffer I auf jede Membran verteilt. Dabei konnte der Puffer 5 Minuten einwirken. Anschließend aspirierte man ihn und wiederholte diese 2 Schritte noch 2 Mal. Im Anschluss daran wurden 2 ml Waschpuffer II auf die Membran aufgebracht. Man ließ diesen Puffer ebenso 5 Minuten einwirken, aspirierte ihn und wiederholte diesen Schritt noch einmal. Nun wurde 1 ml des Biotinylated

Antikörper Cocktails auf die Membran verteilt und ließ ihn 1,5 h bei Raumtemperatur einwirken. Dieser bindet die zuvor gebildete Bindung zwischen Antigenen des Patientenserums und den Antikörpern der Membran. Nachdem der Antikörper Cocktail aspiriert wurde, fuhr man mit dem zweiten Waschvorgang fort, um den ungebundenen Biotinylated Antikörper Cocktail zu entfernen. Dieser Schritt wurde wie der erste Waschvorgang durchgeführt. Im Anschluss an das „Waschen“ wurde die Membran mit 2 ml HRP-Streptavidin für 2 h bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend vollständig aspiriert. Bei Streptavidin handelt es sich um einen Farbstoff, der von Biotinylated Antikörper Cocktail gebunden und aktiviert wird. Daraufhin erfolgte das dritte „Waschen“, das analog zum ersten Vorgang durchgeführt wurde und der Entfernung von überschüssigem Streptavidin diente. Der letzte Schritt beinhaltete die Erfassung der Chemilumineszenz. Dazu wurden 500 µl des Erkennungspuffers C und D gleichmäßig auf die Membran verteilt. Die Chemilumineszenzstärke konnte mit der Intas Chemo Cam und der Intas Chemo Star Aufnahmesoftware der Firma Intas Science Imaging Instruments GmbH erfasst werden. Um der daraus gewonnen Chemilumineszenzstärke einen Zahlenwert zuweisen zu können, wurde das Bildbearbeitungsprogramm Image J verwendet. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 24.

2.6 Statistische Auswertung

Die in der Befragung gewonnen Daten wurden zunächst in die Open Clinica Datenbank eingegeben. Anschließend wurden die Daten mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 24 statistisch ausgewertet. Hierbei kamen verschiedene Tests zur Signifikanzprüfung zum Einsatz. Die Auswahl des Tests richtete sich nach der Art und der Verteilung der Variablen, sowie dem Abhängigkeitsstatus der Stichprobe. So wurde zunächst geprüft, ob es sich um eine nominale, ordinale oder stetige Variable handelte. Bei stetigen Variablen wurde außerdem eine Normalverteilung untersucht. Diese wurde mit Hilfe von Histogrammen nachgewiesen. War das Messniveau nominal, so kamen bei unabhängigen Stichproben der Chi Quadrat Test zum Einsatz. Bei

einer abhängigen Stichprobe hingegen, wurde der Mc Nemar Test verwendet. Bei unabhängigen Stichproben und einer ordinalen oder stetigen Verteilung der Variablen, die nicht normalverteilt war, kam der Mann-Whitney U-Test zum Einsatz. War die Stichprobe normalverteilt, wurde der Signifikanztest mit einem ungepaarten t-Test durchgeführt. Bei abhängigen Stichproben mit ordinalen oder stetigen Variablen, die nicht normalverteilt waren, fand der Wilcoxon Vorzeichenrangtest Verwendung. War die Variable allerdings stetig und normalverteilt kam der gepaarte t-Test zum Einsatz. Die Korrelation fand ihre Anwendung beim Vergleich zweier stetiger oder ordinaler Variablen. Waren die Daten normalverteilt wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet. Bei nicht normalverteilten Daten kam die Spearman'sche Rangkorrelation zum Einsatz. Die Stärke der Korrelation wurde wie folgt interpretiert (43):

- $r = 1$ entspricht einem perfekten Zusammenhang
- $0,7 < r \leq 0,99$ entspricht einem sehr starken Zusammenhang
- $0,5 < r \leq 0,69$ entspricht einem starken Zusammenhang
- $0,3 < r \leq 0,49$ entspricht einem mittelstarken Zusammenhang
- $0,2 < r \leq 0,29$ entspricht einem schwachen Zusammenhang
- $r \leq 0,19$ entspricht keinem Zusammenhang

Im Anschluss wurde die Korrelation auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Signifikanztests auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die statistische Betreuung erfolgte durch Dr. Gunnar Blumenstock aus dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen.

Die Diagramme wurden sowohl mit IBM SPSS Statistics 24, als auch mit Microsoft Excel 2011 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Allgemeine Beschreibung des gesamten Patientenkollektivs

In der vorliegenden prospektiven klinischen Beobachtungsstudie wurden 110 Patienten aufgenommen. Von diesen 110 Patienten waren insgesamt 79 mit einer Blutentnahme zur Bestimmung des Zytokin-Arrays einverstanden. Hierbei wurden 53 Männer (48,2 %) und 57 Frauen (51,8 %) mit einem durchschnittlichen Alter von $48 \pm 19,9$ und $59,2 \pm 20,4$ Jahren befragt. Die Stichprobe der Männer war dabei signifikant jünger ($p = 0,004$). Der jüngste Patient war 12 Jahre, der Älteste 93 Jahre alt. Der Median lag bei 55 Jahren. Der BMI der Patienten betrug im Mittel $26,2 \pm 4,5$ mit einem Median von 24,8. Hierbei lag der durchschnittliche BMI der Männer bei $26,3 \pm 4$ und bei den Frauen bei $26,1 \pm 5 \text{ kg/m}^2$.

Einen normwertigen BMI hatten 50,1 % der befragten Patienten, gefolgt von präadipösen Patienten, die 27,3 % der Befragten ausmachten. 16,4 % zeigten eine Adipositas Grad I, 3,6 % eine Adipositas Grad II und 0,9 % eine Adipositas Grad III. Es zeigten sich ebenso viele adipöse Grad III wie Patienten mit einem BMI kleiner $18,5 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 1) (Abb. = Abbildung).

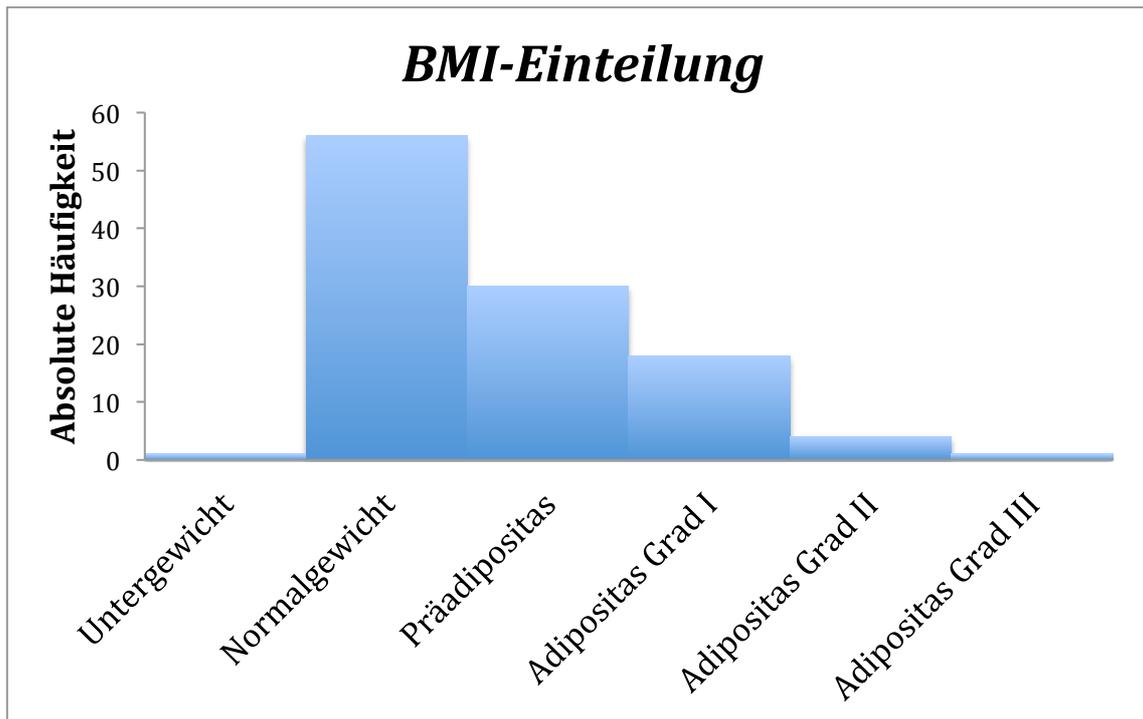


Abbildung 1: BMI-Einteilung nach WHO; Absolute Häufigkeiten;
 BMI: Body-Maß-Index; N: Absolute Anzahl; Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²): N=1 (0,9 %),
 Normalgewicht (BMI: 18,5 - 25 kg/m²): N=56 (50,1 %), Präadipositas (BMI: 25 - 30 kg/m²): N=30
 (27,3 %), Adipositas Grad I (BMI: 30 - 35 kg/m²): N=18 (16,4 %), Adipositas Grad II
 (BMI: 35 - 40 kg/m²): N=4 (3,6 %), Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²): N=1 (0,9 %)

3.1.2 Lebenssituation unmittelbar vor der stationären Aufnahme

22 Patienten (20,0 %) lebten unmittelbar vor der stationären Aufnahme im Krankenhaus selbstständig alleine zu Hause. Die große Mehrheit mit 86 Patienten (78,2 %) lebte selbstständig mit mindestens einer weiteren Person zu Hause. Niemand war unmittelbar vor der stationären Aufnahme in einem anderen Krankenhaus und nur 2 Patienten (1,8 %) waren zuvor in einem Pflegeheim (Abb. 2).

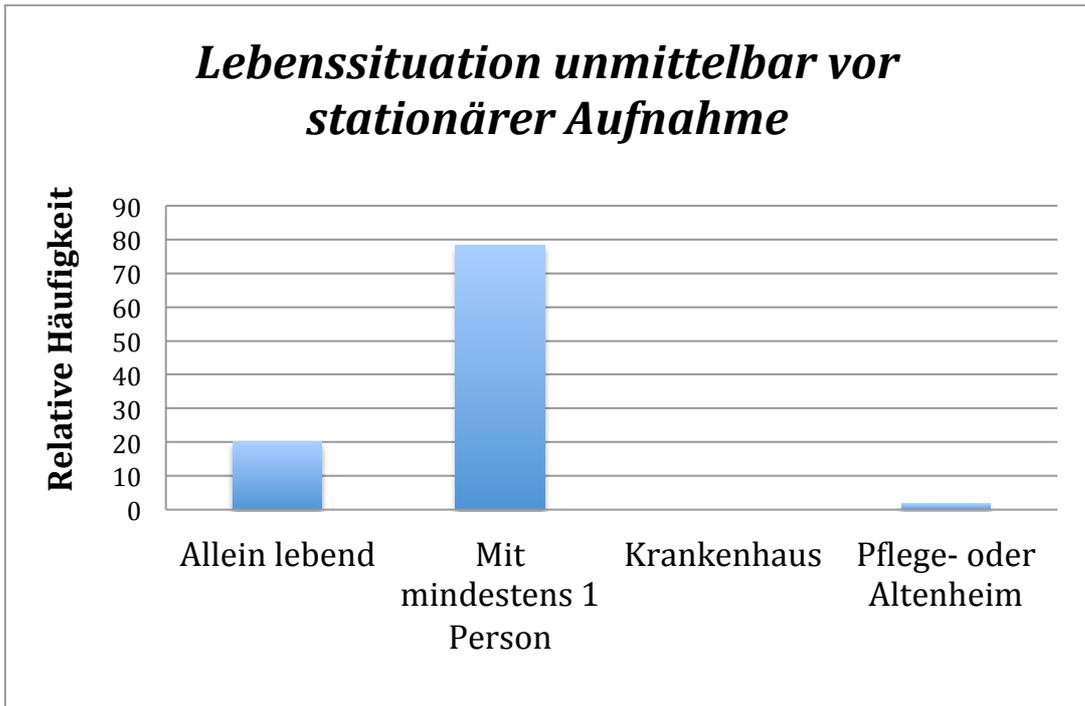


Abbildung 2: Lebenssituation unmittelbar vor der stationären Aufnahme; Relative Häufigkeiten in Prozent; N: Absolute Anzahl; Allein lebend: 20,0 % (N=22); Mit mindestens einer weiteren Person: 78,2 % (N=86); im Krankenhaus: 0,0 % (N=0); im Pflege- oder Altenheim: 1,8 % (N=2)

3.1.3 Mobilität

Vor der stationären Aufnahme in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen waren 96 Patienten (87,3 %) ohne Unterstützung gehfähig. 5 Patienten (4,6 %) benutzten Gehstützen, 8 Patienten (7,3 %) einen Rollator und 1 Patient einen Rollstuhl. Keiner der Patienten war vor der stationären Aufnahme bettlägerig (Abb. 3).

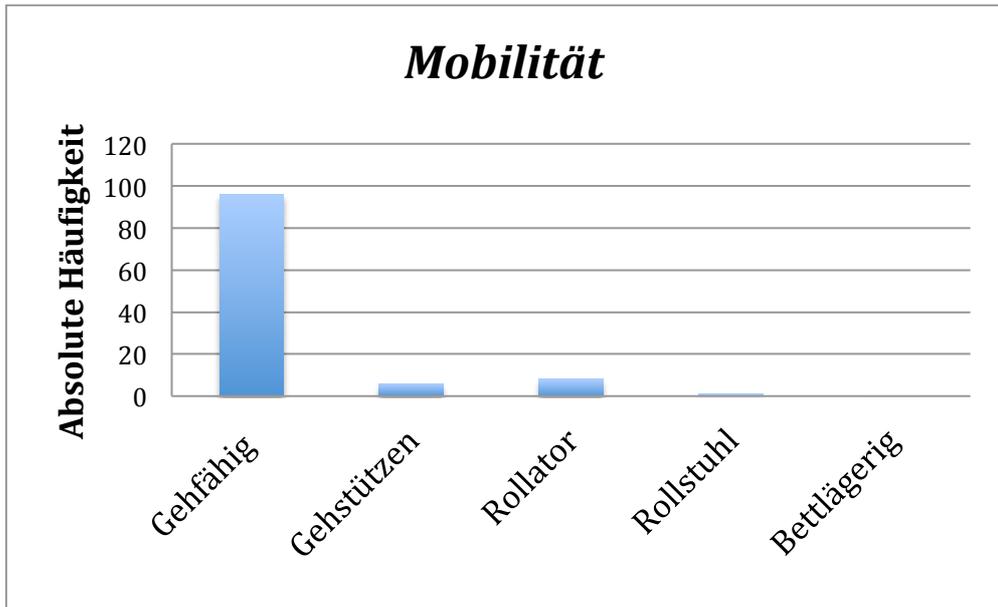


Abbildung 3: Mobilität der Patienten vor der stationären Aufnahme; Absolute Häufigkeiten; N: Absolute Anzahl; Gehfähig: N=96 (87,3 %); Gehstützen: N=5 (4,6 %), Rollator: N=8 (7,3 %); Rollstuhl: N=1 (0,9 %); Bettlägerig: N=0 (0,0 %)

3.1.4 Aufnahmediagnose

Aufgrund der großen Variabilität der Aufnahmediagnosen bei unfallchirurgischen Patienten wurden die Frakturen nach der betroffenen Extremität eingeteilt. So hatten von den 110 befragten Patienten 15 eine Fraktur am Fuß (13,6 %), 17 eine Fraktur am Oberarm (15,5 %), 17 eine Fraktur am Unterarm (15,5 %), 14 eine Fraktur am Oberschenkel (12,7 %), 14 eine Fraktur am Unterschenkel (12,7 %), 28 sonstige Verletzungen (25,5 %) und 5 Patienten eine Beckenfraktur (4,6 %) (Abb. 4). Zu den sonstigen Verletzungen gehören beispielsweise Frakturen des Schlüsselbeins, der Rippen sowie Pseudarthrosen.

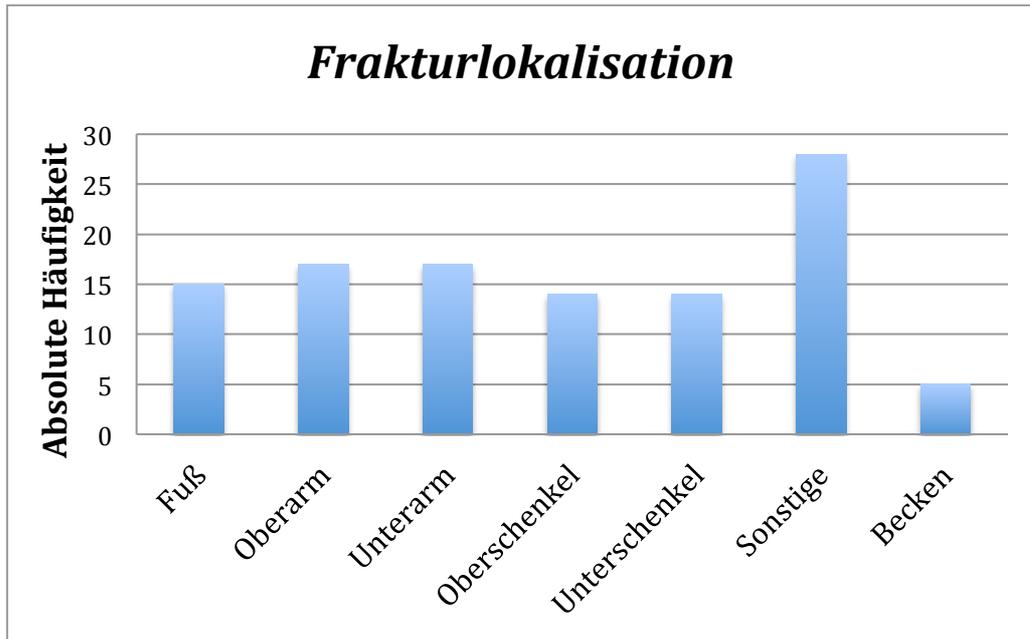


Abbildung 4: Absolute Häufigkeit der Einweisungen aufgeteilt nach Frakturlokalisation;
 N: Absolute Anzahl; Fuß: N=15 (13,6 %); Oberarm: N=17 (15,5 %); Unterarm: N=17 (15,5 %);
 Oberschenkel: N=14 (12,7 %); Unterschenkel: N=14 (12,7 %); Sonstige: N=28 (25,5 %);
 Becken: N=5 (4,6 %)

3.1.5 Nebendiagnosen und Medikamente

Die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Medikamente pro Tag betrug $1,8 \pm 2,7$, wobei die Anzahl von 0 bis 10 schwankte. Die Anzahl der Nebenerkrankungen betrug im Mittel $2,2 \pm 2,3$ und schwankte zwischen Werten von 0 bis 12.

Tabelle 5: Art und relative Häufigkeiten der Nebenerkrankungen

Art der Nebenerkrankung	Relative Häufigkeit [%]
Hämatologische Erkrankung	0,1
Kardiologische Erkrankung	28,2
Koronare Herzkrankheit	3,6
Herzinsuffizienz	5,5
Herzrhythmusstörungen	11,8
Arterielle Hypertonie	23,6
Pneumologische Erkrankung	2,7
Gastroenterologische Erkrankung	13,6
Gastritis	4,6
Nahrungsmittelallergie	6,4
Pankreaserkrankung	0,9
Lebererkrankung	5,5
Nephrologische Erkrankung	7,3
Rheumatologische Erkrankung	21,8
Stoffwechselkrankheiten	24,6
Adipositas	20,9
Hyperurikämie	5,5
Endokrinologische Erkrankungen	27,3
Diabetes mellitus	10,9
Schilddrüsenstoffwechselstörung	18,2
Angiologische Erkrankungen	9,1
Infektionskrankheiten	1,8
Tumorerkrankungen	9,1
Psychische Erkrankungen	15,5
Sonstige Erkrankungen	40

Relative Häufigkeit der Nebenerkrankungen; Angabe in Prozent

3.1.6 Lebensqualität

Tabelle 6: Lebensqualität zur Erst-, Zweit- und Drittbefragung

Lebensqualitätsmerkmal	1. Befragung	2. Befragung	3. Befragung
Körperliche Funktionsfähigkeit	88,3 ± 18,2	64,5 ± 24,6	78,7 ± 22,0
Körperliche Rollenfunktion	68,8 ± 29,4	27,8 ± 33,6	53,2 ± 41,2
Körperliche Schmerzen	72,5 ± 30,5	55,7 ± 23,5	68,0 ± 22,8
Allgemeine Gesundheit	65,8 ± 19,9	62,9 ± 19,1	67,8 ± 21,4
Vitalität	62 ± 18,3	55,5 ± 19,5	62,1 ± 15,4
Soziale Funktionsfähigkeit	86,6 ± 18	83,6 ± 17,2	86,3 ± 18,1
Emotionale Rollenfunktion	89,3 ± 28,2	85,3 ± 28,2	89,6 ± 27,9
Psychisches Wohlbefinden	70,4 ± 15,1	72,4 ± 15,5	72,2 ± 15,8

Mittelwert und Standardabweichung

Zwischen der ersten und zweiten Befragung ergaben sich in den Teilbereichen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und Vitalität signifikante Unterschiede. Diese Teilbereiche der Lebensqualität nahmen in diesem Befragungszeitraum ab. Der Vergleich zwischen Erstbefragung und Drittbefragung ergab lediglich bei der körperlichen Funktionsfähigkeit eine signifikante Abnahme (Tab. 6).

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich bei der Erstbefragung lediglich im psychischen Wohlbefinden ein signifikanter Unterschied. Hier zeigten die Männer eine höhere Lebensqualität. Bei der Zweitbefragung zeigten sich zwischen den Geschlechtern signifikante Unterschiede in körperlicher Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität und psychischem Wohlbefinden. Diese Kategorien waren ebenso bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen.

3.2 Ernährungsstatus

3.2.1 NRS

Im NRS Vorscreening beantworteten 68 Patienten (61,8 %) keine Frage mit „Ja“, 25 Patienten (22,7 %) eine Frage mit „Ja“, 13 Patienten (11,8 %) 2 Fragen mit „Ja“, 3 Patienten (2,7 %) 3 Fragen mit „Ja“ und 1 Patient (0,9 %) alle Fragen mit „Ja“ (Abb. 5). Am häufigsten wurde hierbei eine Abnahme des Gewichts in den letzten 3 Monaten angegeben, gefolgt von der verminderten Nahrungszufuhr, einer schweren Erkrankung und letztlich einem BMI < 20,5 kg/m².

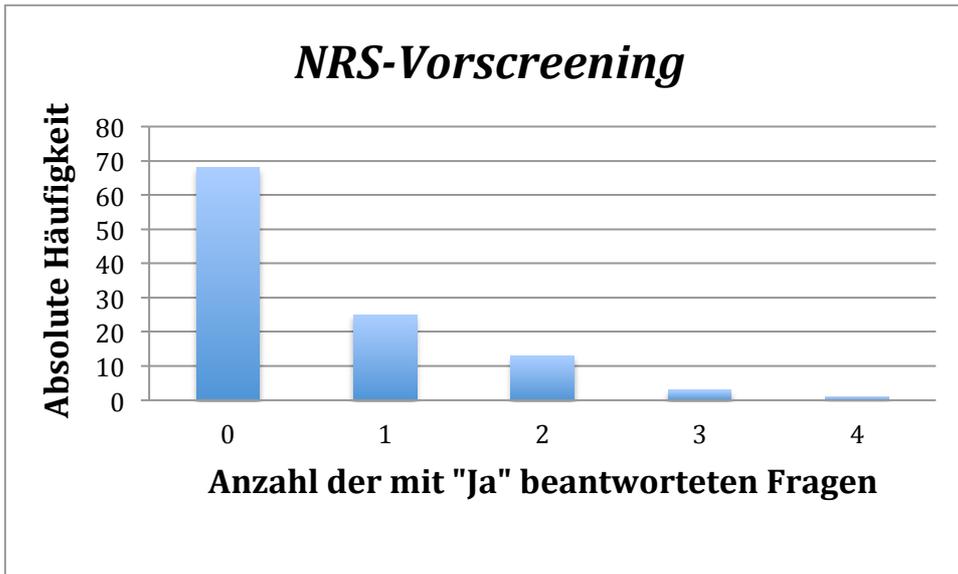


Abbildung 5: Anzahl der mit „Ja“ beantworteten Fragen im NRS-Vorscreening; Absolute Häufigkeiten; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; 0 x „Ja“: N=68 (61,8 %); 1 x „Ja“: N=25 (22,7 %); 2 x „Ja“: N=13 (11,8 %), 3 x „Ja“: N=3 (2,7 %); 4 x „Ja“: N=1 (0,9 %)

Von 110 Patienten hatten 91 (82,7 %) einen $NRS < 3$ und 19 Patienten (17,3 %) einen $NRS \geq 3$ (Abb. 6).

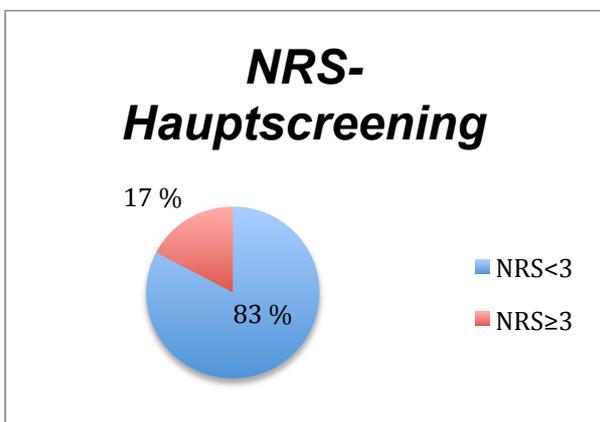


Abbildung 6: Aufteilung der Patienten nach NRS-Hauptscreening; Angabe in Prozent; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; $NRS < 3$ (Kein Risiko für Mangelernährung): 82,7 % (N=91); $NRS \geq 3$ (Risiko für Mangelernährung): 17,3 % (N=19)

Von den 19 Patienten mit einem $NRS \geq 3$ waren 6 Männer und 13 Frauen betroffen. Daraus lässt sich schließen, dass bei den Männern 11,3 % und bei den Frauen 22,8 % ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen (Abb. 7).

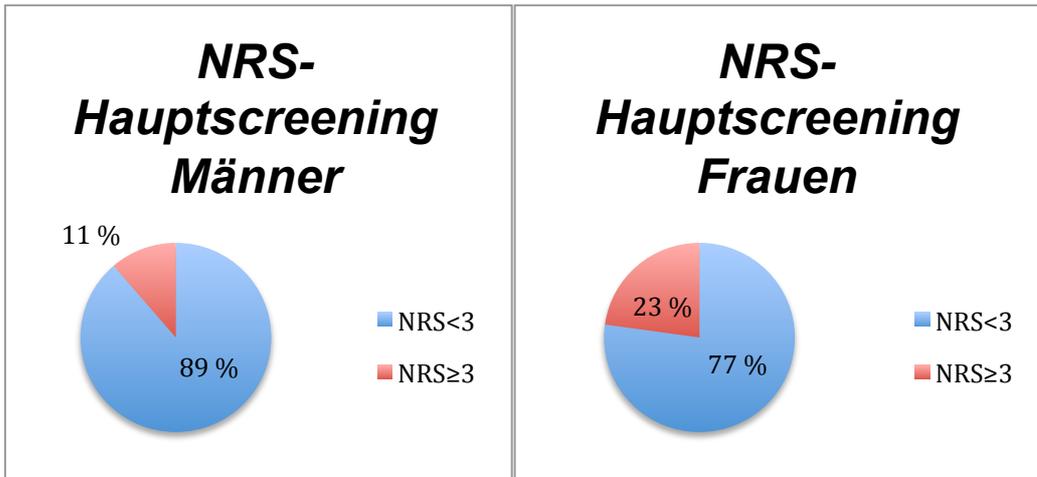


Abbildung 7: Relative Häufigkeit des NRS-Screenings unterschieden nach Geschlecht; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; NRS≥3 = Risiko für Mangelernährung; NRS<3 = Kein Risiko für Mangelernährung; Männer NRS≥3: 11 % (N=6); NRS<3: 89 % (N=45); Frauen NRS≥3: 23 % (N=13); NRS<3: 77 % (N=44)

Mit einem p-Wert von 0,11 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich dem Risiko für Mangelernährung festgestellt werden. Bei der Zweitbefragung wiesen von 94 befragten Patienten 23 (24,5 %) einen NRS≥3 auf, während bei der Drittbefragung von 82 befragten Patienten 10 (12,2 %) einen NRS≥3 aufwiesen (Abb. 8).

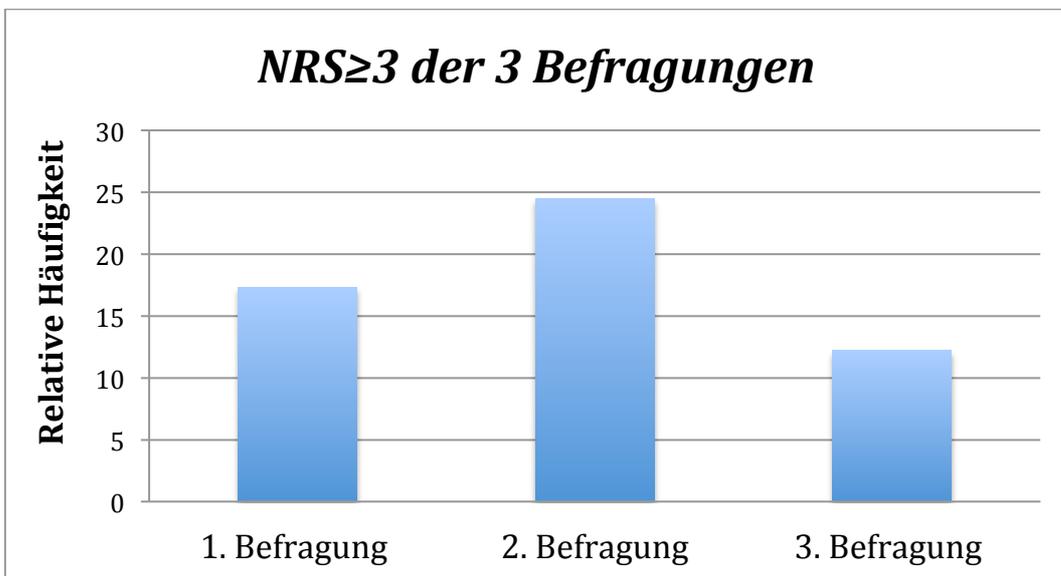


Abbildung 8: Relative Häufigkeit des NRS≥3 im Verlauf der Befragungen; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; NRS≥3 = Risiko für Mangelernährung; 1. Befragung NRS≥3: 17,3 % (N=19); 2. Befragung NRS≥3: 24,5 % (N=23); 3. Befragung NRS≥3: 12,2 % (N=10)

Hier zeigte sich von der ersten zur zweiten Befragung eine signifikante Zunahme ($p = 0,035$) der Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung. Außerdem zeigte sich von der zweiten zur dritten Befragung eine signifikante Abnahme ($p = 0,007$) der Patienten mit Risiko für Mangelernährung. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Rauchverhalten in Bezug auf das Risiko für Mangelernährung konnte nicht bestätigt werden.

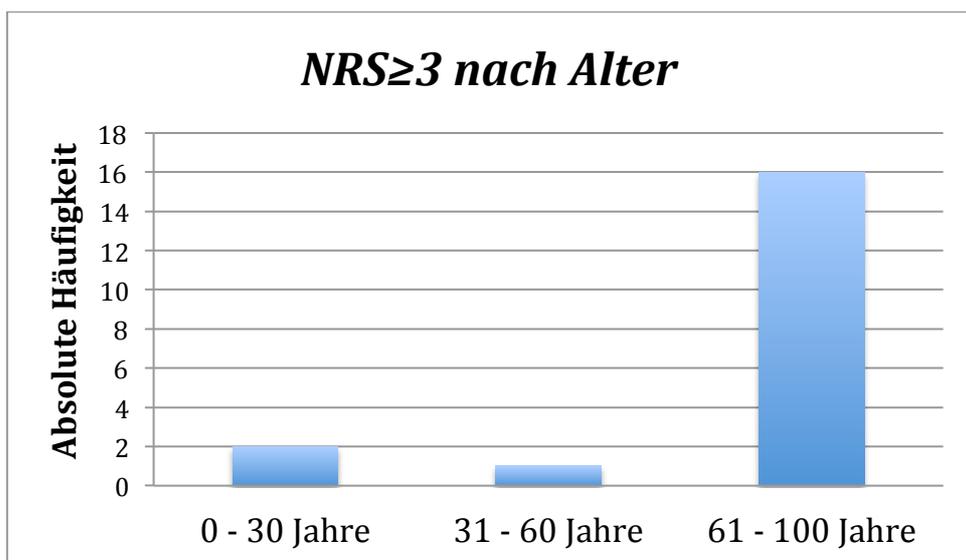


Abbildung 9: Absolute Häufigkeit des NRS ≥ 3 aufgeteilt nach Alterskategorien; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; NRS ≥ 3 = Risiko für Mangelernährung; 0 - 30 Jahre: N=2 (10,5 %); 31 - 60 Jahre: N=1 (5,3 %); 61 - 100 Jahre: N=16 (84,2 %)

Von den 19 Patienten mit einem NRS ≥ 3 waren 2 Patienten (10,5 %) jünger als 31 Jahre, 1 Patient (5,3 %) jünger als 61 Jahre und 16 Patienten (84,2 %) älter als 61 Jahre (Abb. 9). Das Risiko einer Mangelernährung war somit in der Alterskategorie von 61 - 100 Jahre signifikant höher als in den Kategorien von 0 - 30 Jahren und 31 - 60 Jahren ($p < 0,001$).

3.2.2 MNA

Der MNA ist eine Screening-Methode für Mangelernährung, die sich vor allem auf ältere Patienten bezieht. Deshalb ist die folgende Auswertung auf Patienten ab einem Alter von 60 Jahren beschränkt. In dieser Stichprobe entspricht dies 50 Patienten.

Nach dem MNA-Screening zeigten bei der Erstbefragung 32 Patienten (64 %) eine normale Ernährung, 16 Patienten (32 %) ein Risiko für Mangelernährung und 2 Patienten (4 %) Mangelernährung auf (Tab. 7).

Tabelle 7: Einteilung des MNA-Screenings zur Zeit der 3 Befragungen

	1. Befragung	2. Befragung	3. Befragung
Normale Ernährung	32 (64,0 %)	26 (61,9 %)	25 (69,4 %)
Risiko Mangelernährung	16 (32,0 %)	15 (35,7 %)	11 (30,6 %)
Mangelernährung	2 (4,0 %)	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)

Angabe in Absolute Häufigkeit und Prozent

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Befragungen ließ sich nicht nachweisen.

Für die MNA-Gesamtbefragung ergaben sich für die Erstbefragung 34 Patienten (68,0 %) mit normalen Ernährungsstatus, 14 Patienten (28,0 %) mit Risiko für Mangelernährung und 2 Patienten (4,0 %) mit Mangelernährung (Tab. 8) (Abb. 10).

Tabelle 8: Einteilung des MNA-Assessments zur Zeit der 3 Befragungen

	1. Befragung	2. Befragung	3. Befragung
Normaler Ernährungszustand	34 (68,0 %)	21 (50,0 %)	32 (74,4 %)
Risiko Mangelernährung	14 (28,0 %)	20 (47,6 %)	11 (25,6 %)
Mangelernährung	2 (4,0 %)	1 (2,4 %)	0 (0,0 %)

Angabe in absolute Häufigkeit und Prozent

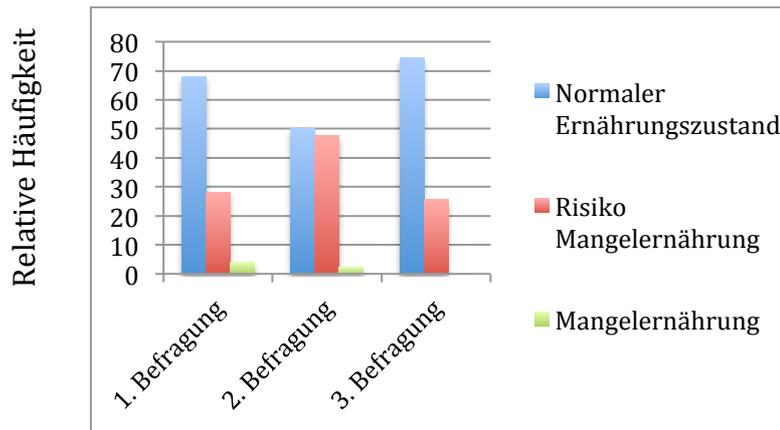


Abbildung 10: Relative Häufigkeit der MNA-Assessment-Kategorien; MNA: Mini Nutritional Assessment; Inhalte siehe Tabelle 8

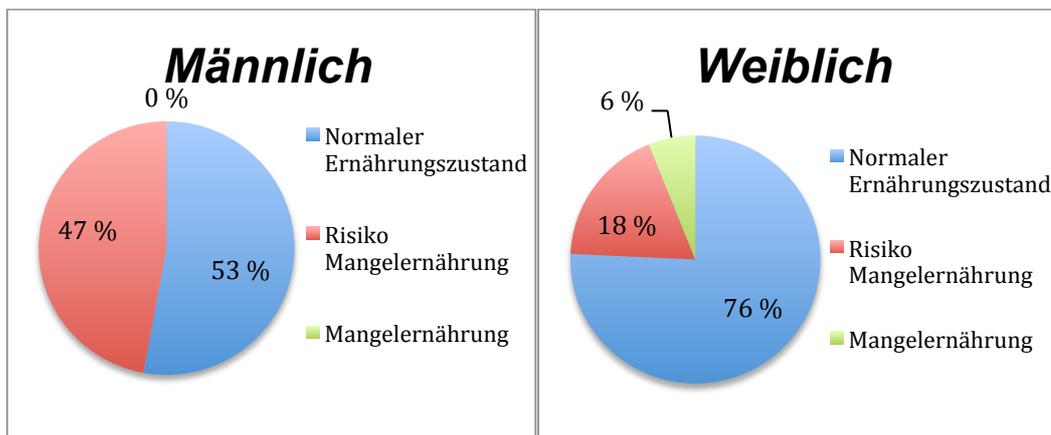


Abbildung 11: Relative Häufigkeit der MNA-Assessment-Kategorien nach Geschlecht; MNA: Mini Nutritional Assessment; Männer: Mangelernährung: 0 % (N=0); Risiko für Mangelernährung: 47 % (N=8); Normaler Ernährungszustand: 53 % (N=9); Frauen: Mangelernährung: 6 % (N=2); Risiko für Mangelernährung: 18 % (N=6); Normaler Ernährungszustand: 76 % (N=25)

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte hier nicht festgestellt werden (Abb. 11).

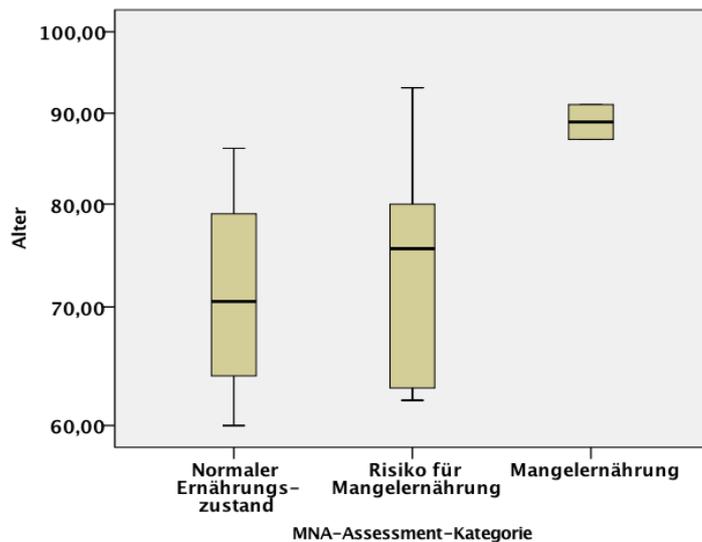


Abbildung 12: Alter in Jahren aufgeteilt nach MNA-Assessment-Kategorien; MNA: Mini Nutritional Assessment; N: Absolute Anzahl; Medianes Alter in Jahren: Normaler Ernährungszustand: 71,0 (N=32); Risiko für Mangelernährung: 75,5 (N=14); Mangelernährung: 89,0 (N=2)

Zwischen dem Alter und der Mangelernährung hat sich ein signifikanter Unterschied ergeben ($p = 0,019$). So zeigten ältere Patienten eher eine Mangelernährung als jüngere (Abb. 12). Wobei zwischen dem Risiko für Mangelernährung und normalen Ernährungszustand kein signifikanter Unterschied bestand (Abb. 12).

3.3 Schmerzen

Bei der ersten Befragung lag der Mittelwert der Schmerzen auf der numerischen Ratingskala bei $3,2 \pm 2,8$. Bei der Zweit- und Drittbefragung lag dieser bei $2,3 \pm 2,3$ und $1,7 \pm 2,0$. Am häufigsten wurde bei allen drei Befragungen der Schmerz 0 geäußert. Die Schmerzabnahme von der Erstbefragung zur Zweitbefragung ($p = 0,006$) ist wie zur Drittbefragung signifikant ($p < 0,001$). Auch von der Zweit- zur Drittbefragung hat der Schmerz signifikant abgenommen ($p = 0,003$). Außerdem gaben Frauen signifikant höhere Schmerzen an als Männer ($p = 0,013$). Ein Zusammenhang zwischen Schmerzen und Mangelernährung sowie Rauchen ließ sich nicht nachweisen. Auch die Parameter des NRS-Vorscreenings zeigten keinen Zusammenhang mit den Schmerzen. Allerdings ergab die Analyse, dass bei Patienten, die

mindestens gelegentlich Alkohol trinken die Schmerzen signifikant geringer sind ($p = 0,016$).

3.4 Klinisches Outcome

3.4.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes lag bei $9,6 \pm 6,3$ Tagen. Die kürzeste Liegedauer betrug 3 Tage, während die längste 30 Tage anhielt. Bei Männern lag die durchschnittliche Liegedauer bei $9,2 \pm 6,2$ Tagen, bei Frauen lag diese bei $10,0 \pm 6,4$ Tagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand nicht. Die häufigsten Angaben zur Liegedauer betragen 4 (18,2 %), 5 (8,2 %) und 6 (14,5 %) Tage (Abb. 13).

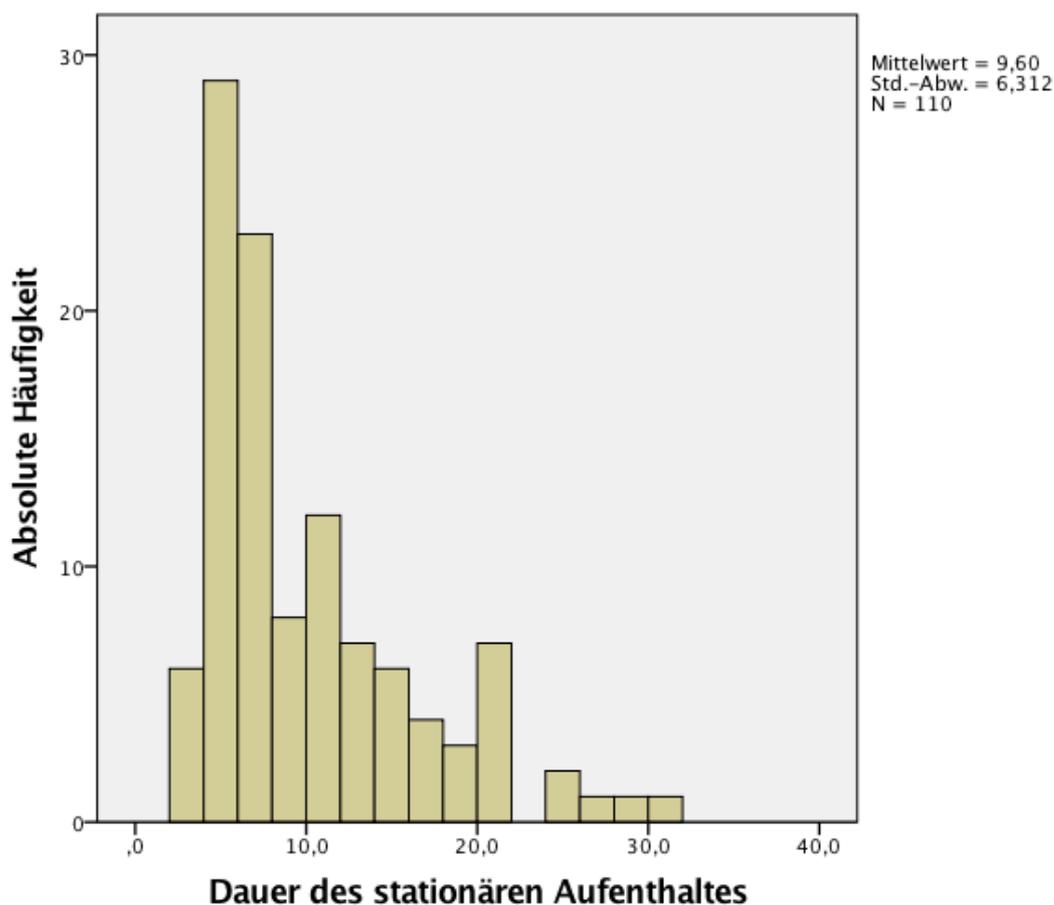


Abbildung 13: Histogramm zur Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen;

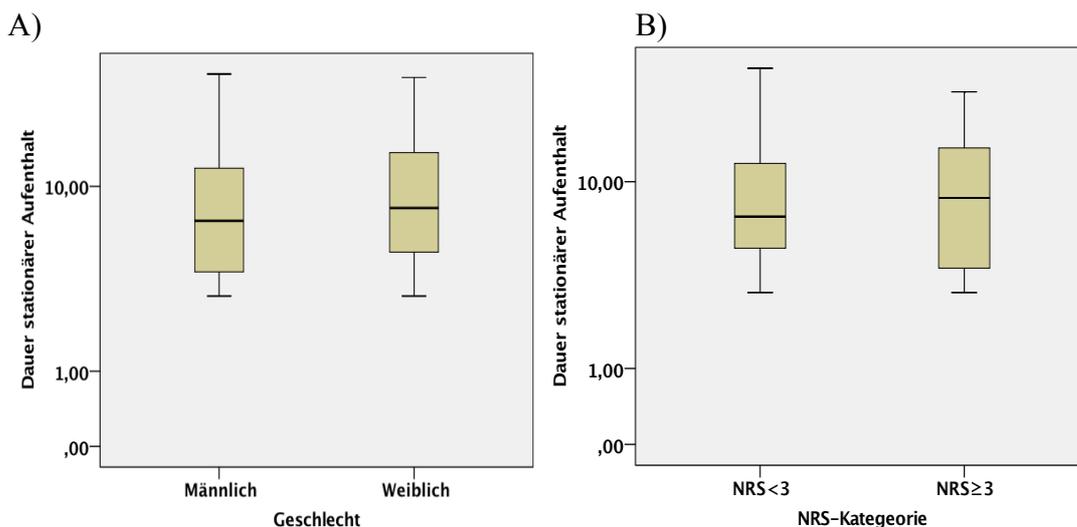
Bezüglich des Ernährungsstatus, aufgeteilt nach NRS, ließ sich ebenso kein signifikanter Unterschied in der Liegedauer der Patienten feststellen. Die durchschnittliche Liegedauer bei einem $NRS < 3$ lag bei $9,6 \pm 6,3$ und bei einem $NRS \geq 3$ bei $9,75 \pm 6,4$ (Abb. 14).

Bezüglich des Ernährungsstatus aufgeteilt nach MNA-Kategorien war ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Liegedauer feststellbar. Die durchschnittliche Liegedauer betrug in den Kategorien normaler Ernährungsstatus, Risiko für Mangelernährung und Mangelernährung: $9,5 \pm 6,6$, $9,7 \pm 5,5$ und $13 \pm 6,6$ Tage (Abb. 14).

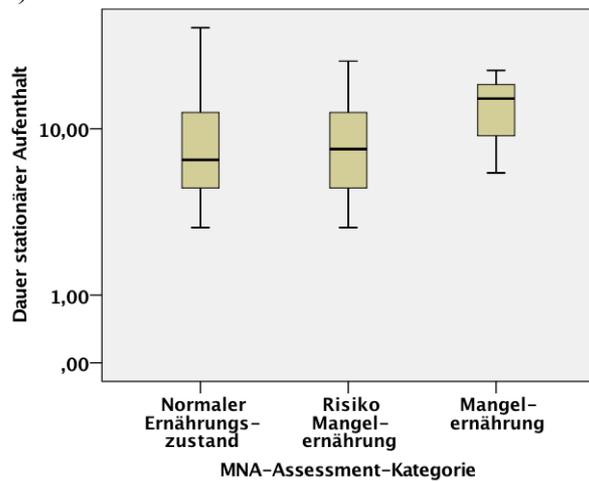
Das Rauchverhalten zeigte in allen 3 Kategorien keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Liegedauer.

Diese betrug bei Nichtrauchern $10,1 \pm 6,7$, bei ehemaligen Rauchern $7,5 \pm 4,6$ und bei Rauchern $10,0 \pm 6,4$ (Abb. 14).

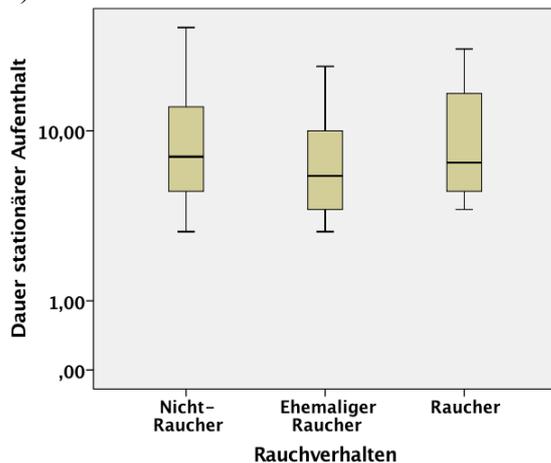
Der Alkoholkonsum hatte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der Tage des stationären Aufenthaltes. Bei Patienten, die keinen Alkohol konsumierten, betrug die durchschnittliche Liegedauer $10,2 \pm 6,8$ Tage und bei Patienten, die mindestens gelegentlich Alkohol tranken, $9,2 \pm 6,0$ (Abb. 14).



C)



D)



E)

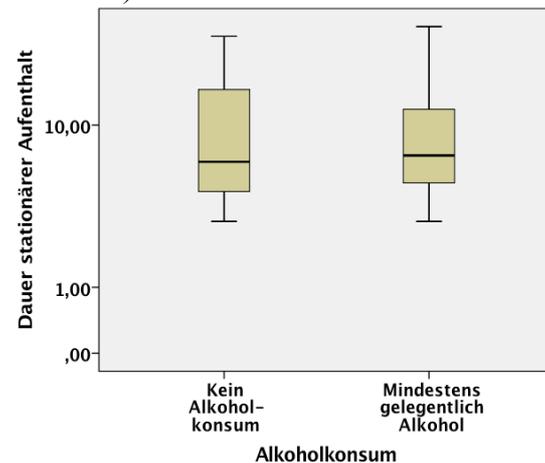


Abbildung 14: Dauer des stationären Aufenthaltes aufgeteilt nach Geschlecht NRS- und MNA-Assessment-Kategorie, Rauchverhalten und Alkoholkonsum;
 NRS: Nutritional Risk Screening; $NRS \geq 3$ = Risiko für Mangelernährung; MNA: Mini Nutritional Assessment; Median: Männer: 7,0; Frauen: 8,0 (A); $NRS < 3$: 7,0; $NRS \geq 3$: 8,5 (B); Normaler Ernährungszustand: 7,0; Risiko für Mangelernährung: 8,0; Mangelernährung: 14,0 (C); Nicht-raucher: 7,5; Ehemaliger Raucher: 6,0; Raucher: 7,0 (D); Kein Alkoholkonsum: 6,5; Mindestens gelegentlich: 7,0 (E)

Das Alter, die Anzahl der Nebenerkrankungen und der BMI hatten keinen Einfluss auf die Liegedauer der Patienten.

3.4.2 Poststationäre Versorgung

Nach der stationären Versorgung konnten 94 Patienten (85,5 %) nach Hause, 4 Patienten (3,6 %) in ein Alten- oder Pflegeheim, 1 Patient (0,9 %) in ein anderes Krankenhaus und 11 Patienten (10,0 %) in eine stationäre Reha entlassen werden (Abb. 15).

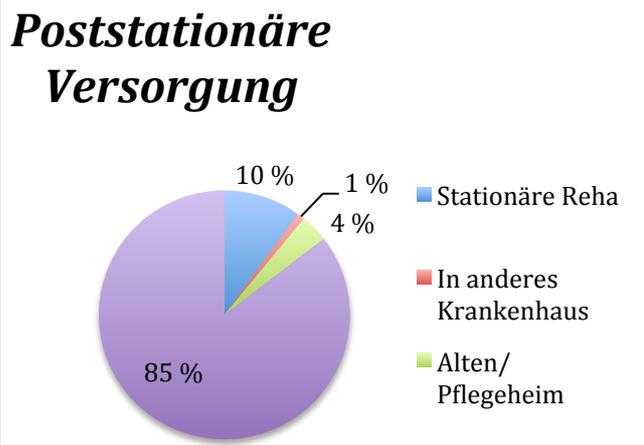


Abbildung 15: Relative Häufigkeit der poststationären Versorgung;
 Nach Hause: 85,5 % (N=94); Alten- oder Pflegeheim: 3,6 % (N=4); Stationäre Reha: 10,0 % (N=11); Anderes Krankenhaus: 0,9 % (N=1)

3.4.3 Stationäre Komplikationen

Von 110 Patienten traten bei 12 Patienten (10,9 %) noch während des stationären Aufenthaltes Komplikationen auf. Einer der Patienten (0,9 %) hatte Wundheilungsstörungen. 11 Patienten (10,0 %) zeigten sonstige Komplikationen wie ausgeprägte Weichteilschäden. Ein signifikanter Unterschied zwischen $NRS < 3$ und $NRS \geq 3$ bezüglich den aufgetretenen Komplikationen konnte nicht festgestellt werden (Tab. 9).

Tabelle 9: Komplikationen aufgeteilt nach $NRS \geq 3$ und $NRS < 3$

	NRS < 3	NRS ≥ 3
Komplikation	11 (10 %)	1 (0,9 %)
Keine Komplikation	80 (72,7 %)	18 (16,4 %)

Angabe in absolute Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutrition Risk Screening

Nach Aufteilung in die MNA-Kategorien hatten von 81 Patienten mit normalen Ernährungsstatus 10 (12,3 %) eine Komplikation und von 26 Patienten mit Risiko für Mangelernährung 2 (7,7 %) eine Komplikation. Von den 2 Patienten mit Mangelernährung hatte keiner Komplikationen. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden.

Es ergaben sich bei Patienten, die rauchten oder Alkohol mindestens gelegentlich konsumierten, keine signifikanten Unterschiede. Das Analoge galt für die Merkmale Anzahl der Nebenerkrankungen, Geschlecht, Alter der Patienten und BMI.

3.4.4 Komplikationen im Verlauf

Von den ursprünglichen 110 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, konnten hierfür nur 76 Patienten herangezogen werden, da nicht jeder Patient zur Zweit- und Drittbefragung erreicht wurde. Von diesen 76 Patienten zeigten 22 (28,9 %) mindestens eine Komplikation, während 54 Patienten (71,1 %) keine Komplikationen angaben.

Um einen Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus des Patienten und dem Auftreten von Komplikationen im Verlauf darzustellen, wurden hierfür wieder der NRS und der MNA herangezogen (Tab. 10).

Tabelle 10: Komplikationen im Verlauf nach NRS- und MNA-Kategorien

	NRS<3	NRS≥3	MNA-Kategorie 1	MNA-Kategorie 2 + 3
Komplikationen	19 (25,0 %)	3 (3,9 %)	17 (22,4 %)	5 (6,6 %)
% innerhalb von Komplikationen	86,4 %	13,6 %	77,3 %	22,7 %
Keine Komplikationen	48 (63,2 %)	6 (7,8 %)	44 (57,9 %)	10 (13,2 %)
% innerhalb von Komplikationen	88,9 %	11,1 %	81,5 %	18,5 %

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutrition Risk Screening

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationen im Verlauf konnte bei den Merkmalen Geschlecht, Anzahl der Nebenerkrankungen, BMI, Alter, Rauchverhalten und Alkoholkonsum nicht nachgewiesen werden (Abb. 16 - 19).

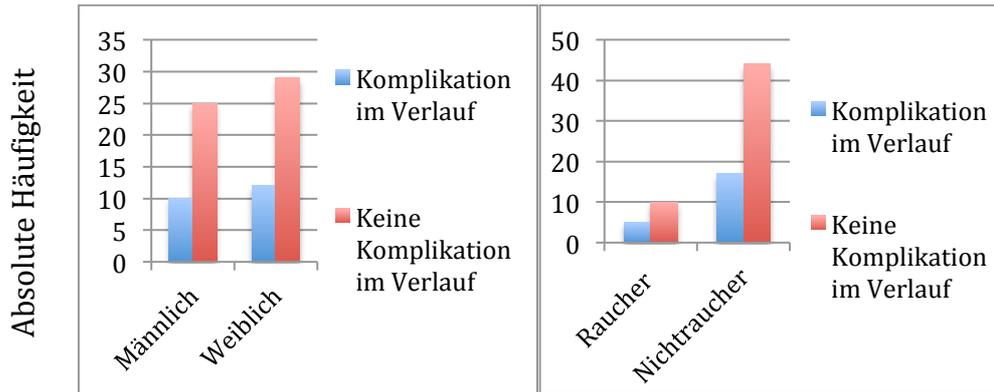


Abbildung 16: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Geschlecht;
Absolute Häufigkeit; Männlich: Komplikation: N=10 (28,6 %), Keine Komplikation: N=25 (71,4 %); Weiblich: Komplikation: N=12 (29,3 %), Keine Komplikation: N=29 (70,7 %)

Abbildung 17: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Rauchverhalten;
Absolute Häufigkeit; Raucher: Komplikation: N=5 (33,3 %); Keine Komplikation: N=10 (66,6 %); Nichtraucher: Komplikation: N=17 (27,9 %), Keine Komplikation: N=44 (72,1 %)

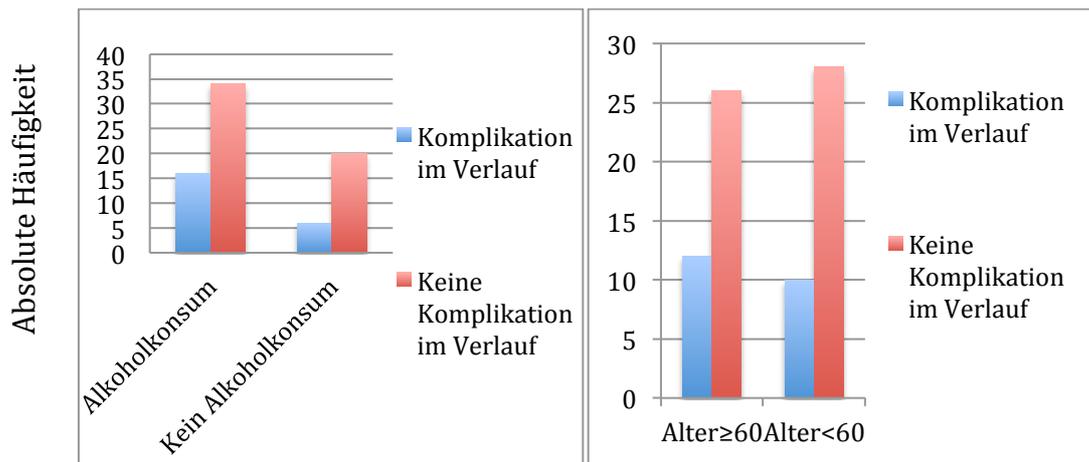


Abbildung 18: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Alkoholkonsum;
Absolute Häufigkeit; Alkoholkonsum: Komplikation: N=16 (32,0 %), Keine Komplikation: N=34 (68,0 %); Kein Alkoholkonsum: Komplikation: N=6 (23,1 %), Keine Komplikation: N=20 (76,9 %)

Abbildung 19: Komplikation im Verlauf aufgeteilt nach Alter;
Absolute Häufigkeit; Alter < 60: Komplikation: N=12 (31,6 %); Keine Komplikation: N=26 (68,4 %); Alter > 60: Komplikation: N=10 (26,3 %); Keine Komplikation N=28 (73,7 %)

3.4.5 Heilungsverlauf

Zur Beschreibung des Heilungsverlaufs und dessen Einflussfaktoren wurde die 2- Monats- und 6- Monatsbefragung getrennt voneinander bewertet.

Tabelle 11: Heilungsverlauf nach NRS- und MNA-Kategorien

	NRS<3	NRS≥3	MNA-Kategorie 1	MNA-Kategorie 2 und 3
Heilung regelrecht 8 Wochen	57 (64,8 %)	9 (10,2 %)	53 (60,2 %)	13 (14,8 %)
Prozent innerhalb Heilung regelrecht	86,4 %	13,6 %	80,3 %	19,7 %
Heilung nicht regelrecht 8 Wochen	20 (22,7 %)	2 (2,3 %)	15 (17,1 %)	7 (7,9 %)
Prozent innerhalb Heilung nicht regelrecht	90,1 %	9,1 %	68,2 %	31,8 %
Heilung regelrecht 6 Monate	50 (62,5 %)	12 (15,0 %)	48 (60,0 %)	14 (17,5 %)
Prozent innerhalb Heilung regelrecht	80,6 %	19,4 %	77,4 %	22,6 %
Heilung nicht regelrecht 6 Monate	17 (21,3 %)	1 (1,3 %)	15 (18,8 %)	3 (3,8 %)
Prozent innerhalb Heilung nicht regelrecht	94,4 %	5,6 %	83,3 %	16,7 %

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutrition Risk Screening; MNA: Mini Nutritional Assessment

Ein signifikanter Einfluss der Mangelernährung, die durch den NRS und MNA gescreent wurde, war nicht festzustellen.

Im Folgenden wurde der Heilungsverlauf der Zweit- und Drittbefragung zusammengefasst. Dabei reduzierte sich die Stichprobe auf 71 Patienten, da nicht alle Patienten im Follow-up gescreent werden konnten. Davon hatten 48 Patienten (67,6 %) einen regelrechten und 23 Patienten (32,4 %) einen verzögerten Heilungsverlauf. Bei den über 60-jährigen Patienten (33) zeigten 24 einen regelrechten und 9 einen verzögerten Verlauf. Bei den unter 60-jährigen (38) zeigten 24 einen regelrechten und 14 einen verzögerten Verlauf. Der Unterschied gilt als nicht signifikant.

Von den 71 Patienten waren 56 Nichtraucher (78,8 %) und 15 Raucher (21,1 %). Von den Rauchern zeigten 8 Patienten einen regelrechten und 7 Patienten einen verzögerten Heilungsverlauf. Bei den Nichtrauchern zeigten 40 Patienten einen regelrechten und 16 einen verzögerten Heilungsverlauf. Diese Tendenz reichte für ein signifikantes Ergebnis nicht aus (Abb. 20).

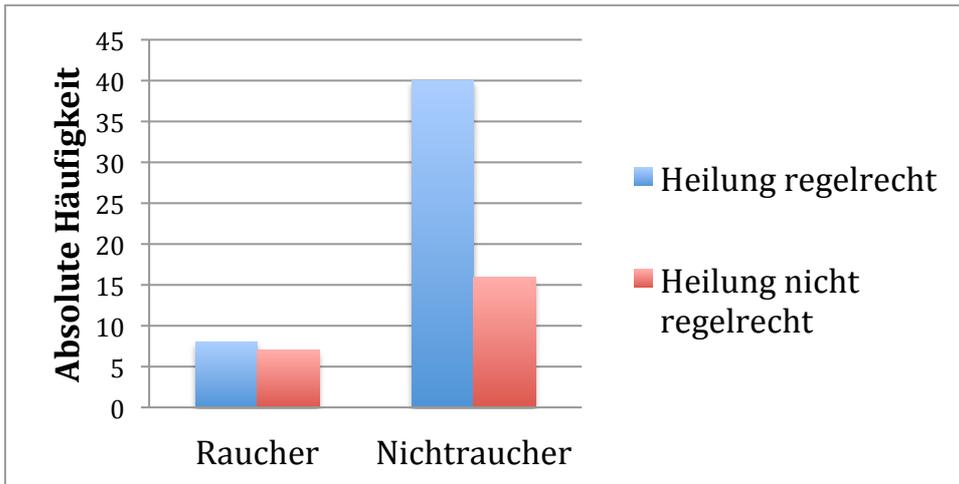


Abbildung 20: Heilungsverlauf in Abhängigkeit vom Rauchverhalten; Absolute Häufigkeit; N: Absolute Anzahl; Raucher: Heilung regelrecht: N=8 (53,3 %), Heilung nicht regelrecht: N=7 (46,7 %); Nichtraucher: Heilung regelrecht: N=40 (71,4 %); Heilung nicht regelrecht: N=16 (28,6 %)

Der Einfluss des Geschlechts, Alkoholkonsum, BMI und Anzahl der Nebenerkrankungen zeigten keinen signifikanten Einfluss.

3.4.6 Knochenbruchheilung

Von 78 Patienten der Zweitbefragten hatten 69 Patienten (88,5 %) eine regelrechte, 4 Patienten (5,1 %) eine nicht-relevante und 5 (6,4 %) Patienten eine nicht-regelrechte Knochenbruchheilung (Abb. 21).

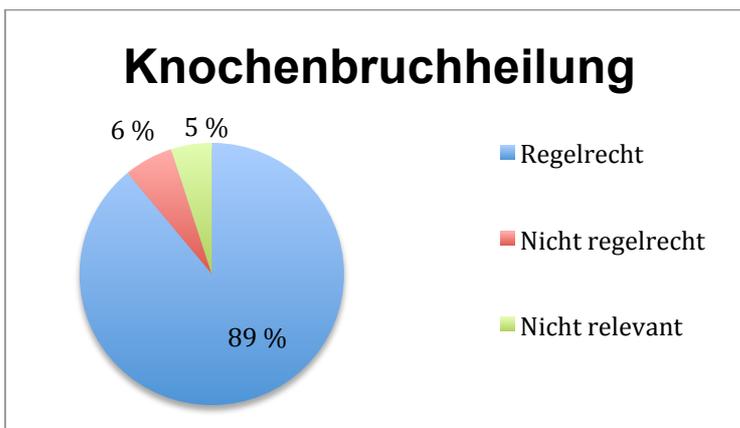


Abbildung 21: Relative Häufigkeiten aufgeteilt nach den Kategorien der Knochenbruchheilung; Knochenbruchheilung: Nicht regelrecht: 6,4 % (N=5); Nicht relevant: 5,1 % (N=4); Regelrecht: 88,5 % (N=69)

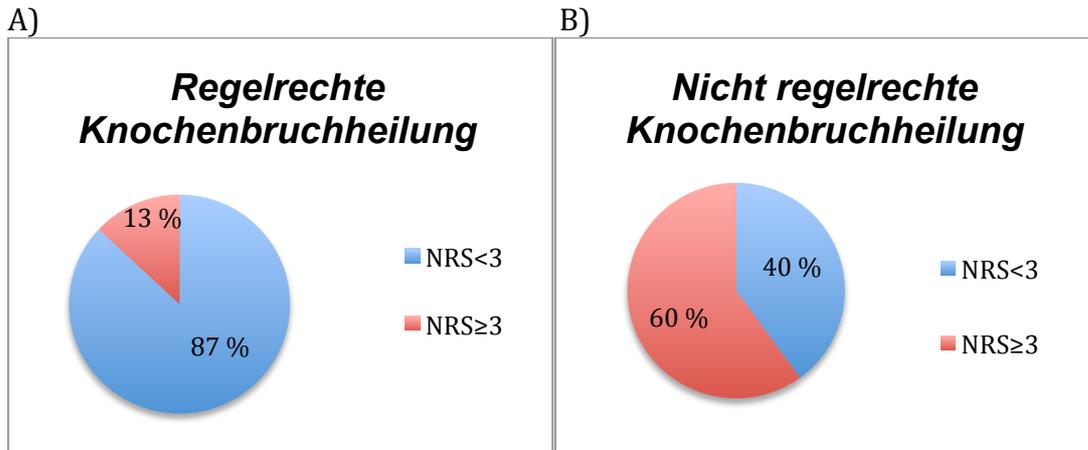


Abbildung 22: Relative Häufigkeiten der regelrechten und nicht-regelrechten Knochenbruchheilung nach NRS;
 NRS: Nutritional Risk Screening; N: Absolute Anzahl; NRS≥3 = Risiko für Mangelernährung; NRS<3 = Kein Risiko für Mangelernährung; Regelrechte Knochenbruchheilung und NRS<3 (A): 13 % (N=9); Regelrechte Knochenbruchheilung und NRS≥3 (A): 87 % (N=60); Knochenbruchheilung nicht regelrecht und NRS<3 (B): 40 % (N=2); Knochenbruchheilung nicht regelrecht und NRS≥3 (B): 60 % (N=3)

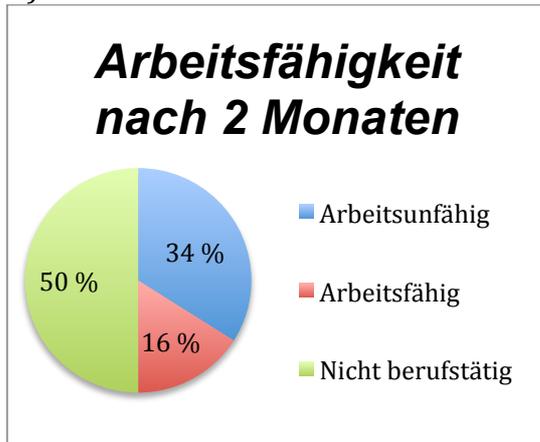
Nach dem NRS ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Knochenbruchheilung (Abb. 22). Jedoch zeigte sich, dass Patienten mit einem NRS≥3 signifikant häufiger ($p = 0,013$) chirurgische Interventionen benötigten, die keine Fraktur als Ursache hatten (Arthrose, Pseudarthrose, Revisionseingriffe).

Nach dem MNA ließ sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf die Knochenbruchheilung finden. Das Geschlecht, Alter, Alkoholkonsum, Rauchverhalten, BMI und Anzahl der Nebenerkrankungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenbruchheilung.

3.4.7 Arbeitsunfähigkeit der Patienten nach dem NRS im Verlauf

Bei der Zweit- und der Drittbefragung wurde die Arbeitsfähigkeit erfragt. Dabei gaben bei der Zweitbefragung 32 Patienten (34 %) an, noch arbeitsunfähig, 15 Patienten (16 %) arbeitsfähig und 47 Patienten (50 %) nicht mehr berufstätig zu sein. Bei der Drittbefragung waren 12 Patienten (14,6 %) noch arbeitsunfähig, 22 Patienten (26,8 %) arbeitsfähig und 48 (58,5 %) nicht mehr berufstätig (Abb. 23).

A)



B)

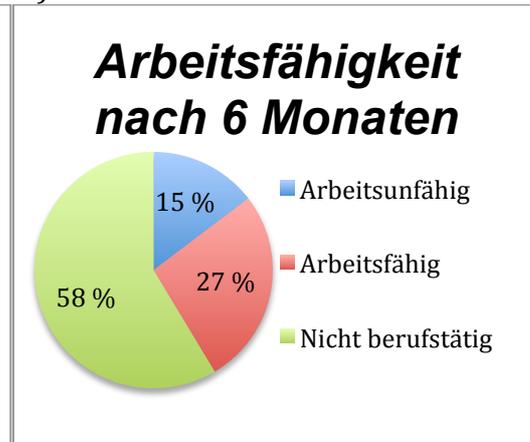


Abbildung 23: Relative Häufigkeiten der Arbeitsfähigkeit nach 2 und 6 Monaten;

N: Absolute Anzahl; Nach 2 Monaten (A): Arbeitsfähig: 16 % (N=15); Arbeitsunfähig: 34 % (N=32); Nicht berufstätig: 50 % (N=47); Nach 6 Monaten (B): Arbeitsunfähig: 15 % (N=12); Arbeitsfähig: 27 % (N=22); Nicht berufstätig: 58 % (N=48)

Von den 110 Befragten konnten in der Drittbefragung nur von 36 Patienten die Zeit der Arbeitsunfähigkeit erfasst werden. Dies lag sowohl an der Erreichbarkeit, als auch an der Erwerbslosigkeit der Patienten vor der stationären Aufnahme. Die durchschnittliche Zeit der Arbeitsunfähigkeit betrug $14,1 \pm 8,5$ Wochen.

Bei der Analyse konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Arbeitsunfähigkeitswochen und der Anzahl an Nebenerkrankungen, dem BMI, das Alter, dem Alkoholkonsum, das Rauchverhalten, dem MNA und dem NRS gefunden werden.

Allerdings zeigte sich ein „starker Zusammenhang“ zwischen der Anzahl der Arbeitsunfähigkeitswochen und der Dauer des stationären Aufenthaltes. Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,669 und war mit $p < 0,01$ signifikant.

3.4.8 Aktivitätsniveau

Bei der Zweitbefragung gaben 10 der 93 Patienten (10,8 %) an, das Aktivitätsniveau, das vor der stationären Aufnahme bestand, wieder erreicht zu haben. Bei 83 Patienten (89,2 %) konnte dies nicht erreicht werden. Nach 6 Monaten konnten von 82 Befragten 26 Patienten (31,7 %) das ursprüngliche Aktivitätsniveau erreichen, während 56 Patienten (43,8 %) dies nicht erlangten.

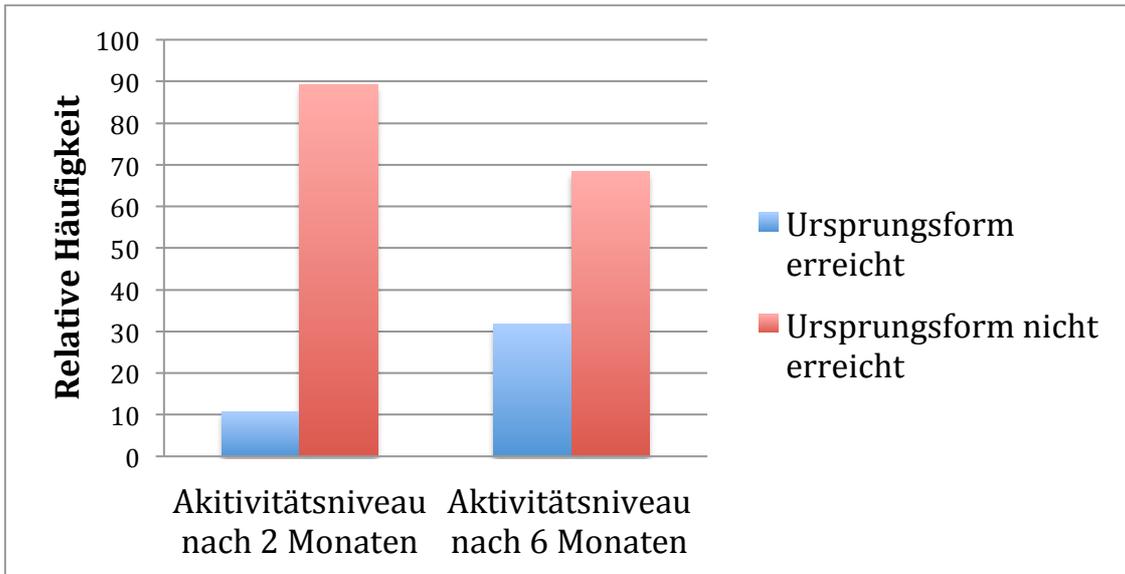


Abbildung 24: Aktivitätsniveau nach 2 und 6 Monaten; Relative Häufigkeit; N: Absolute Anzahl; Nach 2 Monaten: Ursprungsform erreicht: 10,8 % (N=10), Ursprungsform nicht erreicht: 89,2 % (N=83); Nach 6 Monaten: Ursprungsform erreicht: 31,7 % (N=26), Ursprungsform nicht erreicht 68,3 % (N=56)

Das Aktivitätsniveau hatte sich demnach im postoperativen Verlauf zwischen der Zweit- und der Drittbefragung signifikant ($p = 0,001$) verbessert (Abb. 24). Ein Zusammenhang mit dem NRS und dem MNA konnte nicht dargestellt werden.

3.4.9 Globalurteil des Patienten

Eine subjektive Einschätzung der Patienten zum allgemeinen Heilungsverlauf nach 2 und 6 Monaten zeigt Tab. 12.

Tabelle 12: Subjektive Meinung zum Heilungsverlauf

	Nach 2 Monaten	Nach 6 Monaten
Sehr gut	12 (12,8 %)	18 (22,0 %)
Gut	59 (62,8 %)	44 (53,7 %)
Mäßig	20 (21,3 %)	18 (22,0 %)
Schlecht	3 (3,2 %)	2 (2,4 %)
Sehr schlecht	-	-

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Erst- und Zweitbefragung sowie zu NRS und MNA konnte nicht gezeigt werden.

3.5 Ergebnisse unterteilt nach Frakturart

Patienten mit einer Oberschenkelfraktur zeigten die meisten Nebenerkrankungen. Die Anzahl der Nebenerkrankungen war gegenüber den Patienten mit einer Fraktur am Fuß, Unterarm, Unterschenkel und sonstigen Verletzung signifikant höher. Ebenso zeigte sich ein signifikant höheres Alter bei den Patienten mit Oberschenkelfrakturen im Vergleich zu den Patienten mit Frakturen am Fuß, Unterarm, Unterschenkel und sonstigen unfallchirurgischen Erkrankungen.

Patienten mit Beckenfrakturen zeigten gegenüber Patienten mit sonstigen, Unterschenkel- und Unterarmfrakturen signifikant höhere Schmerzen (Tab. 13).

Tabelle 13: Patientenmerkmale eingeteilt nach Frakturart

	Fuß	Ober-arm	Unter-arm	Ober-schenkel	Unter-schenkel	Sonstige	Becken
Gesamt	15	17	17	14	14	28	5
Anzahl Neben-erkrankungen	1,5 ± 1,5	2,5 ± 2,5	1,6 ± 1,9	4,1 ± 3,1	1,9 ± 1,8	2,1 ± 2,4	1,8 ± 1,8
Alter	46,9 ± 20,6	61 ± 20,1	51,8 ± 18,2	67,4 ± 21,7	48,8 ± 17,8	51,5 ± 21,9	45,4 ± 23,3
Schmerzen	3,3 ± 3,1	3,7 ± 3,2	2,7 ± 2,6	4,2 ± 3,1	2,8 ± 2,6	2,1 ± 1,8	6,6 ± 2,7
Komplikation	5 (33,3 %)	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)	2 (14,3 %)	2 (14,3 %)	7 (25,0 %)	0 (0,0 %)
Heilung nicht regelrecht	3 (20,0 %)	4 (23,5 %)	4 (23,5 %)	1 (0,7 %)	2 (14,3 %)	8 (28,6 %)	0 (0,0 %)
NRS<3	13 (86,7 %)	16 (94,1 %)	16 (94,1 %)	9 (64,3 %)	12 (85,7 %)	22 (78,6 %)	3 (60,0 %)
NRS≥3	2 (13,3 %)	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)	5 (35,7 %)	2 (14,3 %)	6 (21,4 %)	2 (40,0 %)
MNA>24	9 (60,0 %)	14 (82,4 %)	16 (94,1 %)	6 (42,9 %)	10 (71,4 %)	23 (82,1 %)	3 (60,0 %)
MNA 17-23,5	6 (40,0 %)	3 (17,6 %)	1 (5,95 %)	6 (42,9 %)	4 (28,6 %)	5 (17,9 %)	1 (20,0 %)
MNA<17	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (14,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)
MNA<23,5	6 (40,0 %)	3 (17,6 %)	1 (5,95 %)	8 (57,2 %)	4 (28,6 %)	5 (17,9 %)	2 (40,0 %)

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutritional Risk Screening; MNA: Mini Nutritional Assessment

Komplikationen zeigten sich bei Fußfrakturen signifikant häufiger als bei Oberarm- ($p = 0,019$) und Unterarmfrakturen ($p = 0,024$). Im Verhältnis zu den Oberschenkel- und Unterschenkel- und sonstigen Verletzungen und

Beckenfrakturen gab es keine signifikanten Unterschiede (Abb. 25). Bezüglich der Heilung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frakturarten festgestellt werden.

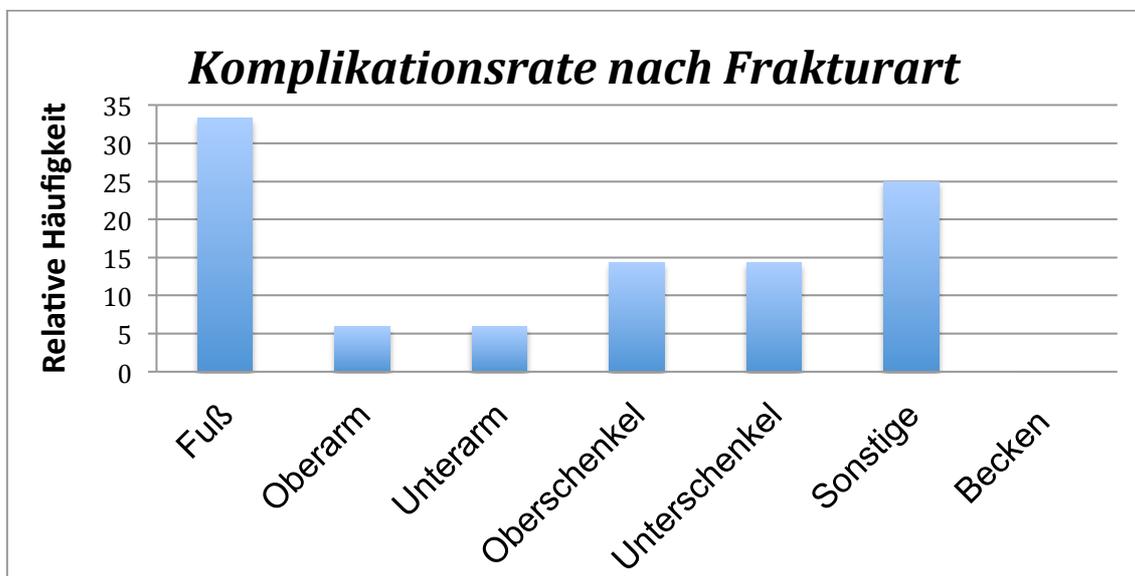


Abbildung 25: Relative Häufigkeit einer Komplikation aufgeteilt nach der Frakturart; N: Absolute Anzahl; Fuß: 33,3 % (N=5); Oberarm: 5,9 % (N=1); Unterarm: 5,9 % (N=1); Oberschenkel: 14,3 % (N=2); Unterschenkel: 14,3 % (N=2); Sonstige: 25,0 % (N=7); Becken: 0 % (N=0)

Beim Vergleich der Beckenfrakturen mit den Oberarm- und Unterarmfrakturen war der p-Wert von 0,051 nahe dem 5-prozentigen Signifikanzniveau.

Außerdem zeigten Patienten mit einer Oberschenkelfraktur signifikant häufiger einen NRS \geq 3 als Patienten mit einer Oberarm- oder Unterarmfraktur ($p = 0,036$) (Abb. 26). Innerhalb der Frakturarten zeigten sich hinsichtlich des NRS keine signifikanten Unterschiede bezüglich Komplikationen und Heilung.

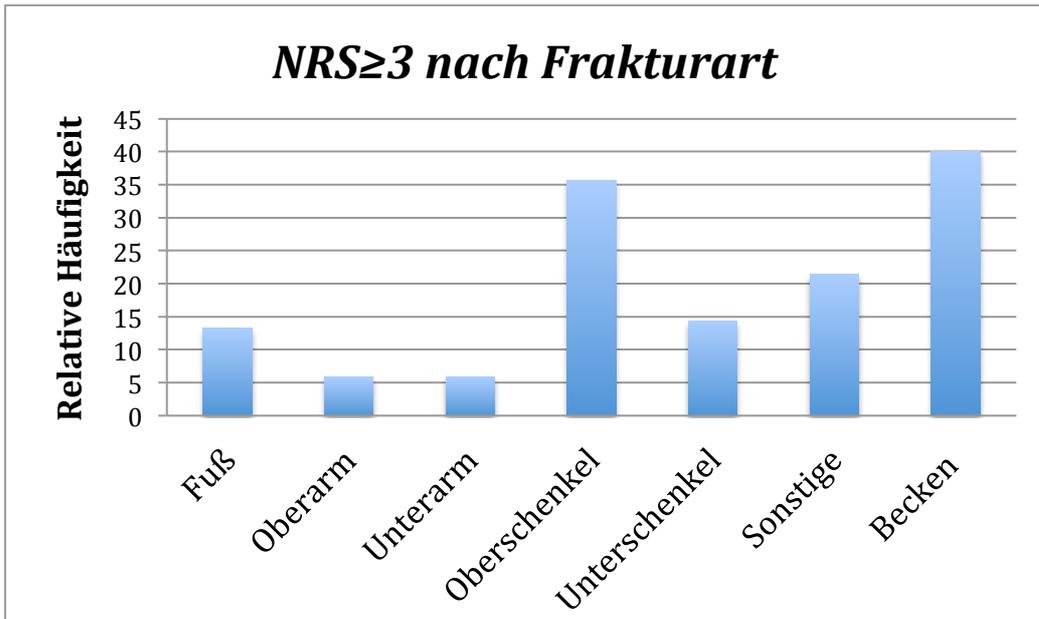


Abbildung 26: Relative Häufigkeit der Patienten mit einem NRS \geq 3 innerhalb einer Frakturart; N: Absolute Anzahl; NRS: Nutritional Risk Screening; NRS \geq 3 = Risiko für Mangelernährung; Fuß: 13,3 % (N=2), Oberarm: 5,9 % (N=1), Unterarm: 5,9 % (N=1), Oberschenkel: 35,7 % (N=5), Unterschenkel: 14,3 % (N=2), Sonstige: 21,4 % (N=6), Becken: 40,0 % (N=2)

Bei der näheren Untersuchung des MNA innerhalb der Frakturgruppen zeigte sich, dass Patienten mit einer Oberschenkelfraktur signifikant häufiger mindestens ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen als Patienten mit einer Unterarmfraktur ($p = 0,002$), Oberarmfraktur ($p = 0,022$) oder sonstigen Verletzung ($p = 0,009$). Dies zeigte sich allerdings nicht gegenüber Frakturen am Fuß, Unterschenkel und Becken. Außerdem war der $MNA < 23,5$ signifikant häufiger bei Fußfrakturen als bei Unterarmfrakturen ($p = 0,02$) (Abb. 27).

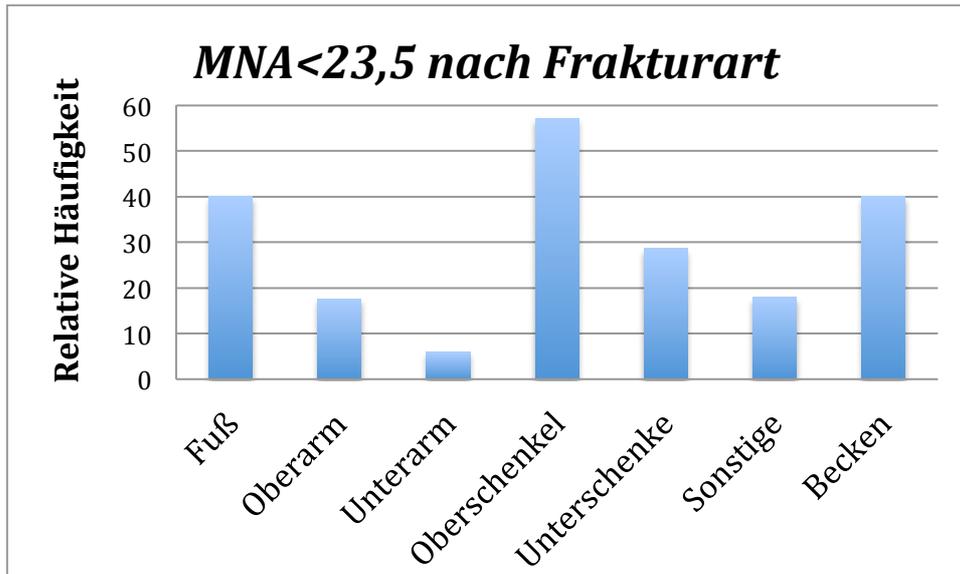


Abbildung 27: Relative Häufigkeit der Patienten mit MNA<23,5 innerhalb der Frakturart:
 N: Absolute Anzahl; MNA: Mini Nutritional Assessment; MNA<23,5 = Risiko für Mangelernährung; Fuß: 40,0 % (N=6), Oberarm: 17,6 % (N=3), Unterarm: 5,9 % (N=1), Oberschenkel: 57,1 % (N=8), Unterschenkel: 28,6 % (N=4), Sonstige: 17,9 % (N=5), Becken: 40,0 % (N=2)

Zusätzlich ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen MNA<23,5 und der Heilung herstellen. Diese war bei Patienten mit mindestens einem Risiko für Mangelernährung mit einem p-Wert von 0,023 signifikant häufiger nicht-regelrecht.

Tabelle 14: Komplikation und Heilung in Abhängigkeit von NRS, MNA und Frakturart

	Fuß	Oberarm	Unterarm	Oberschenkel	Unterschenkel	Sonstige	Becken
Komplikation und NRS≥3	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)
Komplikation und MNA<23,5	2 (16,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	2 (18,2 %)	0 (0,0 %)	2 (40,0 %)
Heilung nicht regelrecht und NRS≥3	1 (8,3 %)	4 (26,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,4 %)	2 (40,0 %)
Heilung nicht regelrecht und MNA<23,5	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)	2 (22,2 %)	3 (13,0 %)	2 (40,0 %)

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutritional Risk Screening; MNA: Minimal Nutritional Assessment

3.6 Beschreibung und Zytokinbestimmung ausgewählter Patienten

3.6.1 Einschlusskriterien für die Zytokinbestimmung

Die Auswertung des Zytokin-Arrays wurde nicht bei allen Patienten durchgeführt. Insgesamt wurde bei 30 Personen der Zytokin-Array bestimmt, wobei 2 Gruppen mit jeweils 15 Personen gebildet wurden. Die erste Gruppe stellt die Kontrollgruppe dar. Sie bestand weitestgehend aus gesunden Personen in einem Alter zwischen 40 und 70 Jahren, die vor allem keine Erkrankung des Knochenstoffwechsels aufwiesen. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, die auf der unfallchirurgischen Station D2 der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen behandelt wurden und ebenfalls zwischen 40 und 70 Jahre alt waren. Allerdings reduzierte sich die Patientengruppe bei der Zytokindarstellung um einen Patienten, da er für die Follow-up-Befragung nicht zur Verfügung stand.

3.6.2 Beschreibung der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 15 Patienten mit 5 Männern und 10 Frauen. Der durchschnittliche BMI lag bei $24,4 \text{ kg/m}^2 \pm 2,6$. Der kleinste BMI lag bei 19,2 und der größte BMI bei $28,2 \text{ kg/m}^2$. Das durchschnittliche Alter betrug $54,4 \pm 7,4$ Jahre. Der jüngste Patient war 40 und der älteste Patient 66 Jahre alt. Die Anzahl der Nebenerkrankungen erreichte mit 2 den maximalen Wert. Allerdings gab es auch Patienten die keine Nebenerkrankung aufwiesen, wobei der durchschnittliche Wert bei $0,3 \pm 0,6$ lag (Tab. 15).

Keiner der Kontrollpersonen wies einen $\text{NRS} \geq 3$ oder einen $\text{MNA} < 23,5$ auf. In dieser Gruppe waren 5 Raucher (10 Nichtraucher) und 11 Personen, die mindestens gelegentlich Alkohol tranken (4 Personen tranken überhaupt keinen Alkohol).

Tabelle 15: Allgemeine Merkmale der Kontrollpersonen mit Zytokinauswertung

	Mittelwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum
BMI	24,4	2,6	28,2	19,2
Alter	54,4	7,4	40	66
Anzahl der Nebenerkrankungen	0,3	0,6	2	0
Medikamentenanzahl	0,5	1	3	0
Schmerz	0	0	0	0
SF-Körperfunktion	97,7	3,7	100	90
SF-Körperliche Rollenfunktion	98,3	6,5	100	75
SF-Körperliche Schmerzen	95,7	7,3	100	84
SF-Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	85,5	13,9	100	62
SF-Vitalität	75,3	11,4	95	50
SF-Soziale Funktionsfähigkeit	99,2	3,2	100	87,5
SF-Emotionale Rollenfunktion	97,6	8,9	100	66,7
SF-Psychisches Wohlbefinden	82,7	14,7	100	52

SF: Short Form 36; BMI: Body Mass Index

3.6.3 Beschreibung der Patientengruppe

Die Patientengruppe bestand aus 15 Patienten mit 9 Männern und 6 Frauen. Der durchschnittliche BMI lag bei 24,3 kg/m² wobei der niedrigste Wert bei 21,5 und der höchste bei 28,1 kg/m² lag (Tab. 16). Das durchschnittliche Alter betrug 56,7 ± 1,7 Jahre. Der jüngste Patient war 44 und der älteste Patient 70 Jahre alt. Die Anzahl der Nebenerkrankungen betrug im Mittel 1,5 ± 1,2 (Tab. 16). Ein Patient (6,7 %) wies einen NRS≥3 und 3 Patienten (20,0 %) einen MNA<23,5 auf. In dieser Gruppe waren 2 Raucher (13 Nichtraucher) und 11 Personen, die mindestens gelegentlich Alkohol tranken (4 Personen tranken überhaupt keinen Alkohol) (Tab. 17).

Tabelle 16: Allgemeine Merkmale der Patienten mit Zytokinauswertung

	Mittelwert	Standard- abweichung	Maximum	Minimum
BMI	24,3	1,7	28,1	21,5
Alter	56,7	7,6	70	44
Anzahl der Nebenerkrankungen	1,5	1,2	4	0
Medikamentenanzahl	0,7	1,0	3	0
Schmerz	2,8	2,5	8	0
SF-Körperfunktion	97,3	5,3	100	85
SF-Körperliche Rollenfunktion	63,3	42,1	100	0
SF-Körperliche Schmerzen	77,9	29,4	100	22
SF-Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	68,5	20,7	100	27
SF-Vitalität	63,6	16,5	90	35
SF-Soziale Funktionsfähigkeit	86,7	18,6	100	37,5
SF-Emotionale Rollenfunktion	86,7	35,2	100	0
SF-Psychisches Wohlbefinden	74,2	13	92	52
Dauer stationärer Aufenthalt	6,9	4,4	16	3

SF: Short Form 36; BMI: Body Mass Index

Tabelle 17: Weitere Merkmale der Patienten mit Zytokinauswertung

	Anzahl
NRS \geq 3	1 (6,7 %)
MNA<23,5	3 (20,0 %)
Komplikationen	2 (13,3 %)
Heilung nicht regelrecht	5 (35,7 %)
Knochenbruchheilung nicht regelrecht	2 (13,3 %)
Raucher	2 (13,3 %)
Alkohol mindestens gelegentlich	11 (73,3 %)

Angaben in absoluter Häufigkeit und Prozent; NRS: Nutritional Risk Screening; MNA: Mini Nutritional Assessment

3.6.4 Unterschiede dieser Gruppen

Im Folgenden werden Zytokine angesprochen, die eine besondere Rolle in der Wundheilung, Entzündung, Zelldifferenzierung und Gewichtsregulation spielen.

Bei den folgenden Werten handelt es sich um Zahlen ohne Einheiten. Die Werte wurden anhand ihrer Chemilumineszenzstärke ermittelt. Die Chemilumineszenzstärke der Zytokine wurde dabei mit der Chemilumineszenzstärke der Positivkontrolle der Arraymembran verglichen und in Relation gesetzt. Die Chemilumineszenzstärke der Positivkontrolle hatte dabei den Wert 1,0 zugewiesen bekommen. Ein Wert von 0,0 bedeutet, dass die Chemilumineszenzstärke des gemessenen Zytokins dem der Negativkontrolle entspricht.

3.6.4.1 G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

Der Median von G-CSF betrug in der Kontrollgruppe und der Gruppe der Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung 0,00. Patienten mit einer regelrechten Heilung zeigten hingegen einen höheren Median von 0,84. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren dabei nicht signifikant (Abb. 28).

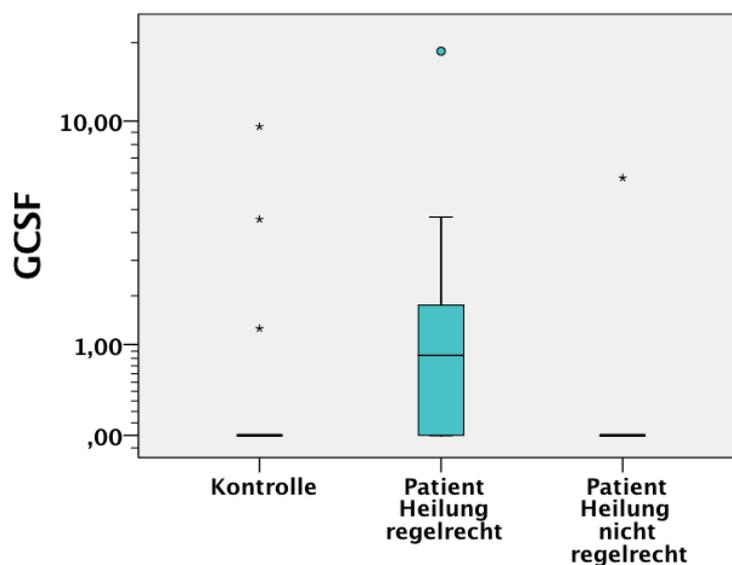


Abbildung 28: G-CSF-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,00; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,84; Patienten mit nicht-regelrechter Heilung: 0,00

3.6.4.2 GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

Den niedrigsten Median des GM-CSF zeigte die Gruppe der Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung. Dieser lag hier bei 0,00. Den nächstgrößeren Wert zeigte die Gruppe der Kontrollpersonen mit 0,21, gefolgt von den Patienten mit einer regelrechten Heilung (0,31). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden (Abb. 29).

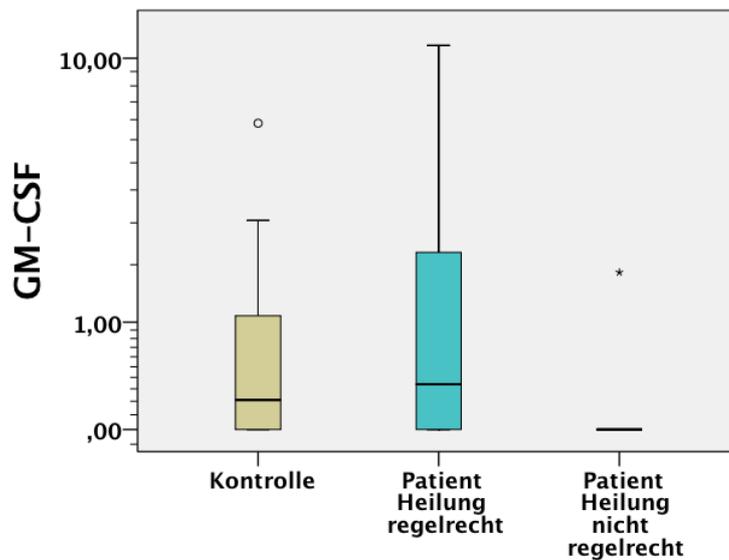


Abbildung 29: GM-CSF-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,21; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,31; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 0,00

3.6.4.3 GRO: Growth Regulated Protein

Der höchste Median des Growth Regulated Protein zeigte sich in der Patientengruppe mit einer regelrechten Heilung (1,01). Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung zeigten den niedrigsten Median mit 0,19. Dazwischen befanden sich die Kontrollpersonen mit einem Median von 0,78. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 30).

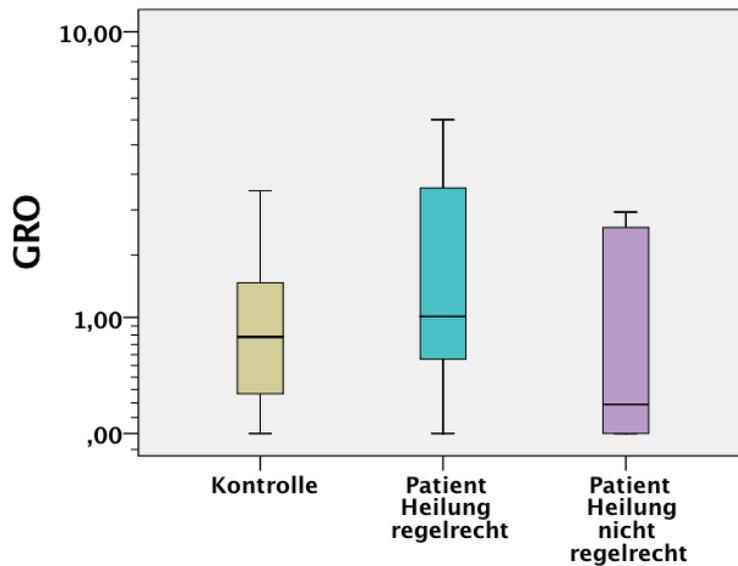


Abbildung 30: GRO-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,78; Patienten mit regelrechter Heilung: 1,01; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 0,19

3.6.4.4 IL-6: Interleukin-6

Die höchsten Interleukin-6-Werte zeigten sich bei Patienten mit einer regelrechten Heilung, gefolgt von den Kontrollpersonen und den Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung. Der Median dieser Gruppen lag bei 0,78 (Patienten mit regelrechter Heilung), 0,41 (Patienten mit nicht-regelrechter Heilung) und 0,00 (Kontrollpersonen) (Abb. 31). Die Interleukin-6-Werte unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant.

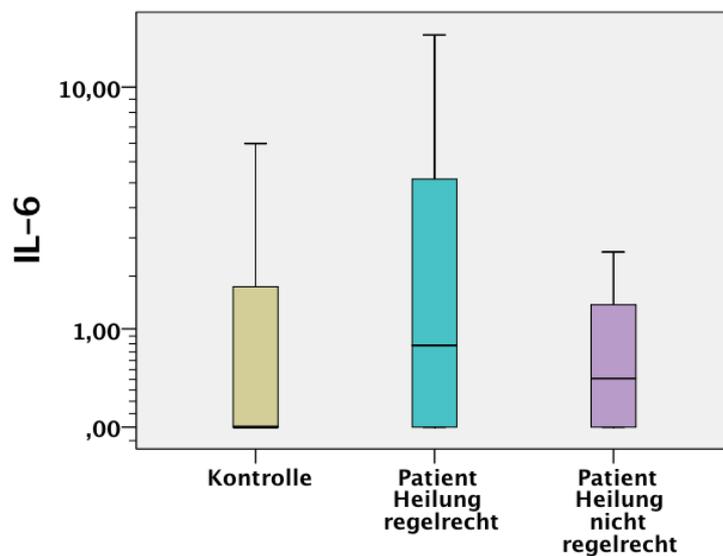


Abbildung 31: IL-6-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,00; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,78; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 0,41

3.6.4.5 IL-8: Interleukin-8

Der Unterschied zwischen den Patienten mit regelrechter und nicht-regelrechter Heilung war bei Interleukin-8 kleiner als bei anderen Zytokinen. Der Median, der Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung, war um 0,09 höher als bei Patienten mit einer regelrechten Heilung. Bei den Kontrollpersonen lag dieser bei 0,58. Ein signifikanter Unterschied bestand nicht (Abb. 32).

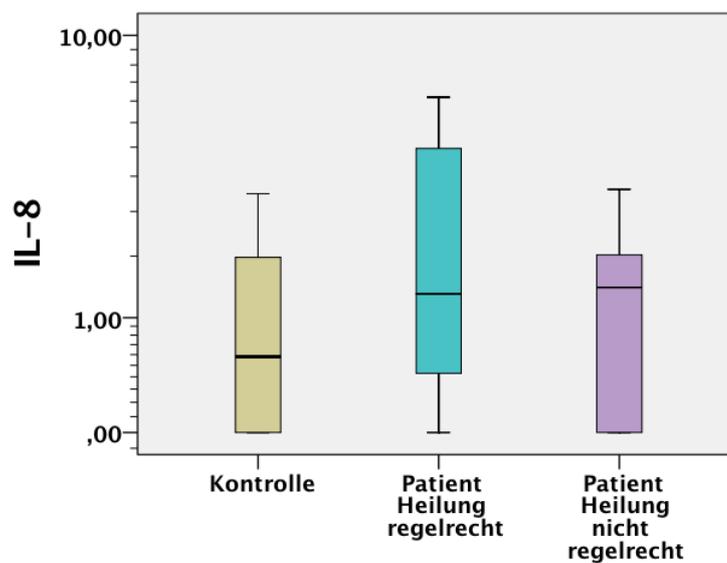


Abbildung 32: IL-8-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,58; Patienten mit regelrechter Heilung: 1,31; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 1,4

3.6.4.6 IL-10: Interleukin-10

Der Median der Interleukin-10-Werte lag bei Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung bei 1,20 und bei Patienten mit einer regelrechten Heilung bei 0,00. Die Kontrollgruppe wies ebenso einen Median von 0,00 auf. Signifikante Unterschiede bestanden nicht (Abb. 33).

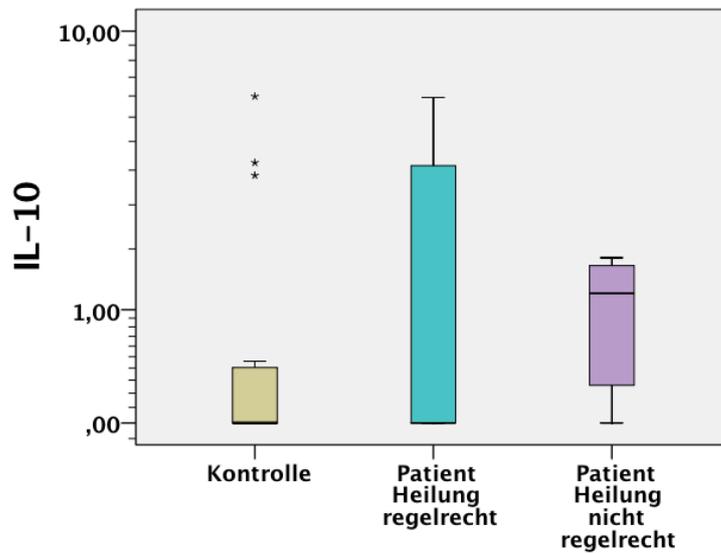


Abbildung 33: IL-10-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,00; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,00; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 1,20

3.6.4.7 TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

Der Median der Patienten mit einer regelrechten Heilung war am höchsten mit einem Wert von 0,23. Der Median der Kontrollgruppe, sowie der Gruppe der Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung zeigte einen Wert von 0,00. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren allerdings nicht signifikant (Abb. 34).

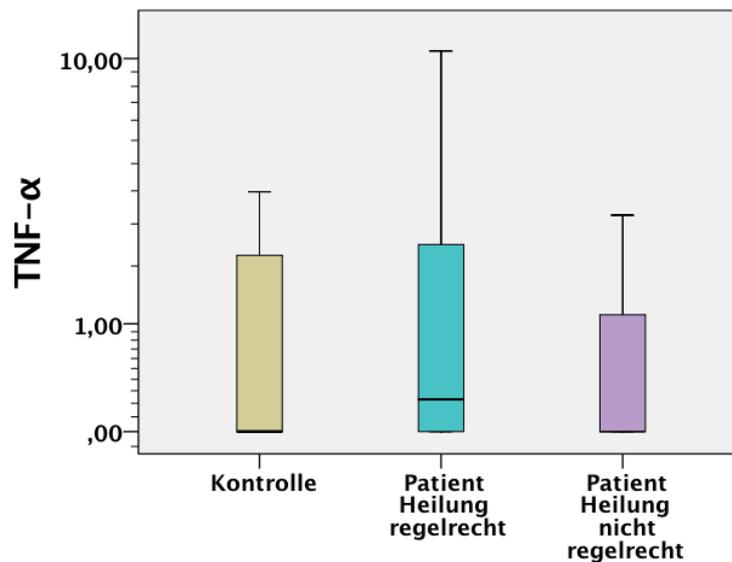


Abbildung 34: TNF- α -Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,00; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,23; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 0,00

3.6.4.8 TNF-β: Tumor Necrosis Factor-Beta

Wie bei TNF-α zeigte sich auch bei TNF-β nur bei der Patientengruppe mit einer regelrechten Heilung ein Median mit einem höheren Wert als 0,00. Dieser lag bei der genannten Gruppe bei 1,33. Auch bei TNF-β konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden (Abb. 35).

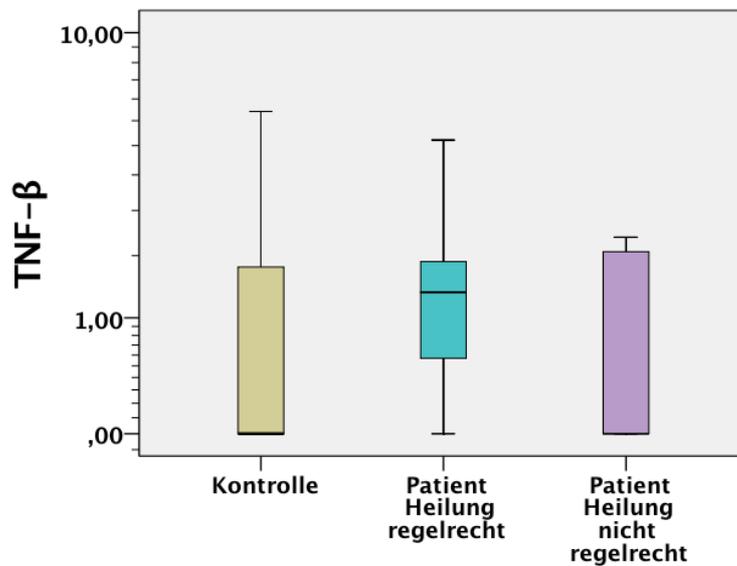


Abbildung 35: TNF-β-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,00; Patienten mit regelrechter Heilung: 1,33; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 0,00

3.6.4.9 INF- γ : Interferon Gamma

Die höchsten Werte des Zytokins Interferon- γ fand man in der Gruppe der Patienten mit einer nicht-regelrechen Heilung. Hier lag der Median bei 1,49. In der Gruppe der Patienten mit einer regelrechten Heilung lag dieser bei 0,93 und bei den Kontrollpersonen bei 1,02. Ein signifikanter Unterschied bestand allerdings nicht (Abb. 36).

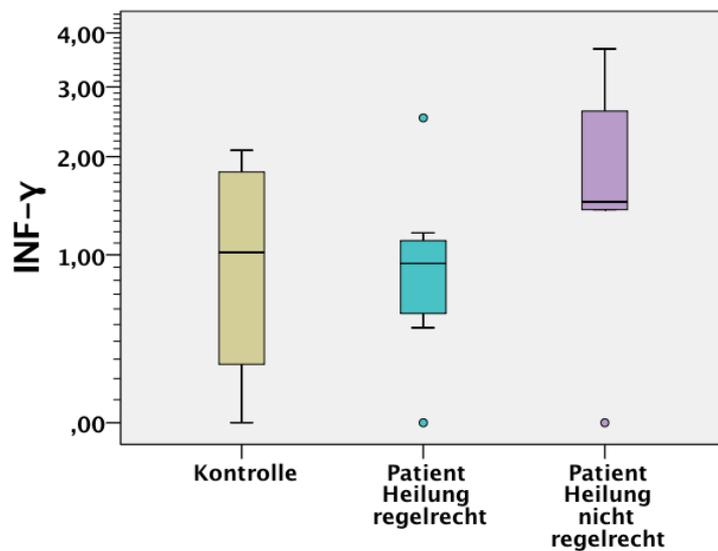


Abbildung 36: INF- γ -Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 1,02; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,93; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 1,49

3.6.4.10 FGF-6: Fibroblast Growth Factor-6

Wie bei Interferon- γ zeigte sich auch bei FGF-6, dass Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung die höchsten Werte aufwiesen. Der Median lag in dieser Gruppe bei 2,04. In der Kontrollgruppe lag der Median höher (0,88) als in der Gruppe der Patienten mit einer regelrechten Heilung (0,76). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 37).

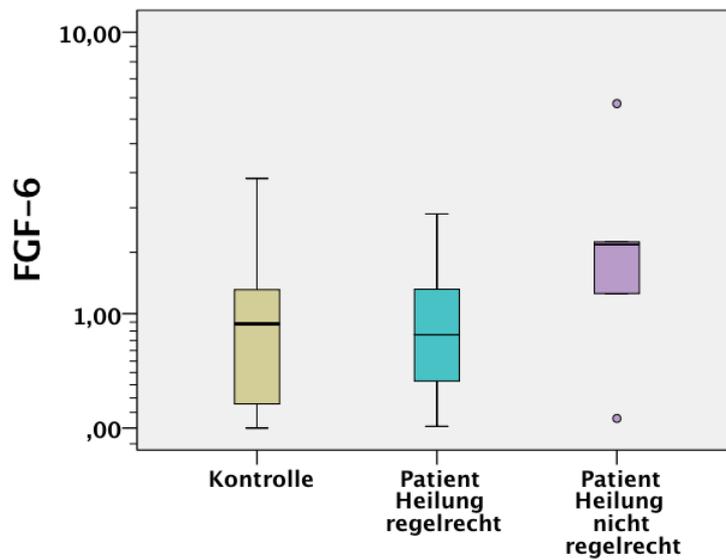


Abbildung 37: FGF-6-Werte aufgeteilt nach Kontrollgruppe (N=15), Patienten mit regelrechter Heilung (N=9) und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung (N=5); N: Absolute Anzahl; Median: Kontrollgruppe: 0,88; Patienten mit regelrechter Heilung: 0,76; Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung: 2,04

3.6.4.11 Weitere Gegenüberstellungen der gebildeten Zytokingruppen

Tabelle 18: Übersicht der Zytokin-Median-Werte aufgeteilt in 3 Gruppen

	Median: Kontrolle	Median: Patient mit regelrechter Heilung	Median: Patient mit nicht-regelrechter Heilung
G-CSF	0,00	0,84	0,00
GM-CSF	0,21	0,34	0,00
GRO	0,78	1,01	0,19
IL-6	0,00	0,78	0,41
IL-8	0,58	1,31	1,40
IL-10	0,00	0,00	1,20
TNF-ALPHA	0,00	0,23	0,00
TNF-BETA	0,00	1,33	0,00
INF-GAMMA	1,02	0,93	1,49
FGF-6	0,88	0,76	2,04

G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating-Factor; GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating-Factor; GRO: Growth-regulated Protein; TNF-Alpha: Tumor Necrosis Factor-Alpha; TNF-Beta: Tumor Necrosis Factor-Beta; INF-Gamma: Interferon-Gamma; FGF-6: Fibroblast Growth Factor-6

Tabelle 19: Allgemeine Patientenmerkmale eingeteilt nach regelrechter und nicht-regelrechter Heilung; BMI in kg/m², Alter in Jahren, Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen

	Patient mit regelrechter Heilung	Patient mit nicht-regelrechter Heilung
Alter: Mittelwert ± Standardabweichung	56,6 ± 8,4	55,6 ± 6,8
BMI: Mittelwert ± Standardabweichung	25,0 ± 1,8	23,3 ± 1,2
Dauer stationärer Aufenthalt: Mittelwert ± Standardabweichung	7,0 ± 4,4	7,2 ± 5,1
NRS-Punktwert: Mittelwert ± Standardabweichung	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5
Anzahl NRS≥3	0	0
Anzahl MNA<23,5	1	1
Anzahl Raucher	1	1
Anzahl der Medikamente	0,33 ± 0,7	1 ± 1,2
Anzahl der Nebenerkrankungen	1,33 ± 1,0	2,2 ± 1,3
Art der Nebenerkrankungen	3 x Depression 4 x Gelenksarthrose 1 x Gicht, Gastritis, Schilddrüsenfunktionsstörung, Arterielle Hypertonie	2 x Gelenksarthrose 1 x Schilddrüsenfunktionsstörung, Hepatitis, Nierenerkrankung, Ösophaguserkrankung, Anämie, Lebertumor, Depression

BMI: Body-Maß-Index; NRS: Nutritional Risk Screening; MNA: Mini Nutritional Assessment

Tabelle 20: Blutwerte eingeteilt nach regelrechter und nicht-regelrechter Heilung; Markierung mit * für Signifikanz

Blutwerte vor Operation	Patient mit regelrechter Heilung	Patient mit nicht-regelrechter Heilung
Hämoglobin	13,2 ± 0,8 g/100 ml	12,7 ± 0,9 g/100 ml
Hämatokrit in Prozent	38,7 ± 1,1	37,0 ± 2,7
Leukozyten	8,6 ± 1,9 Tausend/ μ l	7,6 ± 1,6 Tausend/ μ l
Thrombozyten	233 ± 50,6 Tausend/ μ l	226 ± 62,5 Tausend/ μ l
Erythrozyten	4,3 ± 0,3 Mio/ μ l	4,0 ± 0,4 Mio/ μ l
Neutrophile Granulozyten	6,5 ± 1,4 Tausend/ μ l	5,1 ± 1,8 Tausend/ μ l
Lymphozyten	1,3 ± 0,5 Tausend/ μ l	1,7 ± 0,8 Tausend/ μ l
Monozyten	0,5 ± 0,2 Tausend/ μ l	0,2 ± 0,1 Tausend/ μ l
Eosinophile Granulozyten*	0,1 ± 0,1 Tausend/ μ l	0,1 ± 0,03 Tausend/ μ l
Basophile Granulozyten	0,02 ± 0,01 Tausend/ μ l	0,05 ± 0,03 Tausend/ μ l
C-reaktives Protein	29,5 ± 28,3 mg/dl	27,9 ± 20,2 mg/dl

Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Blutwerte zwischen Patienten mit regelrechter und nicht-regelrechter Heilung konnten nur bei den eosinophilen Granulozyten festgestellt werden ($p = 0,041$). Diese waren bei den Patienten mit nicht-regelrechter Heilung signifikant höher (Tab. 20).

4. Diskussion

Das Ziel der Studie war die Erfassung des Ernährungsstatus unfallchirurgischer Patienten der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen. Neben dem Ernährungsstatus wurden noch weitere Patientenparameter wie der Lebensstil, sowie soziales und berufliches Umfeld auf den Einfluss des klinischen Outcomes untersucht. Darüber hinaus wurde die Veränderung des Zytokinprofils nach einer Operation erfasst und Unterschiede hinsichtlich einer regelrechten und nicht-regelrechten Wundheilung analysiert.

4.1 Allgemeine Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen dieser Studie wurden anfangs 110 Patienten eingeschlossen. Von diesen 110 Patienten wurden 15 Patienten für die Zytokinbestimmung ausgewählt. Einschlusskriterien für den Zytokinarray waren das Alter (40 - 70 Jahre), eine Blutentnahme am 1. bzw. 2. postoperativen Tag und eine vergleichbare Verletzung bzw. Behandlung. Von den anfänglich 110 Patienten war das Verhältnis von Frauen zu Männern nahezu ausgeglichen. Die Auswahl der Patienten ergab, dass die Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 48 Jahren im Schnitt 10 Jahre jünger waren als die erfassten Frauen. Der BMI der Patienten betrug im Mittel $26,2 \text{ kg/m}^2$ und war zwischen Männern und Frauen nahezu identisch. Aus dem Mikrozensus des statistischen Bundesamtes von 2013 geht ein durchschnittlicher BMI von $25,9 \text{ kg/m}^2$ hervor und unterscheidet sich somit nur marginal von dem des Patientenkollektivs (44). Ähnlich dem Mikrozensus waren die meisten Patienten normalgewichtig und präadipös gefolgt von der Adipositas ersten Grades. Die Anzahl der untergewichtigen Patienten war mit 0,9 % sehr gering.

Nur 1,8 % der Patienten lebten unmittelbar vor dem stationären Aufenthalt in einem Pflegeheim, während der Rest alleine oder mit mindestens einer weiteren Person zu Hause lebte. In Deutschland sind rund 764.000 pflegebedürftige Personen in Pflegeheimen vollstationär untergebracht, was

einem Anteil von 0,9 % entspricht und sich mit den Daten der Patienten dieser Studie deckt (45).

Zudem waren 87,3 % der Patienten ohne weiteres gehfähig, während weitere 11,9 % auf Gehstützen oder einen Rollator angewiesen waren.

Innerhalb der 110 Patienten betrug die durchschnittliche Anzahl an Nebenerkrankungen 2,2. Dabei waren Krankheiten im kardiologischen Bereich am häufigsten, gefolgt von endokrinologischen und rheumatologischen Erkrankungen.

Da sich die in dieser Studie vorgestellten Patientendaten nur wenig von den Daten des Mikrozensus aus dem Jahr 2013 unterscheiden (44), stellt das hier befragte Patienten Klientel eine repräsentative Stichprobe für die deutsche Bevölkerung dar. Allerdings konnten nicht alle möglichen Patienten in die Studie eingeschlossen werden. So gab es Patienten, die auf Grund von Demenz, unzureichenden Deutschkenntnissen oder einem allgemein schlechten Gesundheitszustand die Voraussetzungen für die Befragung nicht erfüllten.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass bei der Bestimmung des BMI die Patientengröße und das Patientengewicht nicht nachgeprüft, sondern aus den Angaben der Befragten berechnet wurde.

4.2 Ernährungsstatus

Zur Erfassung des Ernährungsstatus kamen insgesamt 3 Methoden zur Anwendung. Eine dieser Methoden war der BMI, der bereits im vorangestellten Abschnitt beschrieben wurde. Für das Screening auf Mangelernährung stellt dieser allerdings keine geeignete Methode dar, da die Veränderung der Körperzusammensetzung im Alter nicht berücksichtigt wird (7). Die beiden anderen Screeningmethoden waren der NRS und der MNA. Beide Methoden sind von der ESPEN als geeignete Screeninginstrumente beschrieben worden (39).

Bei der Erstbefragung wiesen von den 110 Patienten 19 einen $NRS \geq 3$ auf und hatten somit ein Risiko für Mangelernährung. Das entspricht 17,3 % und ähnelt damit dem Ergebnis von Ihle C. *et al.*, der in seiner Studie eine Prävalenz für

das Risiko einer Mangelernährung auf der unfallchirurgischen Station von 19,2 % beschrieb (33). Von den 19 Patienten mit einem $NRS \geq 3$ waren 13 Frauen und 6 Männer betroffen. Einen Grund hierfür könnte das Alter der Patienten liefern. Aus den Daten des Kapitels „Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs“ ist ersichtlich, dass die erfassten Frauen im Schnitt 10 Jahre älter waren als die Männer. Nach dem NRS bekommt man ab einem Alter von 70 Jahren einen Zusatzpunkt. Damit steigt das Risiko für eine Mangelernährung. Bei einer weiteren bereits durchgeführten Studie wurde ebenfalls festgestellt, dass ältere Patienten ein höheres Risiko für Mangelernährung aufwiesen (46).

Des Weiteren zeigte sich bei der Zweit- und Drittbefragung nach dem NRS eine Veränderung der Prävalenz für das Risiko einer Mangelernährung. Während bei der Erstbefragung noch 17,3 % der 110 Patienten einen $NRS \geq 3$ aufwiesen, stieg die Anzahl bei der Zweitbefragung auf 24,5 % an und reduzierte sich 6 Monate nach der Erstbefragung auf 12 % der Befragten. Einen Grund für diesen Verlauf könnte in der Veränderung des Stoffwechsels liegen. Nach einer Operation ist der Stoffwechsel durch einen Anstieg der Akute-Phase-Proteine, der Glukoneogenese und der basalen Stoffwechselrate gekennzeichnet (47). Wird der gesteigerte Grundumsatz nicht durch eine vermehrte Nahrungsaufnahme ausgeglichen, besteht die Gefahr eines Gewichtsverlustes, was eine mögliche Ursache für die Zunahme der Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung darstellt (40). Dies würde auch die Abnahme der Anzahl der Patienten mit einem $NRS \geq 3$ bei der Drittbefragung erklären. Nach 6 Monaten hatte die Mehrzahl der Befragten kaum mehr eine Beeinträchtigung im Alltag oder der Bewegung, sodass sich der Stoffwechsel wieder normalisiert haben müsste.

Neben dem NRS kam auch der MNA als Screeningmethode zum Einsatz. Der MNA wurde dabei speziell für ältere Patienten konzipiert, da er für diese Patientengruppe sensitiver ist als der NRS (39). Aus diesem Grund wurde der MNA nur bei den über 60-jährigen Patienten, was 50 Personen entsprach, mit Hilfe von IBM SPSS analysiert. Dabei zeigten bei der Erstbefragung 68 % einen normalen Ernährungsstatus, 28 % ein Risiko für Mangelernährung und 4 %

eine Mangelernährung. In der Studie „The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients“ von Murphy MC *et al.* zeigten 37 % einen normalen Ernährungsstatus, 47 % ein Risiko für Mangelernährung und 16 % eine Mangelernährung (48). Allerdings wurden hierbei nur orthopädisch behandelte Frauen gescreent, was womöglich die großen Unterschiede zu den in dieser Studie gezeigten Ergebnissen erklärt. In einer weiteren Studie wurde der MNA bei 65 - 80-jährigen traumatologischen Patienten durchgeführt. Hierbei zeigten 28,8 % der befragten Patienten ein Risiko für Mangelernährung, 5,4 % eine Mangelernährung und 65,8 % einen normalen Ernährungsstatus (46). Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen.

Vergleicht man den Ernährungszustand nach dem MNA zwischen den Geschlechtern, so zeigte sich bei 47 % der Männer mindestens ein Risiko für Mangelernährung. Bei den Frauen lag die Quote nur bei 24 %. Vergleicht man nun diese Werte wiederum mit den Werten des NRS, fällt auf, dass bei dem MNA eher Männer und bei dem NRS eher Frauen ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen. In einer Studie aus dem Jahr 2016 von Koren-Hakim *et al.* wurde die Eignung beider Methoden für das Screening auf Mangelernährung untersucht und bestätigt (49). Allerdings sind die Tests vom Inhaltlichen sehr heterogen. Während im NRS eher allgemeinere Fragen gestellt wurden, war im MNA auch die Nahrungszufuhr gewisser Nährstoffe, wie Proteine, Bestandteil der Befragung (40, 50). Zudem konnte bereits gezeigt werden, dass die Prävalenz der Mangelernährung mit dem Alter zunimmt (51, 52). Ein Grund für die niedrigere Prävalenz der Mangelernährung bei den Männern könnte somit auch das Alter gewesen sein, da sie im Vergleich zu den Frauen im Durchschnitt 10 Jahre jünger waren. So konnte in der vorliegenden Studie auch gezeigt werden, dass mit steigendem Alter das Risiko für Mangelernährung signifikant zunimmt.

Schwachpunkte bei der Durchführung lagen darin, dass viele Informationen nicht objektiv erfassbar waren, sondern dem Patienten Vertrauen bei der Beantwortung der Fragen entgegengebracht werden musste. So wurde womöglich aus Angst vor Stigmatisierung der psychische Stress seltener

angegeben als er vorhanden war. Außerdem fiel es den Patienten schwer die Ernährung zu quantifizieren, da sie nicht jede Woche dasselbe essen würden. Aus diesem Grund wurden hier auch im MNA Durchschnittswerte angegeben. Dennoch sind beide Methoden als sinnvolle Varianten zur Erfassung des Ernährungsstatus von Patienten anzusehen. Des Weiteren ist der Anteil an über 60-jährigen Patienten, die mindestens ein Risiko für Mangelernährung aufweisen, mit 17,3 % nach NRS, beziehungsweise 32,0 % nach MNA, ein recht bedeutender, der nicht zu verkennen ist.

4.3 Klinisches Outcome

4.3.1 Dauer des stationären Aufenthaltes

Die durchschnittliche Liegedauer der befragten Patienten betrug 9,6 Tage. Dabei zeigten das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum und der NRS in dieser Kohorte keinen relevanten Einfluss auf die Liegedauer. Patienten, die nach dem MNA mindestens ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen, zeigten ebenso keine längere Liegedauer als Patienten mit einem normalen Ernährungsstatus. Symeonidis PD *et al.* und Ihle C. *et al.* konnten jedoch in ihren Studien zeigen, dass mangelernährte Patienten mit Hüftfraktur einen längeren Krankenhausaufenthalt aufweisen (33, 53). Ein Grund hierfür könnte in der metabolischen Veränderung des Organismus nach dem Trauma liegen. Nach einer solchen Verletzung benötigt der Körper mehr Energie, die bei Mangelernährten weniger vorhanden ist und somit Wundheilungsprozesse langsamer voranschreiten lässt (54).

Außerdem gilt aktives Rauchen als ein Risikofaktor für schlechtere Wundheilung und Infektionen (55). Dies wiederum hätte zu einem längeren Krankenhausaufenthalt geführt, was sich allerdings in der vorliegenden Studie nicht bestätigte.

4.3.2 Stationäre Komplikationen

Von 110 befragten Patienten hatten in dieser Studie 12 Patienten während ihres stationären Aufenthaltes mindestens eine Komplikation. Bei der

Untersuchung von verschiedenen Einflussfaktoren wie dem NRS, MNA, BMI, der Anzahl an Nebenerkrankungen und dem Rauchverhalten konnte bei keinem Patienten ein signifikanter Einfluss auf das Vorhandensein stationärer Komplikationen nachgewiesen werden.

Fu *et al.* wies in einer klinischen Studie von mangelernährten Patienten nach, dass Patienten, die mit einer totalen Hüftendoprothese versorgt wurden, eine signifikant höhere Komplikationsrate vorlag (56). Auch Ihle *et al.* konnte einen signifikanten Anstieg von Komplikationen, sowie längere stationäre Aufenthalte, bei mangelernährten Patienten aufzeigen (33). Die Gründe hierfür könnten in einer Störung des metabolischen Gleichgewichts liegen (47, 54).

Während Al-Hadithy *et al.* den negativen Einfluss des Rauchens auf die Heilung beschrieb und sogar vor elektiven operativen Eingriffen eine Nikotinkarenz von 2 Monaten empfiehlt (57), zeigte Smith *et al.* in einer Längsschnittstudie, dass mehrere Nebenerkrankungen bei Patienten mit Hüftoperationen die postoperative Mortalitätsrate signifikant erhöhen (58).

Mögliche Gründe weshalb sich die obigen Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen dieser Studie decken, könnten unter anderem an den Patienten selbst liegen. Die Mangelernährung ist nur ein Faktor, der auf die Wundheilung Einfluss nimmt. Viel mehr ist zu vermuten, dass die Kombination mehrerer Faktoren wie höheres Alter, mehr Nebenerkrankungen und aktives Rauchen die Komplikationsrate des Patienten negativ beeinflusst (59). Zudem sollte berücksichtigt werden, dass nicht alle Nebenerkrankungen bezüglich ihrer Einflussnahme auf die Wundheilung und dem Stoffwechsel gleichwertig sind (59).

4.3.3 Komplikationen im Verlauf

Neben den stationär beobachteten Komplikationen wurden auch Komplikationen untersucht, die im postoperativen Heilungsverlauf auftraten. Da nicht alle Patienten für die zweite bzw. dritte Befragung erreicht wurden, hat sich die Stichprobe auf 76 Patienten verringert. Gründe für die Reduzierung der Stichprobe in den Folgebefragungen könnten darin gelegen haben, dass Patienten verstarben, wegen Schwerhörigkeit das Telefon nicht hörten oder in

ein Pflegeheim untergebracht wurden. Von diesen 76 Patienten hatten 22 mindestens eine Komplikation, während bei 54 keinerlei Komplikationen auftraten. Bei der Untersuchung des Ernährungsstatus bezüglich poststationärer Komplikationen fiel zwischen den NRS-Kategorien kein Unterschied auf. Ein geringer Unterschied zeigte sich jedoch beim MNA. So war das Verhältnis von Komplikation zu keiner Komplikation bei Patienten mit normalen Ernährungsstatus 1 : 2,6 und bei Patienten mit mindestens dem Risiko für Mangelernährung 1 : 2. Lee *et al.* untersuchte in einer klinischen Studie die Komplikationsrate von Patienten mit einer Fraktur. Dabei ergab sich, dass Patienten mit Anzeichen einer Mangelernährung signifikant häufiger Komplikationen aufwiesen (60). Allerdings wurde hier nicht der NRS oder MNA eingesetzt um die Mangelernährung zu erfassen, sondern das Malnutrition Universal Screening Tool.

Neben dem Ernährungsstatus nach MNA und NRS wurden in dieser Studie noch weitere Patientenparameter bezüglich der Entwicklung von Komplikationen untersucht. Hierbei zeigte sich aber kein Einfluss von Alkoholkonsum, Rauchverhalten oder dem Geschlecht.

Patienten, die über 60 Jahre alt waren, zeigten häufiger Komplikationen als Patienten unter dieser Altersgrenze. Adams *et al.* untersuchte die Komplikationsarten von unfallchirurgischen Patienten und demonstrierte, dass mit zunehmendem Alter die Komplikationsraten ansteigen. Der Umschlagspunkt lag in seiner Studie bei einem Alter von 45 - 60 Jahren (61).

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass es schwierig ist Komplikationen vorherzusagen. Es gibt jedoch Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Alter und der Ernährungszustand, die dabei einen maßgeblichen Einfluss nehmen.

4.3.4 Heilungsverlauf und Knochenbruchheilung

Da der Heilungsverlauf der Zweit- und Drittbefragung zusammengefasst wurde, verringerte sich die Stichprobe auf 71 Patienten. Von diesen 71 Patienten zeigten 48 einen regelrechten und 23 einen nicht-regelrechten Heilungsverlauf. Patienten, die nach dem MNA mindestens ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen, zeigten, wenn auch nicht signifikant, häufiger einen nicht-

regelrechten Heilungsverlauf als Patienten mit einem normalen Ernährungsstatus. Während der Wundheilung benötigt der Körper vermehrt Energie, die bei Patienten mit gesteigertem Stresslevel, wie zum Beispiel nach einer Operation, nur verringert zur Verfügung steht (62). Zudem steigt mit schlechtem Ernährungsstatus auch die Komplikationsrate an (60). Beides führt häufig wiederum zu einer nicht-regelrechten Wundheilung, was in der vorliegenden Studie bei Patienten mit mindestens dem Risiko für Mangelernährung gehäuft vorkam.

Darüber hinaus wurde die Knochenbruchheilung als eigenständiges Kriterium im postoperativen Verlauf untersucht. Hierbei zeigten nur 5 Patienten einen nicht-regelrechten Verlauf. Von diesen 5 Personen hatten 60 % einen $NRS \geq 3$, was einem höheren Anteil als den der regelrechten Knochenbruchheilung entspricht. Amman *et al.* zeigte an weiblichen Ratten, dass eine Proteinmangelernährung zu einer verstärkten Dämpfung der osteoanabolen Effekte des Parathormons führt (63). Jedoch muss nach einer Fraktur das Knochengewebe neu modelliert werden. Hierbei sollte daher eine ausreichende Ernährung angestrebt werden um die notwendige Energie für den Heilungsprozess bereitzustellen (54).

Zudem zeigte sich, dass Patienten, die nach dem NRS ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen, signifikant häufiger andere Ursachen für eine Operation aufwiesen als Patienten mit einem normalen Ernährungsstatus. Dazu gehörten beispielsweise Revisionseingriffe und die Versorgung von Pseudarthrosen. Ein Risiko für Mangelernährung führt wie Diabetes, Rauchen und Alkoholkonsum zu einer schlechteren Knochenbruchheilung und könnte somit die häufigere Notwendigkeit von Revisionseingriffen erklären (64).

4.3.5 Einteilung nach Frakturart

Bei der Unterteilung der unfallchirurgischen Patienten wurden 7 Gruppen gebildet. Die Gruppen wurden unterteilt nach Verletzungen am Fuß, Oberschenkel, Unterschenkel, Oberarm, Unterarm, Becken und sonstige. Innerhalb dieser Gruppierungen zeigten Patienten mit einer Beckenfraktur signifikant stärkere Schmerzen als die anderen Gruppen. Stärkere Schmerzen

gehen mit einem verminderten Appetit einher (65). Dies kann wiederum die Entwicklung einer Mangelernährung begünstigen und steigert dadurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von stationären und poststationären Komplikationen (7, 56). Dies bestätigt sich auch in der vorliegenden Studie. Der relative Anteil der Patienten mit einem $NRS \geq 3$ war in der Gruppe der Beckenfrakturen mit 40 % am höchsten. Allerdings sollte beachtet werden, dass diese Gruppe nur aus 5 Patienten bestand und daher nur einen kleinen Teil des gesamten Patientenkollektivs darstellt.

Auch zeigte die Gruppe der Patienten mit einer Oberschenkelfraktur ein signifikant höheres Risiko für Mangelernährung nach dem NRS als die Gruppe der Oberarm- und Unterarmfrakturen. In klinischen Studien von Bell *et al.* betrug die Prävalenz der Mangelernährung von Patienten mit akuten Hüftfrakturen im Bereich des Oberschenkels 48 - 52,2 % (66, 67). Damit lagen die Werte der vorliegenden Studie mit einer Prävalenz von 35,7 % etwas unter der von Bell *et al.* Ein Grund hierfür könnte darin liegen, dass in dieser Arbeit Oberschenkelchaftfrakturen mitberücksichtigt wurden und dieser Frakturtyp mit einem geringeren Risiko für Mangelernährung einhergeht. Zudem konnte in einer weiteren Studie von Bell *et al.* ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mangelernährung und 12-Monats-Mortalität von Hüftfrakturen festgestellt werden (68). Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Screenings auf ein Risiko für Mangelernährung im klinischen Alltag.

Bei der Untersuchung der Frakturgruppen auf Mangelernährung nach dem MNA wurden die Kategorien für das Risiko einer Mangelernährung und die Mangelernährung zusammengefasst. Der Grund lag in der geringen absoluten Anzahl an Patienten mit einer Mangelernährung. Hierbei zeigten die Patienten mit einer Oberschenkelfraktur die höchste Prävalenz mit 57,1 %. Damit liegt dieser Wert über denen von Bell *et al.* (66, 67). Ein möglicher Grund hierfür könnte die Zusammenfassung der beiden Kategorien sein, da Bell *et al.* nur den tatsächlichen Status der Mangelernährung beschrieben hat. Bei Hüftfrakturen, die einen großen Teil der Oberschenkelfrakturgruppe ausmachten, konnte bereits eine Inzidenz von 11 % für die Entwicklung der Mangelernährung im postoperativen Verlauf gezeigt werden (66). Das hebt die Bedeutung des

Screenings hervor. Denn mit einem Risiko für Mangelernährung kann man leichter in den mangelernährten Zustand abgleiten. Mangelernährung wiederum geht mit Wundheilungsstörungen, Komplikationen und einer beeinträchtigten Knochenneumodellierung einher (56, 60, 63). Dies konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden, bei der Patienten mit mindestens einem Risiko für Mangelernährung signifikant häufiger einen nicht-regelrechten Heilungsverlauf aufwiesen.

Aus diesem Grund wurde in verschiedenen Studien die Supplementierung von Nahrung im postoperativen Verlauf untersucht. Hierbei ließ sich durchaus ein Effekt auf das klinische Outcome der Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung oder mit vorhandener Mangelernährung feststellen. Dieser Effekt war allerdings sehr schwach und wurde insbesondere bei der oralen Supplementierung beobachtet. Dabei wurde die Verfügbarkeit von Energie, Vitaminen und Proteinen erhöht und ein positiver Effekt auf ungünstige Ereignisse im postoperativen Verlauf beobachtet. Die 12-Monats-Mortalität wurde dabei nicht beeinflusst (69, 70).

Nichtsdestotrotz spielt die Mangelernährung eine wichtige Rolle bei den einzelnen **Frakturgruppen. So zeigten sich in dieser Arbeit nach dem NRS Prävalenzen zwischen 5,9 und 40,0 %.** Außerdem wächst die Bedeutung, wenn man berücksichtigt, dass durch Nahrungssupplementierung das klinische Outcome verbessert werden kann.

4.4 Zytokine

4.4.1 Allgemeines

Die Auswertung der Zytokine erfolgte an insgesamt 30 Blutproben. Bei 15 Patienten (aus den studienbeteiligten Patienten) wurden Blutproben nach vorher festgelegten Kriterien untersucht. So sollte das Alter zwischen 40 und 70 Jahren betragen, das Blut am ersten oder zweiten postoperativen Tag entnommen worden und die Frakturart vergleichbar sein. Weitere 15 Blutproben wurden von gesunden Personen, die keine schwerwiegenden Erkrankungen aufwiesen, entnommen und ausgewertet.

Bei der Untersuchung des Zytokinprofils wurden von 80 Zytokinen 10 bestimmt und detaillierter analysiert. Diese wurden ausgewählt, da sie in der Wundheilung, Entzündung, Zelldifferenzierung und Gewichtsregulation eine wichtige Rolle spielen und dabei überwiegend hochreguliert werden (71).

4.4.2 G-CSF und GM-CSF

Bei G-CSF lag der Median der Patientengruppe mit einer nicht-regelrechten Heilung und der Kontrollgruppe bei 0. Damit lag dieser Wert unter dem der Patientengruppe mit regelrechter Heilung. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei GM-CSF. Ein Unterschied hierbei lag in der Kontrollgruppe, die einen Wert zwischen den beiden Patientengruppen annahm. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war hierbei nicht signifikant. Allerdings war der p-Wert von 0,051 nahe dem Signifikanzniveau.

Einen Anstieg von G-CSF bei abdominalen chirurgischen Eingriffen im postoperativen Verlauf konnte bereits gezeigt werden (72). Dies deckt sich auch mit den G-CSF-Werten der Patienten mit einer regelrechten Heilung (72). Bei den Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung waren die G-CSF-Werte sehr gering. Dabei könnten die niedrigen Werte einen Teil der Ursachen der nicht-regelrechten Heilung ausmachen. Denn G-CSF reguliert CXCR4 herunter und wirkt aktivierend auf Granulozyten-Vorläuferzellen und Neutophilen. Zudem werden diese Zellen durch G-CSF über das Blut in die Peripherie gelockt, wo sie ihrer Aufgabe in der Immunabwehr nachgehen können (73).

G-CSF nimmt unter anderem einen indirekten Einfluss auf die Hämatopoese. So werden in Osteoblasten stromal cell derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) synthetisiert und freigesetzt. G-CSF inhibiert aber über einen noch unbekanntem Mechanismus Osteoblasten und führt zu einer verminderten Synthese von CXCL12 und dadurch wiederum zu einer Hochregulierung der Aktivität hämatopoetischer Progenitorzellen (74). Dies zeigt sich unter anderem auch im Blutbild. Hier zeigten die Patienten mit einem niedrigen G-CSF einen niedrigeren Hämoglobin- und Hämatokritwert.

Außerdem konnte ein Anstieg von GM-CSF ebenso im postoperativen Verlauf von Tumoroperationen gezeigt werden (75). In seiner Funktion bezüglich der

Stimulierung von Neutrophilen ähnelt GM-CSF dem G-CSF (76). Die Bedeutung dieser beiden Zytokine ließ sich bereits in einer prospektiven klinischen Studie zeigen. Hier bekamen Patienten mit einer chronischen Wunde $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ GM-CSF einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Bei 31 % der Patienten heilte die Wunde vollständig aus und bei weiteren 38 % reduzierte sich die Wunde um mehr als 50 % ihrer ursprünglichen Größe (77).

4.4.3 GRO

In der vorliegenden Studie zeigte das Growth Regulated Protein ebenso wie G-CSF und GM-CSF in der Patientengruppe mit nicht-regelrechter Heilung niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe oder der Gruppe der Patienten mit regelrechter Heilung. Bei Patienten mit regelrechter Heilung waren die Werte allerdings höher als in der Kontrollgruppe. Bei einer Fraktur kommt es unter anderem zu einer Minderdurchblutung des Gewebes, was wiederum zu oxidativen Stress führt (78). Der oxidative Stress gilt als Induktor für zahlreiche Zytokine wie GRO, IL-6, IL-8 und IL-10, deren Aufgabe es ist, neutrophile Granulozyten und Monozyten zu aktivieren und zu stimulieren (78). Außerdem konnte bereits bei traumatologischen Verletzungen im Bereich des Rückenmarks ein rascher Anstieg, um das bis zu 30-fache, beobachtet werden (79). Ein Grund warum die Werte bei den Patienten mit einer nicht-regelrechten Heilung niedriger waren, könnte im Interaktionsmuster der Zytokine liegen. So wurde in einer Studie der Einfluss von Interleukin-1 auf andere Zytokine untersucht. Hierbei zeigte sich, dass IL-1 α und IL-1 β die Synthese von GRO und IL-8 stimulieren und somit auch bei niedrigen IL-1-Werten GRO niedriger ausfällt (80).

4.4.4 Interleukine

Von den 10 Zytokinen wurden unter anderem IL-6, -8, und -10 für die genauere Untersuchung ausgewählt, da sie bei Traumata durch ihre pro- bzw. anti-inflammatorische Wirkung großen Einfluss auf die Immunregulierung nehmen (81-83).

Sowohl bei Interleukin-6 als auch bei Interleukin-8 zeigten sich im Patientenkollektiv, unabhängig von der Heilung, höhere Werte als bei der Kontrollgruppe mit den gesunden Personen. Dabei waren die Werte der regelrechten und nicht-regelrechten Heilung in etwa gleich hoch.

Bei Interleukin-10 hingegen waren die Werte im Patientenkollektiv mit nicht-regelrechter Heilung am höchsten, während die Patienten mit regelrechter Heilung eine große Spannbreite aufwiesen, jedoch eher im unteren Wertebereich angesiedelt waren.

Interleukin-6 und Interleukin-8 dienen dabei der Immunabwehr und zählen zu den pro-inflammatorischen Zytokinen. Interleukin-10 hingegen zählt zu den anti-inflammatorischen Zytokinen und wird unter anderem von Monozyten sezerniert. Dabei reguliert es andere pro-inflammatorische Zytokine wie IL-6, -8 und TNF- α herunter. IL-6 kann bei postmenopausaler Osteoporose, Rheumatoider Arthritis und Psoriasis pathologisch erhöht sein, was bei diesem Patientenkollektiv allerdings nicht der Fall gewesen ist. Ursachen für die Sekretion der Zytokine sind Traumata, Infektionen und Ischämien. Hierbei gilt IL-8 als Hauptinitiator für die Rekrutierung und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (81-83).

Bereits in anderen Studien wurde festgestellt, dass Interleukin-6 bei Traumata erhöht war. Dabei wurde auch eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des zerstörten Gewebes und den IL-6-Werten festgestellt (84). Reikeras *et al.* konnte in seiner Studie „Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma“ einen postoperativen Anstieg von IL-6 und -8 bei traumatologischen Patienten nachweisen (85).

An Tierversuchen mit Mäusen konnte wie bei Interleukin-6 ein Anstieg von Interleukin-10 in Abhängigkeit vom Ausmaß der traumatologischen Verletzung gezeigt werden. Bei einer ernsthaften Verletzung kann dabei durch CD4+ T-Helferzellen die Interleukin-10-Konzentration stark erhöht werden. Hierbei besteht die Gefahr einer zu starken Immunsuppression, welche bis zu einem Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) führen und schließlich auch mit dem Tod enden kann (86, 87).

Der Anstieg der Interleukine in dieser Studie entspricht in etwa den aktuellen Erkenntnissen. Ein moderater Anstieg von IL-6 und IL-8 ist notwendig um eine Abwehrreaktion hervorzurufen. Damit es aber nicht zu einer überschießenden Abwehrreaktion kommt, ist auch IL-10 bei den Patientengruppen hochreguliert worden um die Wirkung von IL-6 und IL-8 abzdämpfen. Das Zusammenspiel von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen ermöglicht so eine auf das Trauma adäquate Immunreaktion (81-83, 86).

4.4.5 TNF- α und TNF- β

Sowohl TNF- α als auch TNF- β zeigten die höchsten Werte in der Gruppe der Patienten mit einer regelrechten Heilung. Allerdings waren die Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit nicht-regelrechter Heilung, die kaum einen Unterschied aufwies, nur gering erhöht.

Nach einem Trauma wurde bereits über einen Abfall von TNF- α und Interleukin-12 (IL-12) berichtet (88). Dabei wurde auch der Zusammenhang zwischen Anzahl der Monozyten und deren Zytokinproduktion untersucht. Hieraus folgte, dass die absolute Anzahl der Monozyten anstieg, deren Synthesefunktion für TNF- α jedoch abnahm und erst am dritten postoperativen Tag normale Werte annahm (88).

TNF- α ist ein pro-inflammatorisches Zytokin und spielt bei der Wundheilung eine besondere Rolle. Es stimuliert die Sekretion von Matrixmetalloproteinase-2, ein Typ-4 Kollagen, und beeinflusst dadurch den Wiederaufbau der Kollagenmatrix in Wunden (89).

Die TNF- β -Superfamilie ist dem TNF- α sehr ähnlich und wird von aktivierten B- und T-Lymphozyten sezerniert. Beide sind zytotoxisch und werden im Rahmen einer Immunabwehr sezerniert. Dabei gehen, ähnlich den Interleukinen, hohe Werte mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines septischen Schocks einher (71). Da der Anstieg innerhalb der Patientengruppen mit regelrechter und nicht-regelrechter Heilung für diese beiden Zytokine relativ gering war, erklärt dies auch, weshalb in dieser Studie keine schwerwiegenden Komplikationen, wie etwa ein septischer Schock, im postoperativen Verlauf beobachtet wurde.

4.4.6 Interferon- γ

Die Interferon- γ -Werte der Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit einer regelrechten Heilung unterscheiden sich kaum. Der Median dieser beiden Gruppen lag bei 1,02 und 0,93, während er bei der Patientengruppe mit nicht-regelrechter Heilung mit 1,49 deutlich, aber statistisch nicht signifikant, höher war.

Li *et al.* applizierte Ratten nach einer Knochentransplantation Interferon- γ . Dabei zeigte sich, dass der Knochenabbau und die Osteoklastogenese durch das Interferon- γ gehemmt wurden und somit eine schnellere Knochenheilung vorantrieben (90). Diese Studie unterstreicht somit die Bedeutung des Interferon- γ im postoperativen Knochenstoffwechsel. Des Weiteren spielt Interferon- γ , als pro-inflammatorisches Zytokin, bei der Differenzierung von Blutzellen im Knochenmark während einer Entzündung eine wichtige Rolle. So werden Zellen der myeloischen Reihe wie neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten für die Immunabwehr hochreguliert. Eine langanhaltende Entzündung mit hohen Interferon- γ -Werten kann dabei auch zu einer Dysbalance der Blutzellen und schließlich zu einer Anämie führen (91, 92).

Eine Studie, bei der Interferon- γ als Prophylaxe oder als Bestandteil der Therapie bei Patienten mit traumatologischen Verletzungen und verminderter Immunreaktion angewandt wurde, zeigte, dass Interferon- γ bei diesen Patienten eine beschleunigte Immunreaktion in Gang setzen und somit das klinische Outcome positiv beeinflussen konnte (93). Dies konnte zwar *in vitro* bestätigt werden, wurde aber *in vivo* widerlegt (94). Nichtsdestotrotz gilt Interferon- γ , wie auch andere Zytokine, zu den wichtigen Bestandteilen einer Immunreaktion und wirkt bei der Rekrutierung der dafür notwendigen Zellen mit (91).

4.4.7 FGF-6

Das Zytokin Fibroblast Growth Factor-6 war in der Patientengruppe mit nicht-regelrechter Heilung am höchsten, während es in der Kontrollgruppe und der Patientengruppe mit regelrechter Heilung nahezu identische Werte aufwies.

FGF-6 spielt bei der Skelettmuskelregeneration eine bedeutende Rolle. So konnte in einer Studie mit Mäusen gezeigt werden, dass der Wildtyp mit hochregulierten FGF-6 eine bessere Skelettmuskelregeneration aufwies als die mutierten Mäuse. Der Grund hierfür lag in einer höheren Aktivität der Satellitenzellen im Muskelgewebe (95).

Neben seiner Wirkung auf den Skelettmuskel, nimmt FGF-6 auch Einfluss auf die Osteoblasten und Osteoklasten. Dies zeigt die Studie: „Regulation of osteoblast and osteoclast functions by FGF-6“ von Bosetti *et al.* Hierbei zeigten Osteoblasten eine gesteigerte Proliferation aber auch eine geringere Differenzierungs- und Mineralisierungsaktivität. Außerdem war bei den Osteoklasten die Resorptionsrate erhöht (96).

Bei einer durch Laufübungen induzierten Muskelschädigung konnte Yu *et al.* einen zunächst starken Anstieg des FGF-6 beobachten, welches danach wieder schrittweise gesunken ist (97). Da das Blut bei den Patienten der vorliegenden Studie am ersten oder zweiten postoperativen Tag abgenommen wurde, könnte die durch die Operation hervorgerufene Muskelschädigung den Anstieg des FGF-6 erklären. Allerdings waren die FGF-6-Werte der Patienten mit einer regelrechten Heilung nahezu unverändert. Gründe hierfür könnten Operationen gewesen sein, bei denen die Gewebeschädigung geringer war. So könnte weniger Muskelgewebe untergegangen oder aber auch weniger Knochengewebsreorganisation notwendig gewesen sein.

4.4.8 Allgemeine Laborparameter

Die allgemeinen Laborparameter aus dem Blutbild der Patienten zeigten, dass sämtliche Werte bei den Patienten mit nicht-regelrechter Heilung niedriger waren als bei den Patienten mit regelrechter Heilung. Die einzigen Ausnahmen waren hierbei die eosinophilen Granulozyten und die Lymphozyten. Die eosinophilen Granulozyten waren dabei sogar signifikant höher. Außerdem waren die Blutwerte allgemein, mit Ausnahme von den neutrophilen Granulozyten, im unteren Normbereich angesiedelt (98). Die Einflussfaktoren hierfür sind vielfältig. Ein hoher Blutverlust könnte somit den niedrigen Hämatokrit erklären. Aber auch die oben genannten Zytokine üben Einfluss auf

die Zellzahlen aus. G-CSF zum Beispiel begünstigt die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und stimuliert die Hämatopoese in Knochenmark. Da das Zytokin bei den Patienten mit nicht-regelrechter Heilung niedriger war, könnte dies eine Ursache für die niedrigeren Hämatokritwerte sein (73, 74, 76).

4.4.9 Schwachpunkte der Zytokinbestimmung

Bei der Analyse und Beurteilung der Zytokine müssen einige Gesichtspunkte berücksichtigt werden. So wurde das Blut, das für die Zytokinbestimmung entnommen wurde, bei einigen Patienten am ersten und bei einigen Patienten am zweiten postoperativen Tag abgenommen. Da Immunreaktionen im Körper zu unterschiedlichen Zeitpunkten ablaufen, ist es durchaus möglich, dass sich einige Werte an diesen beiden Tagen veränderten und so die Ergebnisse beeinflussten.

Zudem wurde das Blut für die Zytokinbestimmung unterschiedlich lange bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Die Lagerungszeit unterschied sich dabei um wenige Monate. Außerdem sind die Ergebnisse, die hier diskutiert wurden, nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings war der Unterschied zwischen den Patientengruppen bei G-CSF mit einem p-Wert von 0,051 nahe dem Signifikanzniveau.

4.5 Schlussfolgerung

In der unfallchirurgischen Abteilung liegt der Anteil an Patienten mit dem Risiko für eine Mangelernährung je nach Screeningmethode zwischen 17,3 % nach dem NRS und 32,0 % nach dem MNA. Zudem steigt die Wahrscheinlichkeit ein Risiko für Mangelernährung zu entwickeln mit dem Alter signifikant an. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation zwar sehr heterogen, aber dennoch verglichen mit den Daten des Mikrozensus 2013 für die Grundgesamtheit in Deutschland repräsentativ war (44).

Der NRS und der MNA wurden von der ESPEN als geeignete Methoden für das Screening auf Mangelernährung aufgeführt (5). Der BMI darf hierfür nicht verwendet werden. Dieser wird in der Literatur als ungeeignet beschrieben, da

er die Veränderung der Körperzusammensetzung im Alter nicht berücksichtigt (7, 39).

Im klinischen Alltag chirurgischer Stationen ist der NRS die geeignetste Methode für das Screening auf Mangelernährung. Gründe hierfür liegen in der schnellen und leichten Durchführbarkeit, sowie der Berücksichtigung der aktuellen Stresssituation. Die aktuelle Stresssituation könnte in der vorliegenden Arbeit auch der Grund für die Veränderung der Prävalenz der Mangelernährung nach dem NRS gewesen sein. So kam es zwischen der Erst- und der Zweitbefragung zu einer signifikanten Zunahme der Patienten, die nach dem NRS ein Risiko für Mangelernährung aufwiesen.

Da der MNA für das Screening von älteren Menschen entwickelt wurde, wäre dessen Anwendung für geriatrische Kliniken und Pflegeheime geeignet. Hier sind auch die Fragen bezüglich der Nahrungsaufnahme durch einen geregelten Tagesablauf objektiver zu erfassen. Zudem hätten die Patienten in Pflegeheimen ein vertrautes Verhältnis zum Pflegepersonal und müssten bei der Beantwortung der Fragen keine Angst vor Stigmatisierung haben.

Die Bedeutung der Erfassung der Mangelernährung zeigt sich unter anderem im Wundheilungsverlauf und den Komplikationsraten. Dabei fehlt diesen Patienten wichtige Energie um den Wundheilungsprozess voranzutreiben (54, 56). So zeigte sich in dieser Studie bei Patienten mit einem Risiko für Mangelernährung häufiger nicht-regelrechte Heilungsverläufe, gestörte Knochenbruchheilungen und durchgeführte Revisionseingriffe.

Da Mangelernährung ein Faktor ist, der sich beeinflussen lässt und mit Hilfe schnell durchführbarer Screeningmethoden erfasst werden kann, sollte eine Einführung des Screenings in den klinischen Alltag erfolgen. Nach einer Einarbeitung kann das Screening auch vom Pflegepersonal durchgeführt werden. Zudem sollte bei erkannter Mangelernährung eine orale Nahrungsergänzung in Betracht gezogen werden. Eine Wirkung bezüglich unerwünschter Effekte konnte, wenn auch nur gering, bereits in klinischen Studien festgestellt werden (69, 70).

Nach einer Fraktur oder Operation müssen im Körper Prozesse ablaufen, die Einfluss auf die Wundheilung, Immunabwehr und Zellproliferation nehmen.

Solche Prozesse werden unter anderem von regulatorischen Proteinen wie den Zytokinen erfüllt und sind daher für unseren Körper unverzichtbar (21). Beim Vergleich der Regulation der Zytokine von gesunden Menschen, Patienten mit regelrechter Heilung und Patienten mit nicht-regelrechter Heilung fielen einige Unterschiede auf. So waren entgegen den Erwartungen einige pro-inflammatorische Zytokine wie G-CSF und GM-CSF bei Patienten mit nicht-regelrechter Heilung im Vergleich zu Patienten mit regelrechter Heilung stark herunterreguliert. Dies spricht für eine inadäquate Reaktion des Körpers auf das Trauma und begründet in gewisser Weise den schlechten Heilungsprozess. Welche Faktoren genau zu diesem Zeitpunkt auf die Regulation der Zytokine Einfluss genommen haben ist nur schwer festzustellen. Der Grund liegt in diversen Beeinflussungsfaktoren. Neben dem Ausmaß des verletzten Gewebes spielt hier auch eine verstärkte bakterielle Kolonisation der Wunde oder die Interaktion untereinander eine wichtige Rolle (22, 84). Fakt ist aber auch, dass ein gewisser Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine notwendig ist um das Risiko einer Infektion, Sepsis oder SIRS zu verringern (86, 87).

In bereits veröffentlichten Studien wurden Zytokine wie Interferon- γ zur Prophylaxe von immunschwachen Patienten injiziert um das klinische Outcome zu verbessern. Allerdings zeigten sich die Erfolge nur *in vitro* und nicht *in vivo* (93, 94). Nichtsdestotrotz sollte weiter daran gearbeitet werden, denn die Funktionen der Zytokine spielen in der Wundheilung eine gewichtige Rolle.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Erfassung des Ernährungsstatus und der Veränderung des Zytokinprofils unfallchirurgischer Patienten einer traumatologischen Station. Dazu wurden insgesamt 110 Patienten in die Studie eingeschlossen und drei Mal befragt. Die erste Befragung fand während des stationären Aufenthaltes statt. Die Zweit- und Drittbefragung wurde 2 beziehungsweise 6 Monate nach der Erstbefragung telefonisch durchgeführt. Hierbei wurde neben dem Ernährungsstatus auch der Lebensstil, die Lebensqualität, der Gesundheitszustand und die körperliche Aktivität vor der stationären Aufnahme erfasst. Bei der Überprüfung des Ernährungszustands des Patienten kamen unter anderem der BMI, NRS und der MNA zum Einsatz. Der NRS und MNA gelten als etablierte Methoden zur Erfassung der Mangelernährung. Darüber hinaus wurde während des stationären Aufenthaltes bei den Patienten Blut entnommen, welches für die Auswertung des Zytokin-Arrays verwendet wurde. Anschließend wurde das Zytokinprofil der Patienten mit dem Zytokinprofil einer gesunden Population verglichen.

Der durchschnittliche BMI betrug $26,2 \text{ kg/m}^2$ und entsprach damit in etwa dem deutschen Mittelwert. Hierbei machten die Normalgewichtigen und die Präadipösen mit zusammen 77,4 % den größten Anteil aus. Die Prävalenz der Mangelernährung lag in dieser Studie je nach Screeningmethode zwischen 17,3 und 32,0 %. Des Weiteren zeigten Patienten, die älter als 60 Jahre alt waren, signifikant häufiger ein Risiko für Mangelernährung als jüngere Patienten.

Da der Zustand der Mangelernährung auch Einfluss auf den postoperativen Verlauf nimmt, wurde auch der Zusammenhang der Mangelernährung auf das klinische Outcome untersucht. So hatten 22,1 % der Patienten mit einem normalen Ernährungszustand und 35,0 % der Patienten mit mindestens einem Risiko für Mangelernährung (nach MNA), einen nicht-regelrechten Heilungsverlauf.

Außerdem unterlagen mangelernährte Patienten häufiger chirurgischen Reoperationen, was ebenfalls ein Indiz für einen nicht-regelrechten

Heilungsverlauf ist, da es sich bei dieser Operationsform häufig um eine Korrekturoperation handelt.

Allerdings spielen bei der Wundheilung noch weitere im Körper ablaufende Prozesse wie die Zytokinregulation eine wichtige Rolle.

Bei der Untersuchung des Zytokinprofils von Patienten mit regelrechter und nicht-regelrechter Heilung zeigten einzelne Zytokine Unterschiede hinsichtlich ihrer Regulation im Körper. So waren die Werte von G-CSF, GM-CSF und GRO bei Patienten mit nicht-regelrechter Heilung niedriger als bei Patienten mit regelrechter Heilung. Darüber hinaus zeigten die Zytokine FGF-6 und Interferon- γ bei Patienten mit nicht-regelrechtem Heilungsprozess höhere Werte als bei Patienten mit einem regelrechten Heilungsprozess.

Zusammenfassend lässt sich ausführen, dass die Mangelernährung abhängig von der Screeningmethode mit einer Prävalenz von 17,3 % (nach NRS) bis 32,0 % (nach MNA) bei einem großen Teil der Patienten vorlag. Durch den Einfluss auf das klinische Outcome könnte bei der Mangelernährung die Therapieplanung für den Kliniker von Bedeutung sein. Deshalb sollte auf Grund der schnellen und einfachen Durchführbarkeit des NRS, dessen Einführung in den klinischen Alltag chirurgischer Stationen diskutiert werden. Für geriatrische Stationen oder Bewohner von Pflegeheimen sollte der MNA verwendet werden, da dieser speziell für ältere Menschen konzipiert wurde und für diesen Patientenkreis auch sensitiver ist als der NRS.

6. Literaturverzeichnis

1. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56: 786-794.
2. Loser C. [Malnutrition in the hospital--prevalence, clinical consequences, economic relevance]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2001; 126: 729-734.
3. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer PE, Bischoff SC, Weimann A, Lochs H. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 97-111.
4. Bauer JM, Wirth R, Volkert D, Werner H, Sieber CC, für die Teilnehmer des B-S. Malnutrition, Sarkopenie und Kachexie im Alter - Von der Pathophysiologie zur Therapie. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008; 133: 305-310.
5. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003; 22: 415-421.
6. AS Detsky M, JP Baker, N Johnston, S Whittaker, RA Mendelson, KN Jeejeebhoy. What is subjective global assessment of nutritional status? *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1987.
7. D. Volkert CCS. Mangelernährung in der Geriatrie. 2011.
8. Shenkin A. Serum prealbumin: Is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition? *Clinical chemistry* 2006; 52: 2177-2179.
9. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004; 28 Suppl 3: S2-9.
10. Drey M, Kaiser MJ. Mangelernährung im Alter. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2011; 136: 176-178.
11. Menebröcker C. Mehr als Nährstoffversorgung: Ernährung bei Demenz. *Ernährung & Medizin* 2011; 26: 28-31.
12. Martina Jeske OG, Iris Strauhal, Raffaella Matteucci Gothe, J. Michael Hackl. Prävalenz der Mangelernährung bei alten Menschen. *Journal für Ernährungsmedizin* 2006.
13. R Imoberdorf PB. Mangelernährung. *Therapeutische Umschau* 2014.
14. Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, Lesourd B, Jeandel C, Ferry M, Rolland Y, Paillaud E. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2016.
15. Pressoir M, Desne S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, Chelle F, Maget B, Antoun S, Bachmann P. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French

- Comprehensive Cancer Centres. *British journal of cancer* 2010; 102: 966-971.
16. Shpata V, Ohri I, Nurka T, Prendushi X. The prevalence and consequences of malnutrition risk in elderly Albanian intensive care unit patients. *Clinical interventions in aging* 2015; 10: 481-486.
 17. Calvani R, Martone AM, Marzetti E, Onder G, Saveria G, Lorenzi M, Serafini E, Bernabei R, Landi F. Pre-hospital dietary intake correlates with muscle mass at the time of fracture in older hip-fractured patients. *Frontiers in aging neuroscience* 2014; 6: 269.
 18. Govindarajan P, Schlewitz G, Schliepke N, Weisweiler D, Alt V, Thormann U, Lips KS, Wenisch S, Langheinrich AC, Zahner D, Hemdan NY, Bocker W, Schnettler R, Heiss C. Implications of combined ovariectomy/multi-deficiency diet on rat bone with age-related variation in bone parameters and bone loss at multiple skeletal sites by DEXA. *Medical science monitor basic research* 2013; 19: 76-86.
 19. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury* 2016; 47, Supplement 2: S11-S20.
 20. Makridis KG, Karachalios T, Kontogeorgakos VA, Badras LS, Malizos KN. The effect of osteoporotic treatment on the functional outcome, re-fracture rate, quality of life and mortality in patients with hip fractures: a prospective functional and clinical outcome study on 520 patients. *Injury* 2015; 46: 378-383.
 21. Loppnow H. Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Der Internist* 2001; 42: 13-27.
 22. Dey R, Ji K, Liu Z, Chen L. A Cytokine-Cytokine Interaction in the Assembly of Higher-Order Structure and Activation of the Interleukine-3:Receptor Complex. *PLOS ONE* 2009; 4: e5188.
 23. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. Akutes Koronarsyndrom und Entzündung. *Herz* 2004; 29: 769-776.
 24. Sommer C. Zytokine bei neuropathischen Schmerzen. *Der Anaesthesist* 2001; 50: 416-426.
 25. Möhlig M, Pfeiffer AFH. Zytokine, metabolisches Syndrom und Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: 21-24.
 26. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 83: 461s-465s.
 27. Kristina Linder, * Peter Arner,† Amilcar Flores-Morales,* Petra Tollet-Egnell,* and Gunnar Norstedt*. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *Journal of Lipid Research* 2004.
 28. Weigert C, Brodbeck K, Staiger H, Kausch C, Machicao F, Haring HU, Schleicher ED. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappaB. *The Journal of biological chemistry* 2004; 279: 23942-23952.

29. Kobbe P, Lichte P, Wellmann M, Hildebrand F, Nast-Kolb D, Waydhas C, Oberbeck R. Bedeutung der Hypothermie in der Traumatologie. *Der Unfallchirurg* 2009; 112: 1055-1061.
30. Ziemann C, Schuld J, Müller SG, Knopp W, Massmann A, Stange B, Bücken A, Pohlemann T, Glanemann M, Shayesteh-Kheslat R. Traumatische Gefäßverletzungen. *Gefäßchirurgie* 2015; 20: 358-364.
31. Tübingen BU. Strukturierter Qualitätsbericht. 2011. Available from: https://www.bgu-tuebingen.de/fileadmin/Dateien/bg_klinik_tuebingen/PDFs/1_Die_BG_Klinik_Tuebingen/QM/Qualitaetsbericht_2010.pdf.
32. Bargon J, Müller U. Malnutrition bei COPD. *Pneumologie* 2001; 55: 475-480.
33. Ihle C, Freude T, Bahrs C, Zehendner E, Braunsberger J, Biesalski HK, Lambert C, Stockle U, Wintermeyer E, Grunwald J, Grunwald L, Ochs G, Flesch I, Nussler A. Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients: A prospective evaluation of 1055 patients. *Injury* 2017.
34. SpringerWienNewYork, editor. Die akute Entzündung: Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität. SpringerWienNewYork; 2005.
35. Esther Pogatzki-Zahn HKVA, Peter Zahn, editor. Postoperative Schmerztherapie: Pathophysiologie, Pharmakologie und Therapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2008.
36. WHO. Body mass index - BMI. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
37. Hagmann Sarah SA, Messner Patrick Packungsjahr. Available from: <http://flexikon.doccheck.com/de/Packungsjahr>.
38. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short - Form McGill Pain Questionnaire (SF - MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form - 36 Bodily Pain Scale (SF - 36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research* 2011; 63: S240-S252.
39. J Kondrup SPA, M Elia, . ESPEN Guidelines for Nutrition 2002. 2003.
40. Valentini TSL. Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus Nutritional Risk Screening (NRS 2002). 2005. Available from: http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/klinik_fuer_gastroenterologie_hepatologie_und_infektiologie_id6/Darmzentrum/Formulare_deutsch/ernaehrungnrs_schuetz_2002_sept_2006.pdf.
41. M. Bullinger IK. SF-36 Y Fragebogen zum Gesundheitszustand. Available from: <https://www.unifr.ch/ztd/HTS/inftest/WEB-Informationssystem/de/4dek01/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm>.
42. Corporation R. 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions. Available from: http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html.

43. Zask. Interpretation des Korrelationskoeffizienten. 2018 [cited 2018 03.09.2018]. Available from: <https://www.2ask.de/Interpretation-des-Korrelationskoeffizienten--720d.html>.
44. Bundesamt S. Mikrozenus-Fragen zur Gesundheit. 2013. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
45. Böhm K. Gesundheit und soziale Sicherung. 2016. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Datenreport/Downloads/Datenreport2016Kap10.pdf?__blob=publicationFile.
46. Ihle C, Bahrs C, Freude T, Bickel M, Spielhauer I, Wintermeyer E, Stollhof L, Grünwald L, Ziegler P, Pscherer S, Stöckle U, Nussler A. Die Erfassung des Ernährungsstatus alterstraumatologischer Patienten – ein Vergleich zweier etablierter Screeningmethoden. *Z Orthop Unfall*.
47. Bozzetti F. Peri-operative nutritional management. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2011; 70: 305-310.
48. Murphy MC, Brooks CN, New SA, Lumbers ML. The use of the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool in elderly orthopaedic patients. *European journal of clinical nutrition* 2000; 54: 555-562.
49. Koren-Hakim T, Weiss A, Hershkovitz A, Otzrateni I, Anbar R, Gross Nevo RF, Schlesinger A, Frishman S, Salai M, Beloosesky Y. Comparing the adequacy of the MNA-SF, NRS-2002 and MUST nutritional tools in assessing malnutrition in hip fracture operated elderly patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2016; 35: 1053-1058.
50. NutritionInstitute N. Mini Nutritional Assessment. 2006. Available from: http://www.mna-elderly.com/forms/mna_german.pdf.
51. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for Malnutrition in Older People. *Clinics in geriatric medicine* 2015; 31: 429-437.
52. Agarwal E, Miller M, Yaxley A, Isenring E. Malnutrition in the elderly: a narrative review. *Maturitas* 2013; 76: 296-302.
53. Symeonidis PD, Clark D. Assessment of malnutrition in hip fracture patients: effects on surgical delay, hospital stay and mortality. *Acta orthopaedica Belgica* 2006; 72: 420-427.
54. Emery PW. Metabolic changes in malnutrition. *Eye (London, England)* 2005; 19: 1029-1034.
55. Truntzer J, Vopat B, Feldstein M, Matityahu A. Smoking cessation and bone healing: optimal cessation timing. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie* 2015; 25: 211-215.
56. Fu MC, D'Ambrosia C, McLawhorn AS, Schairer WW, Padgett DE, Cross MB. Malnutrition Increases With Obesity and Is a Stronger Independent Risk Factor for Postoperative Complications: A Propensity-Adjusted Analysis of Total Hip Arthroplasty Patients. *The Journal of arthroplasty* 2016; 31: 2415-2421.
57. Al-Hadithy N, Sewell MD, Bhavikatti M, Gikas PD. The effect of smoking on fracture healing and on various orthopaedic procedures. *Acta orthopaedica Belgica* 2012; 78: 285-290.

58. Smith T, Pelpola K, Ball M, Ong A, Myint PK. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing* 2014; 43: 464-471.
59. Nelson JA, Chung CU, Fischer JP, Kanchwala SK, Serletti JM, Wu LC. Wound healing complications after autologous breast reconstruction: a model to predict risk. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2015; 68: 531-539.
60. Lee JH, Hutzler LH, Shulman BS, Karia RJ, Egol KA. Does Risk for Malnutrition in Patients Presenting With Fractures Predict Lower Quality Measures? *Journal of orthopaedic trauma* 2015; 29: 373-378.
61. Adams SD, Cotton BA, McGuire MF, Dipasupil E, Podbielski JM, Zaharia A, Ware DN, Gill BS, Albarado R, Kozar RA, Duke JR, Adams PR, Dyer CB, Holcomb JB. Unique pattern of complications in elderly trauma patients at a Level I trauma center. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72: 112-118.
62. Wild T, Rahbarnia A, Kellner M, Sobotka L, Eberlein T. Basics in nutrition and wound healing. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2010; 26: 862-866.
63. Ammann P, Zacchetti G, Gasser JA, Lavet C, Rizzoli R. Protein malnutrition attenuates bone anabolic response to PTH in female rats. *Endocrinology* 2015; 156: 419-428.
64. Barvencik F. [Medication and bone metabolism: Clinical importance for fracture treatment]. *Unfallchirurg* 2015; 118: 1017-1024.
65. Bosley BN, Weiner DK, Rudy TE, Granieri E. Is chronic nonmalignant pain associated with decreased appetite in older adults? Preliminary evidence. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 247-251.
66. Bell J, Bauer J, Capra S, Pulle CR. Barriers to nutritional intake in patients with acute hip fracture: time to treat malnutrition as a disease and food as a medicine? *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2013; 91: 489-495.
67. Bell JJ, Bauer JD, Capra S, Pulle RC. Quick and easy is not without cost: implications of poorly performing nutrition screening tools in hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 237-243.
68. Bell JJ, Pulle RC, Crouch AM, Kuys SS, Ferrier RL, Whitehouse SL. Impact of malnutrition on 12-month mortality following acute hip fracture. *ANZ journal of surgery* 2016; 86: 157-161.
69. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006: Cd001880.
70. Avenell A, Handoll HH. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005: Cd001880.
71. Yitzhak Stabinsky RG, editor. Cytokine Index Fourth Edition. Prepro Tech, Inc.; 2014.
72. Kato M, Suzuki H, Murakami M, Akama M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-

- stimulating factor during and after major abdominal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 1997; 9: 293-298.
73. Kim HK, De La Luz Sierra M, Williams CK, Gulino AV, Tosato G. G-CSF down-regulation of CXCR4 expression identified as a mechanism for mobilization of myeloid cells. *Blood* 2006; 108: 812-820.
 74. Craig L, Semerad MJC, Fulu Liu, Brenton Short, Paul J. Simmons, Ingrid Winkler, Jean-Pierre Levesque, Jean Chappel, F. Patrick Ross and Daniel C. Link. G-CSF potently inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. *The Blood Journal* 2005.
 75. Nakazaki H. Preoperative and postoperative cytokines in patients with cancer. *Cancer* 1992; 70: 709-713.
 76. Weisbart RH, Kacena A, Schuh A, Golde DW. GM-CSF induces human neutrophil IgA-mediated phagocytosis by an IgA Fc receptor activation mechanism. *Nature* 1988; 332: 647-648.
 77. Malik IA, Zahid M, Haq S, Syed S, Moid I, Waheed I. Effect of subcutaneous injection of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) on healing of chronic refractory wounds. *European Journal of Surgery* 1998; 164: 737-744.
 78. Lin CH, Wang PW, Pan TL, Bazylak G, Liu EK, Wei FC. Proteomic profiling of oxidative stress in human victims of traffic-related injuries after lower limb revascularization and indication for secondary amputation. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2010; 51: 784-794.
 79. McTigue DM, Tani M, Krivacic K, Chernosky A, Kelner GS, Maciejewski D, Maki R, Ransohoff RM, Stokes BT. Selective chemokine mRNA accumulation in the rat spinal cord after contusion injury. *Journal of neuroscience research* 1998; 53: 368-376.
 80. Hu Y, Liang D, Li X, Liu HH, Zhang X, Zheng M, Dill D, Shi X, Qiao Y, Yeomans D, Carvalho B, Angst MS, Clark JD, Peltz G. The role of interleukin-1 in wound biology. Part II: In vivo and human translational studies. *Anesthesia and analgesia* 2010; 111: 1534-1542.
 81. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Letters* 1992; 307: 97-101.
 82. 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. *The Journal of Experimental Medicine* 1991; 174: 1209-1220.
 83. Simpson RJ, Hammacher A, Smith DK, Matthews JM, Ward LD. Interleukin-6: Structure-function relationships. *Protein Science* 1997; 6: 929-955.
 84. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in Surgery, Trauma, and Critical Care Part II: Clinical Implications. *Journal of Intensive Care Medicine* 2011; 26: 73-87.
 85. Reikeras O, Borgen P, Reseland JE, Lyngstadaas SP. Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma. *BMC Research Notes* 2014; 7: 128.
 86. Lyons A, Kelly JL, Rodrick ML, Mannick JA, Lederer JA. Major injury induces increased production of interleukin-10 by cells of the immune system with

- a negative impact on resistance to infection. *Annals of Surgery* 1997; 226: 450-460.
87. Volpin G, Cohen M, Assaf M, Meir T, Katz R, Pollack S. Cytokine Levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGF β) as Potential Biomarkers of Systemic Inflammatory Response in Trauma Patients. *International Orthopaedics* 2014; 38: 1303-1309.
 88. Franke A, Lante W, Kollig E, Markewitz A. A comparison of monocyte counts and ex vivo and in vitro monocyte cytokine production after major surgical trauma. *The Journal of surgical research* 2009; 154: 91-98.
 89. Han YP, Tuan TL, Wu H, Hughes M, Garner WL. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP. *Journal of Cell Science* 2001; 114: 131-139.
 90. Li P, Honda Y, Arima Y, Yasui K, Inami K, Nishiura A, Hashimoto Y, Matsumoto N. Interferon-gamma enhances the efficacy of autogenous bone grafts by inhibiting postoperative bone resorption in rat calvarial defects. *Journal of prosthodontic research* 2016; 60: 167-176.
 91. de Bruin AM, Voermans C, Nolte MA. Impact of interferon- γ on hematopoiesis. *Blood* 2014; 124: 2479-2486.
 92. Razaghi A, Owens L, Heimann K. Review of the recombinant human interferon gamma as an immunotherapeutic: Impacts of production platforms and glycosylation. *Journal of Biotechnology* 2016; 240: 48-60.
 93. Murray HW. Current and future clinical applications of interferon-gamma in host antimicrobial defense. *Intensive care medicine* 1996; 22 Suppl 4: S456-461.
 94. Schinkel C. The role of IFN-gamma in surgical patients. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 2003; 23: 341-349.
 95. Floss T, Arnold HH, Braun T. A role for FGF-6 in skeletal muscle regeneration. *Genes & development* 1997; 11: 2040-2051.
 96. Bosetti M, Leigheb M, Brooks RA, Boccafoschi F, Cannas MF. Regulation of osteoblast and osteoclast functions by FGF-6. *Journal of Cellular Physiology* 2010; 225: 466-471.
 97. Yu X, Zuo Q, Chao W, Jiang R. The Changes of Muscle FGF-6 Expression at Different Time Points after Exercise-induced Muscle Damage. *The West Indian medical journal* 2013; 62: 793-798.
 98. Dr. Scharf DB. Laborparameter. Available from: <http://www.dr-scharf.com/infothek/17-laborparameter>.
 99. T. Schutz LVMP. Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus Nutritional Risk Screening. [cited 2018 14.06.2018]. Available from: https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Screening/Nutritional_Risk_Screening.pdf.
 100. Vellas B VH, Abellan G, et al. Mini Nutritional Assessment. 2006 [cited 2018 14.06.2018]. Available from: https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Screening/MNA-LF_Deutsch-240513.pdf.

7. Anhang

NRS: Nutritional Risk Screening 2002 (99)

Screening auf Mangelernährung im Krankenhaus
Nutritional Risk Screening (NRS 2002)
 nach Kondrup J et al., Clinical Nutrition 2003; 22: 415-421
 Empfohlen von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)

Vorscreening:

- Ist der Body Mass Index < 20,5 kg/m² ? ja nein
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren? ja nein
- War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert? ja nein
- Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie) ja nein

⇒ Wird eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren
 ⇒ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.
 ⇒ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um dem assoziierte Risiko vorzubeugen.

Hauptscreening:

Störung des Ernährungszustands	Punkte
Keine	0
Mild Gewichtsverlust > 5%/ 3 Mo. oder Nahrungszufuhr < 50-75% des Bedarfes in der vergangenen Woche	1
Mäßig Gewichtsverlust > 5%/ 2 Mo. oder BMI 18,5-20,5 kg/m ² und reduzierter Allgemeinzustand (AZ) oder Nahrungszufuhr 25-50% des Bedarfes in der vergangenen Woche	2
Schwer Gewichtsverlust > 5% / 1 Mo. (>15% / 3 Mo.) oder BMI <18,5 kg/m ² und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr 0-25% des Bedarfes in der vergangenen Woche	3

Krankheitsschwere	Punkte
Keine	0
Mild z.B. Schenkelhalsfraktur, chronische Erkrankungen besonders mit Komplikationen: Leberzirrhose, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	1
Mäßig z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	2
Schwer z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II >10)	3

+

+ 1 Punkt, wenn Alter ≥ 70 Jahre

≥ 3 Punkte Ernährungsrisko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplanes
 < 3 Punkte wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden

Übersetzt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz, Dr. Luzia Valentini und Prof. Dr. Mathias Plauth. Kontakt: tatjana.schuetz@medizin.uni-leipzig.de, Tel. 0341-9715957

T. Schütz, L. Valentini, M. Plauth. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. Aktual Ernähr Med 2005; 30: 99-103.

MNA: Mini Nutritional Assessment (100)



Mini Nutritional Assessment
MNA® - Long Form (MNA® -LF)

Name:		Vorname:		
Geschlecht:	Alter (Jahre):	Gewicht (kg):	Größe (m):	Datum:

Füllen Sie den Bogen aus, indem Sie die zutreffenden Zahlen in die Kästchen eintragen. Addieren Sie die Zahlen des Screenings. Ist der Wert ≤ 11 , fahren Sie mit dem Assessment fort, um den Mangelernährungs-Index zu erhalten.

Screening		J Wie viele Hauptmahlzeiten isst der Patient pro Tag?	
A Hat der Patient während der letzten 3 Monate wegen Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken weniger gegessen? 0 = starke Abnahme der Nahrungsaufnahme 1 = leichte Abnahme der Nahrungsaufnahme 2 = keine Abnahme der Nahrungsaufnahme	<input type="checkbox"/>	0 = 1 Mahlzeit 1 = 2 Mahlzeiten 2 = 3 Mahlzeiten	<input type="checkbox"/>
B Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten 0 = Gewichtsverlust > 3 kg 1 = nicht bekannt 2 = Gewichtsverlust zwischen 1 und 3 kg 3 = kein Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	K Eiweißzufuhr: Isst der Patient	
C Mobilität 0 = bettlägerig oder in einem Stuhl mobilisiert 1 = in der Lage, sich in der Wohnung zu bewegen 2 = verlässt die Wohnung	<input type="checkbox"/>	• mindestens einmal pro Tag Milchprodukte (Milch, Käse, Joghurt)?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
D Akute Krankheit oder psychischer Stress während der letzten 3 Monate? 0 = ja 2 = nein	<input type="checkbox"/>	• mindestens zweimal pro Woche Hülsenfrüchte oder Eier?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
E Neuropsychologische Probleme 0 = schwere Demenz oder Depression 1 = leichte Demenz 2 = keine psychologischen Probleme	<input type="checkbox"/>	• täglich Fleisch, Fisch oder Geflügel?	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
F Body Mass Index (BMI): Körpergewicht (kg) / Körpergröße ² (m ²) 0 = BMI < 19 1 = 19 \leq BMI < 21 2 = 21 \leq BMI < 23 3 = BMI \geq 23	<input type="checkbox"/>	0,0 = wenn 0 oder 1 mal «ja» 0,5 = wenn 2 mal «ja» 1,0 = wenn 3 mal «ja»	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ergebnis des Screenings (max. 14 Punkte)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	L Isst der Patient mindestens zweimal pro Tag Obst oder Gemüse?	
12-14 Punkte: Normaler Ernährungszustand		0 = nein 1 = ja	<input type="checkbox"/>
8-11 Punkte: Risiko für Mangelernährung		M Wie viel trinkt der Patient pro Tag? (Wasser, Saft, Kaffee, Tee, Milch ...)	
0-7 Punkte: Mangelernährung		0,0 = weniger als 3 Gläser / Tassen 0,5 = 3 bis 5 Gläser / Tassen 1,0 = mehr als 5 Gläser / Tassen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Für ein tiefergehendes Assessment fahren Sie bitte mit den Fragen G-R fort		N Essensaufnahme mit / ohne Hilfe	
		0 = braucht Hilfe beim Essen 1 = isst ohne Hilfe, aber mit Schwierigkeiten 2 = isst ohne Hilfe, keine Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/>
		O Wie schätzt der Patient seinen Ernährungszustand ein?	
		0 = mangelernährt 1 = ist sich unsicher 2 = gut ernährt	<input type="checkbox"/>
		P Im Vergleich mit gleichaltrigen Personen schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand folgendermaßen ein:	
		0,0 = schlechter 0,5 = weiß es nicht 1,0 = gleich gut 2,0 = besser	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Q Oberarmumfang (OAU in cm)	
		0,0 = OAU < 21 0,5 = 21 \leq OAU \leq 22 1,0 = OAU > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		R Wadenumfang (WU in cm)	
		0 = WU < 31 1 = WU \geq 31	<input type="checkbox"/>
		Assessment (max. 16 Punkte)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Screening	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Gesamtauswertung (max. 30 Punkte)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Assessment		Auswertung des Mangelernährungs-Index	
G Lebt der Patient eigenständig zu Hause? 1 = ja 0 = nein	<input type="checkbox"/>	24-30 Punkte <input type="checkbox"/>	Normaler Ernährungszustand
H Nimmt der Patient mehr als 3 verschreibungspflichtige Medikamente pro Tag? 0 = ja 1 = nein	<input type="checkbox"/>	17-23,5 Punkte <input type="checkbox"/>	Risiko für Mangelernährung
I Hat der Patient Druck- oder Hautgeschwüre? 0 = ja 1 = nein	<input type="checkbox"/>	Weniger als 17 Punkte <input type="checkbox"/>	Mangelernährung

Ref. Vellas B, Vilars H, Abellan G, et al. Overview of MNA[®] - its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geront 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA[®]): Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-467.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Mehr Informationen unter: www.mna-elderly.com

SF-36: Short Form 36

4. SF-36 FRAGEBOGEN

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
	1	2	3	4	5
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	Derzeit viel besser	Derzeit etwas besser	Etwa wie vor einem Jahr	Derzeit etwas schlechter	Derzeit viel schlechter
	1	2	3	4	5
Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt		
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?					
3a. anstrengende Tätigkeiten z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3		
3b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3		
3c. Einkaufstaschen heben oder tragen	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt		
	1	2	3		
3d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3		
3e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3		
3f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3		
3g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3		
3h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3		
3i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3		
3j. sich baden oder anziehen	1	2	3		
Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten	Ja		Nein		

bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?						
4a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2				
4b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2				
4c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2				
4d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	1	2				
Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein				
5a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2				
5b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2				
5c. Ich konnte nicht so Isorgfältig wie üblich arbeiten	1	2				
6. Wie sehr haben ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangen 4 Wochen Ihre Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr	
	1	2	3	4	5	
7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangen 4 Wochen	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
	1	2	3	4	5	6
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	Überhaupt nicht	Ein Bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr	
	1	2	3	4	5	

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren sie in den letzten 4 Wochen						
9a. ...voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
9b. ...sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
9c. ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheuern konnte	1	2	3	4	5	6
9d. ...ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
9e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
9f. ...entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
9g. ...erschöpft?	1	2	3	4	5	6
9h. ...glücklich?	1	2	3	4	5	6
9i. ...müde?	1	2	3	4	5	6
10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche der Freunde, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie	
	1	2	3	4	5	
Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu	
11a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5	
11b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5	
11c. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5	
11d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5	

8. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, Siegfried Weller Institut für unfallmedizinische Forschung, unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Andreas Nüssler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. Andreas Nüssler, dem Leiter des Siegfried Weller Instituts für unfallmedizinische Forschung.

Die Befragungen und die Blutentnahmen der Patienten wurden von mir, Tim Schäfer, durchgeführt.

Die Aufbereitung und Auswertung des Blutes im Labor wurde von mir, Tim Schäfer, mit der Unterstützung von Frau Dr. Sabrina Ehnert durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich.

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

Die Arbeit ist Teil einer großen Studie mit weiteren Doktoranden, sodass es Ähnlichkeiten im Material- und Methodenteil und der deskriptiven Statistik geben kann. Der Schwerpunkt und die Fragestellung dieser Arbeit unterscheiden sich von den übrigen Promotionen.

Tübingen, den 07.08.2018

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Nüssler für die Bereitstellung des Themas sowie der intensiven und fordernden Betreuung danken. Seine uneingeschränkte Unterstützung hat das Fertigstellen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Dr. Christoph Ihle, der mich durch fachliche Gespräche und Ratschläge bis zum Erstellen der fertigen Arbeit stets unterstützte.

Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Sabrina Ehnert bedanken. Ihre Hilfestellung im Labor ermöglichte erst die Auswertung der Zytokine.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Gunnar Blumenstock für die Unterstützung und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung und Stärkung bedanken.